

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 738 726**

51 Int. Cl.:

C07C 59/72 (2006.01)

C07D 213/643 (2006.01)

C07D 213/70 (2006.01)

C07C 59/90 (2006.01)

C07C 62/34 (2006.01)

A61K 31/192 (2006.01)

A61P 9/10 (2006.01)

A61P 3/06 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

A61K 31/343 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **08.09.2015 PCT/US2015/048782**

87 Fecha y número de publicación internacional: **17.03.2016 WO16040223**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.09.2015 E 15790314 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.06.2019 EP 3191445**

54 Título: **Moduladores de GPR120 con ácido carboxílico que contiene ciclobutano**

30 Prioridad:

09.09.2014 US 201462047849 P

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

24.01.2020

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**SHI, YAN;
WANG, YING;
CHENG, PETER T.W. y
WU, SHUNG C.**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 738 726 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 con ácido carboxílico que contiene ciclobutano

5 Campo de la invención

La presente invención proporciona nuevos compuestos de ácido carboxílico que contienen ciclobutano y análogos de los mismos, que son moduladores del receptor GPR120 acoplado a proteína G, a composiciones que los contienen y a métodos para usarlos, por ejemplo, para el tratamiento 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 glucémico 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 2008/134693 desvela inhibidores de la enzima diacilglicerol-O-aciltransferasa de tipo 1 (DGAT-1).

La presente invención se refiere a nuevos compuestos de ácido carboxílico que contienen ciclobutano 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 carboxílico que contienen ciclobutano y análogos de los mismos, que son útiles como moduladores de GPR120, incluidos estereoisómeros, tautómeros o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

35

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

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

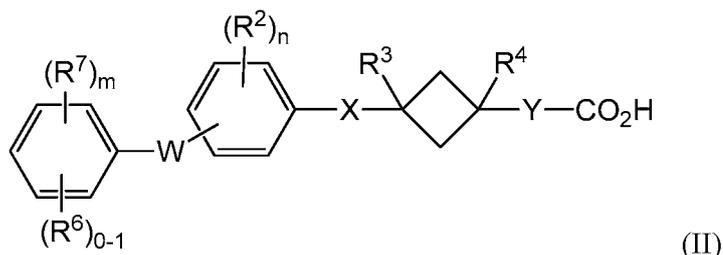
55 Los compuestos de la invención pueden usarse solos, en combinación con otros compuestos de la presente invención o en combinación con uno o más agentes.

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 incluye un compuesto de Fórmula (II):



o un estereoisómero, un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, dentro del alcance del primer aspecto, en donde

- 5 X se selecciona independientemente entre: un enlace, O, CH₂, -OCH₂- y -CH₂O-;
 Y se selecciona independientemente entre: un enlace, -(CH₂)₀₋₃O(CH₂)₁₋₂- y -(CH₂)₁₋₃-;
 W es O;
 R², en cada caso, se selecciona independientemente entre: halógeno, alquilo C₁₋₄ y alcoxi C₁₋₄;
 10 R³ y R⁴ son H;
 R⁶ se selecciona independientemente entre: alcoxi C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, Bn y -(O)₀₋₁-R⁸;
 R⁷, en cada caso, se selecciona independientemente entre: halógeno, alquilo C₁₋₄ y alcoxi C₁₋₄;
 R⁸ se selecciona independientemente entre: cicloalquilo C₃₋₆, fenilo, tetrahidropiraniolo, oxadiazolilo, tiazolilo, piridilo y piridazinilo; en donde cada resto está sustituido con 0-2 R^c;
 15 R^c, en cada caso, se selecciona independientemente entre: halógeno, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, alquiltio C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄ y COPh; y
 m y n, en cada caso, son independientemente 0 o 1.

En un segundo aspecto, la presente invención incluye un compuesto de Fórmula (II), o un estereoisómero, un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, dentro del alcance de cualquiera de los aspectos anteriores, en donde:

- 20 R⁶ se selecciona independientemente entre: Bn y -(O)₀₋₁-R⁸;
 R⁸ se selecciona independientemente entre: fenilo y piridilo; en donde cada resto está sustituido con 0-2 R^c; y
 25 R^c, en cada caso, se selecciona independientemente entre: halógeno, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄ y haloalcoxi C₁₋₄.

En un tercer aspecto, la presente invención proporciona un compuesto seleccionado entre los ejemplos ilustrados dentro del alcance del primer aspecto o un estereoisómero, un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto seleccionado de cualquier lista de subconjuntos de compuestos dentro del alcance de cualquiera de los anteriores aspectos.

35 En otro aspecto, X es un enlace.

En otro aspecto, X se selecciona independientemente entre: O, CH₂, -OCH₂- y -CH₂O-.

40 En otro aspecto, R¹ es independientemente fenilo sustituido con 0-4 R³ y 0-1 R⁴.

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.

45 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.

50 II. OTRAS REALIZACIONES DE LA INVENCION

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.

55 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 antihiper glucémicos, agentes antihiperinsulinémicos, agentes antirretinopáticos, agentes antineuropáticos, agentes antinefropáticos, agentes antiateroscleróticos, agentes antiisquémicos, agentes antihipertensores, agentes antiobesidad, agentes antidislipidémicos, agentes antihiperlipidémicos, agentes hipertrigliceridémicos, agentes antihipercolesterolémicos, agentes antipancaéuticos, 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 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, un inhibidor del transportador 2 de sodio-glucosa y un inhibidor de 11b-HSD-1.

En otra realización, la presente invención proporciona un método para el tratamiento de múltiples enfermedades o trastornos asociados con GPR120, que comprende administrar a un paciente que necesita dicho tratamiento 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.

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, funcionamiento cardíaco anómalo, 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.

En otra realización, la presente divulgación proporciona un método para el tratamiento de la diabetes, hiperglucemia, diabetes gestacional, obesidad, dislipidemia e hipertensión, que comprende administrar a un paciente que necesita dicho tratamiento 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.

En otra realización, la presente divulgación proporciona un método para el tratamiento de la diabetes, que comprende administrar a un paciente que necesita dicho tratamiento 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.

En otra realización, la presente divulgación proporciona un método para el tratamiento de la hiperglucemia, que comprende administrar a un paciente que necesita dicho tratamiento 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.

En otra realización, la presente divulgación proporciona un método para el tratamiento de la obesidad, que

comprende administrar a un paciente que necesita dicho tratamiento 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 En otra realización, la presente divulgación proporciona un método para el tratamiento de la dislipidemia, que comprende administrar a un paciente que necesita dicho tratamiento 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.

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

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

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

20 En otra realización, la presente divulgación proporciona un método para el tratamiento 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).

25 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.

30 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 el tratamiento de muchas enfermedades o trastornos asociados con GPR120.

35 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.

45 El agente antidiabético utilizado 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 PPAPy, 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 GPR40 (por ejemplo, TAK-875), análogos de amilina, tales como pramlintida y/o insulina.

55 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.

60 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.

La presente invención se puede llevar a cabo en otras formas específicas sin separarse del espíritu o atributos esenciales de la misma. 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. Adicionalmente, 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.

10 III. QUÍMICA

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. La expresión "estereoisómero o estereoisómeros" se refiere a un compuesto o compuestos que tienen idéntica constitución química, pero se diferencian con respecto a la disposición de los átomos o grupos en el espacio. A menos que se indique de otro modo, todas las formas quirales (enantioméricas y diastereoméricas) y racémicas están dentro del ámbito de la presente invención. El término "quiral" se refiere a moléculas que tienen la propiedad de no superposición del compañero de imagen especular, mientras que el término "aquiral" se refiere a moléculas que pueden superponerse sobre sus compañeros de imagen especular. Las expresiones "mezcla racémica" y "racemato" se refieren a una mezcla equimolar de dos especies enantioméricas, desprovista de actividad óptica.

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 los isómeros geométricos *cis* y *trans* (o E y Z) de los compuestos de la presente invención y pueden aislarse en forma de 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 alcance de la invención. Si así se desea, puede convertirse una forma de un compuesto en otra forma. Puede convertirse una base o un ácido libres 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 la 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, están incluidas dentro de la invención.

A menos que se indique de otro modo, se supone que cualquier heteroátomo con valencias no completas tiene átomos de hidrógeno suficientes para completar las valencias.

Como se usa en el presente documento, se pretende que el término "alquilo" o "alquilenio" 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 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 "alquilenio C₀", se pretende indicar un enlace directo.

"Alquenilo" o "alquenileno" pretende incluir cadenas de hidrocarburo tanto de configuración lineal como ramificada que 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 alquenileno), pretende 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.

El término "alcoxi" o "alquiloxi" se refiere a un grupo -O-alquilo. Por ejemplo, "alcoxi C₁ a C₆" o "alcoxi C₁₋₆" (o alquiloxi), pretende 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 indicado unidos 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.

"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", pretende incluir grupos haloalcoxi C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ y C₆. Los ejemplos de haloalcoxi incluyen, pero sin limitación, trifluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi y pentafluoroetoxi. De manera similar, "haloalquilitio" o "tiohaloalcoxi" representa un grupo haloalquilo como se ha definido anteriormente con el número indicado de átomos de carbono unido a través de un puente de azufre; por ejemplo trifluorometil-S- y pentafluoroetil-S-.

El término "cicloalquilo" se refiere a grupos alquilo ciclados, que incluyen sistemas de anillo mono, bi o policíclicos. Por ejemplo, "cicloalquilo 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 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.

Como se usa en el presente documento, "carbociclo", "carbociclilo" o "residuo carbocíclico" pretende indicar cualquier anillo estable monocíclico o bicíclico de 3, 4, 5, 6, 7 u 8 miembros o tricíclico de 7, 8, 9, 10, 11, 12 o 13 miembros, cualquiera de los cuales puede ser saturado, parcialmente insaturado, insaturado o es 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 con puentes también se incluyen en la definición de carbociclo (por ejemplo, [2.2.2]bicyclooctano). Los carbociclos preferidos, a menos que se especifique de otro modo, son ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo, indanilo y tetrahidronaftilo. Cuando se usa el término "carbociclo", pretende incluir "arilo". Se produce un anillo puenteado cuando uno o más, preferentemente de uno a tres, átomos de carbono enlazan dos átomos de carbono no adyacentes. Los puentes preferidos son uno a 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.

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 sustituye con un grupo fenilo.

Como se usa en el presente documento, el término "heterociclo", "heterociclilo" o "grupo heterocíclico" indica un anillo heretocíclico estable de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros monocíclico o bicíclico o de 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 o 14 miembros policíclico que está 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 anteriormente definidos está condensado con un anillo de benceno. Los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden oxidarse opcionalmente (es decir, N→O y S(O)_p, en donde p es 0, 1 o 2). El átomo de nitrógeno puede estar sustituido o sin sustituir (es decir, N o NR en donde 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.

5 Los ejemplos de heterociclos incluyen, pero sin limitación, acridinilo, azetidino, azocinilo, benzoimidazolilo, benzofuranilo, benzotiofuranilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, benzotetrazolilo, benzoisoxazolilo, benzoisotiazolilo, benzoimidazolilo, carbazolilo, 4aH-carbazolilo, carbolinilo, cromanilo, cromenilo, cinolinilo, decahidroquinolinilo, 2H,6H-1,5,2-ditiazinilo, dihidrofuro[2,3-*b*]tetrahidrofurano, furanilo, furazanilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, imidazolilo, 1*H*-indazolilo, imidazopiridinilo, indolenilo, indolinilo, indolizino, indolilo, 3H-indolilo, isatinoilo, isobenzofuranilo, isocromanilo, isoindazolilo, isoindolinilo, isoindolilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, isotiazolopiridinilo, isoxazolilo, isoxazolopiridinilo, metilendioxifenilo, 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-quinolizino, quinoxalinilo, quinuclidinilo, tetrazolilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, 6*H*-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.

25 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, 1*H*-indazolilo, benzofuranilo, benzotiofuranilo, benzotetrazolilo, benzotriazolilo, benzoisoxazolilo, benzoxazolilo, oxindolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzoisotiazolilo, isatinoilo, isoquinolinilo, octahidroisoquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, isoxazolopiridinilo, quinazolinilo, quinolinilo, isotiazolopiridinilo, tiazolopiridinilo, oxazolopiridinilo, imidazolopiridinilo y pirazolopiridinilo.

35 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.

40 Como se usa en el presente documento, la expresión "heterociclo bicíclico" o "grupo heterocíclico bicíclico" pretende indicar un sistema de anillos heterocíclico de 9 o 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).

45 El grupo heterocíclico bicíclico puede estar unido a su grupo colgante 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 de 1, estos heteroátomos no son adyacentes entre sí. Se prefiere que el número total de átomos de S y O en el heterociclo no sea mayor de 1.

50 Son ejemplos de un grupo heterocíclico bicíclico, pero sin limitación, quinolinilo, isoquinolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, indolilo, isoindolilo, indolinilo, 1*H*-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-quinoxalinilo y 1,2,3,4-tetrahidro-quinazolinilo.

60 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 donde R es H u otro sustituyente, si se define). Los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden estar 65 opcionalmente oxidados (es decir, N→O y S(O)_p, en donde p es 0, 1 o 2).

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.

5 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 donde 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 donde p es 0, 1 o 2).

10
15 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.

20 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.

25 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.

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

35 Como se usa en el presente documento, la expresión "grupo protector de amina" significa cualquier grupo conocido en la técnica de la síntesis orgánica para la protección de grupos amina que sea estable a un agente reductor de éster, una hidrazina disustituida, R₄-M e R₇-M, un nucleófilo, un agente reductor de hidrazina, un activador, una base fuerte, una base de amina impedida y un agente de ciclación. Tales grupos protectores de amina que encajan en estos criterios incluyen los enumerados en Wuts, P. G. M. et al., *Protecting Groups in Organic Synthesis*, 4^a Edición, Wiley (2007) y *The Peptides: Analysis, Synthesis, Biology*, Vol. 3, Academic Press, Nueva York (1981), cuya divulgación se incorpora al presente documento por referencia. 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 benciloxicarbonilo (Cbz) y benciloxicarbonilo sustituidos, 1-(p-bifenil)-1-metiletoxicarbonilo y 9-fluorenilmetiloxicarbonilo (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; (6) trialquilsilano, tal como trimetilsilano; (7) los tipo que contienen tiol, tales como feniltiocarbonilo y ditiasuccinoilo; 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.

40
45
50 Como se cita en el presente documento, el término "sustituido" significa que al menos un átomo de hidrógeno se reemplaza 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 del anillo (por ejemplo, C=C, C=N o N=N).

55 En los casos en donde hay átomos de nitrógeno (por ejemplo, aminas) en los compuestos de la presente invención, estos se pueden convertir en N-óxidos mediante tratamiento con un agente oxidante (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 incluyen tanto el nitrógeno mostrado como su derivado de N-óxido (N→O).

60 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 lo 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.

5 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.

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

10 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 toxicidad excesiva, irritación, respuesta alérgica y/u otro problema o complicación, acordes con una relación beneficio/riesgo razonable.

15 Los compuestos de la presente invención pueden formar sales que están también dentro del alcance de la presente invención. A menos que se indique de otro modo, se entiende que la referencia a un compuesto de la invención incluye la referencia a una o más de sales del mismo. Se prefieren las sales farmacéuticamente aceptables. Sin embargo, pueden ser útiles otras sales, *por ejemplo*, en etapas de aislamiento o purificación que pueden emplearse durante la preparación y, por lo tanto, están incluidas dentro del alcance de la invención.

20 Como se usa en el presente documento, las "sales farmacéuticamente aceptables" se refieren a derivados de los compuestos divulgados en donde el compuesto precursor se modifica fabricando 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, tales 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, fumarico, toluenosulfónico, metanosulfónico, etano disulfónico, oxálico e isetiónico y similares.

35 Pueden sintetizarse las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención a partir del compuesto parental que contiene un resto básico o ácido por métodos químicos convencionales. En general, tales 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 los 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), cuya divulgación se incorpora al presente documento por referencia.

40 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) es un profármaco dentro del alcance y el espíritu de la invención. En la técnica se conocen bien diversas formas de profármacos. Para ejemplos de tales derivados de profármaco, véase:

- a) Bundgaard, H., ed., Design of Prodrugs, Elsevier (1985) y Widder, K. et al., eds., Methods in Enzymology, 112:309-396, Academic Press (1985);
- 50 b) Bundgaard, H., Capítulo 5, "Design and Application of Prodrugs", "A Textbook of Drug Design and Development", pág. 113-191, Krosgaard-Larsen, P. et al., eds., 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
- 55 g) Rautio, J., ed., Prodrugs and Targeted Delivery (Methods and Principles in Medicinal Chemistry), Vol. 47, Wiley-VCH (2011).

60 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. Tales 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 la 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 los 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, pivaloiloximetilo o propioniloximetilo), alcocarboniloxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metoxicarboniloximetilo o etoxicarboniloximetilo, gliciloximetilo, fenilgliciloximetilo, (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)-metilo) y otros ésteres fisiológicamente

hidrolizables bien conocidos usados, por ejemplo, en las técnicas de las penicilinas y cefalosporinas. Tales ésteres pueden prepararse mediante técnicas convencionales conocidas en la técnica.

5 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, Zúrich, Suiza (2003); Wermuth, C. G., ed., The Practice of Medicinal Chemistry, Tercera Edición, Academic Press, San Diego, CA (2008).

10 La presente invención pretende incluir todos los isótopos de los átomos que aparecen en los presentes compuestos, los isótopos incluyen aquellos átomos que tienen el mismo número atómico pero diferentes números de masa. A modo de ejemplo general y sin limitación, los isótopos de hidrógeno, incluyen deuterio y tritio, los isótopos de carbono incluyen ^{13}C y ^{14}C . 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 apropiado en lugar del reactivo no marcado empleado de otro modo.

20 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 incorporan una o más moléculas de disolvente a la red cristalina del sólido cristalino. Las moléculas de disolvente en el solvato pueden estar presentes en una disposición regular y/o una disposición no ordenada. 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.

30 Como se usa en el presente documento, "polimorfo o polimorfos" se refiere a la forma o formas cristalinas que tienen la misma estructura/composición química pero distintas disposiciones espaciales de las moléculas y/o iones que forman los cristales. Pueden proporcionarse compuestos de la presente invención en forma de sólidos amorfos o sólidos cristalinos. Puede emplearse liofilización para proporcionar los compuestos de la presente invención en forma de un sólido.

35 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" o "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, "LCMS" 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 espectroscopia 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.

Me	metilo
Et	etilo
Pr	propilo
<i>i</i> -Pr	isopropilo
Bu	butilo
<i>i</i> -Bu	isobutilo
<i>t</i> -Bu	<i>terc</i> -butilo
Ph	fenilo
Bn	bencilo
Hex	hexanos
MeOH	metanol
EtOH	etanol
<i>i</i> -PrOH o IPA	isopropanol
AcOH u HOAc	ácido acético
Ag ₂ CO ₃	carbonato de plata
AgOAc	acetato de plata
AgOTf	triflato de plata
CDCl ₃	deutero-cloroformo

CHCl ₃	cloroformo
ADNc	ADN complementario
DMF	dimetil formamida
DMSO	dimetilsulfóxido
EDTA	ácido etilendiaminotetraacético
EtOAc	acetato de etilo
Et ₂ O	éter dietílico
AlCl ₃	cloruro de aluminio
Boc	<i>tert</i> -butiloxicarbonilo
CH ₂ Cl ₂	diclorometano
CH ₃ CN o ACN	acetonitrilo
Cs ₂ CO ₃	carbonato de cesio
HCl	ácido clorhídrico
K ₂ CO ₃	carbonato potásico
KCN	cianuro de potasio
mCPBA o m-CPBA	ácido <i>meta</i> -cloroperbenzoico
Pd/C	paladio sobre carbono
PhSO ₂ Cl	cloruro de bencenosulfonilo
<i>i</i> -Pr ₂ NEt	diisopropiletilamina
PS	poliestireno
SiO ₂	óxido de sílice/gel de sílice
SnCl ₂	cloruro de estaño (II)
TEA	triethylamina
TFA	ácido trifluoroacético
TFAA	anhídrido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano
TMSCHN ₂	trimetilsilildiazometano
KOAc	acetato potásico
MgSO ₄	sulfato de magnesio
MsCl	cloruro de metanosulfonilo
MsOH o MSA	ácido metilsulfónico
NaCl	cloruro sódico
NaH	hidruro sódico
NaHCO ₃	bicarbonato sódico
NaOH	hidróxido sódico
Na ₂ SO ₃	sulfito sódico
Na ₂ SO ₄	sulfato sódico
NH ₃	amoníaco
NH ₄ Cl	cloruro de amonio
NH ₄ OH	hidróxido de amonio

Los compuestos de la presente invención pueden prepararse de varias formas conocidas por un experto en la materia 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 materia. 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 materia 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 materia. Las restricciones a los sustituyentes que son compatibles con las condiciones de reacción serán fácilmente evidentes para un experto en la materia y entonces deben usarse métodos alternativos.

SÍNTESIS

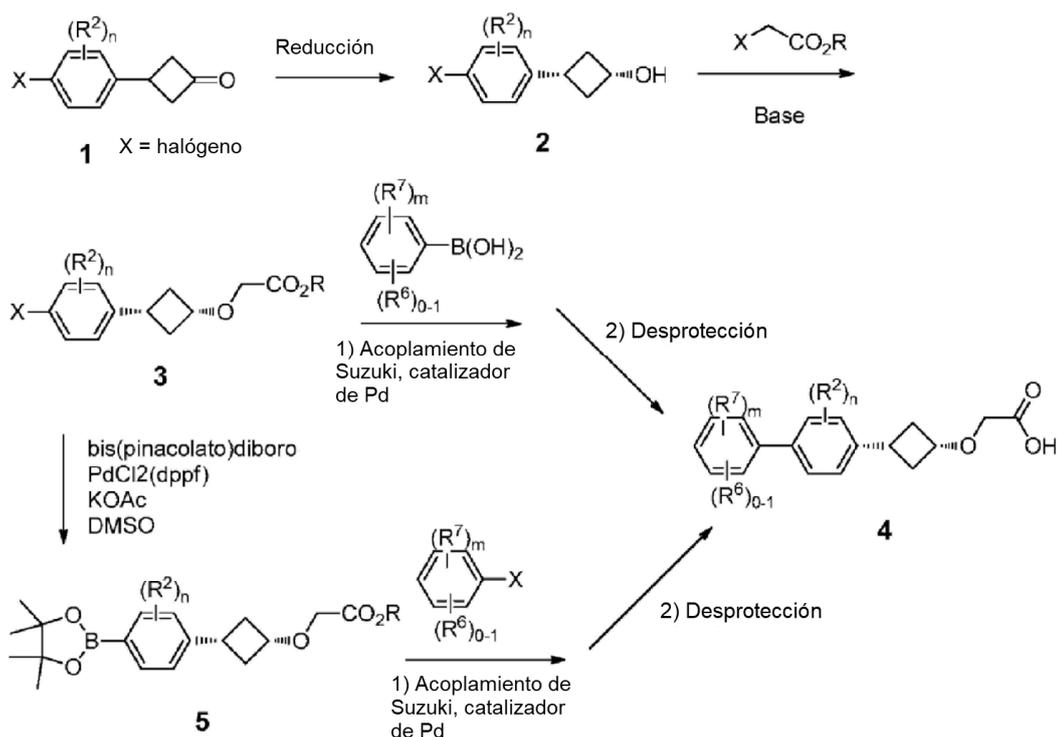
Pueden prepararse los compuestos de Fórmula (I) mediante los procesos a modo de ejemplo descritos en los siguientes esquemas y ejemplos funcionales, así como en procedimientos relevantes publicados en la literatura que son usados por un experto en la materia. Los reactivos y procedimientos a modo de 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*, Cuarta edición, Wiley (2007)). Se encuentran métodos generales de síntesis orgánica y transformación de grupos funcionales en: Trost, B. M. et al., eds., *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*, Sexta edición, Wiley & Sons, Nueva York, NY (2007); Katritzky, A. R. et al., eds., *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.

El Esquema 1 describe la síntesis de los ácidos *cis*-(3-aryl(ciclobutoxi)acético) 4. La reducción de 3-(4-haloaril)ciclobutanona (por ejemplo, con NaBH₄) da el *cis*-3-(4-haloaril)ciclobutanol 2 como el isómero principal. Después, el ciclobutanol 2 se alquiló en condiciones básicas con un éster de α -bromoacetato para proporcionar el éster del ácido 4-haloariloxiacético 3. El acoplamiento de Suzuki-Miyaura (por ejemplo, *Chem. Soc. Rev.*, 43:412 (2014)) del éster del ácido 4-haloariloxiacético 3 con un ácido arilborónico apropiadamente sustituido seguido de la desprotección éster proporciona los ácidos *cis*-(3-aryl(ciclobutoxi)acético) 4 deseados.

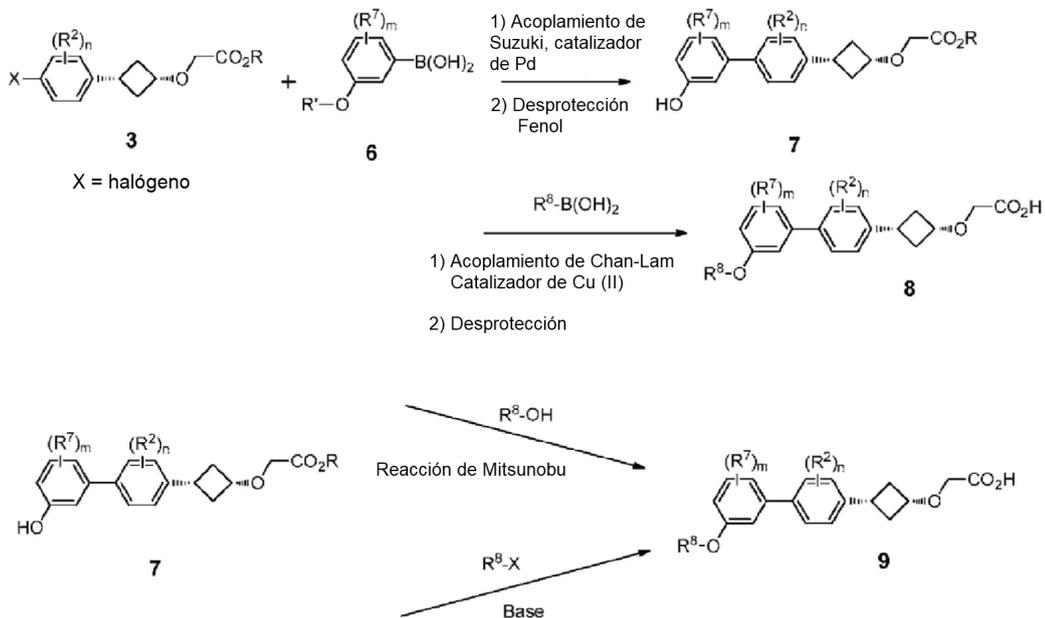
Como alternativa, el éster del ácido 4-haloariloxiacético 3 se somete a borilación mediada con paladio con un bis-boronato (por ejemplo, *J. Org. Chem.*, 60:7508 (1995)) para dar el éster boronato 5. El acoplamiento de Suzuki-Miyaura de 5 con un haluro de arilo apropiadamente sustituido, seguido de la desprotección éster también proporciona los ácidos *cis*-(3-aryl(ciclobutoxi)acético) 4 deseados.

Esquema 1



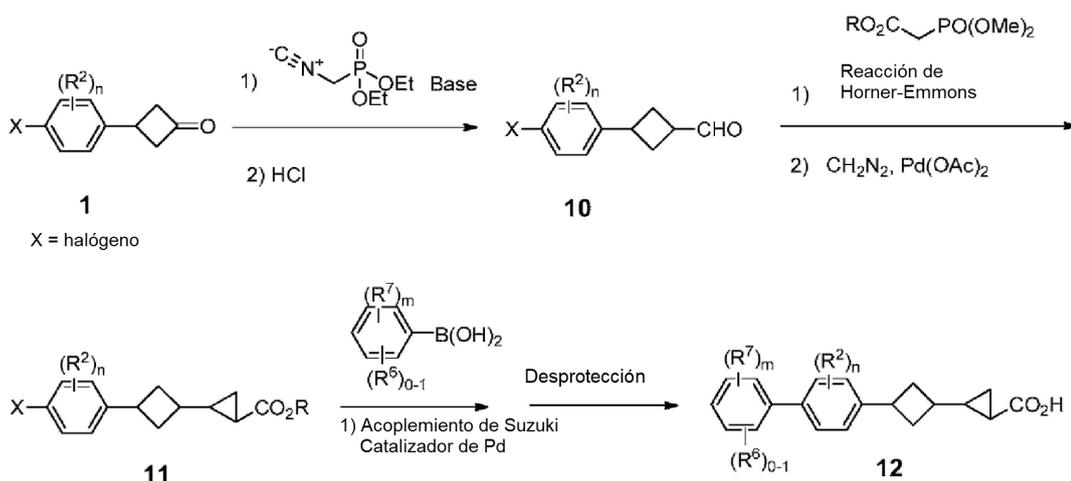
El Esquema 2 describe una ruta sintética alternativa a los ácidos 3'-oxi[1,1']biaril(ciclobutoxi)acético 8 y 9. El acoplamiento de Suzuki-Miyaura (por ejemplo, *Chem. Soc. Rev.*, 43:412 (2014)) del éster del ácido 4-haloariloxiacético 3 con un ácido 3-hidroxiarilborónico 6 protegido (el grupo protector es, por ejemplo, un *t*-butil dimetil silil éter) seguido de la desprotección (por ejemplo, Bu₄NF) proporciona el éster del ácido 3'-hidroxi[1,1']biaril(ciclobutoxi)acético 7. El éster del ácido fenol(ciclobutoxi)acético 7 se somete a una reacción de acoplamiento cruzado de Chan-Lam (por ejemplo, *Synthesis*, 829 (2011)) con un ácido aril/heteroarilborónico apropiadamente sustituido seguido de la desprotección éster para dar los ácidos 3'-arilo oxii[1,1']biaril(ciclobutoxi)acético 8 deseados. Como alternativa, se hace reaccionar el éster del ácido fenol(ciclobutoxi)acético 7 ya sea con un alcohol apropiado (R⁷-OH) en condiciones de Mitsunobu (*Chem. Rev.*, 109:2551 (2009)) o con un haluro de alquilo (R⁷-X) en condiciones básicas seguido de la desprotección éster para dar los ácidos 3'-alcoxi[1,1']biaril(ciclobutoxi)acético 9 deseados.

Esquema 2



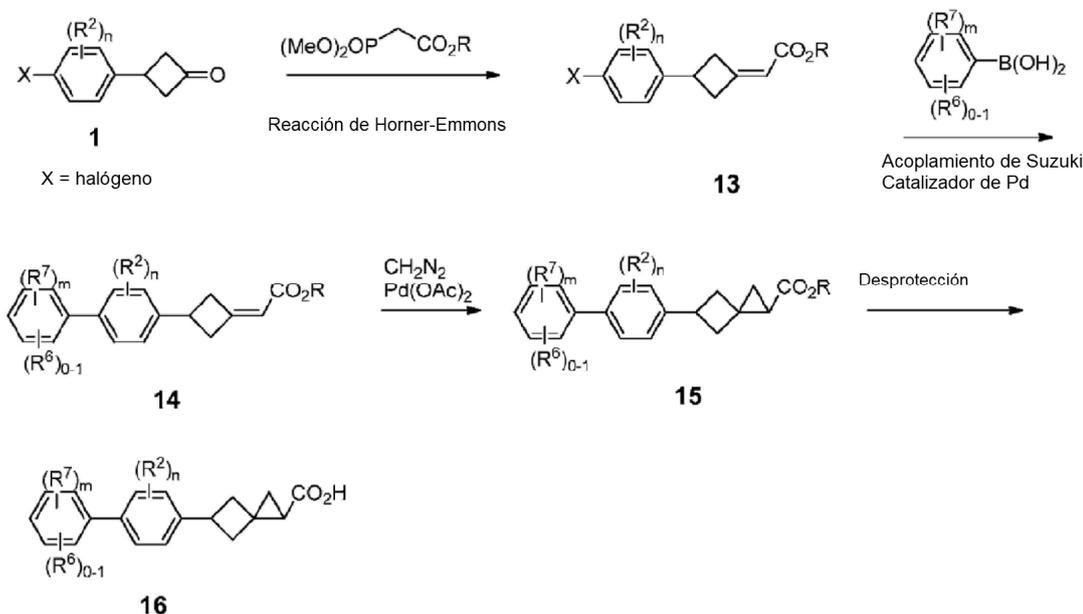
El Esquema 3 describe la síntesis de los ácidos 2-ciclobutilciclopropanocarboxílico 12. La reacción de 3-(4-haloaril)ciclobutanona con el anión de (isocianometil)fosfonato de dietilo seguido de hidrólisis mediada con ácido proporciona el ciclobutil aldehído 10. El aldehído 10 se somete a la reacción de Horner-Emmons seguido de ciclopropanación mediada con paladio (Tetrahedron Lett., 1465-1466 (1972)) para dar el α,β -ciclopropil éster 11. El acoplamiento de Suzuki-Miyaura del 4-haloaril éster 11 con un ácido borónico seguido de desprotección proporciona los ácidos 2-ciclobutilciclopropanocarboxílico 12 deseados.

Esquema 3



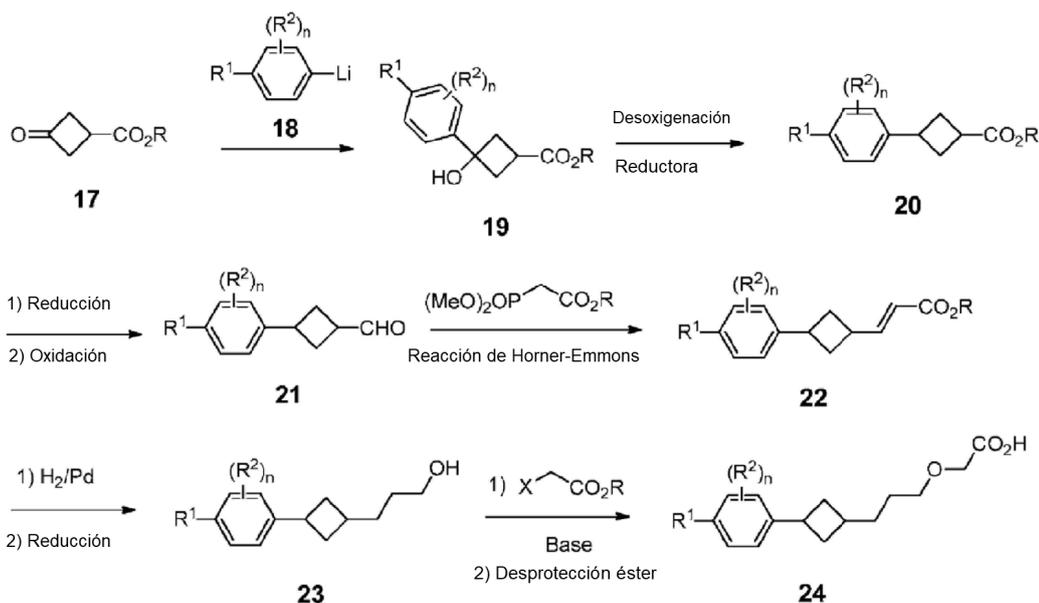
El Esquema 4 muestra la síntesis de ácidos espiro[2,3]hexano-1-carboxílico 16. La reacción de Horner-Wadsworth-Emmons de 3-(4-haloaril)ciclobutanona 1 proporciona el éster α,β -insaturado 13. El acoplamiento de Suzuki-Miyaura del 4-haloaril éster 13 con un ácido arilborónico apropiado da el biaril éster α,β -insaturado 14. La ciclopropanación mediada con paladio de 14 (Tetrahedron Lett., 1465-1466 (1972)) da el α,β -ciclopropil éster 15. La desprotección posterior del éster 15 proporciona los ácidos espiro[2,3]hexano-1-carboxílico 16.

