PCT

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
INVENTARIO

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCIÓN

10-524070

21. **EXPEDIENTE Nº** _____

54. **TÍTULO** **MODULADORES DE GPR40 BIFENILO–SUSTITUIDOS.**

51. **CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL** C07C 59/68

71. **SOLICITANTE** **AMGEN INC.**

DOMICILIO Thousand Oaks, California, Estados Unidos de América

74. **APODERADO** DILIA MARIA RODRIGUEZ D´ALEMAN

22. **BOGOTÁ, D.C.** _____

Rodr. C
10-05-2010

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 10-054070- -00000-0000
Fecha: 2010-05-06 15.04.40 Dep: 2020 DIR NUEVASCR
Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act: 411 PRESENTACION Folios: 919

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

1 SOLICITUD DE:

[X] Patente de Invención [ ] Patente de Modelo de Utilidad

[X] Capitulo I. [ ] Capítulo II.

2 SOLICITANTE (71)	**Nombre**: **AMGEN INC.** **Dirección**: One Amgen Center Drive, Patent Operations, M/S 28-2-C, Thousand Oaks, California 91320-1799, Estados Unidos. **Nacionalidad o domicilio**: Thousand Oaks, California, Estados Unidos de América **Lugar de Constitución**: California, Estados Unidos de América **Teléfono:** **Fax:** **E-mail**	**IDENTIFICACIÓN** **C.C.** [ ] **NIT** [ ] **C.E.** [ ] **Otro** [ ] **Número**
3 REPRESENTANTE O APODERADO (74)	Nombre: DILIA MARÍA RODRÍGUEZ D´ALEMAN Dirección: Carrera 11 No. 86-53, piso 6 Teléfono: 6 181088 Fax: 6350824 E-mail: clarkemodet@clarkemodet.com.co	**IDENTIFICACIÓN** C.C. [X] NIT [ ] C.E. [ ] Otro [ ] Número 41.654.882 TP 20824 CSJ
4 INVENTOR (ES) (72)	Nombre: **KIM, Yong-Jae** Dirección: 251 Winchester Court, Foster City, California 94404, Estados Unidos Nacionalidad o domicilio: Estadounidense	

5 PCT (86)

Solicitud Internacional No. **PCT/US2008/011422** Fecha **03 de octubre de 2008**

Publicación Internacional No. **WO 2009/048527 A1** Fecha **16 de abril de 2009**

6 TITULO (54) **MODULADORES DE GPR40 BIFENILO–SUSTITUIDOS.**

7 Clasificación Internacional (51) C07C 59/68

8 Prioridad SI [X] NO [ ]	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