Esquema 4



El Esquema 5 muestra la síntesis de ácidos 2-ciclobutilciclopropanocarboxílico 24. El éster del ácido 3-oxociclobutanocarboxílico 17 se hace reaccionar con un reactivo de aril litio 18 apropiadamente sustituido para dar el ciclobutanol éster 19. La hidrogenólisis iónica reductiva (por ejemplo, $\text{Et}_3\text{SiH/TFA}$) del alcohol terciario 19 proporciona el ciclobutil éster 20, que después se convierte en aldehído 21 en 2 etapas (reducción a alcohol con por ejemplo, LiAlH_4 o LiBH_4 , después oxidación con por ejemplo, peryodinano de Dess-Martin u oxidación de Swern al aldehído). El ciclobutano aldehído 21 se somete a una reacción de Horner-Emmons con un éster fosfona-acetato apropiado en presencia de base para dar el éster α,β -insaturado 22. La hidrogenación del éster α,β -insaturado seguido de la reducción éster proporciona el ciclopropanoalcohol 23, que se alquila en condiciones básicas con un éster α -bromo-acetato seguido de la desprotección para dar los ácidos 2-ciclobutilciclopropanocarboxílicos 24 deseados.

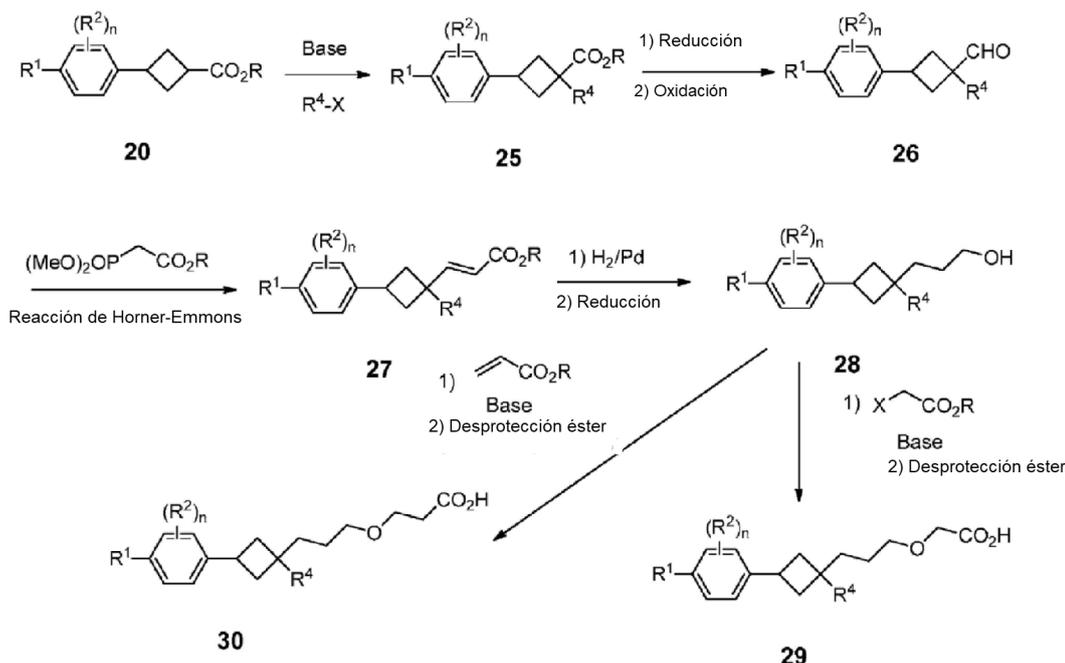
Esquema 5



El Esquema 6 describe la síntesis de ácidos ciclobutanooxiacético 28 y ácidos ciclobutanooxipropanoico 29. El éster del ácido 3-aryl-ciclobutano 20 se desprotona (por ejemplo, diisopropilamida de litio), después se hace reaccionar con

un haluro de alquilo apropiado para proporcionar el éster de α -alquilciclobutano 24. La reducción del éster al alcohol seguido de oxidación (como en el Esquema 5) proporciona el ciclobutano aldehído 25. La reacción de Horner-Emmons del aldehído 25 dio el éster α,β -insaturado 26, que se hidrogenó y se reduce al ciclobutano propanol 27 (como para el Esquema 5). El ciclobutano alcohol 27 se hace reaccionar con un éster α -haloacetato en presencia de base, seguido de éster desprotección para proporcionar los ácidos ciclobutano oxiaacético 28 deseados. Como alternativa, el ciclobutano alcohol 27 se somete a una adición de Michael con un éster acrilato en presencia de base, seguido de la desprotección éster para proporcionar los ácidos ciclobutano oxipropanoico 29 deseados.

Esquema 6



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.

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.

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 de los bronquiolos y células L enteroendocrinas en el colon (Miyachi et al., Naunyn-Schmiedebergs 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-κB y JNK en macrófagos y células dendríticas (Oh y col., *Cell*, 142:687-698 (2010)). Adicionalmente, 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.

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 ratones con una señalización de insulina reducida y una inflamación aumentada en el tejido adiposo. En los seres humanos, se demostró que la expresión de GPR120 en el tejido adiposo es mayor en individuos obesos que en los controles magros. La secuenciación del gen de GPR120 en sujetos obesos reveló una mutación no sinónima perjudicial (p.R270H) 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 glucémico 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 que tiene la capacidad bien de potenciar (por ejemplo, actividad "agonista") o potenciar parcialmente (por ejemplo, actividad "agonista parcial") o inhibir (por ejemplo, actividad "antagonista" o actividad "agonista inverso") una propiedad funcional de una actividad o proceso biológico (por ejemplo, actividad enzimática o la unión a un 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, la edad, del 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; (b) aliviar la patología, es decir, provocar la regresión de la patología; y/o (c) prevenir la aparición de la patología en un mamífero, en particular, cuando dicho mamífero tiene predisposición a la patología pero aún no se ha diagnosticado que la tenga.

Como se usa en el presente documento, los términos "que previene" o "prevención" abarcan el tratamiento preventivo (es decir, profilaxis y/o reducción del riesgo) de una afección patológica subclínica en un mamífero, particularmente, en un ser humano, con el fin de reducir la probabilidad de que se produzca una afección patológica clínica. Los pacientes se seleccionan para la terapia preventiva en función de factores que se sabe que aumentan el riesgo de sufrir una afección patológica clínica, en comparación con la población general. Las terapias de "profilaxis" se pueden dividir 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 afección patológica clínica, mientras que la prevención secundaria se define como la prevención de una segunda aparición de la misma afección patológica o de una similar. Como se usa en el presente documento, la "reducción del riesgo" abarca terapias que disminuyen la incidencia del desarrollo de una afección patológica clínica. Como tales, 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.

- 5 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
10 carga de glucosa oral mediante una prueba de tolerancia oral a la glucosa (oGTT).

Ensayo GPR120 pERK AlphaScreen SureFire

- 15 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 concentración de 2×10^7 células/ml, en FBS de carbón vegetal/dextrano al 90 % y DMSO al 10 % y se congelaron en
20 nitrógeno líquido en un número de pase bajo.

- Para el ensayo PERK, 2×10^7 células/ml de células humanas y de ratón crioconservadas 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
25 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
30 suero en 30 µl de medio F-12 sin suero ni antibióticos durante 2 horas a 37 °C.

- 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
35 0,56 nM.

- A continuación, se desechó 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 perlas aceptoras (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 centrifugaron a 1.000 rpm durante 2 minutos,
45 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 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 máxima, y se cuantificó usando la
50 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,
60 20 % de FBS de carbón vegetal/dextrano y DMSO al 10 %, y se congelaron en nitrógeno líquido a un número de pases bajo.

- 65 Para el ensayo PERK, 3×10^6 células/ml de células humanas y de ratón crioconservadas 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 matracas 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 x 10⁶ 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.
- 10 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 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.
- 15 A continuación, se desechó 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 perlas aceptoras (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 centrifugaron a 1.000 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)/(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 linolénico 50 µM como compuesto de referencia.
- 20 25 30 35 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.
- 40 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 (ejemplo 1; 2-52 y 64-68 no son acordes a la invención).

N.º de Ejemplo	CE ₅₀ (µM)
1	0,17
2	0,53
3	0,41
4	1,46
5	2,07
6	0,88
7	0,59
8	0,90
9	1,59
10	1,02
11	0,56
12	0,43

ES 2 738 726 T3

(continuación)

N.º de Ejemplo	CE ₅₀ (µM)
13	2,61
14	0,83
15	0,80
16	0,48
17	0,55
18	3,13
19	1,59
20	0,27
21	0,55
22	0,36
23	3,46
24	2,90
25	1,90
26	0,49
27	0,42
28	0,66
29	5,00
30	1,40
31	0,71
32	0,23
33	0,76
34	0,24
35	0,29
36	0,13
37	0,59
38	0,54
39	0,41
40	9,27
41	32,00
42	2,21
43	0,21
44	0,14
45	0,12
46	0,65
47	0,46
48	0,79

(continuación)

N.º de Ejemplo	CE ₅₀ (µM)
49	0,50
50	0,65
51	0,56
52	0,94
53	0,43
54	3,85
55	0,47
56	0,17
57	0,70
58	0,42
59	0,52
60	0,74
61	0,15
62	0,57
63	1,26
64	0,44
65	2,27
66	0,11
67	0,33
68	2,80

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 1 (dosificado a 30 mg/kg) redujo la AUC de glucosa en un 42 % 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 producción para modular la producción/secreción de insulina y/o hormonas del intestino, tales como GLP-1, GIP, PYY, CCK y amilina.

Por consiguiente, los compuestos de la presente invención se pueden administrar a mamíferos, preferentemente, a seres humanos, para el tratamiento de diversas dolencias y trastornos, incluyendo, pero sin limitación, tratar, prevención o ralentización de la progresión de la diabetes y afecciones 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. Como consecuencia, 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 retardado de las heridas, aterosclerosis y sus secuelas (síndrome coronario agudo, infarto de miocardio, angina de pecho, vasculopatía 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 EHNA (esteatohepatitis no alcohólica), NAFLD (enfermedad hepática grasa no alcohólica) y cirrosis hepática, y el tratamiento de los efectos secundarios relacionados con la diabetes.

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

V. COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS, FORMULACIONES Y COMBINACIONES

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.

La frase "composición farmacéutica" significa una composición que comprende un compuesto de la invención junto con al menos un vehículo adicional farmacéuticamente aceptable. Un "transportador 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 de dosificación.

Los transportadores farmacéuticamente aceptables se formulan de acuerdo con una serie de factores que están dentro del alcance de los expertos en la materia. Estos incluyen, 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 transportadores farmacéuticamente aceptables incluyen medios líquidos tanto acuosos como no acuosos, así como varias formas de dosificación sólidas y semisólidas. Dichos transportadores 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; especie, la edad, del sexo, salud, estado médico y 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 usan 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.

5 Los compuestos se administran normalmente mezclados con diluyentes, excipientes o vehículos farmacéuticamente adecuados (denominados colectivamente en el presente documento como transportadores 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.

10 Las formas farmacéuticas (composiciones farmacéuticas) adecuadas para la administración pueden contener de aproximadamente 1 miligramo a aproximadamente 2000 miligramos de principio 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.

15 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.

20 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.

25 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 transportador 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 agentes terapéuticos, por ejemplo, un agente antidiabético u otro material farmacéuticamente activo.

30 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 antirretinopáticos, agentes antineuropáticos, agentes antinefropáticos, agentes antiateroscleróticos, agentes antiisquémicos, agentes antihipertensores, agentes antiobesidad, agentes antidislipidémicos, agentes antihiperlipidémicos, agentes hipertrigliceridémicos, agentes antihipercolesterolémicos, agentes antirreestenóticos, agentes antipancreáticos, agentes hipolipemiantes, agentes anorexigénicos, supresores del apetito, tratamientos de la insuficiencia cardíaca, tratamientos para la enfermedad arterial periférica y agentes antiinflamatorios.

40 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.

45 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, glimepirida, 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, pelaglitazar, 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), incorporado como referencia en el presente documento), moduladores del receptor GPR40 (por ejemplo, TAK-875), moduladores del receptor GPR119 (por ejemplo, MBX-2952, PSN821, APD597), otros moduladores de los receptores de GPR120 (por ejemplo, compuesto 43 de *J. 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. *et al.*, *Medicinal Research Reviews*, 29(1): 125-195 (2009) y Mizuno, C.S. *et al.*, *Current Medicinal Chemistry*, 15:61-74 (2008).

65 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-1R), 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, cuya divulgación se incorpora en el presente documento por referencia), 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. et al., 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. Adicionalmente, 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 limitación, 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 afirma que la composición farmacéutica puede usarse para el tratamiento 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 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.
- 10 El primer recipiente es un receptáculo usado para mantener una composición farmacéutica. Este recipiente puede ser para fabricar, almacenamiento, el transporte y/o la venta individual/a granel. El primer recipiente se destina a cubrir una botella, tarro, un vial, matraz, jeringa, tubo (por ejemplo, para una preparación en crema) o cualquier otro envase utilizado para fabricar, mantener, almacenar o distribuir un producto farmacéutico.
- 15 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), bolsitas y sacos. El prospecto puede estar fijado físicamente en el exterior del primer recipiente a través de cinta, pegamento, grapas u otro método de unión, o puede acomodarse dentro del segundo recipiente sin otro medio físico de unión 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 fijado físicamente a través de cinta, pegamento, grapas u otro método de unión. Como alternativa, puede estar adyacente a o tocando el exterior del segundo recipiente sin estar físicamente fijado.
- 25 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 normalmente será determinada por el organismo regulador gubernamental de la zona geográfica en que se va a comercializar el artículo de fabricación (por ejemplo, la Oficina federal estadounidense de alimentos y fármacos). Preferentemente, el prospecto recita 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 cual se ha plasmado la información deseada (por ejemplo, impreso o aplicado).
- 30 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

- 40 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 de otro modo, 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 argón). 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.

RMN empleada en la caracterización de los ejemplos

- 55 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.

- 60 Los datos espectrales se presentan como cambios químicos (multiplicidad, número de hidrógenos, constantes de acoplamiento en Hz) y se presentan en ppm (δ unidades) en referencia tanto a un patrón interno (tetrametilsilano = 0 ppm) para espectros RMN ¹H o en referencia al pico de disolvente residual (2,49 ppm para CD₃SOCD₂H, 3,30 ppm para CD₂HOD, 1,94 para CHD₂CN, 7,26 ppm para CHCl₃, 5,32 ppm para CDHCl₂).
- 65 Métodos de HPLC/EM y HPLC preparativa/análitica empleados en la caracterización o purificación de los ejemplos

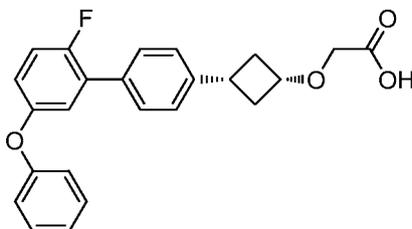
El término HPLC se refiere a una cromatografía líquida de alto rendimiento Shimadzu con uno de los siguientes métodos:

- 5 HPLC-1: SunFire C18 (4,6 x 150 mm) 3,5 μ m, gradiente de B:A del 10 al 100 % durante 12 min, después, se mantuvo 3 min a B al 100 %;
Fase móvil A: TFA al 0,05 % en H₂O:CH₃CN (95:5);
Fase móvil B: TFA al 0,05 % en CH₃CN:H₂O (95:5);
Tampón de TFA pH = 2,5; Caudal: 1 ml/min; Longitud de onda del detector: 254 nm, 220 nm.
- 10 HPLC-2: XBridge Phenyl (4,6 x 150 mm) 3,5 μ m, gradiente de B:A del 10 al 100 % durante 12 min, después, se mantuvo 3 min a B al 100 %; Fase móvil A: TFA al 0,05 % en H₂O:CH₃CN (95:5);
Fase móvil B: TFA al 0,05 % en CH₃CN:H₂O (95:5);
Tampón de TFA pH = 2,5; Caudal: 1 ml/min; Longitud de onda del detector: 254 nm, 220 nm.
- 15 HPLC-3: CHIRALPAK® AD-H, 4,6 x 250 mm, 5 μ m;
Fase móvil: EtOH al 30 %-heptano (1:1)/CO₂ al 70 %;
Caudal = 40 ml/min, 10 MPa (100 Bar), 35 °C; Longitud de onda del detector: 220 nm.
- 20 HPLC-4: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 μ m;
Fase móvil A: 5:95 de MeCN: H₂O con NH₄OAc 10 mM;
Fase móvil B: 95:5 de CH₃CN:H₂O con NH₄OAc 10 mM;
Temperatura: 50 °C; Gradiente: B al 0-100 % durante 3 min, después una parada de 0,75 min a B al 100 %;
Flujo: 1,11 ml/min; Detección: UV a 220 nm.
- 25 HPLC-5: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 μ m;
Fase móvil A: 5:95 de MeCN: H₂O con TFA al 0,1 %;
Fase móvil B: 95:5 de CH₃CN:H₂O con TFA al 0,1 %;
Temperatura: 50 °C; Gradiente: B al 0-100 % durante 3 min, después una parada de 0,75 min a B al 100 %;
Flujo: 1,11 ml/min; Detección: UV a 220 nm.

30

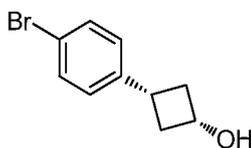
Ejemplo 1 (no de acuerdo con la invención)

Ácido cis-2-(-3-(2'-fluoro-5'-fenoxi-[1, 1'-bifenil]-4-il)ciclobutoxi)acético



35

1A. Cis-3-(4-bromofenil)ciclobutanol



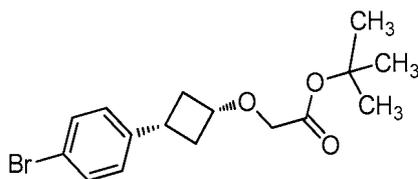
40

A una solución a 0 °C de 3-(4-bromofenil)ciclobutanona (489 mg, 2,17 mmol) en MeOH (6 ml) se le añadió NaBH₄ (107 mg, 2,82 mmol). La solución se dejó calentar a ta y se agitó durante 2 h a ta, después de lo cual se añadió NaHCO₃ ac. sat. La mezcla se concentró al vacío y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO₄) y se concentraron al vacío. El residuo se sometió a cromatografía (SiO₂; cartucho de 40 g; EtOAc/Hexanos = 3/7) para dar el compuesto del título (389 mg, 1,71 mmol, rendimiento del 79 %) en forma de un aceite transparente. LCMS, [M+H]⁺ = 226,9. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,45 - 7,40 (m, 2H), 7,13 - 7,07 (m, 2H), 4,34 - 4,24 (m, 1H), 2,92 (tt, J = 10,1; 7,5 Hz, 1H), 2,82 - 2,73 (m, 2H), 2,03 - 1,94 (m, 2H), 1,77 (d, J=6,1 Hz, 1H).

45

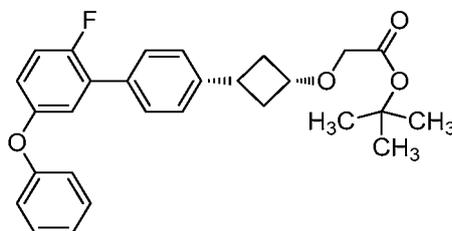
1B. 2-(3-(4-Bromofenil)ciclobutoxi)acetato de cis-terc-butilo

50



5 A una solución a 0 °C de cis-3-(4-bromofenil)ciclobutanol (490 mg, 2,16 mmol) en tolueno (15 ml) se le añadió NaOH ac. al 35 % (5 ml), seguido de Bu₄NHSO₄ (44 mg, 0,13 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 min, después se añadió 2-bromoacetato de *terc*-butilo (0,64 ml, 4,32 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 14 h a ta. La reacción se acidificó con HCl conc. y se extrajo con EtOAc (3X). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (5 ml), se secaron (MgSO₄) y se concentraron al vacío. El residuo se sometió a cromatografía (SiO₂; 40 g; gradiente continuo de disolvente B del 0 al 20 % durante 25 min, parada a 20 % del disolvente B durante 10 min, en donde el disolvente A = Hexanos y el disolvente B = EtOAc al 10 %) para dar el compuesto del título (672 mg, 1,97 mmol, rendimiento del 91 %) en forma de un aceite incoloro. La RMN ¹H mostró que el producto contenía ~ el 7 % del isómero *trans*. LCMS, [M+H]⁺ = 341,0. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,45 - 7,39 (m, 2H), 7,11 (m, 2H), 4,09 - 4,00 (m, 1H), 3,93 (s, 2H), 2,99 - 2,88 (m, 1H), 2,76 - 2,66 (m, 2H), 2,14 - 2,02 (m, 2H), 1,49 (s, 9H).

15 1C. 2-(3-(2'-fluoro-5'-fenoxi-[1, 1'-bifenil]-4-il)ciclobutoxi)acetato de cis-*terc*-butilo



20 Una mezcla de 2-(3-(4-bromofenil)ciclobutoxi)acetato de cis-*terc*-butilo (40 mg, 0,12 mmol), ácido (2-fluoro-5-fenoxifenil)borónico (41 mg, 0,18 mmol), (Ph₃P)₄Pd (14 mg, 0,012 mmol) y K₂CO₃ (49 mg, 0,35 mmol) en THF (2 ml) y agua (0,7 ml) se calentó en un reactor de microondas a 130 °C durante 20 min en Ar. Después, la reacción se enfrió a ta y 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 (MgSO₄) y se concentraron al vacío para proporcionar el producto en bruto que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS, [M+Na]⁺ = 471,1.

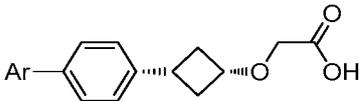
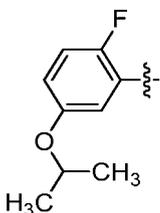
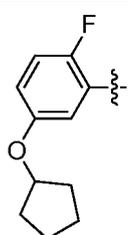
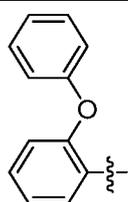
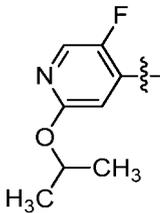
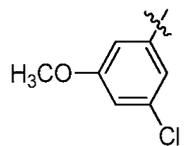
25 Ejemplo 1

30 Una mezcla de LiOH.H₂O (25 mg, 0,59 mmol) y 2-(3-(2'-fluoro-5'-fenoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)ciclobutoxi)acetato de cis-*terc*-butilo (66 mg, 0,15 mmol) en THF (1 ml) y agua (0,5 ml) se agitó a ta durante una noche, después se repartió entre EtOAc (10 ml) y H₂O (10 ml). La capa acuosa se lavó con EtOAc (2 x 5 ml). Los lavados orgánicos combinados se extrajeron con H₂O (3 x 5 ml). Los extractos acuosos combinados se acidificaron con HCl ac. 1 N a pH ~3 y se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (5 ml), se secaron (MgSO₄) y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por LC/MS preparativa usando las siguientes condiciones: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Precolumna: Waters XBridge C18, 19 x 10 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 de MeCN:H₂O con TFA al 0,1 %; Fase móvil B: 95:5 de MeCN:H₂O con TFA al 0,1 %; Gradiente: B al 50-90 % durante 20 min, después una parada de 5 min a B al 100 %; 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 (18 mg, 0,05 mmol, rendimiento de 32 %). LCMS, [M-H]⁺ = 391,1. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,49 - 7,45 (m, 2H), 7,42 - 7,29 (m, 5H), 7,17 - 7,11 (m, 2H), 7,07 - 6,99 (m, 3H), 4,05 (quint., J = 7,3 Hz, 1H), 3,89 (s, 2H), 3,05 - 2,95 (m, 1H), 2,68 - 2,59 (m, 2H), 1,99 - 1,88 (m, 2H). HPLC-4: TR = 1,68 min; HPLC-5: TR = 2,22 min; pureza = 100 %.

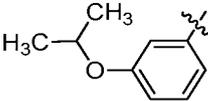
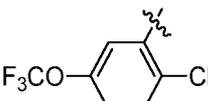
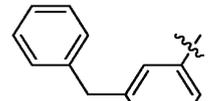
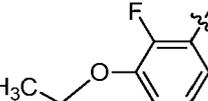
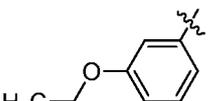
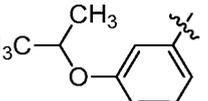
Los ejemplos de la Tabla 1 se prepararon usando la secuencia sintética general descrita para la preparación del Ejemplo 1. (Ejemplos 2-19 no de acuerdo con la invención)

45

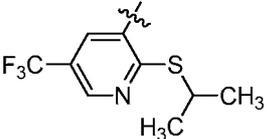
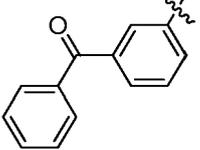
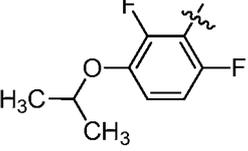
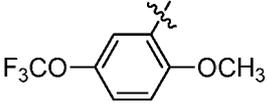
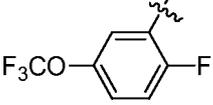
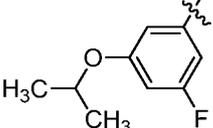
Tabla 1

		
Ej. n.º	Estructura (Ar-) y Nombre	Datos analíticos
2	 <p>Ácido cis-2-(3-(2'-fluoro-5'-isopropoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)ciclobutoxi)acético</p>	LCMS, [M-H] ⁺ = 357,2. RMN ¹ H (500 MHz, CDCl ₃) δ 7,50 (dd, J = 8,0, 1,4 Hz, 2H), 7,33 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,08 - 7,01 (m, 1H), 6,95 (dd, J = 6,5, 3,2 Hz, 1H), 6,81 (dt, J = 8,8, 3,4 Hz, 1H), 4,56 - 4,46 (m, 1H), 3,68 (quint., J = 8,3 Hz, 1H), 2,84 - 2,74 (m, 1H), 2,70 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 2,50 - 2,41 (m, 2H), 2,25 (ddd, J = 12,8, 8,8, 4,3 Hz, 2H), 1,35 (d, J = 6,1 Hz, 6H). HPLC-4: TR = 1,56 min; HPLC-5: TR = 2,06 min; pureza = 100 %.
3	 <p>Ácido cis-2-(3-(5'-(ciclopentiloxi)-2'-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)ciclobutoxi)acético</p>	LCMS, [M-H] ⁺ = 383,2. RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,44 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 7,30 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,15 (t, J = 9,6 Hz, 1H), 6,91 - 6,82 (m, 2H), 4,82 - 4,75 (m, 1H), 4,06 - 3,97 (m, 1H), 3,92 (s, 2H), 3,04 - 2,93 (m, 1H), 2,62 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 1,97 - 1,80 (m, 4H), 1,72 - 1,47 (m, 6H). HPLC-4: TR = 1,74 min; HPLC-5: TR = 2,30 min; pureza = 100 %.
4	 <p>Ácido cis-2-(3-(2'-fenoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)ciclobutoxi)acético</p>	LCMS, [M-H] ⁺ = 385,0. RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,50 - 7,43 (m, 3H), 7,39 - 7,21 (m, 6H), 7,05 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 4,08 - 3,98 (m, 1H), 3,89 (s, 2H), 3,00 - 2,91 (m, 1H), 2,65 - 2,56 (m, 2H), 1,97 - 1,87 (m, 2H). HPLC-4: TR = 1,65 min; HPLC-5: TR = 2,16 min; pureza = 96 %.
5	 <p>Ácido cis-2-(3-(4-(5-fluoro-2-isopropoxipiridin-4-il)fenil)ciclobutoxi)acético</p>	LCMS, [M-H] ⁺ = 411,1. RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,19 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,61 - 7,55 (m, 2H), 7,37 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 6,88 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 5,20 (quint., J = 6,2 Hz, 1H), 4,10 - 4,00 (m, 1H), 3,92 (s, 2H), 3,09 - 2,97 (m, 1H), 2,69 - 2,59 (m, 2H), 2,01 - 1,91 (m, 2H), 1,30 (d, J = 6,1 Hz, 6H). HPLC-4: TR = 1,46 min; HPLC-5: TR = 1,89 min; pureza = 99 %.
6	 <p>Ácido cis-2-(3-(3'-cloro-5'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)ciclobutoxi)acético</p>	LCMS, [M-H] ⁺ = 345,1. RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,63 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,32 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,26 (s, 1H), 7,14 (s, 1H), 7,00 (s, 1H), 4,09 - 4,01 (m, 1H), 3,94 (s, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,06 - 2,97 (m, 1H), 2,69 - 2,60 (m, 2H), 2,00 - 1,90 (m, 2H). HPLC-4: TR = 1,52 min; HPLC-5: TR = 2,07 min; pureza = 100 %.

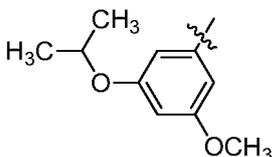
(continuación)

Ej. n.º	Estructura (Ar-) y Nombre	Datos analíticos
7	 <p>Ácido cis-2-(3-(3'-isopropoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)ciclobutoxi)acético</p>	LCMS, [M-H] ⁺ = 339,2. RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,58 (d, J = 6,7 Hz, 2H), 7,36 - 7,26 (m, 3H), 7,18 - 7,08 (m, 2H), 6,89 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 4,74 - 4,65 (m, 1H), 3,93 (s a, 2H), 3,42 - 3,35 (m, 1H), 3,03 - 2,96 (m, 1H), 2,70 - 2,58 (m, 2H), 2,01 - 1,91 (m, 2H), 1,28 (d, J = 6,1 Hz, 6H). HPLC-4: TR = 1,54 min; HPLC-5: TR = 2,08 min; pureza = 100 %.
8	 <p>Ácido cis-2-(3-(2'-cloro-5'-(trifluorometoxi)-[1,1'-bifenil]-4-il)ciclobutoxi)acético</p>	LCMS, [M-H] ⁺ = 399,1. RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,70 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,45 - 7,29 (m, 6H), 4,16 - 3,82 (m, 3H), 3,11 - 2,96 (m, 1H), 2,71 - 2,59 (m, 2H), 2,09 - 1,88 (m, 2H). HPLC-4: TR = 1,68 min; HPLC-5: TR = 2,23 min; pureza = 99 %.
9	 <p>Ácido cis-2-(3-(3'-bencil-[1,1'-bifenil]-4-il)ciclobutoxi)acético</p>	LCMS, [M-H] ⁺ = 371,2. RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,58 - 7,48 (m, 3H), 7,44 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,37 - 7,25 (m, 7H), 7,21 - 7,15 (m, J = 7,6 Hz, 2H), 4,06 - 4,01 (m, 1H), 3,92 (s a, 2H), 3,03 - 2,93 (m, 1H), 2,68 - 2,59 (m, 2H), 1,99 - 1,90 (m, 2H). HPLC-4: TR = 1,74 min; HPLC-5: TR = 2,28 min; pureza = 99 %.
10	 <p>Ácido cis-2-(3-(2'-fluoro-3'-isopropoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)ciclobutoxi)acético</p>	LCMS, [M-H] ⁺ = 357,2. RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,45 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,32 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,19 - 7,11 (m, 2H), 7,03 - 6,96 (m, 1H), 4,64 (dt, J = 12,1, 5,9 Hz, 1H), 4,10 - 4,00 (m, 1H), 3,92 (s, 2H), 3,06 - 2,94 (m, 1H), 2,69 - 2,60 (m, 2H), 2,02 - 1,89 (m, 2H), 1,30 (d, J = 6,1 Hz, 6H). HPLC-4: TR = 1,53 min; HPLC-5: TR = 2,06 min; pureza = 95 %.
11	 <p>Ácido cis-2-(3-(3'-cloro-5'-isopropoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)ciclobutoxi)acético</p>	LCMS, [M-H] ⁺ = 373,1. RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,61 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,31 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,21 (s, 1H), 7,09 (s, 1H), 6,96 (s, 1H), 4,80 - 4,68 (m, 1H), 4,09 - 4,00 (m, 1H), 3,92 (s, 2H), 3,06 - 2,95 (m, 1H), 2,69 - 2,59 (m, 2H), 2,00 - 1,89 (m, 2H), 1,28 (d, J = 5,8 Hz, 6H). HPLC-4: TR = 1,74 min; HPLC-5: TR = 2,32 min; pureza = 99 %.
12	 <p>Ácido cis-2-(3-(3'-isopropoxi-5'-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)ciclobutoxi)acético</p>	LCMS, [M-H] ⁺ = 353,2. RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,55 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,28 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 6,98 (s, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,71 (s, 1H), 4,70 - 4,62 (m, 1H), 4,09 - 3,99 (m, 1H), 3,92 (s, 2H), 2,99 (m, 1H), 2,68 - 2,58 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 1,99 - 1,87 (m, 2H), 1,27 (d, J = 6,1 Hz, 6H). HPLC-4: TR = 1,64 min; HPLC-5: TR = 2,20 min; pureza = 100 %.

(continuación)

Ej. n.º	Estructura (Ar-) y Nombre	Datos analíticos
13	 <p>Ácido cis-2-(3-(4-(2-(isopropiltio)-5-(trifluorometil)piridin-3-il)fenil)ciclobutoxi)acético</p>	LCMS, [M-H] ⁺ = 424,1. RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,82 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,41 - 7,31 (m, 4H), 4,09 - 3,97 (m, 2H), 3,95 (s, 2H), 3,08 - 2,98 (m, 1H), 2,70 - 2,61 (m, 2H), 2,03 - 1,91 (m, 2H), 1,31 (d, J = 6,7 Hz, 6H). HPLC-4: TR = 1,83 min; HPLC-5: TR = 2,41 min; pureza = 99 %.
14	 <p>Ácido cis-2-(3-(3'-benzoil-[1,1'-bifenil]-4-il)ciclobutoxi)acético</p>	LCMS, [M-H] ⁺ = 385,1. RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,98 - 7,91 (m, 2H), 7,79 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,72 - 7,55 (m, 7H), 7,34 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 4,09 - 4,00 (m, 1H), 3,94 (s, 2H), 3,06 - 2,95 (m, 1H), 2,69 - 2,60 (m, 2H), 2,00 - 1,89 (m, 2H). HPLC-4: TR = 1,52 min; HPLC-5: TR = 2,03 min; pureza = 100 %.
15	 <p>Ácido cis-2-(3-(2',6'-difluoro-3'-isopropoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)ciclobutoxi)acético</p>	LCMS, [M-H] ⁺ = 375,1. RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,39 - 7,32 (m, 4H), 7,23 - 7,16 (m, 1H), 7,12 - 7,06 (m, 1H), 4,63 - 4,54 (m, 1H), 4,10 - 4,01 (m, 1H), 3,91 (s a, 2H), 3,06 - 2,97 (m, 1H), 2,69 - 2,60 (m, 2H), 2,03 - 1,92 (m, 2H), 1,28 (d, J = 5,8 Hz, 6H). HPLC-4: TR = 1,55 min; HPLC-5: TR = 2,05 min; pureza = 94 %.
16	 <p>Ácido cis-2-(3-(2'-metoxi-5'-(trifluorometoxi)-[1,1'-bifenil]-4-il)ciclobutoxi)acético</p>	LCMS, [M-H] ⁺ = 395,1. RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,42 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,35 - 7,22 (m, 4H), 7,18 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 4,09 - 4,00 (m, J = 7,2, 7,2 Hz, 1H), 3,92 (s, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,04 - 2,94 (m, 1H), 2,68 - 2,59 (m, 2H), 2,00 - 1,90 (m, 2H). HPLC-4: TR = 1,61 min; HPLC-5: TR = 2,11 min; pureza = 95 %.
17	 <p>Ácido cis-2-(3-(2'-fluoro-5'-(trifluorometoxi)-[1,1'-bifenil]-4-il)ciclobutoxi)acético</p>	LCMS, [M-H] ⁺ = 383,1. RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,55 - 7,32 (m, 7H), 4,20 - 3,82 (m, 3H), 3,09 - 2,96 (m, 1H), 2,74 - 2,59 (m, 2H), 2,09 - 1,88 (m, 2H). HPLC-4: TR = 1,61 min; HPLC-5: TR = 2,14 min; pureza = 98 %.
18	 <p>Ácido cis-2-(3-(3'-fluoro-5'-isopropoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)ciclobutoxi)acético</p>	LCMS, [M-H] ⁺ = 357,2. RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,67 - 7,51 (m, 2H), 7,39 - 7,23 (m, 2H), 7,04 - 6,91 (m, 2H), 6,76 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 4,78 - 4,64 (m, 1H), 4,16 - 3,77 (m, 3H), 3,10 - 2,93 (m, 1H), 2,68 - 2,59 (m, 2H), 2,02 - 1,83 (m, 2H), 1,28 (d, J = 5,5 Hz, 6H). HPLC-4: TR = 1,62 min; HPLC-5: TR = 2,16 min; pureza = 96 %.

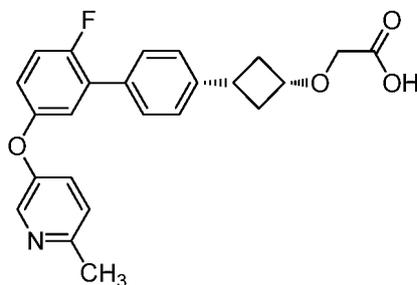
(continuación)

Ej. n.º	Estructura (Ar-) y Nombre	Datos analíticos
19	 <p>Ácido cis-2-(3-(3'-isopropoxi-5'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)ciclobutoxi)acético</p>	LCMS, [M-H] ⁺ = 369,2. RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,59 - 7,53 (m, 2H), 7,32 - 7,25 (m, 2H), 6,71 (s, 2H), 6,44 (s, 1H), 4,73 - 4,61 (m, 1H), 4,14 - 3,84 (m, 3H), 3,78 (s, 3H), 3,08 - 2,94 (m, 1H), 2,69 - 2,59 (m, 2H), 2,04 - 1,87 (m, 2H), 1,27 (d, J = 5,8 Hz, 6H). HPLC-4: TR = 1,54 min; HPLC-5: TR = 2,06 min; pureza = 92 %.

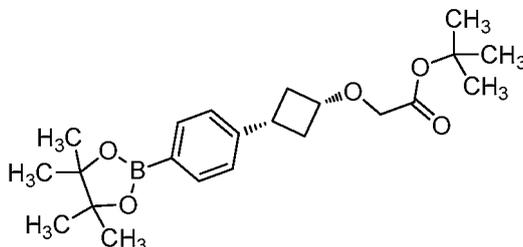
Ejemplo 20 (no de acuerdo con la invención)

Ácido cis-2-(3-(2'-fluoro-5'-((6-metilpiridin-3-il)oxi)-[1,1'-bifenil]-4-il)ciclobutoxi)acético

5

20A. 2-(3-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)ciclobutoxi)acetato de cis-*terc*-butilo

10

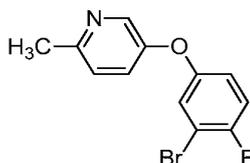


Una mezcla de 2-(3-(4-bromofenil)ciclobutoxi)acetato de cis-*terc*-butilo (150 mg, 0,44 mmol), KOAc (129 mg, 1,32 mmol), bis(pinacolato)diboro (134 mg, 0,53 mmol) en DMSO (0,8 ml) se desgasificó con N₂ durante 15 min, después de que se añadiese PdCl₂(dppf) (32 mg, 0,044 mmol) y después la mezcla se desgasificó 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; 24 g; A = Hexanos, B = EtOAc; 25 min gradiente de B al 0 %:A al 100 % hasta B al 20 %:A al 80 %; caudal = 60 ml/min) para dar el compuesto del título (95 mg, 0,25 mmol, rendimiento de 56 %) en forma de un aceite incoloro. LCMS, [M+Na]⁺ = 411,3. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,75 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,25 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 4,12 - 4,03 (m, 1H), 3,94 (s, 2H), 2,99 (tt, J = 10,2, 7,7 Hz, 1H), 2,76 - 2,67 (m, 2H), 2,20 - 2,09 (m, 2H), 1,52 - 1,48 (m, 9H), 1,34 (s, 12H).

20

20B. 5-(3-Bromo-4-fluorofenoxi)-2-metilpiridina

25

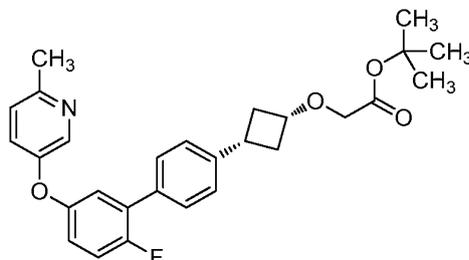


A una solución de 6-metilpiridin-3-ol (299 mg, 2,74 mmol) y ácido (3-bromo-4-fluorofenil)borónico (500 mg, 2,29 mmol) en DCM (10 ml), se le añadieron tamices moleculares de 4 Å, (0,1 g) y TEA (1,6 ml, 11,4 mmol) y piridina (0,90 ml, 11,4 mmol), seguido de Cu(OAc)₂ (830 mg, 4,57 mmol). La reacción se agitó a ta en una atmósfera de aire (globo) durante una noche. La LC-MS mostró que la reacción estaba completa en ese momento. La mezcla de

30

reacción se filtró; el filtrado se concentró al vacío y el producto en bruto se cromatógrafió (SiO₂; 80 g; gradiente continuo de disolvente B del 0 % al 80 %:A durante 30 min, parada a disolvente B al 80 %:A durante 10 min, en donde el disolvente A = hexanos y el 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. LCMS, [M+H]⁺ = 283,9. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,29 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,23 - 7,07 (m, 4H), 6,96 - 6,89 (m, 1H), 2,56 (s, 3H).

20C. 2-(3-(2'-Fluoro-5'-fenoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)ciclobutoxi)acetato de *cis-terc*-butilo



Una mezcla de 2-(3-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)ciclobutoxi)acetato de *cis-terc*-butilo (21 mg, 0,05 mmol), 5-(3-bromo-4-fluorofenoxi)-2-metilpiridina (15 mg, 0,05 mmol), (Ph₃P)₄Pd (6 mg, 5,3 μmol) y K₂CO₃ (22 mg, 0,16 mmol) en THF (2 ml) y agua (0,7 ml) se calentó a 130 °C durante 20 min en Ar, después se enfrió a ta. La mezcla de reacción se diluyó con agua (5 ml) y se extrajo con EtOAc (4 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO₄) y se concentraron al vacío para proporcionar el producto en bruto que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS, [M+Na]⁺ = 464,2.

Ejemplo 20

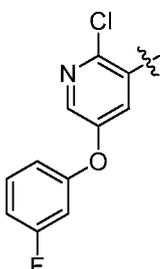
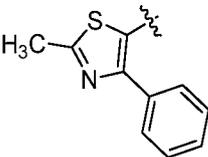
A una solución de 2-(3-(2'-fluoro-5'-((6-metilpiridin-3-il)oxi)-[1,1'-bifenil]-4-il)ciclobutoxi)acetato de *cis-terc*-butilo (25 mg, 0,05 mmol) en THF (1 ml)/agua (0,5 ml)/MeOH (1 ml) se le añadió KOH (89 mg, 1,59 mmol). La mezcla se calentó a 80 °C en un vial de microondas durante 30 min, después se 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 (MgSO₄) y se concentró al vacío para proporcionar el producto en bruto que se purificó por LC/MS preparativa: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 μm; Precolumna: Waters XBridge C18, 19 x 10 mm, partículas de 5 μm; Fase móvil A: 5:95 de MeCN:H₂O con TFA al 0,1 %; Fase móvil B: 95:5 de MeCN:H₂O con TFA al 0,1 %; Gradiente: B al 50-90 % durante 20 min, después una parada de 5 min a B al 100 %; 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 (18 mg, 0,05 mmol, rendimiento de 32 %). LCMS, [M-H]⁺ = 406,2. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,37 (s a, 1H), 7,62 - 7,55 (m, 1H), 7,51 - 7,29 (m, 6H), 7,23 - 7,16 (m, 1H), 7,12 - 7,04 (m, 1H), 4,08 - 4,00 (m, 1H), 3,96 (s a, 2H), 3,06 - 2,95 (m, 1H), 2,68 - 2,60 (m, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,00 - 1,89 (m, 2H). HPLC-4: TR = 1,41 min; HPLC-5: TR = 1,33 min; pureza = 95 %.

Los ejemplos de la Tabla 2 se prepararon usando la secuencia sintética general descrita para la preparación del Ejemplo 20. (Ejemplos 21-23 no de acuerdo con la invención)

Tabla 2

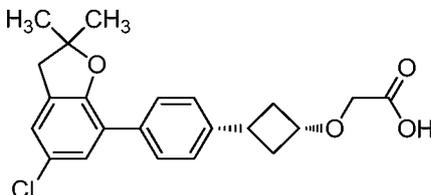
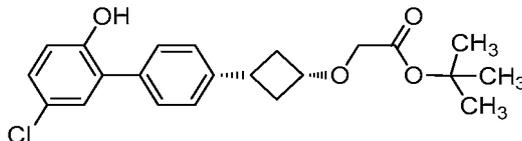
Ej. n.º	Estructura (Ar-) y Nombre	Datos analíticos
21	<p>Ácido <i>cis</i>-2-(3-(2'-fluoro-5'-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)ciclobutoxi)acético</p>	LCMS, [M-H] ⁺ = 381,0. RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,04 - 7,95 (m, 2H), 7,53 - 7,44 (m, 3H), 7,36 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 4,07 - 3,97 (m, 1H), 3,90 (s, 2H), 3,06 - 2,94 (m, 1H), 2,68 - 2,59 (m, 5H), 2,00 - 1,88 (m, J = 8,2 Hz, 2H). HPLC-4: TR = 1,37 min; HPLC-5: TR = 1,83 min; pureza = 100 %.

(continuación)

Ej. n.º	Estructura (Ar-) y Nombre	Datos analíticos
22	 <p>Ácido cis-2-(3-(4-(2-cloro-5-(3-fluorofenoxi)piridin-3-il)fenil)ciclobutoxi)acético</p>	LCMS, $[M-H]^+ = 426,1$. RMN 1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8,23 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,47 - 7,38 (m, 3H), 7,33 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,09 - 6,95 (m, 3H), 3,97 - 3,90 (m, 1H), 3,60 (s, 2H), 3,05 - 2,94 (m, 1H), 2,68 - 2,57 (m, 2H), 2,01 - 1,85 (m, J = 7,3 Hz, 2H). HPLC-4: TR = 1,58 min; HPLC-5: TR = 2,05 min; pureza = 97 %.
23	 <p>Ácido cis-2-(3-(4-(2-metil-4-feniltiazol-5-il)fenil)ciclobutoxi)acético</p>	LCMS, $[M-H]^+ = 378,1$. RMN 1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7,45 - 7,40 (m, 2H), 7,34 - 7,27 (m, 3H), 7,24 - 7,22 (m, 4H), 4,07 - 3,98 (m, 1H), 3,95 (s, 2H), 2,98 (tt, J = 10,3, 7,6 Hz, 1H), 2,70 (s, 3H), 2,66 - 2,57 (m, 2H), 1,98 - 1,88 (m, 2H). HPLC-4: TR = 1,33 min; HPLC-5: TR = 1,69 min; pureza = 99 %.

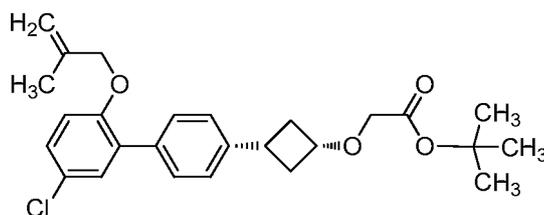
Ejemplo 24 (no de acuerdo con la invención)

5 Ácido cis-2-(3-(4-(5-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihydrobenzofuran-7-il)fenil)ciclobutoxi)acético

10 24A. 2-(3-(5'-Cloro-2'-hidroxi-[1,1'-bifenil]-4-il)ciclobutoxi)acetato de cis-*terc*-butilo

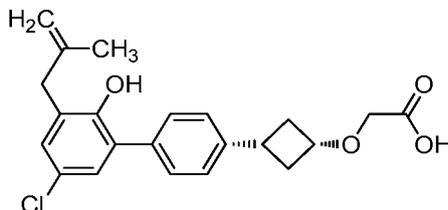
Una mezcla de 2-(3-(4-bromofenil)ciclobutoxi)acetato de cis-*terc*-butilo (60 mg, 0,18 mmol), ácido (5-cloro-2-hidroxifenil)borónico (36 mg, 0,21 mmol), $(Ph_3P)_4Pd$ (20 mg, 0,02 mmol) y K_2CO_3 (73 mg, 0,53 mmol) en THF (2 ml) y agua (0,7 ml) se calentó a 80 °C durante 8 h en Ar, después se enfrió 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 ($MgSO_4$) y se concentraron al vacío para proporcionar el producto en bruto, que se cromatografió (SiO_2 ; 12 g; eluyendo con EtOAc/Hexanos de 0 % al 30 % durante 20 min) para dar el compuesto del título (42 mg, 0,11 mmol, rendimiento del 61 %) en forma de un sólido de color beis. LCMS, $[M+Na]^+ = 410,9$. RMN 1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,41 - 7,35 (m, 4H), 7,22 - 7,18 (m, 2H), 6,94 - 6,90 (m, 1H), 4,17 - 4,05 (m, 1H), 3,96 (s, 2H), 3,10 - 2,99 (m, 1H), 2,82 - 2,69 (m, 2H), 2,24 - 2,12 (m, 2H), 1,51 (s, 9H).

24B. 2-(3-(5'-Cloro-2'-(2-metilalil)oxi)-[1,1'-bifenil]-4-il)ciclobutoxi)acetato de cis-*terc*-butilo



Una mezcla de 2-(3-(5'-cloro-2'-hidroxi-[1,1'-bifenil]-4-il)ciclobutoxi)acetato de cis-terc-butilo (40 mg, 0,10 mmol), K_2CO_3 (31 mg, 0,23 mmol) y KI (0,85 mg, 5,14 μ mol) en DMF (1,2 ml) se calentó a 65 °C en N_2 y se añadió 3-cloro-2-metilprop-1-eno (0,02 ml, 0,21 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 65 °C en N_2 durante 16 h, después se enfrió a ta. La LC/MS indicó la formación del producto deseado. Se añadieron agua (5 ml) y EtOAc (10 ml) y la capa orgánica se lavó con H_2O (3 ml) y salmuera (5 ml), se secó ($MgSO_4$) y se concentró al vacío. El residuo se sometió a cromatografía (SiO_2 ; 8 g; gradiente continuo de disolvente B del 0 al 15 %:A durante 15 min, parada a disolvente B al 15 %:A durante 10 min, en donde el disolvente A = hexanos y el disolvente B = EtOAc) para dar el compuesto del título (42 mg, 0,10 mmol, rendimiento de 92 %) en forma de un aceite incoloro. LCMS, $[M+H]^+$ = 465,2. RMN 1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,47 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 7,33 - 7,28 (m, 3H), 7,22 (dt, J = 8,8, 1,2 Hz, 1H), 6,88 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 5,00 (s, 1H), 4,93 (s, 1H), 4,40 (s, 2H), 4,14 - 4,04 (m, 1H), 3,95 (s, 2H), 3,08 - 2,96 (m, 1H), 2,80 - 2,69 (m, 2H), 2,24 - 2,12 (m, 2H), 1,75 (s, 3H), 1,53 - 1,47 (s, 9H).

15 24C. Ácido cis-2-(3-(5'-cloro-2'-hidroxi-3'-(2-metilalil)-[1,1'-bifenil]-4-il)ciclobutoxi)acético



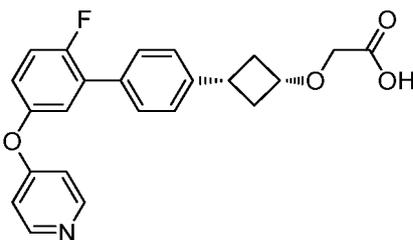
Se destiló azeotrópicamente 2-(3-(5'-cloro-2'-((2-metilalil)oxi)-[1,1'-bifenil]-4-il) ciclobutoxi)acetato de cis-terc-butilo (40 mg, 0,09 mmol) varias veces a partir de tolueno y después se calentó solo en un bloque de calentamiento durante 16 h a 195 °C. La LC/MS indicó la presencia del producto deseado. El líquido de color pardo se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS, $[M-H]^+$ = 385,1.

Ejemplo 24

Una solución de ácido cis-2-(3-(5'-cloro-2'-hidroxi-3'-(2-metilalil)-[1,1'-bifenil]-4-il)ciclobutoxi)acético (40 mg, 0,10 mmol) en ácido fórmico (0,5 ml) y agua (0,05 ml) se calentó a 110 °C durante 30 h. Los volátiles se retiraron al vacío y el residuo se destiló azeotrópicamente con tolueno. El producto en bruto se purificó por LC/MS preparativa usando las siguientes condiciones: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 μ m; Precolumna: Waters XBridge C18, 19 x 10 mm, partículas de 5 μ m; Fase móvil A: 5:95 de MeCN: H_2O con TFA al 0,1 %; Fase móvil B: 95:5 de MeCN: H_2O con TFA al 0,1 %; Gradiente: B al 50-90 % durante 20 min, después una parada de 5 min a B al 100 %; 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 (14 mg, 0,04 mmol, rendimiento de 35 %). LCMS, $[M-H]^+$ = 385,1. RMN 1H (500 M Hz, DMSO- d_6) δ 7,60 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 7,32 - 7,25 (m, 3H), 7,21 (s, 1H), 4,04 (quint., J = 7,2 Hz, 1H), 3,92 (s, 2H), 3,06 (s, 2H), 2,98 (quint., J = 8,8 Hz, 1H), 2,67 - 2,57 (m, 2H), 2,00 - 1,89 (m, 2H), 1,43 (s, 6H). HPLC-4: TR = 1,76 min; HPLC-5: TR = 2,30 min; pureza = 99 %.

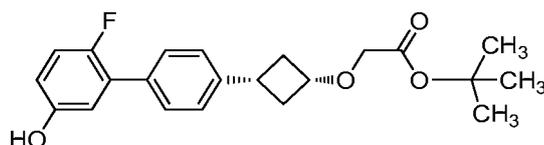
Ejemplo 25 (no de acuerdo con la invención)

40 Ácido cis-2-(3-(2'-fluoro-5'-hidroxi-[1,1'-bifenil]-4-il)ciclobutoxi)acético



25A. 2-(3-(2'-fluoro-5'-hidroxi-[1,1'-bifenil]-4-il)ciclobutoxi)acetato de cis-terc-butilo

45



Una mezcla de 2-(3-(4-bromofenil)ciclobutoxi)acetato de *cis-terc*-butilo (450 mg, 1,32 mmol), ácido (5-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)-2-fluorofenil)borónico (356 mg, 1,32 mmol), (Ph₃P)₄Pd (152 mg, 0,13 mmol) y K₂CO₃ (547 mg, 3,96 mmol) en THF (2 ml) y agua (0,7 ml) se calentó en un reactor de microondas a 130 °C durante 20 min en 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). Las fracciones orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄) y se concentraron al vacío. El residuo se sometió a cromatografía (SiO₂; 80 g; gradiente de EtOAc/Hexanos (de 0 % al 30 % durante 30 min) para dar el compuesto del título (151 mg, 0,41 mmol, rendimiento del 31 %) en forma de un aceite de color amarillo claro. LCMS, [M+Na]⁺ = 395,2. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,48 (dd, J = 8,3, 1,7 Hz, 2H), 7,31 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,04 - 6,98 (m, 1H), 6,92 - 6,86 (m, 1H), 6,75 (dt, J = 8,8, 3,4 Hz, 1H), 4,16 - 4,04 (m, 1H), 3,96 (s, 2H), 3,02 (tt, J = 10,3, 7,7 Hz, 1H), 2,79 - 2,70 (m, 2H), 2,18 (tdt, J = 10,9, 8,2, 2,6 Hz, 2H), 1,49 (s, 9H).

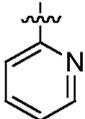
Ejemplo 25

Una mezcla de 2-(3-(2'-fluoro-5'-hidroxi-[1,1'-bifenil]-4-il)ciclobutoxi)acetato de *cis-terc*-butilo (15 mg, 0,04 mmol), clorhidrato de 4-bromopiridina (24 mg, 0,12 mmol) y K₂CO₃ (28 mg, 0,20 mmol) en DMF (0,5 ml) se agitó a 150 °C durante una noche, después de que la LCMS mostrara que la reacción se había completado. Después de enfriar a ta, los volátiles se retiraron al vacío. El producto en bruto se disolvió en THF (1 ml)/agua (0,5 ml)/MeOH (1 ml) y se añadió KOH (84 mg, 1,5 mmol). La mezcla se agitó a TA durante una noche, después se acidificó con HCl ac. 1 N a pH = 2~3. La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO₄) y se concentraron al vacío para proporcionar el producto en bruto, que se purificó por LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 μm; Precolumna: Waters XBridge C18, 19 x 10 mm, partículas de 5 μm; Fase móvil A: 5:95 de MeCN:H₂O con TFA al 0,1 %; Fase móvil B: 95:5 de MeCN:H₂O con TFA al 0,1 %; Gradiente: B al 50-90 % durante 20 min, después una parada de 5 min a B al 100 %; 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 (19 mg, 0,05 mmol, rendimiento de 96 %). LCMS, [M-H]⁺ = 392,1. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,56 - 7,44 (m, 5H), 7,36 - 7,28 (m, 6H), 4,04 (m, 1H), 3,96 (s, 2H), 3,07 - 2,97 (m, 1H), 2,69 - 2,60 (m, 2H), 2,02 - 1,87 (m, 2H). HPLC-4: TR = 1,32 min; HPLC-5: TR = 1,32 min; pureza = 99 %.

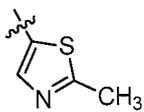
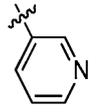
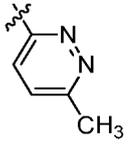
Los ejemplos de la Tabla 3 se prepararon usando la secuencia sintética general descrita para la preparación del Ejemplo 25. (Ejemplos 26-29 no de acuerdo con la invención)

35

Tabla 3

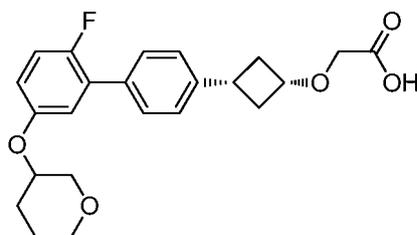
Ej. n.º	Estructura (Ar-) y Nombre	Datos analíticos
26	 <p>Ácido <i>cis</i>-2-(3-(2'-fluoro-5'-(piridin-2-iloxi)-[1,1'-bifenil]-4-il)ciclobutoxi)acético</p>	LCMS, [M-H] ⁺ = 392,1. RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,14 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 7,86 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,38 - 7,30 (m, 3H), 7,26 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 7,18 - 7,10 (m, 2H), 7,06 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 4,10 - 3,99 (m, 1H), 3,92 (s, 2H), 3,07 - 2,95 (m, 1H), 2,69 - 2,59 (m, 2H), 2,01 - 1,89 (m, 2H). HPLC-4: TR = 1,42 min; HPLC-5: TR = 1,89 min; pureza = 96 %.

(continuación)

Ej. n.º	Estructura (Ar-) y Nombre	Datos analíticos
27	 <p>Ácido cis-2-(3-(2'-fluoro-5'-((2-metiltiazol-5-il)oxi)-[1,1'-bifenil]-4-il) ciclobutoxi)acético</p>	LCMS, [M-H] ⁺ = 412,1. RMN ¹ H (500 MHz, CDCl ₃) δ 7,48 - 7,43 (m, 2H), 7,31 - 7,28 (m, 2H), 7,22 (s, 1H), 7,15 - 7,07 (m, 2H), 7,03 - 6,98 (m, 1H), 4,16 - 4,07 (m, 1H), 4,05 (s, 2H), 3,11 - 2,99 (m, 1H), 2,80 - 2,70 (m, 2H), 2,63 (s, 3H), 2,20 - 2,11 (m, 2H). HPLC-4: TR = 1,44 min; HPLC-5: TR = 1,87 min; pureza = 100 %.
28	 <p>Ácido cis-2-(3-(2'-fluoro-5'-(piridin-3-iloxi)-[1,1'-bifenil]-4-il) ciclobutoxi)acético</p>	LCMS, [M-H] ⁺ = 392,1. RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,54 - 7,45 (m, 4H), 7,40 - 7,30 (m, 5H), 7,25 - 7,20 (m, 1H), 7,13 - 7,06 (m, J = 8,5 Hz, 1H), 4,09 - 4,00 (m, 1H), 3,95 (s, 2H), 3,07 - 2,96 (m, 1H), 2,69 - 2,59 (m, 2H), 2,01 - 1,90 (m, 2H). HPLC-4: TR = 1,34 min; HPLC-5: TR = 1,37 min; pureza = 100 %.
29	 <p>Ácido cis-2-(3-(2'-fluoro-5'-((6-metilpiridazin-3-il)oxi)-[1,1'-bifenil]-4-il)ciclobutoxi)acético</p>	LCMS, [M-H] ⁺ = 407,1. RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,63 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,52 - 7,45 (m, 2H), 7,40 - 7,28 (m, 5H), 7,24 - 7,16 (m, 1H), 4,03 (quint., J = 7,3 Hz, 1H), 3,95 (s, 2H), 3,06 - 2,94 (m, 1H), 2,68 - 2,59 (m, 2H), 2,53 (s, 3H), 2,00 - 1,89 (m, 2H). HPLC-4: TR = 1,20 min; HPLC-5: TR = 1,42 min; pureza = 99 %.

Ejemplo 30 (no de acuerdo con la invención)

5 Ácido cis-2-(3-(2'-fluoro-5'-((tetrahydro-2H-piran-3-il)oxi)-[1,1'-bifenil]-4-il)ciclobutoxi)acético

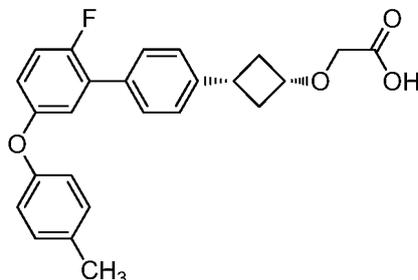


A una mezcla a 0 °C de 2-(3-(2'-fluoro-5'-hidroxi-[1,1'-bifenil]-4-il)ciclobutoxi)acetato de cis-*terc*-butilo (20 mg, 0,05 mmol), tetrahydro-2H-piran-3-ol (11 mg, 0,11 mmol), Ph₃P (28 mg, 0,11 mmol) y THF (0,5 ml) se le añadió gota a gota DIAD (0,02 ml, 0,11 mmol) durante 2 min. La reacción se dejó calentar lentamente a ta durante una noche en Ar. Los volátiles se retiraron al vacío y el residuo se cromatografió (SiO₂; 8 g; gradiente continuo de disolvente B del 0 al 50 %:A durante 20 min, parada a 50 % del disolvente B durante 10 min, en donde el disolvente A = hexanos y el disolvente B = EtOAc) para dar 2-(3-(2'-fluoro-5'-((tetrahydro-2H-piran-3-il)oxi)-[1,1'-bifenil]-4-il)ciclobutoxi)acetato de cis-*terc*-butilo. Este éster se disolvió en THF (1 ml)/agua (0,5 ml)/MeOH (1 ml) y se añadió KOH (91 mg, 1,62 mmol). La mezcla se calentó en un reactor 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 (3 x 10 ml), se secó (MgSO₄) y se concentró al vacío. El residuo se purificó por LC/MS preparativo con las siguientes condiciones: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Precolumna: Waters XBridge C18, 19 x 10 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 de MeCN:H₂O con TFA al 0,1 %; Fase móvil B: 95:5 de MeCN:H₂O con TFA al 0,1 %; Gradiente: B al 50-90 % durante 20 min, después una parada de 5 min a B al 100 %; Flujo: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron a través de evaporación por centrifugación. Se obtuvo el compuesto del título (0,3 mg, 0,71 µmol, rendimiento del 1,3 %). LCMS, [M-H]⁺ = 399,2. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,48 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 7,32 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,22 - 7,15 (m, 1H), 7,02 (dd, J = 6,3, 3,0 Hz, 1H), 6,96 (dt, J = 9,0, 3,5 Hz, 1H), 4,39 (tt, J = 6,7, 3,6 Hz, 1H), 4,11 - 3,99 (m, 1H), 3,85 - 3,76 (m, 3H), 3,62 (ddd, J = 10,9, 6,6, 3,7 Hz, 1H), 3,54 - 3,45 (m, 2H), 3,06 - 2,95 (m, 1H), 2,68 - 2,58 (m, 2H), 2,05 - 1,88 (m, 3H), 1,82 - 1,63 (m, 2H), 1,58 - 1,44 (m, 1H). HPLC-4: TR = 1,43 min; HPLC-5: TR = 1,90 min; pureza = 95 %.

Ejemplo 31 (no de acuerdo con la invención)

Ácido cis-2-(3-(2'-fluoro-5'-(p-toliloxi)-[1,1'-bifenil]-4-il)ciclobutoxi)acético

5



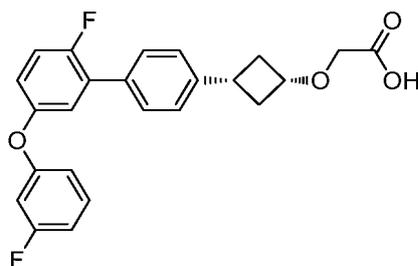
A una mezcla de 2-(3-(2'-fluoro-5'-hidroxi-[1,1'-bifenil]-4-il)ciclobutoxi)acetato de cis-*tert*-butilo (15 mg, 0,04 mmol), ácido p-tolilborónico (11 mg, 0,08 mmol), tamices moleculares de 4 Å, (0,1 g), TEA (0,03 ml, 0,20 mmol) y Py (0,02 ml, 0,20 mmol) en DCM (0,5 ml) se le añadió Cu(OAc)₂ (15 mg, 0,08 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta en una atmósfera de aire durante una noche (en este momento la LC-MS mostró que la reacción se había completado), después se filtró; el filtrado se concentró al vacío. Este producto en bruto se disolvió en THF (1 ml)/agua (0,5 ml)/MeOH (1 ml) y se añadió KOH (67 mg, 1,20 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C en un 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 (3 x 10 ml); los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO₄) y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por LC/MS preparativa usando las siguientes condiciones: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Precolumna: Waters XBridge C18, 19 x 10 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 de MeCN:H₂O con TFA al 0,1 %; Fase móvil B: 95:5 de MeCN:H₂O con TFA al 0,1 %; Gradiente: B al 50-90 % durante 20 min, después una parada de 5 min a B al 100 %; 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, 0,03 mmol, rendimiento de 75 %). LCMS, [M-H]⁺ = 405,2. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,41 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,33 - 7,23 (m, 3H), 7,17 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,03 - 6,88 (m, 4H), 4,06 - 3,96 (m, 1H), 3,91 (s, 2H), 3,04 - 2,91 (m, 1H), 2,66 - 2,56 (m, 2H), 2,25 (s, 3H), 1,98 - 1,86 (m, 2H). HPLC-4: TR = 1,84 min; HPLC-5: TR = 2,34 min; pureza = 100 %.

25

Ejemplo 32 (no de acuerdo con la invención)

Ácido cis-2-(3-(2'-fluoro-5'-(3-fluorofenoxi)-[1,1'-bifenil]-4-il)ciclobutoxi)acético

30



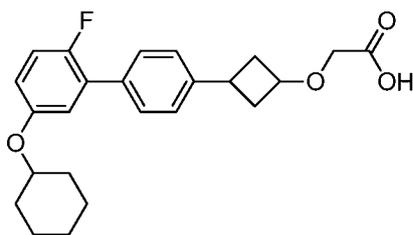
El compuesto del título se preparó a partir de ácido 3-fluorofenilborónico usando una secuencia sintética análoga a la que se usó para preparar el Ejemplo 31. Se obtuvo el compuesto del título (11 mg, 0,03 mmol, rendimiento del 66 %). LCMS, [M-H]⁺ = 409,1. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,50 - 7,29 (m, 6H), 7,18 (dd, J = 6,4, 2,7 Hz, 1H), 7,10 - 7,05 (m, 1H), 6,94 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 6,90 - 6,81 (m, 2H), 4,03 (quint., J = 7,2 Hz, 1H), 3,92 (s, 2H), 2,99 (quint., J = 8,8 Hz, 1H), 2,68 - 2,58 (m, 2H), 2,00 - 1,86 (m, 2H). HPLC-4: TR = 1,76 min; HPLC-5: TR = 2,25 min; pureza = 100 %.

35

Ejemplo 33 (no de acuerdo con la invención)

40

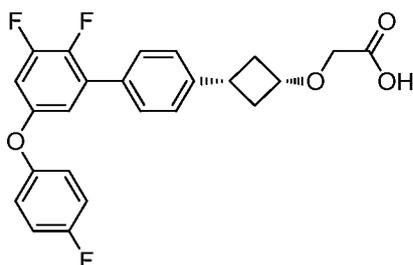
Ácido cis-2-(3-(5'-(ciclohexiloxi)-2'-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)ciclobutoxi)acético



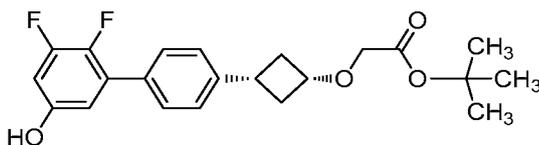
Se añadió NaH (3 mg, 0,08 mmol, 60 % en aceite mineral) a una solución de 2-(3-(2'-fluoro-5'-hidroxi-[1,1'-bifenil]-4-il)ciclobutoxi)acetato de *cis-terc*-butilo (15 mg, 0,04 mmol) en DMF (0,5 ml) a 0 °C. Después de 30 min, se añadió yodociclohexano (85 mg, 0,40 mmol) y la reacción se agitó a 50 °C durante 4 h, después se enfrió a ta. Se añadieron una mezcla de THF (1 ml), H₂O (0,5 ml), MeOH (1 ml) y dos aglomerados de KOH; la reacción se agitó a ta durante una noche. La mezcla se acidificó con HCl ac. 1 N a pH = 2~3. La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml), se secó (MgSO₄) y se concentró al vacío. El residuo se purificó por LC/MS preparativa usando las siguientes condiciones: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Precolumna: Waters XBridge C18, 19 x 10 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 de MeCN:H₂O con TFA al 0,1 %; Fase móvil B: 95:5 de MeCN:H₂O con TFA al 0,1 %; Gradiente: B al 50-90 % durante 20 min, después una parada de 5 min a B al 100 %; 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 (4 mg, 9,3 µmol, rendimiento de 23 %). LCMS, [M-H]⁺ = 397,2. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,45 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 7,31 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,16 (t, J = 9,6 Hz, 1H), 6,97 - 6,88 (m, 2H), 4,36 - 4,27 (m, 1H), 4,03 (s, 1H), 3,92 (s, 2H), 3,05 - 2,94 (m, 1H), 2,68 - 2,59 (m, 2H), 2,00 - 1,83 (m, 4H), 1,75 - 1,62 (m, 2H), 1,55 - 1,16 (m, 6H). HPLC-4: TR = 1,82 min; HPLC-5: TR = 2,39 min; pureza = 100 %.

Ejemplo 34 (no de acuerdo con la invención)

20 Ácido *cis*-2-(3-(2',3'-difluoro-5'-(4-fluorofenoxi)-[1,1'-bifenil]-4-il)ciclobutoxi)acético

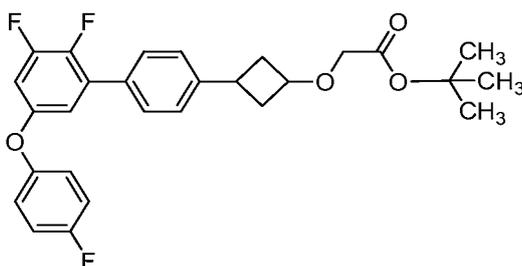


25 34A. 2-(3-(2',3'-Difluoro-5'-hidroxi-[1,1'-bifenil]-4-il)ciclobutoxi)acetato de *cis-terc*-butilo



Una mezcla de 2-(3-(4-bromofenil)ciclobutoxi)acetato de *cis-terc*-butilo (15 mg, 0,04 mmol), ácido (5-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)-2,3-difluorofenil)borónico (19 mg, 0,07 mmol), (Ph₃P)₄Pd (5 mg, 4,40 µmol) y K₂CO₃ (18 mg, 0,13 mmol) en THF (2 ml) y agua (0,7 ml) se calentó en un reactor de microondas a 130 °C durante 20 min en 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 se combinaron, se secaron (MgSO₄) y se concentraron al vacío. El residuo se sometió a cromatografía (SiO₂; 8 g; EtOAc/Hexanos (EtOAc al 0 % hasta EtOAc al 40 % durante 20 min) para dar el compuesto del título (16 mg, 0,03 mmol, rendimiento del 70 %) en forma de un aceite incoloro. LCMS, [M-H]⁺ = 389,2. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,45 (dd, J = 8,0, 1,4 Hz, 2H), 7,31 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 6,73 - 6,62 (m, 2H), 4,13 - 4,03 (m, 1H), 3,97 (s, 2H), 3,07 - 2,97 (m, 1H), 2,78 - 2,69 (m, 2H), 2,22 - 2,13 (m, 2H), 1,51 (s, 9H).

34B. 2-(3-(2',3'-Difluoro-5'-hidroxi-[1,1'-bifenil]-4-il)ciclobutoxi)acetato de *cis-terc*-butilo



5 A una mezcla de 2-(3-(2',3'-difluoro-5'-hidroxi-[1,1'-bifenil]-4-il)ciclobutoxi)acetato de *cis-terc*-butilo (13 mg, 0,03 mmol), ácido (4-fluorofenil)borónico (9 mg, 0,07 mmol), tamices moleculares de 4 Å (0,1 g), TEA (0,02 ml, 0,17 mmol) y piridina (0,01 ml, 0,17 mmol) en DCM (0,5 ml) se le añadió CuOAc_2 (12 mg, 0,07 mmol). La reacción se agitó a ta en una atmósfera de aire durante una noche, después se filtró. El filtrado se disolvió en EtOAc (15 ml), se lavó con HCl ac. 1 N y agua, se secó (MgSO_4) y se concentró al vacío. El producto en bruto se sometió a cromatografía (SiO_2 ; 8 g; gradiente de EtOAc/Hexanos (EtOAc al 0 % hasta EtOAc al 25 % durante 15 min) para dar el compuesto del título (12 mg, 0,02 mmol, rendimiento del 71 %) en forma de un aceite transparente. RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 7,46 - 7,42 (m, 2H), 7,32 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,11 - 6,99 (m, 4H), 6,83 - 6,71 (m, 2H), 4,17 - 4,04 (m, 1H), 3,95 (s, 2H), 3,08 - 2,97 (m, 1H), 2,80 - 2,67 (m, 2H), 2,23 - 2,11 (m, 2H), 1,53 - 1,48 (m, 9H).

Ejemplo 34

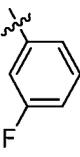
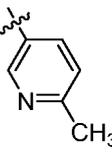
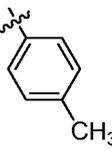
15 Se añadió $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (4 mg, 0,09 mmol) a una solución de 2-(3-(2',3'-difluoro-5'-(4-fluorofenoxi)-[1,1'-bifenil]-4-il)ciclobutoxi)acetato de *cis-terc*-butilo (11 mg, 0,02 mmol) en THF (1 ml) y agua (0,5 ml) a ta. La reacción se agitó a ta durante una noche, después se diluyó con EtOAc (20 ml) y H_2O (5 ml). La capa acuosa se acidificó con HCl ac. 1 N a pH ~3. La capa orgánica se lavó con salmuera (5 ml), se secó (MgSO_4) y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por LC/MS preparativa usando las siguientes condiciones: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 μm ; Precolumna: Waters XBridge C18, 19 x 10 mm, partículas de 5 μm ; Fase móvil A: 5:95 de MeCN: H_2O con TFA al 0,1 %; Fase móvil B: 95:5 de MeCN: H_2O con TFA al 0,1 %; Gradiente: B al 50-90 % durante 20 min, después una parada de 5 min a B al 100 %; 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 (8 mg, 0,02 mmol, rendimiento de 81 %). LCMS, $[\text{M}-\text{H}]^+ = 427,1$. RMN ^1H (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,48 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 7,34 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,28 - 7,22 (m, 2H), 7,19 - 7,11 (m, 3H), 6,95 - 6,90 (m, 1H), 4,05 (quint., J = 7,2 Hz, 1H), 3,91 (s, 2H), 3,06 - 2,95 (m, 1H), 2,68 - 2,60 (m, 2H), 2,00 - 1,90 (m, 2H). HPLC-4: TR = 1,86 min; HPLC-5: TR = 2,32 min; pureza = 100 %.

30 Los ejemplos de la Tabla 4 se prepararon usando la secuencia sintética general descrita para la preparación del Ejemplo 34. (Ejemplos 35-38 no de acuerdo con la invención)

Tabla 4

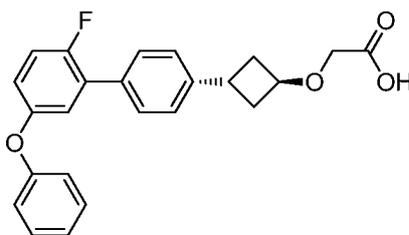
Ej. n.º	Estructura (Ar-) y Nombre	Datos analíticos
35	<p>Ácido <i>cis</i>-2-(3-(2',3'-difluoro-5'-(3-fluoro-4-metilfenoxi)-[1,1'-bifenil]-4-il)ciclobutoxi)acético</p>	LCMS, $[\text{M}-\text{H}]^+ = 441,1$. RMN ^1H (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,49 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,36 - 7,28 (m, 3H), 7,22 - 7,16 (m, 1H), 6,97 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 6,85 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,05 (quint., J = 7,2 Hz, 1H), 3,93 (s, 2H), 3,01 (quint., J = 8,9 Hz, 1H), 2,68 - 2,59 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 1,99 - 1,89 (m, 2H). HPLC-4: TR = 1,88 min; HPLC-5: TR = 2,40 min; pureza = 95 %.

(continuación)

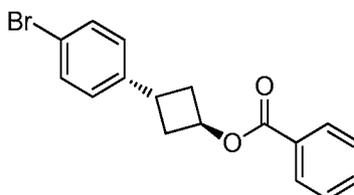
Ej. n.º	Estructura (Ar-) y Nombre	Datos analíticos
36	 Ácido cis-2-(3-(2',3'-difluoro-5'-(3-fluorofenoxi)-[1,1'-bifenil]-4-il)ciclobutoxi)acético	LCMS, $[M-H]^+$ = 427,1. RMN 1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7,51 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 7,47 - 7,33 (m, 3H), 7,29 - 7,23 (m, 1H), 7,06 - 6,96 (m, 3H), 6,92 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,05 (quint., J = 7,1 Hz, 1H), 3,93 (s, 2H), 3,02 (quint., J = 8,9 Hz, 1H), 2,68 - 2,59 (m, 2H), 2,00 - 1,90 (m, 2H). HPLC-4: TR = 1,76 min; HPLC-5: TR = 2,26 min; pureza = 96 %.
37	 Ácido cis-2-(3-(2',3'-difluoro-5'-(3-fluorofenoxi)-[1,1'-bifenil]-4-il)ciclobutoxi)acético	LCMS, $[M-H]^+$ = 424,1. RMN 1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8,33 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,51 - 7,47 (m, 3H), 7,37 - 7,29 (m, 3H), 7,25 - 7,17 (m, 1H), 7,00 - 6,95 (m, 1H), 4,09 - 4,01 (m, 1H), 3,96 (s, 2H), 3,07 - 2,97 (m, 1H), 2,68 - 2,60 (m, 2H), 2,47 (s, 3H), 2,00 - 1,90 (m, 2H). HPLC-4: TR = 1,48 min; HPLC-5: TR = 1,43 min; pureza = 95 %.
38	 Ácido cis-2-(3-(2',3'-difluoro-5'-(p-toliloxi)-[1,1'-bifenil]-4-il)ciclobutoxi)acético	LCMS, $[M-H]^+$ = 423,1. RMN 1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7,44 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,33 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,21 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,08 - 6,95 (m, 3H), 6,86 - 6,80 (m, 1H), 4,06 - 3,98 (m, 1H), 3,91 (s, 2H), 3,04 - 2,94 (m, 1H), 2,66 - 2,57 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 1,98 - 1,87 (m, 2H). HPLC-4: TR = 1,88 min; HPLC-5: TR = 2,41 min; pureza = 98 %.

Ejemplo 39 (no de acuerdo con la invención)

5 Ácido trans-2-(3-(2'-fluoro-5'-fenoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)ciclobutoxi)acético

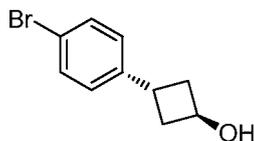


10 39A. Benzoato de trans-3-(4-bromofenil)ciclobutilo



A una solución de cis-3-(4-bromofenil)ciclobutanol (80 mg, 0,35 mmol), ácido benzoico (95 mg, 0,78 mmol) y Ph_3P (185 mg, 0,71 mmol) en THF (0,5 ml) se le añadió gota a gota DIAD (0,14 ml, 0,71 mmol) a ta. La reacción se agitó durante una noche a TA en Ar (la LC-MS mostró que la reacción se había completado), después se concentró al vacío para proporcionar el producto en bruto. Este material se cromatografió (SiO_2 ; 12 g; gradiente continuo de disolvente B del 0 al 20 % durante 25 min, parada a 20 % del disolvente B durante 10 min, en donde el disolvente A = Hexanos y el disolvente B = EtOAc) para dar el producto deseado (92 mg, 0,28 mmol, rendimiento del 79 %) en forma de un sólido de color blanco. LCMS, $[M+H]^+$ = 331,0. RMN 1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,11 - 8,08 (m, 2H), 7,61 - 7,56 (m, 1H), 7,50 - 7,45 (m, 4H), 7,19 - 7,16 (m, 2H), 5,46 - 5,40 (m, 1H), 3,77 - 3,69 (m, 1H), 2,77 - 2,61 (m, 4H).

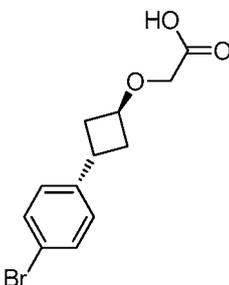
39B. Trans-3-(4-bromofenil)ciclobutanol



- 5 Se añadió LiOH·H₂O (46 mg, 1,09 mmol) a una solución de benzoato de trans-3-(4-bromofenil)ciclobutilo (90 mg, 0,27 mmol) en THF (1 ml), agua (0,5 ml) y MeOH (1 ml) a ta. La reacción se agitó a ta durante una noche, después se diluyó con EtOAc (5 ml) y H₂O (10 ml). Las capas se separaron. La capa acuosa se lavó con EtOAc (2 x 5 ml). Los lavados orgánicos combinados se extrajeron con H₂O (3 x 10 ml). Las capas acuosas combinadas se acidificaron con HCl ac. 1 N a pH ~3 y se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (5 ml), se secaron (MgSO₄) y se concentraron al vacío. El residuo se sometió a cromatografía (SiO₂; 8 g; gradiente continuo de disolvente B del 0 al 40 % durante 15 min, parada a 40 % del disolvente B durante 10 min, en donde el disolvente A = Hexanos y el disolvente B = EtOAc) para dar el producto deseado (60 mg, 0,27 mmol, rendimiento del 98 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,45 - 7,41 (m, 2H), 7,14 - 7,10 (m, 2H), 4,57 - 4,50 (m, 1H), 3,64 - 3,56 (m, 1H), 2,51 - 2,39 (m, 4H).

15

39C. Ácido trans-2-(3-(4-bromofenil)ciclobutoxi)acético



- 20 A una solución a 0 °C de trans-3-(4-bromofenil)ciclobutanol (60 mg, 0,26 mmol) en tolueno (4 ml) se le añadió una solución de NaOH ac. al 35 % (1,4 g NaOH en 2,5 ml de H₂O), seguido de Bu₄NHSO₄ (44 mg, 0,13 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min, después de que se añadiese 2-bromoacetato de *tert*-butilo (0,08 ml, 0,53 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 14 h a ta, después se acidificó con HCl conc. y se extrajo con EtOAc (3 x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (5 ml), se secaron (MgSO₄) y se concentraron al vacío. El residuo en bruto se purificó por HPLC Prep. (columna de fase inversa PHENOMENEX® Synergi ODS-A-5 μ 21,2 x 250 mm; caudal = 25 ml/min, disolvente B del 10 al 100 % B en A durante 30 min, parada a 37 min, en donde el disolvente A = 90:10:0,1 de H₂O:ACN:TFA y el disolvente B = 90:10:0,1 de ACN:H₂O:TFA) para dar el compuesto del título (45 mg, 0,16 mmol, rendimiento de 60 %) en forma de un sólido de color blanco. LCMS, [M+H]⁺ = 285,0. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,47 - 7,41 (m, 2H), 7,13 - 7,08 (m, 2H), 4,34 - 4,25 (m, 1H), 4,09 (s, 2H), 3,67 - 3,55 (m, 1H), 2,61 - 2,51 (m, 2H), 2,46 - 2,35 (m, 2H).

30

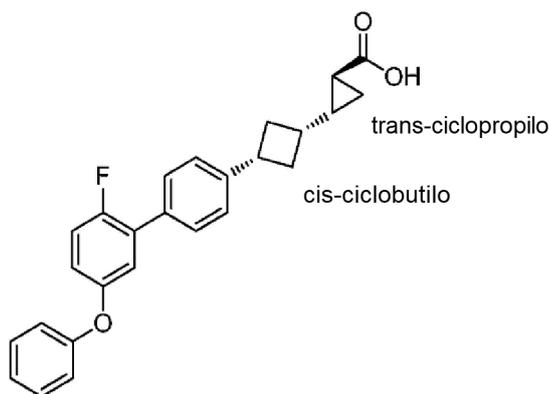
Ejemplo 39

- 35 Una mezcla de ácido trans-2-(3-(4-bromofenil)ciclobutoxi)acético (15 mg, 0,05 mmol), ácido (2-fluoro-5-fenoxifenil)borónico (18 mg, 0,08 mmol), (Ph₃P)₄Pd (6 mg, 5,26 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 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 (MgSO₄) y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por LC/MS preparativa usando las siguientes condiciones: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 μm; Precolumna: Waters XBridge C18, 19 x 10 mm, partículas de 5 μm; Fase móvil A: 5:95 de MeCN:H₂O con TFA al 0,1 %; Fase móvil B: 95:5 de MeCN:H₂O con TFA al 0,1 %; Gradiente: B al 50-90 % durante 20 min, después una parada de 5 min a B al 100 %; 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, 0,03 mmol, rendimiento de 54 %). LCMS, [M-H]⁻ = 391,1. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,48 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 7,42 - 7,30 (m, 5H), 7,17 - 7,12 (m, 2H), 7,08 - 7,00 (m, 3H), 4,29 - 4,21 (m, 1H), 3,92 (s, 2H), 3,61 - 3,52 (m, 1H), 2,46 - 2,28 (m, 4H). HPLC-4: TR = 1,74 min; HPLC-5: TR = 2,26 min; pureza = 96 %.

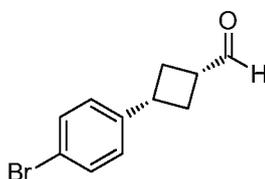
45

Ejemplo 40 (no de acuerdo con la invención)

- 50 Ácido 2-(3-(2'-fluoro-5'-fenoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)ciclobutil)ciclopropanocarboxílico



40A. Cis-3-(4-bromofenil)ciclobutanocarbaldehído



5

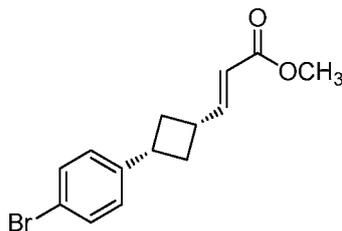
A una solución de (isocianometil)fosfonato de dietilo (300 mg, 1,69 mmol) en éter anhidro (8 ml) a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ en Ar se le añadió gota a gota n-BuLi (0,85 ml de una solución 2,0 M en heptano, 1,69 mmol) y la reacción se agitó a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 1 h. Después, se añadió gota a gota una solución de 3-(4-bromofenil)ciclobutanona (318 mg, 1,41 mmol) en Et₂O anhidro (3 ml) durante 10 min. Después, la mezcla de reacción se dejó calentar a ta y se agitó durante 16 h a ta. Se añadió gota a gota HCl conc. (2 ml) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 5 h. La mezcla se repartió entre EtOAc y agua. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3X). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron (MgSO₄) y se concentraron al vacío para proporcionar el producto en bruto que se cromatografió (SiO₂; 40 g; gradiente continuo de disolvente B del 0 al 15 % durante 40 min, parada a 15 % del disolvente B durante 10 min, en donde el disolvente A = hexanos y el disolvente B = EtOAc) para dar el isómero trans que eluyó más rápido, 3-(4-bromofenil)ciclobutanocarbaldehído (133 mg, 0,56 mmol, rendimiento del 39 %) en forma de un sólido de color blanco y el isómero cis que eluyó más lento, 3-(4-bromofenil)ciclobutanocarbaldehído (80 mg, 0,34 mmol, rendimiento del 24 %) en forma de un aceite incoloro. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 9,73 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,45 - 7,42 (m, 2H), 7,10 - 7,07 (m, 2H), 3,53 (quint., J = 9,1 Hz, 1H), 3,23 (ttd, J = 9,8, 8,1, 2,1 Hz, 1H), 2,62 - 2,54 (m, 2H), 2,40 - 2,30 (m, 2H). LCMS, [M+H]⁺ = 226,9.

10

15

20

40B. (E)-Metil-cis-3-(3-(4-bromofenil)ciclobutil)acrilato



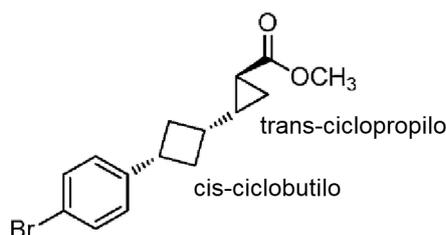
25

Una mezcla de fosonoacetato de trimetilo (0,07 ml, 0,50 mmol), DBU (0,08 ml, 0,50 mmol) y LiCl (21 mg, 0,50 mmol) en MeCN (2 ml) se agitó a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ en N₂ durante 30 min y después se añadió cis-3-(4-bromofenil)ciclobutanocarbaldehído (80 mg, 0,34 mmol). La reacción se agitó durante 2 h a ta (en este momento la LC-MS mostró que el material de partida había desaparecido), después se concentró al vacío. El residuo se diluyó con EtOAc, se lavó en sucesión con HCl ac. 1 N, NaHCO₃ ac. sat. y salmuera, después se secó (MgSO₄) y se concentró al vacío. El residuo se sometió a cromatografía (SiO₂; 12 g; gradiente de EtOAc/Hexanos de EtOAc al 0 %:hex hasta EtOAc al 20 %:hex durante 25 min) para dar el compuesto del título (76 mg, 0,26 mmol, rendimiento del 77 %) en forma de un aceite incoloro. LCMS, [M+H]⁺ = 295,0. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,44 - 7,40 (m, 2H), 7,09 - 7,00 (m, 3H), 5,80 (dd, J = 15,7, 1,4 Hz, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,47 - 3,37 (m, 1H), 3,14 - 3,02 (m, 1H), 2,65 - 2,57 (m, 2H), 2,08 - 1,97 (m, 2H).

30

35

40C. 2-(3-(4-Bromofenil)ciclobutil)ciclopropanocarboxilato de metilo



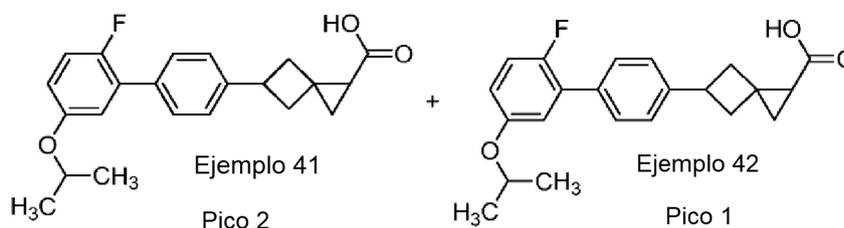
5 A una mezcla agitada vigorosamente a 0 °C (salmuera más hielo) de Et₂O (5 ml) y KOH al 40 % ac. (2 ml) se le añadió en porciones N-metil-N'-nitro-N-nitrosoguanidina (1,0 g, 6,8 mmol) durante 15 min. Después de la adición completarse la adición la capa ac. se separó. La capa de éter se secó sobre aglomerados de KOH (dos veces) a 0 °C durante 5 min, después se vertió en una solución a 0 °C de (E)-metil-cis-3-(3-(4-bromofenil)ciclobutil)acrilato (70 mg, 0,24 mmol) en THF (2 ml). Se añadió Pd(OAc)₂ (5 mg, 0,02 mmol) y la reacción se dejó calentar a ta y se agitó durante 1 h a ta, después se concentró al vacío. El residuo se sometió a cromatografía (SiO₂; 12 g; gradiente de EtOAc/Hexanos (de EtOAc al 0 % hasta EtOAc al 15 % durante 25 min) para dar el compuesto del título (68 mg, 0,22 mmol, rendimiento del 92 %) en forma de un aceite transparente. LCMS, [M+H]⁺ = 309,0. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,43 - 7,38 (m, 2H), 7,07 - 7,04 (m, 2H), 3,68 (s, 3H), 3,31 - 3,19 (m, 1H), 2,48 - 2,36 (m, 2H), 2,16 - 2,04 (m, 1H), 1,82 - 1,70 (m, 2H), 1,53 - 1,40 (m, 2H), 1,15 (dt, J = 9,0, 4,4 Hz, 1H), 0,78 (ddd, J = 8,3, 6,5, 4,4 Hz, 1H).

Ejemplo 40

15 Una mezcla del 2-(3-(4-bromofenil)ciclobutil)ciclopropano carboxilato de metilo anterior (15 mg, 0,05 mmol), ácido (2-fluoro-5-fenoxifenil)borónico (17 mg, 0,07 mmol), (Ph₃P)₄Pd (6 mg, 4,85 μmol) y K₂CO₃ (20 mg, 0,15 mmol) en THF (1,2 ml) y agua (0,4 ml) se calentó en un reactor de microondas a 130 °C durante 20 min en Ar, después se enfrió a ta. La mezcla de 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 (MgSO₄) y se concentraron al vacío para proporcionar el producto en bruto. Se añadió LiOH·H₂O (10 mg, 0,25 mmol) a una solución del producto en bruto anterior en THF (1 ml) y agua (0,5 ml). La reacción se agitó a ta durante una noche, después se repartió entre EtOAc (5 ml) y H₂O (10 ml). La capa acuosa se lavó con EtOAc (2 x 5 ml). Los lavados orgánicos combinados se extrajeron con H₂O (3 x 10 ml). Los extractos acuosos combinados 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 (5 ml), se secaron (MgSO₄) y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por LC/MS preparativo con las siguientes condiciones: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 μm; Precolumna: Waters XBridge C18, 19 x 10 mm, partículas de 5 μm; Fase móvil A: 5:95 de MeCN:H₂O con TFA al 0,1 %; Fase móvil B: 95:5 de MeCN:H₂O con TFA al 0,1 %; Gradiente: B al 50-90 % durante 20 min, después una parada de 5 min a B al 100 %; 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 (15 mg, 0,04 mmol, rendimiento de 74 %). LCMS, [M-H]⁺ = 401,2. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,48 - 7,44 (m, 2H), 7,42 - 7,37 (m, 2H), 7,35 - 7,29 (m, 3H), 7,16 - 7,11 (m, 2H), 7,07 - 7,00 (m, 3H), 3,37 - 3,23 (m, 1H), 2,41 - 2,32 (m, 2H), 2,14 - 2,02 (m, 1H), 1,75 (cd, J = 10,3, 6,2 Hz, 2H), 1,39 - 1,30 (m, 2H), 0,93 (dt, J = 8,6, 4,4 Hz, 1H), 0,78 - 0,70 (m, 1H). HPLC-4: TR = 2,28 min; HPLC-5: TR = 2,49 min; pureza = 99 %.

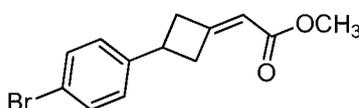
Ejemplo 41 y Ejemplo 42 (no de acuerdo con la invención)

Ácido 5-(2'-fluoro-5'-isopropoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)espiro[2,3]hexano-1-carboxílico



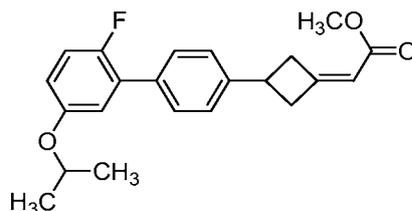
un par de diastereómeros racémicos

41A. 2-(3-(4-Bromofenil)ciclobutilideno)acetato de metilo



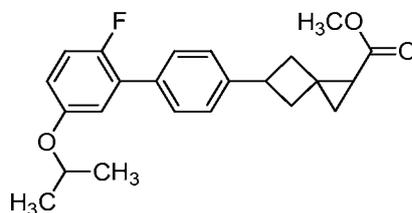
Se añadieron fosfonoacetato de trimetilo (0,144 ml, 1,00 mmol) y DBU (0,151 ml, 1,00 mmol) a una suspensión de LiCl (42 mg, 1,00 mmol) en MeCN (1,5 ml) a 0 °C en N₂. La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min, después, se añadió 3-(4-bromofenil)ciclobutanona (150 mg, 0,666 mmol). La reacción se agitó durante una noche a ta, después se concentró al vacío. El residuo se disolvió en EtOAc, después se lavó en sucesión con HCl ac. 1 N, NaHCO₃ ac. sat. y salmuera, se secó (MgSO₄) y se concentró al vacío. El aceite en bruto se sometió a cromatografía (SiO₂; 24 g; gradiente de EtOAc/Hexanos de 0 % a 15 % durante 20 min) para dar el compuesto del título (185 mg, 0,659 mmol, rendimiento de 99 %) en forma de un aceite transparente. LCMS, [M+H]⁺ = 283,0. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,48 - 7,43 (m, 2H), 7,16 - 7,12 (m, 2H), 5,74 (quint., J = 2,2 Hz, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,69 - 3,58 (m, 2H), 3,32 - 3,13 (m, 2H), 2,94 (ddd, J = 16,8, 4,1, 2,5 Hz, 1H).

41B. 2-(3-(2'-Fluoro-5'-isopropoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)ciclobutilideno)acetato de metilo



Una mezcla de 2-(3-(4-bromofenil)ciclobutilideno)acetato de metilo (53 mg, 0,189 mmol), ácido (2-fluoro-5-isopropoxifenil)borónico (56 mg, 0,283 mmol), Pd(PPh₃)₄ (22 mg, 0,019 mmol) y K₂CO₃ (78 mg, 0,566 mmol) en THF (3 ml) y agua (1 ml) se calentó en un reactor de microondas a 130 °C durante 20 min en 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). Las fracciones orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄) y se concentraron al vacío. El residuo se sometió a cromatografía (SiO₂; 12 g; gradiente continuo de disolvente B del 0 al 20 % durante 30 min, parada a 20 % del disolvente B durante 10 min, en donde el disolvente A = hexanos y el disolvente B = EtOAc) para proporcionar el compuesto del título (37 mg, 0,103 mmol, rendimiento de 55 %) en forma de un aceite incoloro. LCMS, [M+H]⁺ = 355,2.

41C. 5-(2'-Fluoro-5'-isopropoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)espiro[2,3]hexano-1-carboxilato de metilo



A una solución a 0 °C de Et₂O (5 ml) y KOH al 40 % ac. (2 ml) se le añadió en porciones N-metil-N'-nitro-N-nitrosoguanidina (500 mg, 3,40 mmol) con agitación vigorosa durante 15 min a 0 °C. Las capas se separaron; la capa de éter se secó dos veces con aglomerados de KOH a 0 °C durante 5 min, después se decantó en una solución 0 °C de 2-(3-(2'-fluoro-5'-isopropoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)ciclobutilideno)acetato de metilo (35 mg, 0,099 mmol) THF (2 ml). Se añadió Pd(OAc)₂ (2 mg, 9,9 μmol) y la reacción se dejó calentar a ta y se agitó durante 1 h a ta. La reacción se concentró al vacío y el producto en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS, [M+NH₃]⁺ = 386,3.

Ejemplo 41 y Ejemplo 42

Se añadió LiOH·H₂O (17 mg, 0,396 mmol) a 5-(2'-fluoro-5'-isopropoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)espiro[2,3]hexano-1-carboxilato de metilo (37 mg, 0,099 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 diluyó con EtOAc (5 ml) y H₂O (5 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se lavó con EtOAc (2 x 2 ml). Los lavados orgánicos combinados se extrajeron con H₂O (3 x 5 ml). Los extractos acuosos combinados 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 (5 ml), se secaron (MgSO₄) y se concentraron al vacío. El residuo se purificó a través de LC/MS preparativa usando las siguientes condiciones: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 μm; Precolumna: Waters XBridge C18, 19 x 10 mm, partículas de 5 μm; Fase móvil A: 5:95 de MeCN:H₂O con TFA al 0,1 %; Fase móvil B: 95:5 de MeCN:H₂O con TFA al 0,1 %; Gradiente: B al 50-90 % durante 20 min, después una parada de 5 min a B al 100 %; Flujo: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron a través de evaporación por centrifugación.

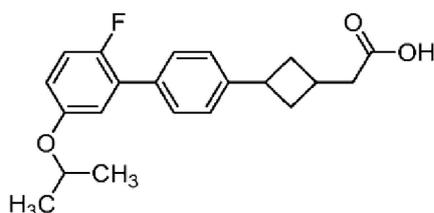
El Ejemplo 41 (6 mg, 0,015 mmol, rendimiento del 15 %) fue el pico que eluyó en primer lugar. LCMS, [M-H]⁺ = 353,1. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,48 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 7,36 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,18 (dd, J = 10,2, 9,4 Hz, 1H), 6,97 (dd, J = 6,6, 3,0 Hz, 1H), 6,91 (dt, J = 8,8, 3,4 Hz, 1H), 4,62 (dt, J = 12,1, 6,1 Hz, 1H), 3,68 (quint., J = 8,4 Hz, 1H), 2,56 - 2,42 (m, 2H), 2,38 - 2,27 (m, 2H), 1,53 (dd, J = 7,8, 5,6 Hz, 1H), 1,26 (d, J = 5,8 Hz, 6H), 1,11 -

1,02 (m, 2H). HPLC-4: TR = 2,05 min, pureza = 97 %; HPLC-5: TR = 2,22 min, pureza = 97 %.

El Ejemplo 42 (4 mg, 0,012 mmol, rendimiento del 12 %) fue el pico que eluyó en segundo lugar. LCMS, $[M-H]^+$ = 353,3. RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,51 (dd, J = 8,4, 1,5 Hz, 2H), 7,37 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,05 (dd, J = 9,9, 9,0 Hz, 1H), 6,95 (dd, J = 6,4, 3,1 Hz, 1H), 6,81 (dt, J = 8,9, 3,4 Hz, 1H), 4,50 (dt, J = 12,1, 6,1 Hz, 1H), 3,73 (quint., J = 8,4 Hz, 1H), 2,74 (t, J = 10,6 Hz, 1H), 2,61 (t, J = 10,3 Hz, 1H), 2,52 - 2,39 (m, 2H), 1,76 (dd, J = 8,3, 5,4 Hz, 1H), 1,37 - 1,32 (m, 6H), 1,31 - 1,24 (m, 1H), 1,15 (dd, J = 8,4, 4,8 Hz, 1H). El Ejemplo 41 y Ejemplo 42 son un par de diastereómeros racémicos.

10 Ejemplo 43 (no de acuerdo con la invención)

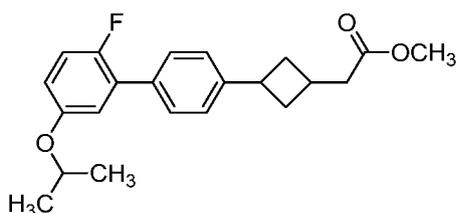
Ácido 2-(3-(2'-fluoro-5'-isopropoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)ciclobutil)acético



una mezcla de isómeros cis y trans

15

43A. 2-(3-(2'-Fluoro-5'-isopropoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)ciclobutil)acetato de metilo



20 Una solución de 2-(3-(2'-fluoro-5'-isopropoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)ciclobutilideno)acetato de metilo (75 mg, 0,21 mmol) en MeOH (5 ml) se evacuó y se lavó abundantemente con Ar. Se añadió Pd al 10 %/C (10 mg, 0,02 mmol) y la mezcla se puso en una atmósfera de H_2 y se agitó a ta durante una noche. El catalizador se retiró por filtración y se lavó con EtOAc. Los filtrados combinados se concentraron al vacío para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

25

Ejemplo 43

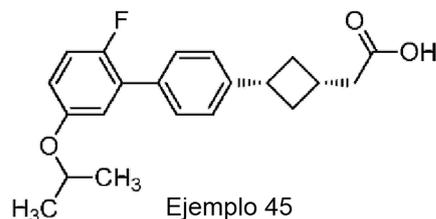
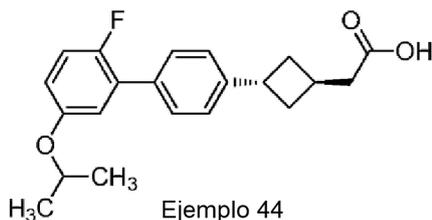
Se añadió $LiOH \cdot H_2O$ (36 mg, 0,85 mmol) a una solución de 2-(3-(2'-fluoro-5'-isopropoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)ciclobutil)acetato de metilo (76 mg, 0,21 mmol) en THF (1,4 ml) y agua (0,7 ml) a ta. La reacción se agitó a ta durante una noche, después se repartió entre EtOAc (5 ml) y H_2O (5 ml). La capa acuosa se lavó con EtOAc (2 x 5 ml). La capa orgánica se extrajo con H_2O (3 x 5 ml). Los extractos acuosos combinados se acidificaron con HCl ac. 1 N a pH \sim 3, después se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (5 ml), se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por LC/MS preparativa usando las siguientes condiciones: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 μm ; Precolumna: Waters XBridge C18, 19 x 10 mm, partículas de 5 μm ; Fase móvil A: 5:95 de MeCN: H_2O con TFA al 0,1 %; Fase móvil B: 95:5 de MeCN: H_2O con TFA al 0,1 %; Gradiente: B al 50-90 % durante 20 min, después una parada de 5 min a B al 100 %; Flujo: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron a través de evaporación centrífuga para proporcionar el compuesto del título (65 mg, rendimiento del 90 %). LCMS, $[M-H]^+$ = 341,2. RMN 1H (500 MHz, $DMSO-d_6$) δ 7,49 - 7,43 (m, 2H), 7,36 - 7,29 (m, 2H), 7,21 - 7,16 (m, 1H), 6,98 - 6,88 (m, 2H), 4,66 - 4,58 (m, 1H), 3,42 - 3,31 (m, 1H), 2,65 - 2,52 (m, 1H), 2,49 - 2,43 (m, 2H), 2,33 - 2,22 (m, 2H), 2,15 - 2,07 (m, 1H), 1,83 - 1,74 (m, 1H), 1,28 - 1,24 (m, 6H). HPLC-4: TR = 1,87 min; HPLC-5: TR = 2,21 min; pureza = 100 %.

45 Ejemplo 44 (no de acuerdo con la invención)

Ácido 2-(trans-3-(2'-fluoro-5'-isopropoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)ciclobutil)acético y

Ejemplo 45 (no de acuerdo con la invención)

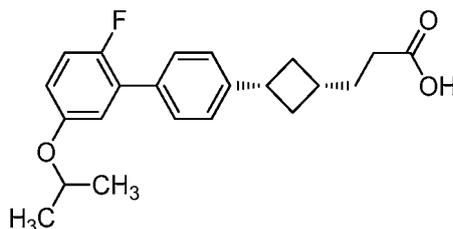
50 Ácido 2-(cis-3-(2'-fluoro-5'-isopropoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)ciclobutil)acético



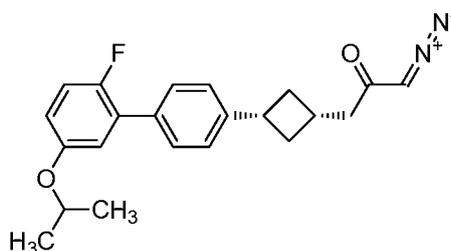
- Una muestra de ácido 2-(3-(2'-fluoro-5'-isopropoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)ciclobutil)acético (65 mg, 0,190 mmol) se separó por cromatografía HPLC quiral (Instrumento: Berger Multigram II SFC; Columna: CHIRALCEL® OJ-H, 21 x 250 mm, 5 μ ; Fase móvil: EtOH al 15 %/CO₂ al 85 %; Condiciones de flujo: 45 ml/min, 10 MPa (100 Bar), 40 °C; Longitud de onda del detector: 249 nm; Detalles de Inyección: 0,5 ml de 13 mg/ml en MeCN-MeOH). Se obtuvo el Ejemplo 44, el isómero trans (pico que eluyó en primer lugar, 15 mg, 0,044 mmol, rendimiento del 23 %): LCMS, [M-H]⁺ = 341,3. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,50 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 7,33 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,05 (t, J = 9,5 Hz, 1H), 6,95 (dd, J = 6,6, 3,0 Hz, 1H), 6,81 (dt, J = 8,8, 3,4 Hz, 1H), 4,55 - 4,46 (m, 1H), 3,68 (quint., J = 8,3 Hz, 1H), 2,83 - 2,67 (m, 3H), 2,50 - 2,41 (m, 2H), 2,29 - 2,20 (m, 2H), 1,35 (d, J = 6,1 Hz, 6H). HPLC-1: Tr = 12,02 min, pureza = 98 %; HPLC-2: Tr = 9,96 min, pureza = 97 %. Se obtuvo el Ejemplo 45, el isómero cis (pico que eluyó en segundo lugar, 33 mg, 0,092 mmol, rendimiento del 48 %): LCMS, [M-H]⁺ = 341,3. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,48 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 7,30 - 7,23 (m, 2H), 7,04 (t, J = 9,5 Hz, 1H), 6,94 (dd, J = 6,3, 3,0 Hz, 1H), 6,81 (dt, J = 8,9, 3,5 Hz, 1H), 4,50 (sept, J = 6,1 Hz, 1H), 3,52 - 3,40 (m, 1H), 2,76 - 2,60 (m, 3H), 2,52 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 1,95 - 1,85 (m, 2H), 1,35 (s, 6H). HPLC-1: Tr = 12,02 min, pureza = 100 %; HPLC-2: TR = 9,96 min, pureza = 100 %.

Ejemplo 46 (no de acuerdo con la invención)

- 20 Ácido cis-3-(3-(2'-fluoro-5'-isopropoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)ciclobutil)propanoico



- 25 46A. Cis-1-diazo-3-(3-(2'-fluoro-5'-isopropoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)ciclobutil)propan-2-ona



- A una solución a 0 °C de ácido cis-2-(3-(2'-fluoro-5'-isopropoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)ciclobutil)acético (15 mg, 0,04 mmol) en CH₂Cl₂ (1 ml) se le añadió cloruro de oxalilo (0,07 ml, 0,13 mmol), seguido de 1 gota de DMF. Después de agitar durante 10 min a 0 °C, la mezcla se dejó calentar a ta y la agitación se continuó a ta durante 1 h (reacción complete en este momento por LC/MS). Los volátiles se retiraron al vacío y el residuo se destiló azeotrópicamente con tolueno para dar el producto de cloruro de ácido en bruto, que se disolvió en THF (0,5 ml)/MeCN (0,5 ml). A esta solución a 0 °C se le añadió Me₃SiCHN₂ (0,11 ml de una solución 2,0 M en Et₂O; 0,22 mmol), y la mezcla resultante se dejó calentar hasta ta lentamente y la agitación se continuó a ta durante una noche. Los volátiles se retiraron al vacío para proporcionar un aceite de color amarillo claro, que se cromatografió (SiO₂; 4 g; gradiente del disolvente B del 0 al 30 % durante 15 min, parada a 30 % del disolvente B durante 10 min, donde Disolvente A = hexanos y Disolvente B = EtOAc) para dar el compuesto del título (6 mg, 0,02 mmol, rendimiento de 37 %) en forma de un sólido de color blanco. LCMS, [M+Na]⁺ = 389,2.

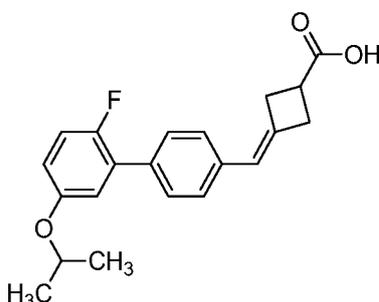
- 40 Ejemplo 46

A una solución de cis-1-diazo-3-(3-(2'-fluoro-5'-isopropoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)ciclobutil)propan-2-ona (6 mg, 0,02 mmol)

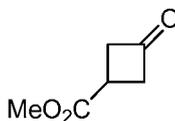
en THF (0,6 ml) y agua (0,3 ml) se le añadió AgNO_3 (3 mg, 0,02 mmol). La solución de color amarillo/verde se agitó durante una noche, después se concentró al vacío para retirar el THF. La suspensión resultante se repartió entre H_2O y CH_2Cl_2 . La capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (5 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (5 ml), se secaron (MgSO_4) y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por LC/MS preparativa usando las siguientes condiciones: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 μm ; Precolumna: Waters XBridge C18, 19 x 10 mm, partículas de 5 μm ; Fase móvil A: 5:95 de $\text{MeCN}:\text{H}_2\text{O}$ con TFA al 0,1 %; Fase móvil B: 95:5 de $\text{MeCN}:\text{H}_2\text{O}$ con TFA al 0,1 %; Gradiente: B al 50-90 % durante 20 min, después una parada de 5 min a B al 100 %; Flujo: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron a través de evaporación centrífuga para proporcionar el producto deseado (4 mg, 10,89 μmol , rendimiento del 67 %). LCMS, $[\text{M}-\text{H}]^+ = 355,2$. RMN ^1H (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,46 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 7,30 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 7,18 (t, J = 9,6 Hz, 1H), 6,99 - 6,87 (m, 2H), 4,67 - 4,57 (m, 1H), 2,47 - 2,39 (m, 3H), 2,27 - 2,10 (m, 3H), 1,73 - 1,58 (m, 4H), 1,26 (d, J = 5,8 Hz, 6H). HPLC-4: TR = 2,08 min; HPLC-5: TR = 2,34 min; pureza = 97 %.

Ejemplo 47 (no de acuerdo con la invención)

Ácido 3-((2'-fluoro-5'-isopropoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)metileno)ciclobutanocarboxílico

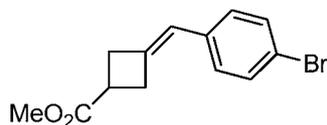


47A. 3-Oxociclobutanocarboxilato de metilo



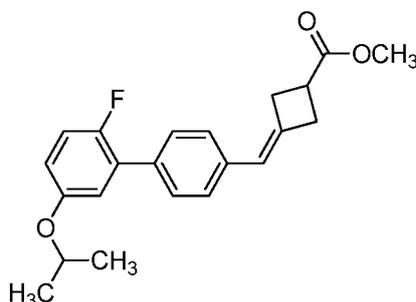
A una mezcla de ácido 3-oxociclobutanocarboxílico (2,5 g, 21,9 mmol), EDC (6,3 g, 32,9 mmol) y DMAP (0,27 g, 2,19 mmol) en DCM (100 ml) se le añadió MeOH (0,98 ml, 24,1 mmol). La mezcla se agitó a ta durante una noche, después se concentró al vacío para dar un aceite bruto, que se cromatografió (SiO_2 ; 80 g; gradiente continuo de disolvente B del 0 al 25 % durante 30 min, parada a 25 % del disolvente B durante 10 min, en donde el disolvente A = Hexanos y el disolvente B = EtOAc al 10 %) para dar el compuesto del título (2,41 g, 18,81 mmol, rendimiento del 86 %) en forma de un aceite incoloro. RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 3,77 (s, 3H), 3,47 - 3,40 (m, 2H), 3,34 - 3,21 (m, 3H).

47B. 3-(4-Bromobencilideno)ciclobutanocarboxilato de metilo



Se añadió gota a gota *tert*-butóxido potásico (3,90 ml de una solución 1,0 M en THF; 3,90 mmol) a una solución de bromuro de (4-bromobencil)trifenilfosfonio (2,10 g, 4,10 mmol) en tolueno (10 ml). Después de agitar a 25 °C durante 0,5 h, esta solución de iluro se enfrió a 0 °C y se añadió rápidamente una solución de 3-oxociclobutanocarboxilato de metilo (0,5 g, 3,90 mmol) en tolueno (2 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante 24 h, después se enfrió a ta y se repartieron entre agua (25 ml) y EtOAc (200 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (20 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (2 x 20 ml) y salmuera (20 ml), se secaron (MgSO_4) y se concentraron al vacío. Este residuo se cromatografió (SiO_2 ; 80 g; EtOAc/hexanos - de EtOAc al 0 % hasta EtOAc al 20 % durante 25 min) para proporcionar el compuesto del título (562 mg, 2,00 mmol, rendimiento del 51 %) en forma de un aceite de color beis. LCMS, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 281,1$. RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 7,44 - 7,41 (m, 2H), 7,07 - 7,04 (m, 2H), 6,13 - 6,10 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,38 - 3,14 (m, 4H), 3,12 - 3,04 (m, 1H).

47C. 3-((2'-Fluoro-5'-isopropoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)metileno)ciclobutanocarboxilato de metilo



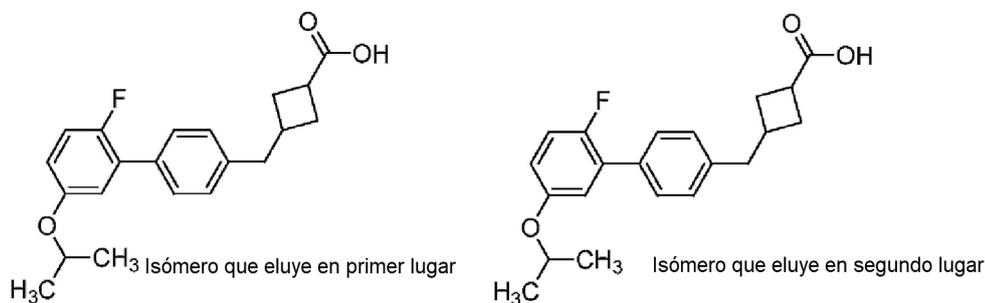
- 5 Una mezcla de 3-(4-bromobencilideno)ciclobutanocarboxilato de metilo (100 mg, 0,36 mmol), ácido (2-fluoro-5-isopropoxifenil)borónico (106 mg, 0,53 mmol), $(\text{Ph}_3\text{P})_4\text{Pd}$ (41 mg, 0,04 mmol) y K_2CO_3 (147 mg, 1,07 mmol) en THF (6 ml) y agua (2 ml) se calentó en un reactor de microondas a 130 °C durante 20 min en Ar, después se enfrió a ta. Se añadió agua (5 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (4 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO_4) y se concentraron al vacío. Este residuo se cromatografió (SiO_2 ; 12 g; EtOAc/hexanos - de EtOAc al 0 % hasta EtOAc al 15 % durante 20 min) para dar el compuesto del título (87 mg, 0,24 mmol, rendimiento del 69 %) en forma de un aceite incoloro. LCMS, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 355,1$.

Ejemplo 47

- 15 Se añadió $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (5 mg, 0,11 mmol) a una solución de 3-((2'-fluoro-5'-isopropoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)metileno)ciclobutanocarboxilato de metilo (10 mg, 0,03 mmol) en THF (1 ml) y agua (0,5 ml) a ta. La reacción se agitó a ta durante una noche, después se repartió entre EtOAc (5 ml) y H_2O (5 ml). La capa acuosa se lavó con EtOAc (2 x 5 ml). Los extractos orgánicos combinados se extrajeron con H_2O (3 x 5 ml). Los extractos acuosos combinados 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 (5 ml), se secaron (MgSO_4) y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por LC/MS preparativa usando las siguientes condiciones: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 μm ; Precolumna: Waters XBridge C18, 19 x 10 mm, partículas de 5 μm ; Fase móvil A: 5:95 de MeCN: H_2O con TFA al 0,1 %; Fase móvil B: 95:5 de MeCN: H_2O con TFA al 0,1 %; Gradiente: B al 50-90 % durante 20 min, después una parada de 5 min a B al 100 %; 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 (6 mg, 0,02 mmol, rendimiento de 65 %). LCMS, $[\text{M}-\text{H}]^+ = 339,1$. RMN ^1H (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,50 (dd, J = 8,3, 1,7 Hz, 2H), 7,30 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,19 (dd, J = 10,3, 8,9 Hz, 1H), 7,00 - 6,97 (m, 1H), 6,91 (dt, J = 8,8, 3,4 Hz, 1H), 6,23 - 6,20 (m, 1H), 4,66 - 4,58 (m, 1H), 3,26 - 3,20 (m, 3H), 3,10 - 2,98 (m, 2H), 1,26 (d, J = 5,8 Hz, 6H). HPLC-4: TR = 1,70 min; HPLC-5: TR = 2,13 min; pureza = 98 %.

30 Ejemplos 48 y 49 (no de acuerdo con la invención)

Ácido 3-((2'-fluoro-5'-isopropoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)metil)ciclobutanocarboxílico

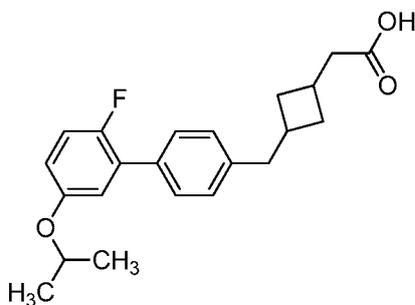


- 35 Una solución de 3-((2'-fluoro-5'-isopropoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)metileno)ciclobutanocarboxilato de metilo (75 mg, 0,21 mmol) en MeOH (5 ml) se evacuó y se lavó abundantemente con Ar. Se añadió Pd al 10 %/C (10 mg, 0,02 mmol). La mezcla se evacuó, se rellenoó con una atmósfera de H_2 y la reacción se agitó durante una noche a ta. El catalizador se retiró por filtración y se lavó con EtOAc. Los filtrados combinados se concentraron al vacío para dar el producto éster en bruto en forma de un aceite incoloro. Se añadió $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (36 mg, 0,85 mmol) a una solución del éster en bruto en THF (2 ml) y agua (1 ml) a ta. Después, la reacción se agitó a ta durante una noche, después se repartió entre EtOAc (5 ml) y H_2O (5 ml). La capa acuosa se lavó con EtOAc (2 x 5 ml). La capa orgánica se

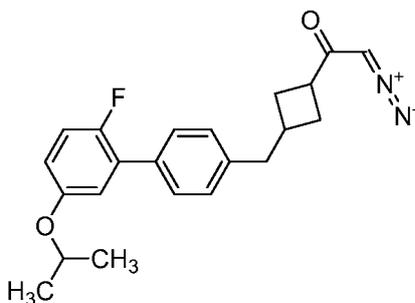
extrajo con H₂O (3 x 5 ml). Las capas acuosas combinadas se acidificaron con HCl ac. 1 N a pH ~3 y se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (5 ml), se secaron (MgSO₄) y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por LC/MS preparativa usando las siguientes condiciones: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Precolumna: Waters XBridge C18, 19 x 10 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 de MeCN:H₂O con TFA al 0,1 %; Fase móvil B: 95:5 de MeCN:H₂O con TFA al 0,1 %; Gradiente: B al 50-90 % durante 20 min, después una parada de 5 min a B al 100 %; Flujo: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron a través de evaporación por centrifugación. Se obtuvo el Ejemplo 48, el pico que eluyó en primer lugar (7,8 mg, 0,023 mmol, rendimiento del 39 %). LCMS, [M-H]⁺ = 341,2. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,44 (dd, J = 8,1, 1,5 Hz, 2H), 7,24 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,18 (dd, J = 10,5, 9,1 Hz, 1H), 6,96 (dd, J = 6,5, 3,2 Hz, 1H), 6,90 (dt, J = 8,9, 3,5 Hz, 1H), 4,66 - 4,57 (m, 1H), 2,84 (quint., J = 8,9 Hz, 1H), 2,68 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 2,47 - 2,38 (m, 1H), 2,18 (cd, J = 8,5, 2,3 Hz, 2H), 1,91 - 1,81 (m, 2H), 1,27 (s, 6H). HPLC-4: TR = 1,86 min; HPLC-5: TR = 2,18 min; pureza = 100 %. Se obtuvo el Ejemplo 49, el pico que eluyó en segundo lugar (1,5 mg, 0,004 mmol, rendimiento del 8 %). LCMS, [M-H]⁺ = 341,2. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,45 (dd, J = 8,0, 1,7 Hz, 2H), 7,27 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,18 (dd, J = 10,3, 8,9 Hz, 1H), 6,97 (dd, J = 6,5, 3,2 Hz, 1H), 6,90 (dt, J = 8,9, 3,5 Hz, 1H), 4,66 - 4,59 (m, 1H), 3,05 - 2,96 (m, 1H), 2,76 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 2,59 - 2,52 (m, 1H), 2,21 (ddd, J = 12,0, 8,3, 6,1 Hz, 2H), 1,91 (ddd, J = 11,8, 9,4, 6,1 Hz, 2H), 1,27 (s, 6H). HPLC-4: TR = 1,87 min; HPLC-5: TR = 2,19 min; pureza = 100 %.

Ejemplo 50 (no de acuerdo con la invención)

Ácido 2-(3-((2'-fluoro-5'-isopropoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)metil)ciclobutil)acético



50A. 2-Diazo-1-(3-((2'-fluoro-5'-isopropoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)metil)ciclobutil)etanona



A una solución de 0 °C de ácido 3-((2'-fluoro-5'-isopropoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)metil)ciclobutanocarboxílico (50 mg, 0,15 mmol) en CH₂Cl₂ (2 ml) se le añadió cloruro de oxalilo (0,22 ml de una solución 2,0 M en CH₂Cl₂; 0,44 mmol), seguido de 1 gota de DMF. La mezcla se agitó durante 10 min a 0 °C, después se calentó a ta y la agitación se continuó a ta durante 1 h. Los volátiles se retiraron al vacío y el residuo se destiló azeotrópicamente con tolueno para dar el cloruro de ácido en bruto, que se disolvió en THF (2 ml) y MeCN (2 ml). Se añadió Me₃SiCHN₂ (0,37 ml de una solución 2,0 M en Et₂O; 0,73 mmol) a 0 °C y la mezcla resultante se dejó calentar a ta lentamente y la agitación se continuó a ta durante una noche. La mezcla de reacción se concentró al vacío para proporcionar un aceite de color amarillo claro, que se cromatografió (SiO₂; 12 g; gradiente del disolvente B del 0 al 25 % durante 20 min, parada a 25 % del disolvente B durante 10 min, en donde el disolvente A = hexano y el disolvente B = EtOAc) para dar el compuesto del título (34 mg, 0,09 mmol, rendimiento de 63 %) en forma de un aceite incoloro. LCMS, [M+H]⁺ = 367,2.

Ejemplo 50

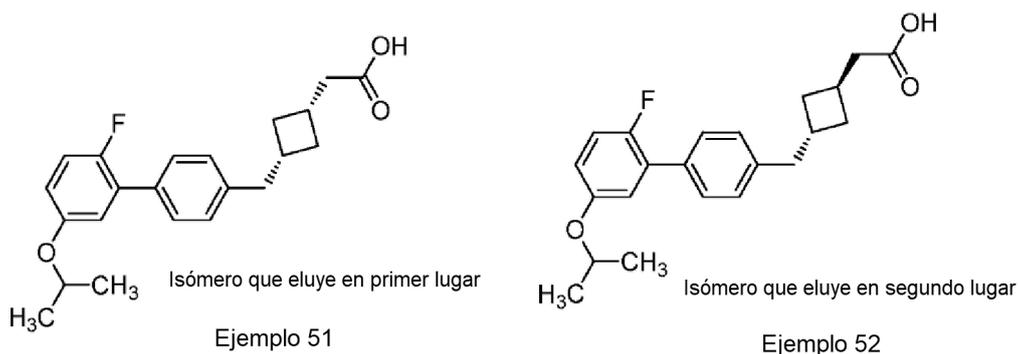
A una solución de 2-diazo-1-(3-((2'-fluoro-5'-isopropoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)metil)ciclobutil)etanona (33 mg, 0,09 mmol) en THF (2,6 ml) y agua (1,2 ml) se le añadió AgNO₃ (16 mg, 0,10 mmol). La solución de color amarillo/verde se agitó durante una noche a TA, después se diluyó con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera (10 ml), se secó (MgSO₄) y se concentró al vacío. El residuo se purificó por LC/MS preparativa usando las siguientes condiciones:

Columna: Waters XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 μ m; Precolumna: Waters XBridge C18, 19 x 10 mm, partículas de 5 μ m; Fase móvil A: 5:95 de MeCN:H₂O con TFA al 0,1 %; Fase móvil B: 95:5 de MeCN:H₂O con TFA al 0,1 %; Gradiente: B al 50-90 % durante 20 min, después una parada de 5 min a B al 100 %; 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 (24 mg, 0,07 mmol, rendimiento de 75 %). LCMS, [M-H] = 355,1.

Ejemplo 51 (no de acuerdo con la invención)

10 Ácido 2-(cis-3-((2'-fluoro-5'-isopropoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)metil)ciclobutil)acético y Ejemplo 52 (no de acuerdo con la invención)

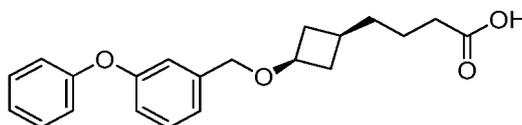
Ácido 2-(trans-3-((2'-fluoro-5'-isopropoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)metil)ciclobutil)acético



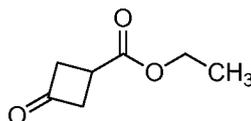
15 Una muestra de ácido 2-(3-((2'-fluoro-5'-isopropoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)metil) ciclobutil)acético (17 mg, 0,048 mmol) se separaron por cromatografía HPLC quiral (Instrumento: Berger Multigram II SFC; Columna: CHIRALPAK® ID, 30 x 250 mm, 5 μ ; Fase móvil: EtOH al 10 %/CO₂ al 90 %; Condiciones de flujo: 85 ml/min, 10 MPa (100 Bar), 40 °C; Longitud de onda del detector: 247 nm; Detalles de Inyección: 0,5 ml de 4 mg/ml en MeCN). Se obtuvo el Ejemplo 51 (isómero cis), el pico que eluyó en primer lugar (11,4 mg, 0,032 mmol, rendimiento del 67 %). LCMS, [M-H]⁺ = 355,2. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,44 (dd, J = 8,1, 1,5 Hz, 2H), 7,19 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,03 (dd, J = 10,0, 8,9 Hz, 1H), 6,94 (dd, J = 6,5, 3,2 Hz, 1H), 6,80 (dt, J = 8,9, 3,5 Hz, 1H), 4,50 (sept, J = 6,1 Hz, 1H), 2,71 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 2,55 - 2,40 (m, 4H), 2,36 - 2,27 (m, 2H), 1,52 - 1,43 (m, 2H), 1,34 (d, J = 6,1 Hz, 6H). HPLC-4: TR = 1,95 min; HPLC-5: TR = 2,10 min; pureza = 100 %. Se obtuvo el Ejemplo 52 (isómero trans), el pico que eluyó en segundo lugar (3,8 mg, 10,66 μ mol, rendimiento del 22 %). LCMS, [M-H]⁺ = 355,2. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,47 - 7,43 (m, 2H), 7,21 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,06 - 7,01 (m, 1H), 6,94 (dd, J = 6,5, 3,2 Hz, 1H), 6,80 (dt, J = 8,8, 3,4 Hz, 1H), 4,50 (dt, J = 12,1, 6,1 Hz, 1H), 2,81 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 2,77 - 2,59 (m, 2H), 2,53 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 2,06 - 1,97 (m, 2H), 1,93 - 1,84 (m, 2H), 1,34 (d, J = 6,1 Hz, 6H). HPLC-4: TR = 1,95 min; HPLC-5: TR = 2,09 min; pureza = 100 %.

30 Ejemplo 53

Ácido 4-(cis-3-(3-fenoxibenciloxi)ciclobutil)butanoico

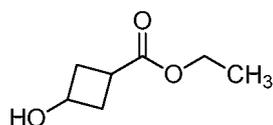


35 53A. 3-Oxociclobutanocarboxilato de etilo



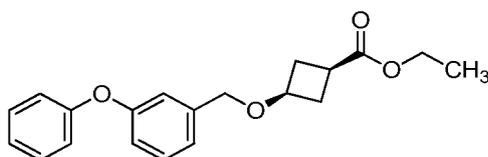
40 A una solución a -78 °C de ácido 3-oxociclobutanocarboxílico (2,0 g, 17,5 mmol) en EtOH (20 ml) se le burbujeó gas HCl durante 3 min. Después, la solución se calentó a ta y se agitó a ta durante 18 h. Los volátiles se concentraron al vacío y el residuo se cromatografió (SiO₂; EtOAc al 10 %:hexanos) para proporcionar el compuesto del título (2,15 g, rendimiento del 82 %) en forma de un aceite transparente. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 4,23 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 3,38 - 3,47 (m, 2H), 3,18 - 3,34 (m, 3H), 1,30 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

45 53B. 3-Hidroxiciclobutanocarboxilato de etilo



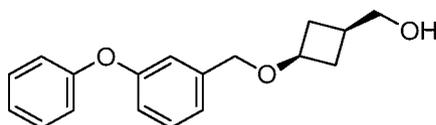
A una solución a 0 °C de 3-oxociclobutanocarboxilato de etilo (0,18 g, 1,27 mmol) en MeOH (10 ml) se le añadió NaBH₄ (0,048 g, 1,27 mmol). La solución se agitó a 0 °C durante 30 min y después se inactivó con HCl ac. 1 N. Los volátiles se retiraron al vacío y el residuo se repartió entre EtOAc y HCl ac. 1 N. La capa orgánica se secó (MgSO₄) y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (0,17 g, rendimiento del 93 %) en forma de una mezcla de los isómeros cis y trans. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 4,17 - 4,24 (m, 1H), 4,15 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,54 - 2,66 (m, 3H), 2,11 - 2,22 (m, 2H), 1,27 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).

53C. 3-(3-fenoxibenciloxi)ciclobutanocarboxilato de cis-etilo



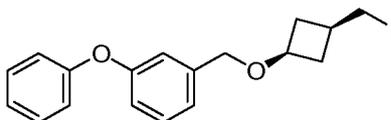
A una solución a 0 °C de 3-hidroxiciclobutanocarboxilato de etilo (0,12 g, 0,83 mmol) en 5 ml de DCM se le añadieron AgOTf (0,321 g, 1,25 mmol) y 2,6-di-*tert*-butilpiridina (0,318 g, 1,67 mmol). La solución se agitó durante at 0 °C durante 10 min, después de lo cual se añadió 1-(clorometil)-3-fenoxibenceno (0,273 g, 1,25 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min, después se dejó calentar lentamente a ta y se agitó a ta durante 18 h. La mezcla se diluyó con DCM y se lavó con NaHCO₃ ac. sat. La capa orgánica se secó (MgSO₄) y se concentró al vacío para dar una mezcla de isómeros cis y trans. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 20 %:hexanos) para proporcionar el compuesto del título (0,21 g, rendimiento del 70 %; isómero cis (aceite transparente) como el isómero de movimiento más rápido en una columna de SiO₂. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,28 - 7,37 (m, 3H), 7,06 - 7,14 (m, 2H), 6,98 - 7,04 (m, 3H), 6,90 - 6,95 (m, 1H), 4,41 (s, 2H), 4,14 (c, *J* = 7,0 Hz, 2H), 3,91 - 3,99 (m, 1H), 2,57 - 2,64 (m, 1H), 2,45 - 2,52 (m, 2H), 2,21 - 2,29 (m, 2H), 1,26 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H).

53D. (Cis-3-(3-fenoxibenciloxi)ciclobutil)metanol



A una solución de 0 °C de 3-(3-fenoxibenciloxi)ciclobutanocarboxilato de cis-etilo (0,18 g, 0,55 mmol) en DCM (10 ml) se le añadió DIBAL-H (1,21 ml de una solución 1 M en tolueno, 1,21 mmol). La solución se agitó a 0 °C durante 1 h y después se inactivó con NaOH ac. 1 N. La capa orgánica se separó. La capa acuosa se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO₄) y se concentraron al vacío. El residuo se sometió a cromatografía (SiO₂; EtOAc al 20 %:hexanos) para proporcionar el compuesto del título (85 mg, rendimiento del 52 %) en forma de un aceite. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,28 - 7,37 (m, 3H), 7,06 - 7,14 (m, 2H), 6,99 - 7,04 (m, 3H), 6,91 - 6,95 (m, 1H), 4,40 (s, 2H), 3,91 - 3,99 (m, 1H), 3,62 (d, *J* = 6,3 Hz, 2H), 2,32 - 2,39 (m, 2H), 2,01 - 2,09 (m, 1H), 1,69 - 1,77 (m, 2H).

53E. 1-((Cis-3-(3-yodometil)ciclobutoxi)metil)-3-fenoxibenceno



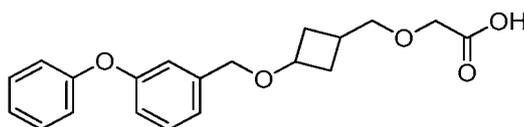
A una solución de yodo (107 mg, 0,42 mmol) y Ph₃P (111 mg, 0,42 mmol) en DCM (10 ml) se le añadió imidazol (35 mg, 0,51 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 10 min, después de lo cual se añadió gota a gota (cis-3-(3-fenoxibenciloxi)ciclobutil)metanol (80 mg, 0,28 mmol) en DCM (1 ml). La mezcla se agitó a ta durante 1 h y después se inactivó con Na₂SO₃ ac. al 10 % (20 ml). La capa orgánica se separó. La capa acuosa se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO₄) y se concentraron al vacío. El residuo se sometió a cromatografía (SiO₂; EtOAc al 10 %:hexanos) para proporcionar el compuesto del título (80 mg, rendimiento del 72 %) en forma de un aceite de color amarillo pálido. RMN ¹H (500 MHz, CD₂Cl₂) δ 7,18 - 7,27 (m, 3H), 7,00 - 7,04 (m, 1H), 6,97 (dd, *J* = 7,6, 0,7 Hz, 1H), 6,88 - 6,92 (m, 3H), 6,82 (dt, *J* = 8,3, 1,2 Hz, 1H), 4,27 (s, 2H), 3,68 - 3,77 (m, 1H), 3,14 (d, *J* = 7,4 Hz, 2H), 2,25 - 2,34 (m, 2H), 2,01 - 2,10 (m, 1H), 1,41 - 1,50 (m, 2H).

Ejemplo 53

Una mezcla de zinc (53 mg, 0,81 mmol) y acrilato de metilo (70 mg, 0,81 mmol) en piridina (5 ml) se calentó a 50 °C y se añadió NiCl₂·6H₂O (19 mg, 0,081 mmol). La mezcla se agitó a 50 °C durante 1,5 h (la mezcla se volvió de color rojizo) y después se enfrió a 0 °C. Se añadió una solución de 1-((cis-3-(yodometil)ciclobutoxi)metil)-3-fenoxibenceno (40 mg, 0,101 mmol) en 2 ml de piridina y la mezcla se agitó a 5 °C durante 20 h. La mezcla se calentó a ta, se filtró a través de CELITE® y se lavó con EtOAc. El filtrado se lavó con HCl ac. 1 N, se secó (MgSO₄) y se concentró al vacío para dar 4-(cis-3-(3-fenoxibenciloxi)ciclobutil)butanoato de metilo en forma de un aceite de color amarillo. A una solución del éster anterior (35 mg, 0,099 mmol) en MeOH (5 ml), THF (2 ml) y agua (2 ml) se le añadió LiOH·H₂O (21 mg, 0,494 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 18 h y después se neutralizó con HCl ac. 1 N. La mezcla se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (columna PHENOMENEX® Axia Luna 5 μ 21,2 x 250 mm; caudal = 25 ml/min, disolvente B del 50 al 100 % durante 10 min, parada a 12 min, en donde el disolvente A = 90:10:0,1 H₂O:MeCN:TFA y el disolvente B = 90:10:0,1 MeCN:H₂O:TFA) para dar el compuesto del título (18 mg, rendimiento del 51 %) en forma de un aceite transparente. LCMS, [M-H]⁺ = 339,4. RMN ¹H (500 MHz, CD₂Cl₂) δ 7,29 - 7,44 (m, 3H), 7,08 - 7,19 (m, 2H), 6,99 - 7,06 (m, 3H), 6,94 (dt, J = 8,0, 1,2 Hz, 1H), 4,39 (s, 2H), 3,82 - 3,96 (m, 1H), 2,38 - 2,44 (m, 2H), 2,36 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 1,74 - 1,82 (m, 1H), 1,45 - 1,63 (m, 7H). HPLC-1: Tr = 10,1 min, pureza = 100 %; HPLC-2: Tr = 8,9 min, pureza = 91,2 %.

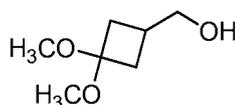
Ejemplo 54

Ácido 2-((3-(3-fenoxibenciloxi)ciclobutil)metoxi)acético



25

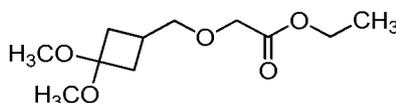
54A. (3,3-Dimetoxiciclobutil)metanol



A una solución a -78 °C de 3,3-dimetoxiciclobutanocarboxilato de metilo (1,0 g, 5,74 mmol) en THF (20 ml) se le añadió LAH (8,61 ml de una solución 1 M en THF, 8,61 mmol). La solución se agitó a -78 °C durante 1 h y después se inactivó con NaOH ac. 1 N. La mezcla se calentó a ta y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó (MgSO₄) y se concentró al vacío. El residuo se sometió a cromatografía (SiO₂; EtOAc al 50 %:hexanos) para proporcionar el compuesto del título (0,60 g, rendimiento del 68 %). RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 3,67 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 3,17 (s, 3H), 3,15 (s, 3H), 2,26 - 2,33 (m, 3H), 1,87 - 1,94 (m, 2H).

35

54B. 2-((3,3-Dimetoxiciclobutil)metoxi)acetato de etilo



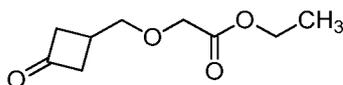
40

A una solución a 0 °C de (3,3-dimetoxiciclobutil)metanol (0,4 g, 2,74 mmol) en THF (10 ml) se le añadió LHMDS (3,6 ml de una solución 1 M en THF, 3,56 mmol). La solución se agitó a 0 °C durante 1 h, después de lo cual se añadió 2-bromoacetato de etilo (0,685 g, 4,10 mmol). La reacción se agitó a 0 °C durante otras 3 h, después de las cuales se añadió agua. La mezcla se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó (MgSO₄) y se concentró al vacío. El residuo se sometió a cromatografía (SiO₂; EtOAc al 50 %:hexanos) para proporcionar el compuesto del título (0,28 g, rendimiento del 40 %) en forma de un aceite transparente. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 4,20 - 4,25 (m, 4H), 3,84 (s, 2H), 3,16 (s, 3H), 3,14 (s, 3H), 2,36 - 2,46 (m, 1H), 2,28 - 2,35 (m, 2H), 1,89-1,94 (m, 2H), 1,30 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

45

54C. 2-((3-Oxociclobutil)metoxi)acetato de etilo

50



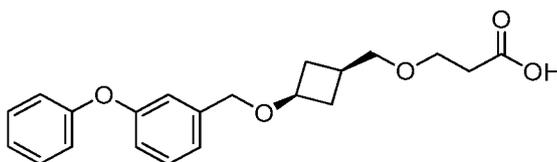
A una solución de 2-((3,3-dimetoxiciclobutil)metoxi)acetato de etilo (0,28 g, 1,205 mmol) en MeOH (10 ml) se le añadió HCl ac. (3 ml de una solución 1 M, 3,00 mmol). La solución se agitó a 70 °C durante 2 h y después se enfrió a ta. Se añadió NaHCO₃ ac. sat. (10 ml) y los volátiles se retiraron al vacío. El residuo se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó (MgSO₄) y se concentró al vacío. El residuo se sometió a cromatografía (SiO₂; EtOAc al 20 %:hexanos) para proporcionar el compuesto del título (0,15 g, rendimiento del 60 %) en forma de un aceite transparente. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 4,34 - 4,39 (m, 2H), 4,23 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 3,86 (s, 2H), 3,17 - 3,25 (m, 2H), 2,93 - 3,00 (m, 2H), 2,78 - 2,86 (m, 1H), 0,89 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

Ejemplo 54

A una solución a 0 °C de 2-((3 -oxociclobutil)metoxi)acetato de etilo (0,15 g, 0,806 mmol) en MeOH (5 ml) se le añadió NaBH₄ (0,030 g, 0,806 mmol). La solución se agitó a 0 °C durante 1 h y después se inactivó con NaHCO₃ ac. sat. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó (MgSO₄) y se concentró al vacío. El residuo se recogió en DCM (5 ml) y se añadió oxo((trifluorometil)sulfonyl)plata (0,269 g, 1,05 mmol) seguido de 2,6-di-*terc*-butilpiridina (0,185 g, 0,967 mmol) a 0 °C. La solución se agitó durante 30 min y se añadió 1-(clorometil)-3-fenoxibenceno (0,264 g, 1,21 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 18 h, después se diluyó con DCM y se lavó con NaHCO₃ ac. sat. La capa orgánica se secó (MgSO₄) y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en MeOH (5 ml) y se añadió NaOH ac. 1 N sat. (2 ml). La solución se agitó a ta durante 17 h, después se neutralizó con HCl ac. 1 N y se concentró al vacío. El residuo se recogió en EtOAc y se lavó con HCl ac. 1 N. La capa orgánica se secó (MgSO₄) y se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (columna PHENOMENEX® Axia Luna 5 μ 21,2 x 250 mm; caudal = 25 ml/min, disolvente B del 50 al 100 % durante 10 min, parada a 12 min, en donde el disolvente A = 90:10:0,1 H₂O:MeCN:TFA y el disolvente B = 90:10:0,1 MeCN:H₂O:TFA) para dar el compuesto del título (0,7 mg, rendimiento del 0,2 %) en forma de un aceite de color amarillo pálido. LCMS, [M+H]⁺ = 343,3. RMN ¹H (500 MHz, CD₂Cl₂) δ 7,26 - 7,39 (m, 3H), 7,11 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 7,04 - 7,09 (m, 1H), 6,96 - 7,03 (m, 3H), 6,91 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 4,34 - 4,41 (m, 2H), 4,03 - 4,12 (m, 2H), 3,90 - 3,98 (m, 1H), 3,51 - 3,61 (m, 2H), 2,33 - 2,42 (m, 3H), 1,68 - 1,78 (m, 2H). HPLC-1: Tr = 9,0 min, pureza = 95,0 %; HPLC-2: Tr = 7,8 min, pureza = 95,0 %.

Ejemplo 55

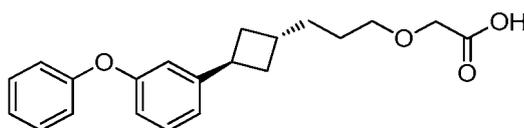
Ácido 3-((cis-3-(3-fenoxibenciloxi)ciclobutil)metoxi)propanoico



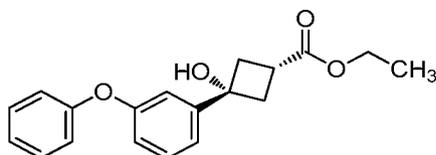
A una solución de (cis-3-((3-fenoxibencil)oxi)ciclobutil)metanol (50 mg, 0,176 mmol) en tolueno (5 ml) se le añadió acrilato de metilo (38 mg, 0,440 mmol) e hidróxido de *N,N,N*-trimetil-1-fenilmetanaminio (29 mg, 0,18 mmol). La solución se agitó a ta durante 26 h y después se acidificó con HCl ac. 1 N. La mezcla se extrajo con EtOAc (2X). Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO₄) y se concentraron al vacío para proporcionar el 3-((cis-3-(3-fenoxibenciloxi)ciclobutil)metoxi)propanoato de metilo en bruto. A una solución de este éster (50 mg, 0,135 mmol) en THF (5 ml) se le añadió LiOH ac. (1 ml de una solución 2 M, 2,0 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 24 h, después se neutralizó con HCl ac. 1 N y se concentró al vacío. El residuo se recogió en EtOAc y se lavó con HCl ac. 1 N. La capa orgánica se secó (MgSO₄) y se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (columna PHENOMENEX® Axia Luna 5 μ 21,2 x 250 mm; caudal = 25 ml/min, disolvente B del 40 al 100 % durante 10 min, parada a 12 min, en donde el disolvente A = 90:10:0,1 H₂O:MeCN:TFA y el disolvente B = 90:10:0,1 MeCN:H₂O:TFA) para dar el compuesto del título (10 mg, rendimiento del 20 %) en forma de un aceite transparente. LCMS, [M-H]⁺ = 355,1. RMN ¹H (400 MHz, CD₂Cl₂) δ 7,17 - 7,29 (m, 3H), 6,85 - 7,06 (m, 5H), 6,81 (dd, J = 7,7, 2,2 Hz, 1H), 4,27 (s, 2H), 3,77 - 3,88 (m, 1H), 3,60 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 3,36 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 2,51 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 2,17 - 2,31 (m, 2H), 1,91 - 2,04 (m, 1H), 1,52 - 1,65 (m, 2H). HPLC-1: Tr = 9,3 min, pureza = 100 %; HPLC-2: Tr = 7,8 min, pureza = 95,0 %.

Ejemplo 56

Ácido 2-(3-(trans-3-(3-fenoxifenil)ciclobutil)propoxi)acético



56A. 3-Hidroxi-3-(3-fenoxifenil)ciclobutanocarboxilato de trans-etilo

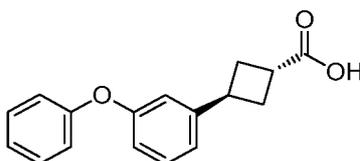


5

A una solución a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ de 1-bromo-3-fenoxibenceno (1,05 g, 4,22 mmol) en 20 ml de THF se le añadió n-BuLi (0,422 ml de una solución 10 M en THF, 4,22 mmol) durante 5 min. La solución se agitó a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 45 min y después se añadió lentamente en una solución a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ de 3-oxociclobutanocarboxilato de etilo (0,5 g, 3,52 mmol) en THF (5 ml). La reacción se agitó a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 2,5 h, después se interrumpió con NH_4Cl ac. sat. La mezcla se calentó a ta y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre MgSO_4 y se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (columna PHENOMENEX® Axia Luna $5\ \mu\text{m}$ 21,2 x 250 mm; caudal = 25 ml/min, disolvente B del 60 al 100 % durante 10 min, parada a 12 min, en donde el disolvente A = 90:10:0,1 H_2O :MeCN:TFA y el disolvente B = 90:10:0,1 MeCN: H_2O :TFA) para dar 3-hidroxi-3-(3-fenoxifenil)ciclobutanocarboxilato de trans-etilo (0,32 g, rendimiento del 29 %) como el producto principal. RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,32 - 7,46 (m, 3H), 7,25 - 7,32 (m, 1H), 7,09 - 7,18 (m, 2H), 6,98 - 7,04 (m, 2H), 6,83 - 6,92 (m, 1H), 5,65 - 5,87 (m, 1H), 4,03 - 4,13 (m, 3H), 2,74 - 2,86 (m, 1H), 2,56 - 2,65 (m, 2H), 2,44 - 2,55 (m, 2H), 1,12-1,23 (m, $J = 4,4\text{ Hz}$, 2H). También se aisló 3-hidroxi-3-(3-fenoxifenil) ciclobutanocarboxilato de cis-etilo (0,12 g, rendimiento del 11 %) como el isómero que eluyó en último lugar. LCMS $[\text{M}+\text{Na}]^+ = 335,0$.

20

56B. Ácido trans-3-(3-fenoxifenil)ciclobutanocarboxílico

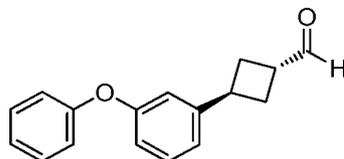


Una mezcla de 3-hidroxi-3-(3-fenoxifenil)ciclobutanocarboxilato de etilo (0,20 g, 0,64 mmol), trimetilsilano (0,51 ml, 3,2 mmol) y TFA (0,49 ml, 6,4 mmol) se agitó a $80\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 5 h y después a ta durante 16 h. La solución se concentró al vacío y el residuo se purificó por HPLC preparativa (columna PHENOMENEX® Axia Luna $5\ \mu\text{m}$ 21,2 x 250 mm; caudal = 25 ml/min, disolvente B del 60 al 100 % durante 10 min, parada a 12 min, en donde el disolvente A = 90:10:0,1 H_2O :MeCN:TFA y el disolvente B = 90:10:0,1 MeCN: H_2O :TFA) para dar el compuesto del título (11 mg, rendimiento del 6 %) en forma de un aceite transparente. RMN ^1H (500 MHz, CD_2Cl_2) δ 7,34 (dd, $J = 7,4, 8,5\text{ Hz}$, 2H), 7,28 (t, $J = 7,8\text{ Hz}$, 1H), 7,08 - 7,13 (m, 1H), 6,97 - 7,02 (m, 3H), 6,91 (t, $J = 2,1\text{ Hz}$, 1H), 6,80 - 6,84 (m, 1H), 3,71 - 3,80 (m, 1H), 3,13 - 3,21 (m, 1H), 2,65 - 2,72 (m, 2H), 2,40 - 2,49 (m, 2H).

30

56C. Trans-3-(3-fenoxifenil)ciclobutanocarbaldehído

35

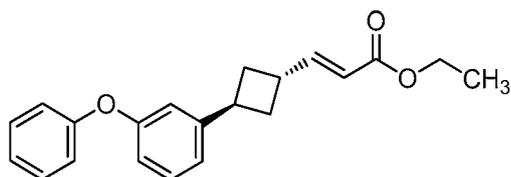


A una solución de ácido trans-3-(3-fenoxifenil)ciclobutanocarboxílico (30 mg, 0,112 mmol) en 5 ml de THF a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ se le añadió DIBAL-H (0,25 ml de una solución 1 M en THF, 0,25 mmol). La reacción se agitó a $78\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 1 h y después a ta durante 18 h. La reacción se interrumpió con NaHCO_3 ac. sat. y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre MgSO_4 y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en 10 ml de DCM y se añadió peryodinano de Dess-Martin (71 mg, 0,168 mmol) a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. La solución se agitó a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 30 min y a ta durante 2 h. La reacción se interrumpió con NaHCO_3 ac. sat. y se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó sobre MgSO_4 y se concentró al vacío. El residuo se sometió a cromatografía (SiO_2 ; EtOAc al 10 %:hexanos) para proporcionar el compuesto del título (28 mg, rendimiento del 96 %) en forma de un aceite transparente. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 5,70 - 5,75 (m, 1H), 4,50 (d, $J = 3,5\text{ Hz}$, 2H), 4,37 - 4,45 (m, 3H).

40

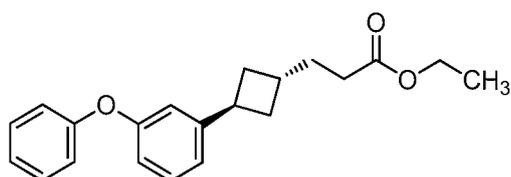
45

56 D. 3-(Trans-3-(3-fenoxifenil)ciclobutil)acrilato de (E)-etilo



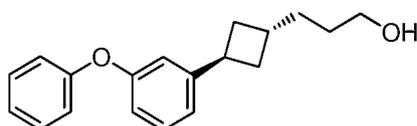
5 A una solución de trans-3-(3-fenoxifenil)ciclobutanocarbaldehído (30 mg, 0,119 mmol) en 5 ml de DCM se le añadió 2-(trifenilfosforanilideno)acetato de etilo (50 mg, 0,143 mmol). La reacción se agitó durante a 75 °C durante 1 h y después se enfrió a ta. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se cromatografió (SiO₂; EtOAc al 10 %:hexanos) para proporcionar el compuesto del título (31 mg, rendimiento del 77 %) en forma de un aceite transparente. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,19 - 7,30 (m, 4H), 7,14 - 7,18 (m, 1H), 6,71 - 7,06 (m, 8H), 5,79 (dd, *J* = 15,5, 1,4 Hz, 1H), 4,14 (c, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,56 (quint., *J* = 8,4 Hz, 1H), 3,01 - 3,09 (m, 1H), 2,23 - 2,42 (m, 4H), 1,23 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).

10 56E. 3-(Trans-3-(3-fenoxifenil)ciclobutil)propanoato de etilo



15 A una solución de 3-(trans-3-(3-fenoxifenil)ciclobutil)acrilato de (E)-etilo (30 mg, 0,093 mmol) en MeOH (5 ml) se le añadió Pd/C (10 mg, 10 % sobre carbón). La mezcla se agitó en una atmósfera de H₂ durante 1 h y después se filtró a través de CELITE®. El filtrado se concentró al vacío para dar el compuesto del título (30 mg, rendimiento del 94 %) en forma de un aceite transparente. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,31 - 7,37 (m, 2H), 6,91 - 7,15 (m, 5H), 6,83 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 4,09 - 4,23 (m, 2H), 3,59 (s a, 1H), 2,24 - 2,35 (m, 5H), 2,12 (d, *J* = 5,3 Hz, 2H), 1,93 (s a, 2H), 1,26 - 1,36 (m, 3H).

20 56F. 3-(Trans-3-(3-fenoxifenil)ciclobutil)propan-1-ol



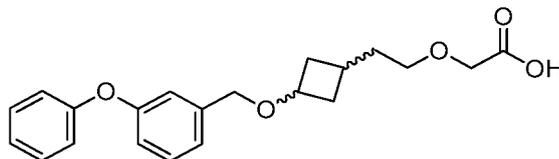
25 A una solución de 3-(trans-3-(3-fenoxifenil)ciclobutil)propanoato de etilo (30 mg, 0,092 mmol) en 20 ml de DCM a -78 °C se le añadió DIBAL-H (0,20 ml de una solución 1 M en DCM, 0,20 mmol). La reacción se agitó a -78 °C durante 30 min y se añadió EtOAc (5 ml) seguido de NaOH ac. 1 N. La mezcla se calentó a ta y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄ y se concentró al vacío. El residuo se sometió a cromatografía (SiO₂; EtOAc al 30 %:hexanos) para proporcionar el compuesto del título (24 mg, rendimiento del 87 %) en forma de un aceite transparente. RMN ¹H (500 MHz, CD₂Cl₂) δ 7,35 - 7,40 (m, 2H), 7,30 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,11 - 7,18 (m, 1H), 7,02 - 7,07 (m, 3H), 6,97 (t, *J* = 1,9 Hz, 1H), 6,83 (dd, *J* = 7,8, 2,1 Hz, 1H), 3,55 - 3,70 (m, 3H), 2,25 - 2,35 (m, 3H), 2,09 - 2,18 (m, 2H), 1,64 - 1,71 (m, 2H), 1,53 - 1,61 (m, 2H).

35 Ejemplo 56

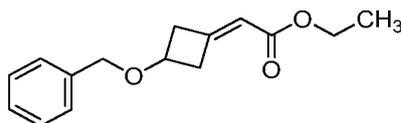
40 A una solución de 3-(trans-3-(3-fenoxifenil)ciclobutil)propan-1-ol (25 mg, 0,089 mmol) en 5 ml de tolueno se le añadió 2-bromoacetato de *tert*-butilo (23 mg, 0,115 mmol), NaOH ac. (5 ml de una solución 0,018 M, 0,090 mmol) y Bu₄NCl·H₂O (8 mg, 0,027 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 20 h y después se diluyó con EtOAc. La mezcla se lavó con HCl ac. 1 N, se secó (MgSO₄) y se concentró al vacío para dar 2-(3-(trans-3-(3-fenoxifenil)ciclobutil)propoxi)acetato de *tert*-butilo (30 mg, rendimiento del 77 %). Este éster se disolvió en 2,5 ml de DCM y se añadió TFA (2,5 ml, 32,4 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 30 min, después se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (columna PHENOMENEX® Axia Luna 5 μ 21,2 x 250 mm; caudal = 25 ml/min, gradiente del disolvente B del 50 al 100 % durante 10 min, se mantuvo durante 12 min, en donde el disolvente A = 90:10:0,1 H₂O:MeCN:TFA y el disolvente B = 90:10:0,1 MeCN:H₂O:TFA) para dar el compuesto del título (14 mg, rendimiento del 51 %) en forma de un aceite transparente. LCMS, [M+H]⁺ = 341,2. RMN ¹H (500 MHz, CD₂Cl₂) δ 7,37 (dd, *J* = 8,8, 7,4 Hz, 2H), 7,30 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,11 - 7,16 (m, 1H), 7,01 - 7,07 (m, 3H), 6,95 - 6,98 (m, 1H), 6,83 (dd, *J* = 8,1, 1,8 Hz, 1H), 4,11 (s, 2H), 3,57 - 3,65 (m, 3H), 2,26 - 2,34 (m, 3H), 2,09 - 2,15 (m, 2H), 1,62 - 1,69 (m, 4H). HPLC-1: Tr = 10,6 min, pureza = 100 %; HPLC-2: Tr = 8,8 min, pureza = 93,1 %.

50 Ejemplo 57

Ácido 2-(2-(3-(3-fenoxibenciloxi)ciclobutil)etoxi)acético

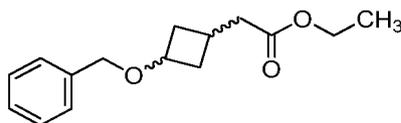


5 57A. 2-(3-(Benciloxi)ciclobutilideno)acetato de etilo



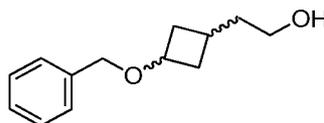
10 Una solución de 3-(benciloxi)ciclobutanona (0,75 g, 4,26 mmol) y 2-(trifenilfosforanilideno)acetato de metilo (1,71 g, 5,11 mmol) en 10 ml de DCM se agitó a 60 °C durante 3 h. La solución se enfrió a ta y se concentró al vacío. El residuo se sometió a cromatografía (SiO₂; EtOAc al 10 %:hexanos) para proporcionar el compuesto del título (0,61 g, rendimiento del 52 %) en forma de un aceite transparente. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,30 - 7,42 (m, 5H), 5,69 - 5,78 (m, 1H), 4,44 - 4,54 (m, 2H), 4,10 - 4,28 (m, 3H), 3,46 - 3,55 (m, 1H), 2,97 - 3,12 (m, 2H), 2,84 - 2,94 (m, 1H).

15 57B. 2-(3-(Benciloxi)ciclobutil)acetato de etilo



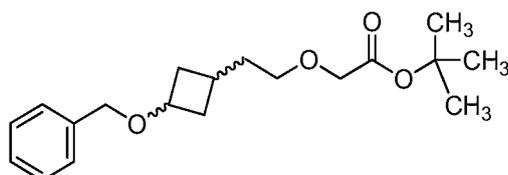
20 A una solución de 2-(3-(benciloxi)ciclobutilideno)acetato de etilo (0,60 g, 2,44 mmol) en MeOH (10 ml) se le añadió Pd/C (0,1 g, 0,940 mmol). La mezcla se hidrogenó a una presión de 0,41 MPa (60 psi) durante 5 días, después se liberó el H₂ y la mezcla se filtró a través de CELITE® y se concentró al vacío para dar el compuesto del título (0,45 g, rendimiento del 74 %). RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,30 - 7,37 (m, 5H), 4,43 (m, 2H), 4,11 - 4,16 (m, 2H), 3,86 - 3,99 (m, 1H), 2,48 - 2,54 (m, 2H), 2,45 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 1,67 - 1,74 (m, 2H).

25 57C. 2-(3-(Benciloxi)ciclobutil)etanol



30 A una solución a -78 °C de 2-(3-(benciloxi)ciclobutil)acetato de etilo (0,45 g, 1,81 mmol) en DCM (20 ml) se le añadió DIBAL-H (3,99 ml de una solución 1 M en DCM, 3,99 mmol). La reacción se agitó a -78 °C durante 3 h y después se añadió EtOAc (5 ml), seguido de NaOH ac. 1 N (10 ml). La mezcla se calentó a ta y la capa orgánica se separó. La capa acuosa se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron al vacío. El residuo se sometió a cromatografía (SiO₂; EtOAc al 30 %:hexanos) para proporcionar el compuesto del título (0,32 g, rendimiento del 86 %) en forma de un aceite incoloro. RMN ¹H (500 MHz, CD₂Cl₂) δ 7,29 - 7,39 (m, 5H), 4,42 (s, 2H), 3,88 - 3,96 (m, 1H), 3,59 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 2,41 - 2,48 (m, 2H), 1,66 - 1,74 (m, 3H), 1,58 - 1,65 (m, 2H).

57D. 2-(2-(3-(Benciloxi)ciclobutil)etoxi)acetato de *tert*-butilo

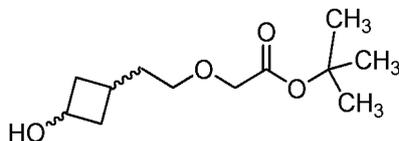


40 A una solución de 2-(3-(benciloxi)ciclobutil)etanol (50 mg, 0,242 mmol) en 5 ml de tolueno se le añadió 2-bromoacetato de *tert*-butilo (71 mg, 0,361 mmol) y NaOH (5 ml de una solución 0,048 M, 0,24 mmol). A la mezcla se le añadió Bu₄NCl.H₂O (22 mg, 0,073 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 20 h a ta, después se diluyó con EtOAc y se lavó con HCl ac. 1 N. El lavado acuoso se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se

secaron (MgSO_4) y se concentraron al vacío para dar el compuesto del título (45 mg, 0,126 mmol, rendimiento del 52,1 %) en forma de un aceite de color amarillo pálido.

57E. 2-(2-(3-Hidroxiciclobutil)etoxi)acetato de *tert*-butilo

5

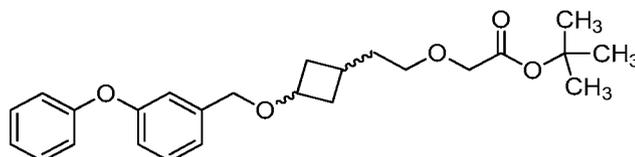


A una solución de 2-(2-(3-(benciloxi)ciclobutil)etoxi)acetato de *tert*-butilo (50 mg, 0,156 mmol) en 10 ml de metanol se le añadió Pd al 10 %/C (10 mg, 9,4 μmol). La mezcla se agitó en 1 atm de hidrógeno durante 18 h. La mezcla se filtró y se añadió un Pd al 10 % fresco/C (10 mg, 9,4 μmol) y se agitó durante 7 h en 0,34 MPa (50 psi) de hidrógeno. La mezcla se filtró y se concentró al vacío para dar el compuesto del título (30 mg, 0,117 mmol, rendimiento del 75 %) en forma de un aceite incoloro.

10

57F. 2-(2-(3-((3-fenoxibencil)oxi)ciclobutil)etoxi)acetato de *tert*-butilo

15



A una solución de 2-(2-(3-hidroxiciclobutil)etoxi)acetato de *tert*-butilo (35 mg, 0,15 mmol) en 5 ml de DCM se le añadió 2,6-di-*tert*-butilpiridina (44 mg, 0,23 mmol) y 1-(clorometil)-3-fenoxibenceno (67 mg, 0,30 mmol). La solución se agitó durante 10 min a ta y se añadió AgOTf (59 mg, 0,23 mmol). La mezcla se agitó durante 5 días, después se diluyó con DCM y se lavó con NaOH ac. 1 N. La capa acuosa se extrajo con DCM adicional. Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO_4) y se concentraron al vacío para dar el compuesto del título en bruto (45 mg, 0,093 mmol, rendimiento del 61,0 %) en forma de un aceite de color amarillo pálido. LCMS, $[\text{M}+\text{Na}]^+ = 435,1$.

20

25 Ejemplo 57

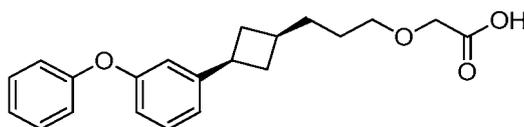
A una solución de 2-(2-(3-((3-fenoxibencil)oxi)ciclobutil)etoxi)acetato de *tert*-butilo (15 mg, 0,036 mmol) en MeOH (5 ml) se le añadió NaOH (1 ml de solución ac. 1,0 M, 1,00 mmol). La reacción se agitó durante 20 h a ta, después se acidificó con HCl ac. 1 N a pH ~2 y se concentró al vacío. El residuo se purificó con HPLC Prep. (columna de fase inversa YMC PHENOMENEX® 30X100 mm Axia Luna; caudal = 40 ml/min, disolvente B de 0 al 100 %:A durante 30 min, parada a 40 min, en donde el disolvente A = 90:10:0,1 $\text{H}_2\text{O}:\text{CH}_3\text{CN}:\text{TFA}$ y el disolvente B = 90:10:0,1 $\text{CH}_3\text{CN}:\text{H}_2\text{O}:\text{TFA}$) para dar ácido 2-(2-(3-((3-fenoxibencil)oxi)ciclobutil)etoxi)acético (5,2 mg, 0,014 mmol, rendimiento del 38,5 %) en forma de un aceite de color amarillo pálido. LCMS, $[\text{M}-\text{H}]^+ = 355,1$. RMN ^1H (500 MHz, CD_2Cl_2) δ 7,36 - 7,41 (m, 2H), 7,34 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,13 - 7,17 (m, 1H), 7,08 - 7,12 (m, 1H), 7,01 - 7,06 (m, 3H), 6,94 (dd, $J = 8,0, 2,0$ Hz, 1H), 4,33 - 4,47 (m, 2H), 4,03 - 4,12 (m, 2H), 3,81 - 3,98 (m, 1H), 3,51 - 3,63 (m, 2H), 2,39 - 2,49 (m, 2H), 1,83 - 1,94 (m, 1H), 1,78 (quint., $J = 6,7$ Hz, 3H), 1,54 - 1,68 (m, 3H). HPLC-1: Tr = 9,5 min, pureza = 100 %; HPLC-2: Tr = 8,1 min, pureza = 98,1 %.

30

35

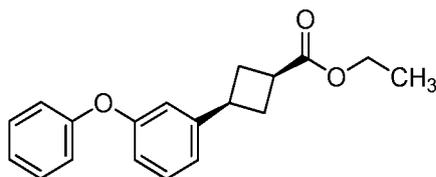
40 Ejemplo 58

Ácido 2-(3-(cis-3-(3-fenoxifenil)ciclobutil)propoxi)acético



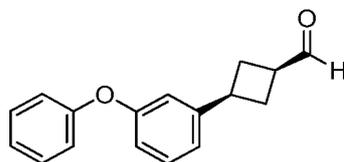
45

58A. 3-(3-Fenoxifenil)ciclobutanocarboxilato de cis-etilo



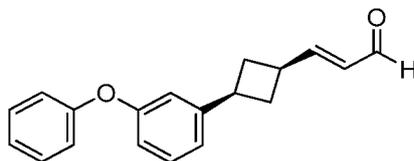
5 Una mezcla de 3-hidroxi-3-(3-fenoxifenil)ciclobutanocarboxilato de cis-etilo (0,2 g, 0,640 mmol), trimetilsilano (0,511 ml, 3,20 mmol) y TFA (0,493 ml, 6,40 mmol) se agitó a 80 °C durante 5 h, después se enfrió a ta y se agitó a ta durante 16 h. Los volátiles se retiraron al vacío y el residuo se purificó por HPLC preparativa (columna PHENOMENEX® Axia Luna 5 μ 21,2 x 250 mm; caudal = 25 ml/min, gradiente del disolvente B del 60 al 100 %:disolvente A durante 10 min, se mantuvo durante 12 min, en donde el disolvente A = 90:10:0,1 H₂O:MeCN:TFA y el disolvente B = 90:10:0,1 MeCN:H₂O:TFA) para dar el compuesto del título (0,095 g, rendimiento del 50 %) en forma de un aceite incoloro. RMN ¹H (500 MHz, CD₂Cl₂) δ 7,33 (dd, *J* = 7,6, 8,4 Hz, 2H), 7,26 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,09 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H), 6,95 - 7,01 (m, 3H), 6,89 (s, 1H), 6,78 - 6,83 (m, 1H), 4,10 (c, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,37 - 3,47 (m, 1H), 3,01 - 3,12 (m, 1H), 2,52 - 2,62 (m, 2H), 2,29 - 2,38 (m, 2H), 1,23 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).

58B. Cis-3-(3-fenoxifenil)ciclobutanocarbaldehído



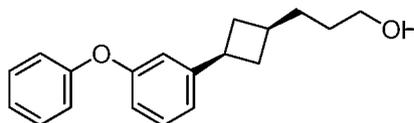
15 El compuesto del título (aceite incoloro) se preparó a partir de 3-(3-fenoxifenil)ciclobutanocarboxilato de cis-etilo usando un procedimiento análogo a la síntesis de trans-3-(3-fenoxifenil)ciclobutanocarbaldehído. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 5,70 - 5,75 (m, 1H), 4,50 (d, *J* = 3,5 Hz, 2H), 4,37 - 4,45 (m, 3H).

58C. (E)-3-(Cis-3-(3-fenoxifenil)ciclobutil)acrilaldehído



25 Una solución de cis-3-(3-fenoxifenil)ciclobutanocarbaldehído (30 mg, 0,119 mmol) y 2-(trifenilfosforanilideno)acetaldehído (47 mg, 0,155 mmol) en DCM (5 ml) se agitó a 60 °C durante 2,5 días, después se enfrió a ta y se agitó a ta durante 2 días. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se cromatografió (SiO₂; EtOAc al 10 %:hexanos) para proporcionar el compuesto del título (26 mg, rendimiento del 75 %) en forma de un aceite incoloro. RMN ¹H (400 MHz, CD₂Cl₂) δ 9,50 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,31 - 7,39 (m, 2H), 7,27 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,07 - 7,14 (m, 1H), 6,94 - 7,04 (m, 3H), 6,85 - 6,93 (m, 2H), 6,79 - 6,84 (m, 1H), 6,04 (ddd, *J* = 1,4, 7,8, 15,5 Hz, 1H), 3,43 - 3,56 (m, 1H), 3,12 - 3,26 (m, 1H), 2,59 - 2,71 (m, 2H), 2,03 - 2,15 (m, 2H).

58D. 3-(Cis-3-(3-fenoxifenil)ciclobutil)propan-1-ol



35 A una solución de (E)-3-(cis-3-(3-fenoxifenil)ciclobutil)acrilaldehído (26 mg, 0,093 mmol) en MeOH (5 ml) se le añadió Pd/C (10 mg, 9,40 μ mol). La mezcla se agitó en una atmósfera ambiente de H₂ durante 3 h. La mezcla de reacción se filtró a través de CELITE® y el filtrado se concentró al vacío para dar 3-(cis-3-(3-fenoxifenil)ciclobutil)propanal (20 mg, rendimiento del 69 %). A una solución de este aldehído (20 mg, 0,071 mmol) en MeOH (5 ml) a 0 °C se le añadió NaBH₄ (3 mg, 0,086 mmol). La solución se agitó a 0 °C durante 10 min y después se dejó calentar a ta y se agitó a ta durante 1 h. La reacción se interrumpió con NaHCO₃ ac. sat. y se concentró al vacío. El residuo se recogió en EtOAc. La capa orgánica se secó (MgSO₄) y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (20 mg, rendimiento del 89 %) en forma de un aceite transparente. RMN ¹H (500 MHz, CD₂Cl₂) δ 7,28 - 7,37 (m, 2H), 7,24 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,06 - 7,12 (m, 1H), 6,92 - 7,01 (m, 3H), 6,87 (s, 1H), 6,75 - 6,80 (m, 1H), 3,28 - 3,37 (m, 1H), 2,40 - 2,53 (m, 2H), 2,17 - 2,28 (m, 1H), 1,61 - 1,72 (m, 2H), 1,37 - 1,55 (m, 4H), 1,19-1,31 (m, 2H).

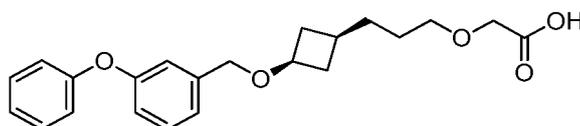
Ejemplo 58

5 El compuesto del título (aceite incoloro) se preparó a partir de 3-(cis-3-(3-fenoxifenil)ciclobutil)propan-1-ol usando un procedimiento análogo al de la síntesis del Ejemplo 56. LCMS, $[M-H]^+ = 339,1$. RMN 1H (500 MHz, CD_2Cl_2) δ 7,36 (t, $J = 7,8$ Hz, 2H), 7,27 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,12 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H), 6,96 - 7,03 (m, 3H), 6,90 (s, 1H), 6,81 (dd, $J = 8,0$, 2,0 Hz, 1H), 4,06 (s a, 2H), 3,57 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H), 3,29 - 3,40 (m, 1H), 2,51 (cd, $J = 7,9$, 2,8 Hz, 2H), 2,23 - 2,29 (m, 1H), 1,67 - 1,75 (m, 2H), 1,56 - 1,62 (m, 2H), 1,43 - 1,52 (m, 2H). HPLC-1: Tr = 10,7 min, pureza = 100 %; HPLC-2:

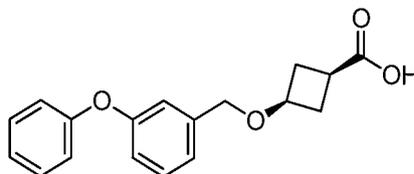
10 Tr = 9,0 min, pureza = 95,0 %.

Ejemplo 59

15 Ácido 2-(3-(cis-3-(3-fenoxibenciloxi)ciclobutil)propoxi)acético

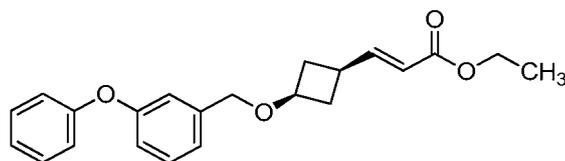


59A. Ácido cis-3-((3-fenoxibencil)oxi)ciclobutanocarboxílico



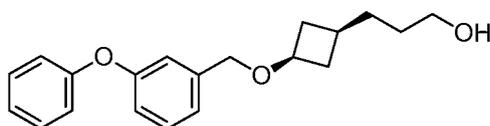
20 Una mezcla de 3-hidroxi-3-(3-fenoxifenil)ciclobutanocarboxilato de etilo (0,20 g, 0,64 mmol), trimetilsilano (0,51 ml, 3,2 mmol) y TFA (0,49 ml, 6,4 mmol) se agitó a 80 °C durante 5 h y después a ta durante 16 h. La solución se concentró al vacío y el residuo se purificó por HPLC preparativa (columna PHENOMENEX® Axia Luna 5 μ 21,2 x 250 mm; caudal = 25 ml/min, disolvente B del 60 al 100 % durante 10 min, parada a 12 min, en donde el disolvente A = 90:10:0,1 H₂O:MeCN:TFA y el disolvente B = 90:10:0,1 MeCN:H₂O:TFA) para dar el compuesto del título (20 mg, rendimiento del 12 %) en forma de un aceite transparente. RMN 1H (500 MHz, cloruro de metileno- d_2) δ 7,37 - 7,30 (m, 2H), 7,27 (t, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,13 - 7,07 (m, 1H), 7,02 - 6,96 (m, 3H), 6,90 (t, $J = 2,2$ Hz, 1H), 6,82 (ddd, $J = 8,2$, 2,5, 1,0 Hz, 1H), 3,47 (tt, $J = 10,1$, 8,1 Hz, 1H), 3,15 (tt, $J = 9,8$, 8,2 Hz, 1H), 2,67 - 2,58 (m, 2H), 2,44 - 2,32 (m, 2H).

59B. 3-(Cis-3-(3-fenoxibenciloxi)ciclobutil)acrilato de (E)-etilo



35 Se preparó 3-(cis-3-(3-fenoxibenciloxi)ciclobutil)acrilato de (E)-etilo (aceite incoloro) usando un procedimiento análogo a 3-(trans-3-(3-fenoxifenil)ciclobutil)acrilato de (E)-etilo excepto que el ácido trans-3-(3-fenoxifenil)ciclobutanocarboxílico se reemplazó con ácido cis-3-(3-fenoxifenil)ciclobutanocarboxílico. RMN 1H (500 MHz, CD_2Cl_2) δ 7,35 (dd, $J = 7,4$, 8,5 Hz, 2H), 7,30 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,09 - 7,13 (m, 1H), 7,04 - 7,08 (m, 1H), 6,97 - 7,02 (m, 3H), 6,93 - 6,97 (m, 1H), 6,89 - 6,93 (m, 1H), 5,74 (dd, $J = 1,4$, 15,4 Hz, 1H), 4,38 (s, 2H), 4,15 (c, $J = 7,2$ Hz, 2H), 3,91 - 3,99 (m, 1H), 2,53 - 2,62 (m, 1H), 2,44 - 2,51 (m, 2H), 1,82 - 1,90 (m, 2H), 0,89 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H).

59C. 3-(Cis-3-(3-fenoxibenciloxi)ciclobutil)propan-1-ol



45 A una solución de 3-(cis-3-((3-fenoxibencil)oxi)ciclobutil)acrilato de (E)-etilo (0,06 g, 0,170 mmol) en MeOH (10 ml) se le añadió Pd al 10 %/C (0,018 g, 0,170 mmol). La mezcla se agitó durante 4 h en 1 atm de hidrógeno. La mezcla se filtró a través de CELITE® y se concentró al vacío para dar 30 mg de 3-(cis-3-((3-fenoxibencil)oxi)ciclobutil)propan-1-ol.

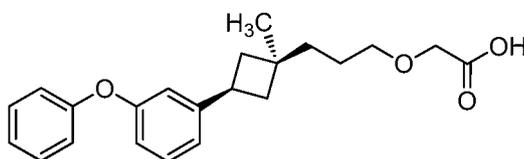
fenoxibencil)oxi)ciclobutil)propanoato de etilo en forma de un aceite. Después, se preparó el 3-(cis-3-(3-fenoxibenciloxi)ciclobutil)propan-1-ol (aceite incoloro) usando un procedimiento análogo a (cis-3-(3-fenoxibenciloxi)ciclobutil)metanol excepto que se reemplazó 3-(3-fenoxibenciloxi)ciclobutanocarboxilato de cis-etilo con 3-(cis-3-(3-fenoxibencil)oxi)ciclobutil)propanoato de etilo. RMN ¹H (500 MHz, CD₂Cl₂) δ 7,32 - 7,37 (m, 2H), 7,30 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,11 (t, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,07 (dd, *J* = 0,6, 7,4 Hz, 1H), 6,96 - 7,02 (m, 3H), 6,88 - 6,92 (m, 1H), 4,35 (s, 2H), 3,80 - 3,89 (m, 1H), 3,52 - 3,60 (m, 2H), 2,32 - 2,40 (m, 2H), 1,69 - 1,79 (m, 1H), 1,40 - 1,55 (m, 6H).

Ejemplo 59

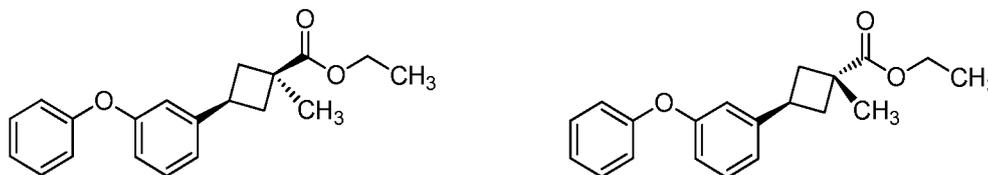
El Ejemplo 59 se preparó usando un procedimiento análogo al Ejemplo 56 excepto que se reemplazó 3-(trans-3-(3-fenoxifenil)ciclobutil)propan-1-ol con 3-(cis-3-(3-fenoxibenciloxi)ciclobutil)propan-1-ol. LCMS, [M-H]⁺ = 369,2. RMN ¹H (400 MHz, CD₂Cl₂) δ 7,25 - 7,37 (m, 3H), 7,03 - 7,14 (m, 2H), 6,96 - 7,02 (m, 3H), 6,87 - 6,92 (m, 1H), 4,34 (s, 2H), 3,98 - 4,05 (m, 2H), 3,79 - 3,89 (m, 1H), 3,46 - 3,55 (m, 2H), 2,30 - 2,41 (m, 2H), 1,63 - 1,78 (m, 1H), 1,38 - 1,58 (m, 6H). HPLC-1: Tr = 9,9 min, pureza = 95,0 %; HPLC-2: Tr = 8,4 min, pureza = 91,8 %.

Ejemplo 60

Ácido 2-(3-(cis-1-metil-3-(3-fenoxifenil)ciclobutil)propoxi)acético



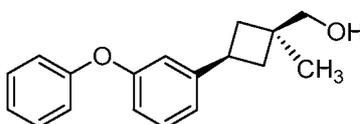
60A. 1-Metil-3-(3-fenoxifenil)ciclobutanocarboxilato de cis-etilo y 1-metil-3-(3-fenoxifenil)ciclobutanocarboxilato de trans-etilo



Una solución de LDA (litio diisopropil amida) se preparó mediante la adición lenta de n-BuLi (0,12 ml de una solución 10 M en hexanos, 1,22 mmol) en una solución de iPr₂NH (0,22 ml, 1,52 mmol) en 10 ml de THF a -78 °C y la solución se agitó durante 30 min a -78 °C. Se añadió gota a gota una solución de 3-(3-fenoxifenil)ciclobutanocarboxilato de cis-etilo (0,30 g, 1,012 mmol) en THF (5 ml) a la solución de LDA anterior a -78 °C. La reacción se agitó durante 1 h a -78 °C, después de lo cual se añadió MeI (0,076 ml, 1,22 mmol). La reacción se agitó durante 2 h a -78 °C y después se interrumpió con NH₄Cl ac. sat. La mezcla se calentó a ta y se extrajo con EtOAc (2X). Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO₄) y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativo (columna PHENOMENEX® 30X100 mm Axia Luna, disolvente B del 60 al 100 % durante 10 min, en donde el disolvente A = 90:10:0,1 H₂O:MeCN:TFA y el disolvente B = 90:10:0,1 MeCN:H₂O:TFA) para proporcionar 1-metil-3-(3-fenoxifenil)ciclobutanocarboxilato de cis-etilo (0,15 g, 0,459 mmol, rendimiento del 45,4 %) en forma de un aceite incoloro. LCMS, [M+H]⁺ = 311. RMN ¹H (500 MHz, CD₂Cl₂) δ 7,40 - 7,35 (m, 2H), 7,30 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,16 - 7,12 (m, 1H), 7,05 - 7,02 (m, 3H), 6,95 (t, *J* = 2,1 Hz, 1H), 6,84 (ddd, *J* = 8,2, 2,6, 1,0 Hz, 1H), 4,14 (c, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,58 (p, *J* = 9,1 Hz, 1H), 2,58 (td, *J* = 9,7, 2,6 Hz, 2H), 2,39 - 2,21 (m, 2H), 1,54 (s, 3H), 1,27 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).

También se aisló 1-metil-3-(3-fenoxifenil)ciclobutanocarboxilato de trans-etilo (82 mg, 0,238 mmol, rendimiento del 23,49 %). LCMS, [M+H]⁺ = 311. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,37 - 7,29 (m, 2H), 7,27 - 7,24 (m, 1H), 7,12 - 7,06 (m, 1H), 7,03 - 6,98 (m, 2H), 6,94 (ddt, *J* = 7,6, 1,8, 0,9 Hz, 1H), 6,87 (t, *J* = 2,3 Hz, 1H), 6,81 (ddd, *J* = 8,0, 2,6, 1,0 Hz, 1H), 4,21 (c, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,56 (p, *J* = 9,2 Hz, 1H), 2,87 (ddd, *J* = 9,9, 9,0, 2,6 Hz, 2H), 2,06 (td, *J* = 9,7, 2,6 Hz, 2H), 1,37 (s, 3H), 1,30 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).

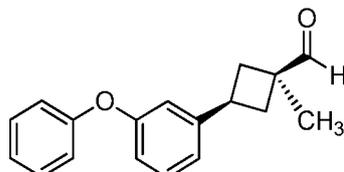
60B. (Cis-1-metil-3-(3-fenoxifenil)ciclobutil)metanol



A una solución de 1-metil-3-(3-fenoxifenil)ciclobutanocarboxilato de cis-etilo (0,15 g, 0,483 mmol) en 10 ml de DCM

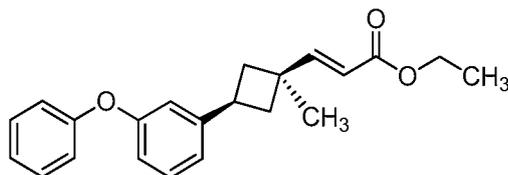
se le añadió DIBAL-H (1,063 ml de una solución 1 M en DCM, 1,063 mmol) a -78°C . La solución se agitó durante 1 h a -78°C y después se dejó calentar a ta. Se añadió EtOAc y la mezcla se lavó con HCl ac. 1 N. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2X). Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO_4) y se concentraron al vacío para dar el compuesto del título (0,13 g, 0,46 mmol, rendimiento del 95 %) en forma de un aceite incoloro. RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 7,35 (dd, $J = 8,80, 7,43$ Hz, 2H), 7,25 - 7,28 (m, 1H), 7,09 - 7,14 (m, 1H), 6,97 - 7,05 (m, 3H), 6,92 - 6,93 (m, 1H), 6,82 (dd, $J = 7,84, 2,06$ Hz, 1H), 3,54 (p, $J = 9,1$ Hz, 1H), 3,42 (s, 2H), 2,07 - 2,11 (m, 4H), 1,28 (s, 3H).

60C. Cis-1-metil-3-(3-fenoxifenil)ciclobutanocarbaldehído



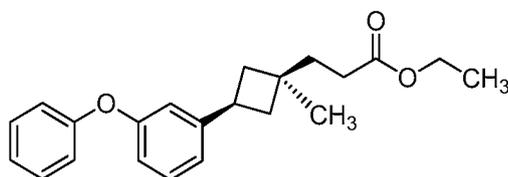
A una solución de (cis-1-metil-3-(3-fenoxifenil)ciclobutil)metanol (0,13 g, 0,484 mmol) en 10 ml de DCM se le añadió peryodinano de Dess-Martin (0,205 g, 0,484 mmol) a 0°C . La mezcla se calentó a ta y se agitó durante 2 h. Se añadió a la mezcla NaHCO_3 ac. saturado y se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó (MgSO_4) y se concentró al vacío. El residuo se purificó con gel de sílice (EtOAc/hexanos = 1/9; cartucho de 12 g) para dar el compuesto del título (0,11 g, 0,392 mmol, rendimiento del 81 %) en forma de un aceite incoloro. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 9,51 (s, 1H), 7,26 (dd, $J = 8,58, 7,26$ Hz, 2H), 7,19 (t, $J = 5,05$ Hz, 1H), 7,01 - 7,06 (m, 1H), 6,93 (dd, $J = 8,69, 1,21$ Hz, 2H), 6,87 - 6,91 (m, 1H), 6,80 (t, $J = 1,98$ Hz, 1H), 6,71 - 6,77 (m, 1H), 3,62 (quint., $J = 9,13$ Hz, 1H), 2,37 - 2,46 (m, 2H), 2,05 - 2,12 (m, 2H), 1,40 (s, 3H).

60D. 3-(cis-1-metil-3-(3-fenoxifenil)ciclobutil)acrilato de (E)-etilo



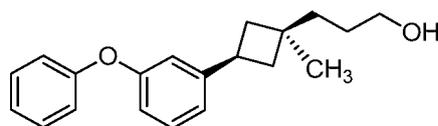
Una solución de cis-1-metil-3-(3-fenoxifenil)ciclobutanocarbaldehído (0,11 g, 0,413 mmol) y 2-(trifenilfosforanilideno)acetato de (E)-etilo (0,173 g, 0,496 mmol) en DCM se agitó durante 2 h a 60°C y después durante 2 días a ta. Los volátiles se retiraron al vacío y el residuo se cromatógrafió (SiO_2 ; 12 g; EtOAc:Hexanos 1:20) para dar el compuesto del título (0,105 g, 0,306 mmol, rendimiento del 74,1 %) en forma de un aceite incoloro; ninguno de los isómeros Z correspondientes se observó a partir de la RMN ^1H . RMN ^1H (500 MHz, CD_2Cl_2) δ ppm 7,22 - 7,27 (m, 2H), 7,17 (t, $J = 7,84$ Hz, 1H), 7,01 (tt, $J = 7,43, 1,10$ Hz, 1H), 6,94 (d, $J = 15,96$ Hz, 1H), 6,86 - 6,91 (m, 3H), 6,79 (t, $J = 2,06$ Hz, 1H), 6,71 (ddd, $J = 8,18, 2,41, 0,69$ Hz, 1H), 5,62 (d, $J = 15,68$ Hz, 1H), 4,06 (c, $J = 7,15$ Hz, 2H), 3,53 (quint., $J = 9,08$ Hz, 1H), 2,07 - 2,23 (m, 4H), 1,34 (s, 3H), 1,18 (t, $J = 7,15$ Hz, 3H).

60E. 3-(Cis-1-metil-3-(3-fenoxifenil)ciclobutil)propanoato de etilo



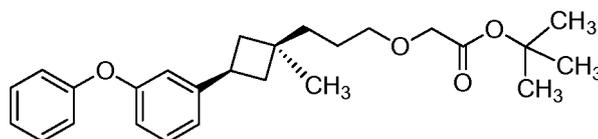
A una solución de 3-(cis-1-metil-3-(3-fenoxifenil)ciclobutil)acrilato de (E)-etilo (75 mg, 0,223 mmol) en MeOH (10 ml) se le añadió Pd al 10 %/C (24 mg, 0,022 mmol). La mezcla se agitó en 1 atm de H_2 durante 3 h a ta. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró al vacío para dar el compuesto del título (75 mg, 0,217 mmol, rendimiento del 97 %) en forma de un aceite incoloro. RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 7,34 - 7,38 (m, 2H), 7,27 (t, $J = 7,98$ Hz, 1H), 7,09 - 7,14 (m, 1H), 7,01 - 7,05 (m, 2H), 6,94 - 6,98 (m, 1H), 6,87 - 6,90 (m, 1H), 6,82 (dd, $J = 7,84, 2,06$ Hz, 1H), 4,14 (c, $J = 7,15$ Hz, 2H), 3,41 - 3,58 (m, 1H), 2,21 - 2,29 (m, 2H), 2,08 - 2,18 (m, 2H), 1,89 - 1,97 (m, 2H), 1,71 - 1,79 (m, 2H), 1,28 (t, $J = 7,02$ Hz, 3H), 1,25 (s, 3H).

60F. 3-(Cis-1-metil-3-(3-fenoxifenil)ciclobutil)propan-1-ol



5 A una solución a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ de 3-(cis-1-metil-3-(3-fenoxifenil)ciclobutil)propanoato de etilo (70 mg, 0,207 mmol) en 5 ml de DCM se le añadió DIBAL-H (0,517 ml de una solución 1 M en DCM, 0,517 mmol). La solución se agitó durante 1 h a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, después de lo cual se añadió EtOAc (2 ml), seguido de NaHCO_3 ac. sat. La mezcla se dejó calentar a ta y se extrajo con EtOAc (2X). Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO_4) y se concentraron al vacío para dar el compuesto del título (60 mg, 0,192 mmol, rendimiento del 93 %) en forma de un aceite incoloro. RMN ^1H (500 MHz, CD_2Cl_2) δ ppm 7,37 (t, J = 7,84 Hz, 2H), 7,28 (t, J = 7,84 Hz, 1H), 7,14 (t, J = 7,29 Hz, 1H), 6,99 - 7,05 (m, 3 H), 6,92 (s, 1H), 6,82 (d, J = 7,98 Hz, 1H), 3,61 (t, J = 6,46 Hz, 2H), 3,54 (t, J = 9,08 Hz, 1H), 2,16 (td, J = 8,94, 2,48 Hz, 2H), 1,87 - 1,96 (m, 2H), 1,49 - 1,56 (m, 2H), 1,40 - 1,47 (m, 2H), 1,28 (s, 3H).

60G. 2-(3-(Cis-1-metil-3-(3-fenoxifenil)ciclobutil)propoxi)acetato de *terc*-butilo



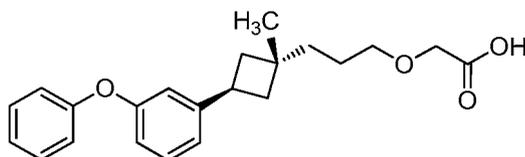
15 A una solución de 3-(cis-1-metil-3-(3-fenoxifenil)ciclobutil)propan-1-ol (60 mg, 0,202 mmol) en tolueno (5 ml) se le añadió 2-bromoacetato de *terc*-butilo (99 mg, 0,506 mmol) y NaOH ac. al 30 % (5 ml, 0,20 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 3 días a ta, después se recogió con EtOAc y se lavó con HCl ac. 1 N. La capa orgánica se secó (MgSO_4) y se concentró al vacío. El residuo se sometió a cromatografía (SiO_2 ; 12 g; EtOAc:Hexanos = 1/9) para dar el compuesto del título (55 mg, 0,127 mmol, rendimiento del 62,9 %) en forma de un aceite incoloro. RMN ^1H (500 MHz, CD_2Cl_2) δ ppm 7,24 (dd, J = 8,53, 7,43 Hz, 2H), 7,15 (t, J = 7,98 Hz, 1H), 6,99 - 7,02 (m, 1H), 6,86 - 6,92 (m, 3H), 6,79 (t, J = 1,79 Hz, 1H), 6,67 - 6,71 (m, 1H), 3,81 (s, 2H), 3,41 (t, J = 8,94 Hz, 1H), 3,36 (t, J = 6,60 Hz, 2H), 1,99 - 2,05 (m, 2H), 1,77 - 1,83 (m, 2H), 1,40 - 1,46 (m, 2H), 1,40 (s, 3H), 1,37 (s, 9H), 1,30 - 1,36 (m, 2H).

25 Ejemplo 60

30 A una solución de 2-(3-(cis-1-metil-3-(3-fenoxifenil)ciclobutil)propoxi)acetato de *terc*-butilo (50 mg, 0,122 mmol) en 5 ml de DCM se le añadió TFA (2 ml, 26,0 mmol). La solución se agitó durante 1 h a ta y se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativo (columna PHENOMENEX® 30X100 mm Axia Luna, disolvente B del 70 al 100 % durante 10 min, en donde el disolvente A = 90:10:0,1 H_2O :MeCN:TFA y el disolvente B = 90:10:0,1 MeCN: H_2O :TFA) para dar el compuesto del título (25 mg, 0,069 mmol, rendimiento del 57 %) en forma de un aceite incoloro. LCMS, $[\text{M}-\text{H}]^+ = 353,2$. RMN ^1H (500 MHz, CD_2Cl_2) δ ppm 7,37 (dd, J = 8,53, 7,43 Hz, 2H), 7,28 (t, J = 7,84 Hz, 1H), 7,10 - 7,16 (m, 1H), 7,01 - 7,03 (m, 2H), 6,98 - 7,01 (m, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,78 - 6,82 (m, 1H), 4,08 (s, 2H), 3,48 - 3,63 (m, 3H), 2,10 - 2,20 (m, 2H), 1,86 - 1,98 (m, 2H), 1,54 - 1,64 (m, 2H), 1,43 - 1,49 (m, 2H), 1,27 (s, 3H). HPLC-1: Tr = 11,0 min, pureza = 95 %; HPLC-2: TR = 9,15 min, pureza = 95 %.

35 Ejemplo 61

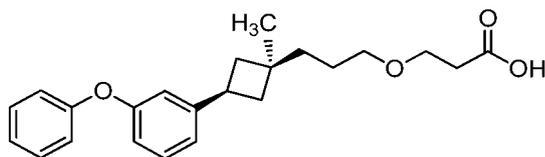
40 Ácido 2-(3-(trans-1-metil-3-(3-fenoxifenil)ciclobutil)propoxi)acético



45 El compuesto del título (aceite incoloro) se preparó usando un procedimiento análogo al Ejemplo 60 excepto que se reemplazó 1-metil-3-(3-fenoxifenil)ciclobutano carboxilato de cis-etilo con 1-metil-3-(3-fenoxifenil)ciclobutanocarboxilato de trans-etilo. LCMS, $[\text{M}-\text{H}]^+ = 353,2$. RMN ^1H (400 MHz, CD_2Cl_2) δ ppm 7,34 - 7,41 (m, 2H), 7,29 (t, J = 7,81 Hz, 1H), 7,10 - 7,18 (m, 1H), 6,99 - 7,06 (m, 3H), 6,89 - 6,95 (m, 1H), 6,82 (dd, J = 8,14, 1,76 Hz, 1H), 4,13 (s, 2H), 3,60 - 3,70 (m, 2H), 3,46 (t, J = 9,13 Hz, 1H), 2,21 - 2,35 (m, 2H), 1,87 - 1,94 (m, 2H), 1,60 - 1,75 (m, 4H), 1,11 (s, 3H). HPLC-1: TR = 11,0 min, pureza = 100 %; HPLC-2: Tr = 9,14 min. pureza = 97 %.

50 Ejemplo 62

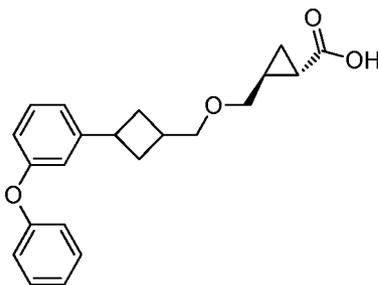
Ácido 3-(3-(cis-1-metil-3-(3-fenoxifenil)ciclobutil)propoxi)propanoico



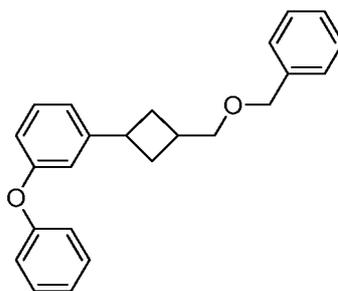
5 A una solución de 3-(cis-1-metil-3-(3-fenoxifenil)ciclobutil)propan-1-ol (35 mg, 0,19 mmol) en 5 ml de tolueno se le añadieron acrilato de *terc*-butilo (38 mg, 0,30 mmol) e hidróxido de N,N,N-trimetil-1-fenilmetanaminio (49 mg, 0,12 mmol). La solución se agitó durante 4 días a ta. La solución se recogió en EtOAc y se lavó con HCl ac. 1 N. La capa orgánica se secó (MgSO₄) y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en DCM (2 ml) y se añadió TFA (1 ml, 12,98 mmol). La solución se agitó durante 2 h a ta y se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativo (columna PHENOMENEX® 30X100 mm Axia Luna, disolvente B del 70 al 100 % durante 10 min, en donde el disolvente A = 90:10:0,1 H₂O:MeCN:TFA y el disolvente B = 90:10:0,1 MeCN:H₂O:TFA) para dar el compuesto del título (4,5 mg, 0,011 mmol, rendimiento del 9,6 %) en forma de un aceite incoloro. LCMS, [M-H]⁺ = 367,3. RMN ¹H (500 MHz, CD₂Cl₂) δ ppm 7,33 - 7,39 (m, 2H), 7,28 (t, J = 7,84 Hz, 1H), 7,09 - 7,18 (m, 1H), 6,96 - 7,04 (m, 3H), 6,92 (s, 1H), 6,81 (dd, J = 7,98, 1,93 Hz, 1H), 3,71 (s a, 2H), 3,37 - 3,57 (m, 3H), 2,62 (s a, 2H), 2,12 - 2,18 (m, 2H), 1,87 - 1,95 (m, 2H), 1,52 - 1,60 (m, 2H), 1,39 - 1,46 (m, 2H), 1,26 (s, 3H). HPLC-1: Tr = 11,3 min, pureza = 90 %; HPLC-2: Tr = 9,34 min. pureza = 90 %.

Ejemplo 63

20 Ácido trans-2-(((3-(3-fenoxifenil)ciclobutil)metoxi)metil)ciclopropanocarboxílico

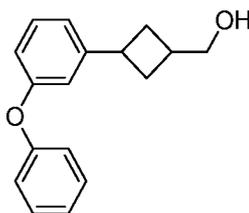


63A. 1-(3-((Benciloxi)metil)ciclobutil)-3-fenoxibenceno



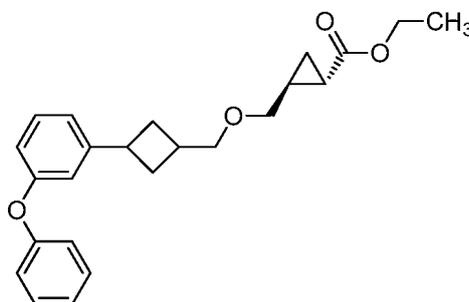
25 Una solución de 3-((benciloxi)metil)ciclobutanona (100 mg, 0,526 mmol) y 4-metilbencenosulfonilhidrazida (98 mg, 0,526 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml) se agitó en Ar a 80 °C durante 90 min en un tubo cerrado herméticamente, después se enfrió a ta. Se añadieron K₂CO₃ (109 mg, 0,788 mmol) y ácido (3-fenoxifenil)borónico (169 mg, 0,788 mmol) a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se calentó a 110 °C con agitación durante 10 h, después se enfrió a ta y los volátiles se retiraron al vacío. Se añadieron CH₂Cl₂ (5 ml) y NaHCO₃ ac. sat. (5 ml) y las capas se separaron. La fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 5 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (5 ml), se secaron (MgSO₄) y se filtraron. Los volátiles se retiraron al vacío para proporcionar el producto en bruto, que se cromatografió (SiO₂; EtOAc/hexanos, EtOAc del 0 % al 100 % en 12 min) para dar el compuesto del título (25 mg, 0,073 mmol, rendimiento del 13,8 %) en forma de un aceite incoloro. LCMS, [M+H]⁺ = 345,1.

63B. (3-(3-Fenoxifenil)ciclobutil)metanol



Una solución de 1-(3-((benciloxi)metil)ciclobutil)-3-fenoxibenceno (25 mg, 0,073 mmol) y Pd/C (20 mg, 0,188 mmol), en THF (1 ml) se agitó a ta en 1 atm de H₂ durante 14 h. La reacción se diluyó con CH₂Cl₂ (5 ml) y se filtró a través de un lecho de CELITE®. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título en bruto (18 mg, 0,073 mmol, rendimiento del 100 %) en forma de un aceite incoloro. LCMS, [M+Na]⁺ = 276,9. RMN ¹H (500 MHz, CD₂Cl₂) δ 7,38 - 6,81 (m, 9H), 3,81 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 3,66 - 3,56 (m, 1,6H), 3,48 - 3,39 (m, 0,4H), 2,57 - 2,43 (m, 1,8H), 2,34 - 2,19 (m, 2,4 H), 4,35 (s, 2H), 1,94 - 1,85 (m, 0,8H).

10 63C. 2-(((3-(3-Fenoxifenil)ciclobutil)metoxi)metil) ciclopropanocarboxilato de trans-etilo



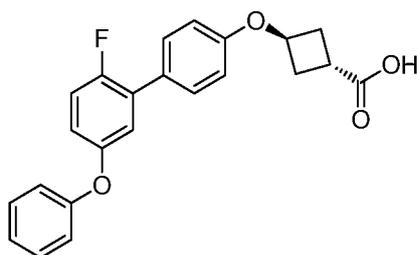
Una suspensión de (3-(3-fenoxifenil)ciclobutil)metanol (20 mg, 0,079 mmol), 2,6-di-*tert*-butilpiridina (0,062 ml, 0,275 mmol) y AgOTf (61 mg, 0,236 mmol) en CH₂Cl₂ (0,6 ml) se enfrió a 0 °C en Ar. Se añadió 2-(bromometil) ciclopropanocarboxilato de trans-etilo (49 mg, 0,236 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 14 h, después se diluyó con CH₂Cl₂ (3 ml) y NH₄Cl ac. saturado (1 ml). La mezcla se extrajo con CH₂Cl₂ (3x 3 ml), se secó (MgSO₄) y se concentró al vacío para proporcionar el producto en bruto. Este material en bruto se cromatografió (SiO₂; EtOAc/hexanos, gradiente de EtOAc de 0 % al 100 % durante 12 min) para proporcionar el compuesto del título (25 mg, 0,066 mmol, rendimiento del 84 %; mezcla de isómeros) en forma de un aceite incoloro. LCMS, [M+Na]⁺ = 403. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,37 - 7,30 (m, 2H), 7,28 - 7,21 (m, 1H), 7,09 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 7,03 - 6,93 (m, 3H), 6,90 (dd, J = 18,1, 2,1 Hz, 1H), 6,84 - 6,77 (m, 1H), 4,20 - 4,08 (m, 2H), 3,60 - 3,52 (m, 2H), 3,46 - 3,33 (m, 3H), 2,60 - 2,41 (m, 2H), 2,31 - 2,16 (m, 2H), 1,86 (cd, J = 10,2, 9,6, 2,0 Hz, 1H), 1,76 - 1,66 (m, 1H), 1,61 - 1,52 (m, 1H), 1,30 - 1,17 (m, 4H), 0,91 - 0,82 (m, 1H).

25 Ejemplo 63

Una solución de 2-(((3-(3-fenoxifenil)ciclobutil)metoxi)metil)ciclopropanocarboxilato de trans-etilo (25 mg, 0,066 mmol) y LiOH·H₂O (54 mg, 1,31 mmol) en THF (1 ml), agua (1 ml), MeOH (1 ml) se calentó a 80 °C durante 2 h en un reactor de microondas. La reacción se enfrió a ta, después se acidificó con HCl ac. 1 N a pH = 2~3. La mezcla se extrajo con EtOAc (4x5 ml), se secó (MgSO₄) y se concentró al vacío para proporcionar el producto en bruto. Este material se purificó a través de LC/MS preparativa (Columna: Waters XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 de MeCN:H₂O con NH₄OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de MeCN:H₂O con NH₄OAc 10 mM; Gradiente: B al 30-70 %:A durante 15 min, después una parada de 5 min a B al 100 %; Caudal: 20 ml/min. LCMS), para proporcionar el compuesto del título (18,1 mg, rendimiento del 75 %). [M+Na]⁺ = 375,2. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,32 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 7,28 - 7,20 (m, 1H), 7,09 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 7,02 - 6,93 (m, 3H), 6,89 (d, J = 18,7 Hz, 1H), 6,80 (dt, J = 6,6, 3,0 Hz, 1H), 3,60 - 3,53 (m, 2H), 3,49 - 3,26 (m, 3H), 2,58 - 2,40 (m, 2H), 2,33 - 2,08 (m, 2H), 1,85 (c, J = 10,3, 9,9 Hz, 1H), 1,81 - 1,68 (m, 1H), 1,60 - 1,51 (m, 1H), 1,29 - 1,20 (m, 1H), 1,00 - 0,82 (m, 1H). HPLC-4: TR = 1,81 min, HPLC-5: TR = 2,16 min, pureza = 96 %.

40 Ejemplo 64 (no de acuerdo con la invención)

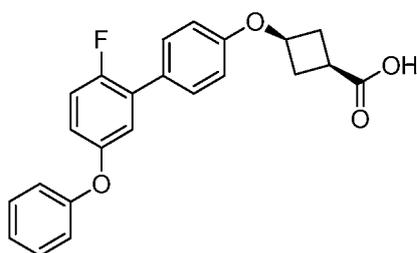
Ácido trans-3-((2'-fluoro-5'-fenoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)oxi)ciclobutanocarboxílico



y

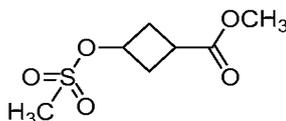
5 Ejemplo 65 (no de acuerdo con la invención)

Ácido cis-3-((2'-fluoro-5'-fenoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)oxi)ciclobutanocarboxílico



10

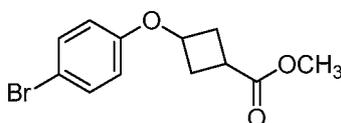
64A. 3-((Metilsulfonyl)oxi)ciclobutanocarboxilato de metilo



15 A una solución de 0 °C de 3-hidroxyciclobutanocarboxilato de metilo (1 g, 7,68 mmol) en piridina (20 ml) en N₂ se le añadió gota a gota cloruro de metanosulfonylo (0,714 ml, 9,22 mmol) mientras que se mantenía la temperatura a 0 °C. Una vez que se completó la adición, la reacción se dejó calentar a ta y se agitó a ta durante 14 h. La reacción se diluyó con EtOAc (20 ml) y se lavó con agua (20 ml), HCl ac. 5 N frío (3 x 10 ml), agua (10 ml) y salmuera (10 ml). La capa orgánica se secó (MgSO₄) y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (243 mg, 1,167 mmol, rendimiento del 15,19 %) en forma de un aceite de color amarillo claro, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS, [M+H]⁺ = 209.

20

64B. 3-(4-Bromofenoxi)ciclobutanocarboxilato de metilo



25

Una mezcla de 3-((metilsulfonyl)oxi)ciclobutanocarboxilato de metilo en bruto (243 mg, 1,167 mmol) del anterior, 4-bromofenol (252 mg, 1,457 mmol) y Cs₂CO₃ (1,25 g, 3,84 mmol) en DMF (2 ml) se calentó durante 16 h a 100 °C, después se enfrió a TA, se diluyó con H₂O (2 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 3 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO₄) y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa (columna de fase inversa ODS-A-5 μ 30 x 100 mm; caudal = 40 ml/min, disolvente B de 0 al 100 %:A durante 30 min, parada a 40 min, en donde el disolvente A = 90:10:0,1 de H₂O:CH₃CN:TFA y el disolvente B = 90:10:0,1 de CH₃CN:H₂O:TFA) para dar el compuesto del título (40 mg, 0,140 mmol, rendimiento del 12 %) en forma de un aceite incoloro. La RMN indicó que este material es una mezcla de los isómeros trans y cis. LCMS, [M+H]⁺ = 285. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,38 - 7,31 (m, 2H), 6,73 - 6,61 (m, 2H), 4,85 (dddd, J = 13,1, 7,1, 6,0, 1,0 Hz, 0,35H), 4,58 - 4,47 (m, 0,65H), 3,73 (s, 1,1H), 3,70 (s, 1,9H), 3,17 (ttt, J = 9,9, 4,2, 1,0 Hz, 0,35H), 2,88 - 2,76 (m, 0,65H), 2,76 - 2,67 (m, 2H), 2,51 - 2,35 (m, 2H).

30

35

Ejemplos 64 y 65

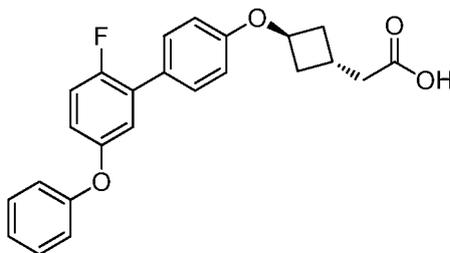
40

Una mezcla de 3-(4-bromofenoxi)ciclobutanocarboxilato de trans- y cis-metilo (40 mg, 0,140 mmol) del anterior, ácido (2-fluoro-5-fenoxifenil)borónico (48,8 mg, 0,210 mmol), K₂CO₃ (58,2 mg, 0,421 mmol) y Pd(Ph₃P)₄ (16,2 mg, 0,014 mmol) en THF (1,5 ml) en agua (0,5 ml) se calentó en un reactor de microondas a 130 °C durante 20 min,

después se enfrió a ta. A esta mezcla de reacción se le añadió MeOH (0,5 ml) y KOH (157 mg, 2,80 mmol). La mezcla de reacción se agitó en un reactor de microondas a 100 °C durante 30 min, 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); los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO₄) y se concentraron al vacío para proporcionar el producto en bruto. Este material en bruto se purificó por HPLC preparativa (columna de fase inversa PHENOMENEX® Luna Axia 5 µ 21,2 x 100 mm; caudal = 40 ml/min, gradiente del disolvente B de 0 al 100 %:A durante 10 min, se mantuvo durante 12 min, en donde el disolvente A = 90:10:0,1 H₂O:CH₃CN:TFA y el disolvente B = 90:10:0,1 CH₃CN:H₂O:TFA) para dar el Ejemplo 64 (isómero que eluyó en primer lugar), ácido trans-3-((2'-fluoro-5'-fenoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)oxi)ciclobutanocarboxílico (28,6 mg, 0,074 mmol, rendimiento del 53 %) y el Ejemplo 65 (isómero que eluyó en segundo lugar), ácido cis-3-((2'-fluoro-5'-fenoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)oxi)ciclobutanocarboxílico (12,5 mg, 0,032 mmol, rendimiento del 23 %) en forma de sólidos de color blanco. La estereoquímica de cada producto se determinó mediante dos experimentos. Isómero trans: LCMS, [M-H]⁺ = 377,2. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,54 - 7,42 (m, 2H), 7,37 - 7,30 (m, 2H), 7,15 - 7,05 (m, 3H), 7,03 - 6,99 (m, 2H), 6,92 (dt, J = 8,8, 3,5 Hz, 1H), 6,89 - 6,83 (m, 2H), 4,64 (p, J = 7,2 Hz, 1H), 2,91 - 2,84 (m, 1H), 2,84 - 2,76 (m, 2H), 2,55 - 2,48 (m, 2H). HPLC-1: TR = 12,0 min, pureza = 100 %; HPLC-2: TR = 10,7 min, pureza = 100 %. Isómero cis: LCMS, [M-H]⁺ = 377,2. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,48 - 7,41 (m, 2H), 7,36 - 7,29 (m, 2H), 7,13 - 7,06 (m, 3H), 7,03 - 6,99 (m, 2H), 6,94 - 6,89 (m, 1H), 6,88 - 6,82 (m, 2H), 4,96 (td, J = 7,1, 6,0 Hz, 1H), 3,24 (ddt, J = 9,3, 6,0, 4,5 Hz, 1H), 2,81 (ddt, J = 13,9, 9,2, 3,2 Hz, 2H), 2,60 - 2,48 (m, 2H). HPLC-1: TR = 12,3 min, pureza = 99 %; HPLC-2: TR = 10,8 min, pureza = 99 %.

20 Ejemplo 66 (no de acuerdo con la invención)

Ácido trans-2-3-((2'-fluoro-5'-fenoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)oxi)ciclobutil)acético



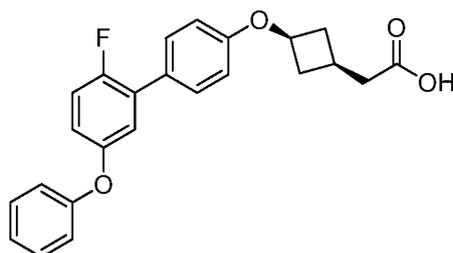
25

A una solución de ácido trans-3-((2'-fluoro-5'-fenoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)oxi)ciclobutanocarboxílico (14 mg, 0,037 mmol) en CH₂Cl₂ (0,5 ml) a 0 °C se le añadió (COCl)₂ (0,092 ml, 0,185 mmol) seguido de 1 gota de DMF. Después de 10 min, la mezcla se dejó calentar a ta y se agitó durante 0,5 h a ta. La reacción se concentró al vacío para proporcionar el cloruro de trans-3-((2'-fluoro-5'-fenoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)oxi)ciclobutanocarboxilo en bruto, que se usó directamente en la etapa siguiente. A este cloruro de ácido en bruto se le añadieron THF (0,25 ml) y MeCN (0,25 ml), seguido de (diazometil)trimetilsilano (0,030 ml, 0,059 mmol) a 0 °C (agua enfriada con hielo), dando como resultado la generación de gas. La mezcla resultante se dejó calentar a ta y se agitó durante 14 h a ta. La mezcla de reacción se concentró al vacío para proporcionar la trans-2-diazo-1-3-((2'-fluoro-5'-fenoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)oxi)ciclobutil)etanona en bruto en forma de un aceite de color amarillo claro, que se usó directamente en la siguiente reacción. A una solución de esta diazocetona en bruto en THF (0,6 ml) y agua (0,2 ml) se le añadió Ag(I)NO₃ (8 mg, 0,048 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 72 h a ta, después se diluyó con salmuera (2 ml) y se extrajo con EtOAc (4 x 3 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO₄) y se concentraron al vacío para proporcionar el producto éster en bruto. Este material en bruto se purificó por HPLC preparativa (columna de fase inversa YMC, ODS-A-5 µ, 30 x 100 mm; caudal = 40 ml/min, gradiente del disolvente B de 0 al 100 %:A durante 30 min, se mantuvo durante 40 min, en donde el disolvente A = 90:10:0,1 H₂O:CH₃CN:TFA y el disolvente B = 90:10:0,1 CH₃CN: H₂O:TFA) para dar el compuesto del título (1,0 mg, 2,4 µmol, rendimiento global del 7 %) en forma de un sólido de color blanco. LCMS, [M-H]⁺ = 391,2. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,46 - 7,40 (m, 2H), 7,37 - 7,30 (m, 2H), 7,13 - 7,05 (m, 3H), 7,02 - 6,99 (m, 2H), 6,91 (dt, J = 8,8, 3,5 Hz, 1H), 6,85 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 4,58 (s a, 1H), 2,76 (s a, 2H), 2,65 - 2,50 (m, 2H), 2,40 (s, 1H), 1,91 (s, 2H). HPLC-1: TR = 12,4 min, pureza = 96 %. HPLC-2: TR = 10,9 min, pureza = 97 %.

Ejemplo 67 (no de acuerdo con la invención)

Ácido cis-2-3-((2'-fluoro-5'-fenoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)oxi)ciclobutil)acético

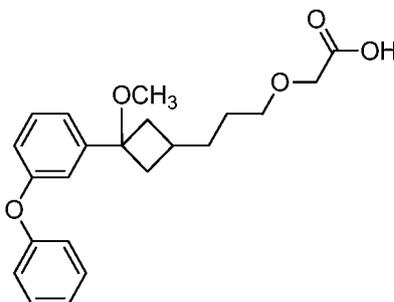
50



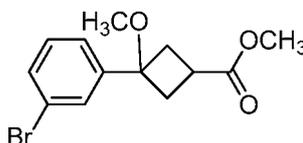
El compuesto del título (un sólido de color blanco) se preparó a partir del ácido cis-3-((2'-fluoro-5'-fenoxy-[1,1'-bifenil]-4-il)oxi)ciclobutanocarboxílico usando un procedimiento análogo a la síntesis del ácido trans-2-(3-((2'-fluoro-5'-fenoxy-[1,1'-bifenil]-4-il)oxi)ciclobutil)acético. LCMS, $[M+H]^+ = 391,2$. RMN 1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,50 - 7,40 (m, 2H), 7,33 (dd, $J = 8,6, 7,3$ Hz, 2H), 7,12 - 7,05 (m, 3H), 7,03 - 6,97 (m, 2H), 6,91 (dt, $J = 8,8, 3,4$ Hz, 1H), 6,85 - 6,80 (m, 2H), 4,86 - 4,68 (m, 1H), 2,83 (ddt, $J = 12,1, 8,5, 4,2$ Hz, 1H), 2,59 (d, $J = 7,9$ Hz, 2H), 2,51 - 2,40 (m, 2H), 2,30 (dtd, $J = 13,7, 6,9, 5,9, 3,6$ Hz, 2H). HPLC-1: TR = 12,4 min, pureza = 96 %. HPLC-2: TR = 11,0 min, pureza = 97 %.

10 Ejemplo 68 (no de acuerdo con la invención)

Ácido 2-(3-(3-metoxi-3-(3-fenoxifenil)ciclobutil)propoxi)acético

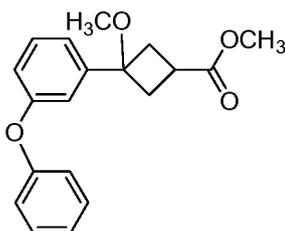


15 68A. 3-(3-Bromofenil)-3-metoxiciclobutanocarboxilato de metilo



20 A una solución de ácido 3-(3-bromofenil)-3-hidroxiciclobutanocarboxílico (300 mg, 1,107 mmol) en DMF (3 ml) se le añadió NaH (111 mg, 2,77 mmol, 60 % en aceite mineral) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 10 min. Se añadió MeI (0,24 ml, 3,87 mmol) y la reacción se dejó calentar a ta y se agitó durante 72 h. La reacción se interrumpió con una solución saturada de $NaHCO_3$ (5 ml). La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (3 x 5 ml). Las capas orgánicas combinadas se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó al vacío para proporcionar el producto en bruto. El residuo se purificó por cromatografía en columna ISCO (12 g de SiO_2 ; EtOAc de 0 % al 35 % en hexanos en 15 min) para proporcionar 3-(3-bromofenil)-3-metoxiciclobutanocarboxilato de metilo (180 mg, 0,602 mmol, rendimiento del 54,4 %) en forma de un aceite incoloro. LCMS, $[M+H]^+ = 299,0$. RMN 1H (500 MHz, cloroformo-d) δ 7,56 (t, $J = 1,9$ Hz, 1H), 7,43 (dt, $J = 8,1, 1,5$ Hz, 1H), 7,35 (dt, $J = 7,7, 1,4$ Hz, 1H), 7,24 (t, $J = 3,9$ Hz, 1H), 3,69 (s, 3H), 2,92 (s, 3H), 2,80 - 2,69 (m, 1H), 2,62 (d, $J = 8,6$ Hz, 4H).

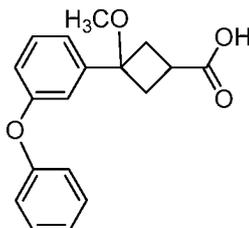
30 68B. 3-Metoxi-3-(3-fenoxifenil)ciclobutanocarboxilato de metilo



35 Una mezcla de 3-(3-bromofenil)-3-metoxiciclobutanocarboxilato de metilo (135 mg, 0,451 mmol), fenol (64 mg, 0,68 mmol), fosfato potásico tribásico (192 mg, 0,903 mmol), acetato de paladio (II) (10,13 mg, 0,045 mmol) y (2'-

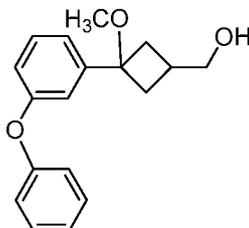
(*tert*-butil)-4',6'-diisopropil-[1,1'-bifenil]-2-il)diisopropilfosfina (28 mg, 0,068 mmol) se desgasificó y se rellenó con argón. Se añadió tolueno (0,75 ml) y la reacción se cerró herméticamente y se calentó a 100 °C durante 32 h. La reacción se enfrió a ta, se diluyó con DCM (3 ml) y se filtró. El filtrado se concentró para proporcionar el producto en bruto. Este producto en bruto se purificó por HPLC (PHENOMENEX®, C18, 100x30 mm, columna de 5 μ , MeOH/H₂O con TFA al 0,1 %, 0 % al 98 % gradiente de 30 min, caudal de 20 ml/min) para dar 3-metoxi-3-(3-fenoxifenil)ciclobutanocarboxilato de metilo (141 mg, 0,451 mmol, rendimiento del 100 %) en forma de un aceite incoloro. RMN ¹H (500 MHz, cloroformo-d) δ 7,35 (t, *J* = 7,9 Hz, 3H), 7,18 (dd, *J* = 7,8, 1,4 Hz, 1H), 7,14 - 7,08 (m, 2H), 7,04 - 6,98 (m, 2H), 6,93 (dd, *J* = 8,1, 2,4 Hz, 1H), 3,71 (s, 3H), 2,95 (s, 3H), 2,83 - 2,72 (m, 1H), 2,71 - 2,56 (m, 4H). LCMS, [M+H]⁺ = 313,1.

68C. Ácido 3-metoxi-3-(3-fenoxifenil)ciclobutanocarboxílico



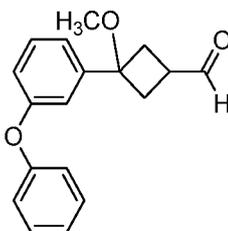
A la solución de 3-metoxi-3-(3-fenoxifenil) ciclobutanocarboxilato de metilo (172 mg, 0,551 mmol) en THF (2 ml) y agua (2 ml) se le añadió LiOH·H₂O (116 mg, 2,75 mmol). La mezcla se agitó en a ta durante 4 h. La reacción se neutralizó con HCl 1 N a pH = 2~3. La mezcla se extrajo con EtOAc (4x5 ml), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para proporcionar el producto en bruto en forma de un aceite incoloro. LCMS, [M-H]⁺ = 297,2. Este producto en bruto se usó directamente para la siguiente etapa.

68D. (3-Metoxi-3-(3-fenoxifenil)ciclobutil)metanol



Se añadió gota a gota un complejo borano (0,59 ml, 0,59 mmol) a una solución fría (-5 °C) de ácido 3-metoxi-3-(3-fenoxifenil)ciclobutanocarboxílico (160 mg, 0,536 mmol) en THF (2 ml) y la solución resultante se agitó de -15 a 0 °C durante 1 h. Se añadió complejo borano tetrahidrofurano adicional (0,59 ml, 0,59 mmol) y se agitó de -15 a 0 °C durante 1 h. Después, la mezcla de reacción se inactivó con ácido acético (1,5 ml) y el disolvente orgánico se retiró parcialmente al vacío. El residuo se diluyó con 5 % de una solución de NaHCO₃ y la solución se extrajo con EtOAc (3 x 5 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró. El filtrado se concentró a sequedad para proporcionar el (3-metoxi-3-(3-fenoxifenil)ciclobutil)metanol en bruto (153 mg, 0,538 mmol, rendimiento del 100 %) en forma de un aceite de color ligeramente. LCMS, [M+H]⁺ = 285. Este producto en bruto se usó directamente para la siguiente etapa.

68E. 3-Metoxi-3-(3-fenoxifenil)ciclobutanocarbaldehído

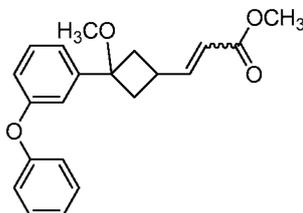


A una solución de (3-metoxi-3-(3-fenoxifenil)ciclobutil)metanol (146 mg, 0,512 mmol) en DCM (3 ml) a 0 °C se le añadió peryodinato de Dess-Martin (217 mg, 0,512 mmol). La reacción se dejó calentar a ta y se agitó a ta durante 2,5 h. La solución de reacción se filtró a través de un lecho de CELITE®, La solución de DCM se concentró al vacío para dar el producto en bruto. El producto en bruto se purificó en una columna de gel de sílice ISCO (12 g, EtOAc de 0 % al 60 % en hexanos en 14 min) para proporcionar el 3-metoxi-3-(3-fenoxifenil)ciclobutanocarbaldehído (110 mg, 0,390 mmol, rendimiento del 76 %) en forma de un aceite incoloro. RMN ¹H (500 MHz, cloroformo-d) δ 9,80 (d, *J* =

2,2 Hz, 1H), 7,39 - 7,30 (m, 3H), 7,17 (dt, $J = 7,7, 1,3$ Hz, 1H), 7,14 - 7,08 (m, 2H), 7,04 - 7,00 (m, 2H), 6,94 (ddd, $J = 8,1, 2,5, 1,0$ Hz, 1H), 2,95 (s, 3H), 2,83 (pd, $J = 8,3, 2,2$ Hz, 1H), 2,65 - 2,55 (m, 4H).

68F. 3-(3-Metoxi-3-(3-fenoxifenil)ciclobutil)acrilato de metilo

5

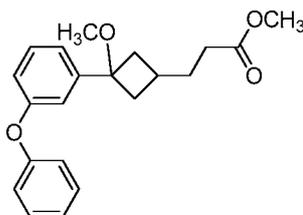


Una mezcla de 3-metoxi-3-(3-fenoxifenil)ciclobutanocarbaldehído (110 mg, 0,390 mmol) y 2-(trifenilfosforanilideno)acetato de metilo (391 mg, 1,169 mmol) en tolueno (2 ml) se calentó en un reactor de microondas durante 1 h a 130 °C. La mezcla se cargó sobre en una columna de gel de sílice ISCO (12 g; EtOAc de 0 % al 40 % en hexanos en 12 min) para producir 3-(3-metoxi-3-(3-fenoxifenil)ciclobutil)acrilato de metilo (112 mg, 0,331 mmol, rendimiento del 85 %) en forma de un aceite incoloro. LCMS, $[M+NH_4]^+ = 356,1$. Este producto en bruto se usó directamente para la siguiente etapa.

10

68G. 3-(3-Metoxi-3-(3-fenoxifenil)ciclobutil)propanoato de metilo

15

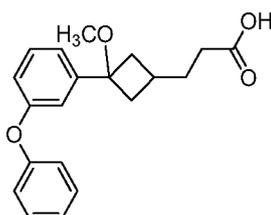


Una solución de 3-(3-metoxi-3-(3-fenoxifenil)ciclobutil)acrilato de metilo en bruto (112 mg, 0,331 mmol) y Pd al 10 %/C (35 mg, 0,33 mmol) en THF (2 ml) y MeOH (1 ml) se agitó en 1 atm de hidrógeno durante 2 h. La reacción se filtró a través de un lecho de CELITE® y se lavó con DCM (4 ml). El filtrado se concentró para proporcionar el 3-(3-metoxi-3-(3-fenoxifenil)ciclobutil)propanoato de metilo en bruto (113 mg, 0,332 mmol, rendimiento del 100 %) en forma de un aceite incoloro. LCMS, $[M+NH_4]^+ = 358,2$. Este producto en bruto se usó directamente para la siguiente etapa.

20

25

68H. Ácido 3-(3-metoxi-3-(3-fenoxifenil)ciclobutil)propanoico

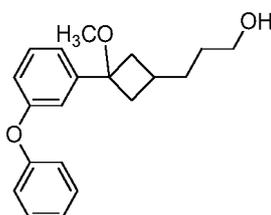


30

A la solución de 3-(3-metoxi-3-(3-fenoxifenil)ciclobutil)propanoato de metilo (113 mg, 0,331 mmol) en THF (2 ml) y agua (2 ml) se le añadió LiOH·H₂O (70 mg, 1,655 mmol) La mezcla se agitó en a ta durante 14 h. La reacción se neutralizó con HCl 1 N a pH = 2~3. La mezcla se extrajo con EtOAc (4x5 ml), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para proporcionar el producto en bruto en forma de un aceite incoloro. LCMS, $[M-H]^+ = 325,2$. Este producto en bruto se usó directamente para la siguiente etapa.

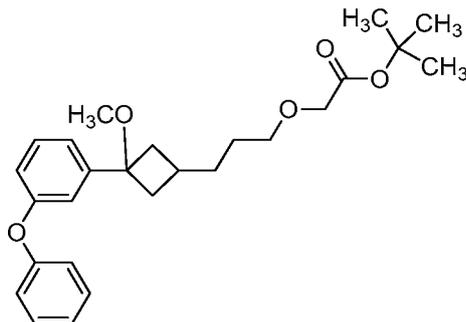
35

68I. 3-(3-Metoxi-3-(3-fenoxifenil)ciclobutil)propan-1-ol



Se añadió gota a gota $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ (0,43 ml, 0,43 mmol) a una solución fría (-15°C) de ácido 3-(3-metoxi-3-(3-fenoxifenil)ciclobutil)propanoico (108 mg, 0,331 mmol) en THF (2 ml) y la solución resultante se agitó de -15 a 0°C durante 1 h. Se añadió $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ adicional (0,43 ml, 0,43 mmol) y la mezcla se agitó de -5 a 0°C durante 30 min. Después, la mezcla de reacción se inactivó con ácido acético (1,5 ml) y la reacción se calentó a ta. La mezcla se diluyó con 5 % de una solución de NaHCO_3 (5 ml) y la solución se extrajo con EtOAc (3x5 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO_4 , se filtró. El filtrado se concentró a sequedad para proporcionar el 3-(3-metoxi-3-(3-fenoxifenil)ciclobutil)propan-1-ol en bruto (103 mg, 0,330 mmol, rendimiento del 100 %) en forma de un aceite ligeramente coloreado. LCMS, $[\text{M}-\text{H}]^+ = 311,2$. Este producto en bruto se usó directamente para la siguiente etapa.

68J. 2-(3-(3-Metoxi-3-(3-fenoxifenil)ciclobutil)propoxi)acetato de *terc*-butilo



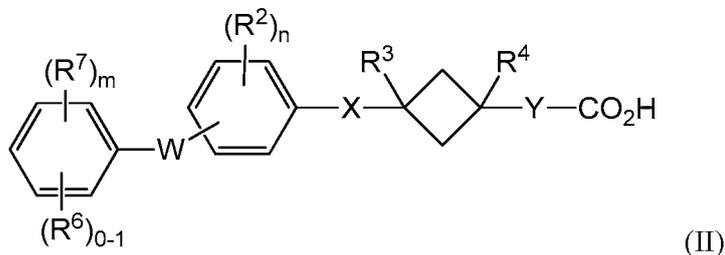
Una solución del 3-(3-metoxi-3-(3-fenoxifenil)ciclobutil)propan-1-ol en bruto (0,103 g, 0,331 mmol) en tolueno (1,5 ml) se enfrió a 0°C . Se añadió una solución acuosa 15 N de NaOH (0,22 ml), seguido de hidrogenosulfato de tetrabutilamonio (0,034 g, 0,099 mmol). La mezcla se agitó a 0°C durante 30 min. Se añadió 2-bromoacetato de *terc*-butilo (0,20 ml, 1,324 mmol) y la mezcla se agitó durante 72 h a ta. La reacción se diluyó con agua, se extrajo con EtOAc (3X10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se evaporaron al vacío para proporcionar el producto en bruto en forma de un aceite de color ligeramente amarillo. LCMS, $[\text{M}+\text{NH}_4]^+ = 444,3$. Este producto en bruto se usó directamente para la siguiente etapa.

Ejemplo 68

A la solución de 2-(3-(3-metoxi-3-(3-fenoxifenil)ciclobutil)propoxi)acetato de *terc*-butilo (141 mg, 0,331 mmol) en THF (2 ml) y agua (2 ml) se le añadió $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (70 mg, 1,65 mmol). La mezcla se agitó en a ta durante 18 h. La reacción se neutralizó con HCl 1 N a $\text{pH} = 2\sim 3$. La mezcla se extrajo con EtOAc (4x5 ml), se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró para proporcionar el producto en bruto. El material bruto se purificó a través de LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Waters XBridge C18, 19×200 mm, partículas de $5 \mu\text{m}$; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con ácido fórmico al 0,1 %; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con ácido fórmico al 0,1 %; Gradiente: B del 35-80 % durante 20 minutos, después una parada de 5 minutos a B al 100 %; Flujo: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron a través de evaporación por centrifugación. El compuesto del título se aisló con un rendimiento del 42 % (51,5 mg). LCMS, $[\text{M}-\text{H}]^+ = 369,2$. RMN ^1H (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,40 (t, $J = 7,9$ Hz, 3H), 7,22 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,15 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H), 7,02 (d, $J = 8,1$ Hz, 3H), 6,91 (dd, $J = 8,0, 2,4$ Hz, 1H), 3,89 (s, 2H), 3,62 - 3,08 (m, 3H), 2,81 (s, 3H), 2,48 - 2,43 (m, 1H), 1,83 (dc, $J = 15,1, 8,4, 7,4$ Hz, 3H), 1,45 (h, $J = 6,9$ Hz, 4H). HPLC-4: TR = 1,51 min; HPLC-5: TR = 2,08 min; pureza = 100 %.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula (II):



5

o un estereoisómero, un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

- 10 X se selecciona independientemente entre: un enlace, O, CH₂, -OCH₂- y -CH₂O-;
 Y se selecciona independientemente entre: un enlace, -(CH₂)₀₋₃O(CH₂)₁₋₂- y -(CH₂)₁₋₃-;
 W es O;
 R², en cada caso, se selecciona independientemente entre: halógeno, alquilo C₁₋₄ y alcoxi C₁₋₄;
 R³ y R⁴, son H;
 R⁶ se selecciona independientemente entre: alcoxi C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, bencilo y -(O)₀₋₁-R⁸;
 15 R⁷, en cada caso, se selecciona independientemente entre: halógeno, alquilo C₁₋₄ y alcoxi C₁₋₄;
 R⁸ se selecciona independientemente entre: cicloalquilo C₃₋₆, fenilo, tetrahidropirano, oxadiazolilo, tiazolilo, piridilo y piridazinilo; en donde cada resto está sustituido con 0-2 R^c;
 R^c, en cada caso, se selecciona independientemente entre: halógeno, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, alquiltio C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄ y COPh; y
 20 m y n, en cada caso, son independientemente 0 o 1.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1

o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

25

- R⁶ se selecciona independientemente entre: bencilo y -(O)₀₋₁-R⁸;
 R⁸ se selecciona independientemente entre: fenilo y piridilo; en donde cada resto está sustituido con 0-2 R^c; y
 R^c, en cada caso, se selecciona independientemente entre: halógeno, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄ y haloalcoxi C₁₋₄.

30

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto se selecciona entre los ejemplos ilustrados o un estereoisómero, un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

35

4. Una composición farmacéutica, que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, o un estereoisómero, un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

40

5. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 4, 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 antirretinopáticos, agentes antineuropáticos, agentes antinefropáticos, agentes antiateroscleróticos, agentes antiisquémicos, agentes antihipertensores, agentes antiobesidad, agentes antidislipidémicos, agentes antihiperlipidémicos, agentes hipertrigliceridémicos, agentes antihipercolesterolemicos, agentes antipancreáticos, agentes hipolipemiantes, agentes anorexigénicos y supresores del apetito.

45

6. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 4, 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 11b-HSD-1.

50

7. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 para usar en terapia.

55

8. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 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 retardado de las heridas, aterosclerosis y sus secuelas, funcionamiento cardíaco anómalo, 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.

- 5 9. Un compuesto para su uso según la reivindicación 8, en donde el compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 se usa simultáneamente, por separado o secuencialmente con uno o más agentes terapéuticos adicionales.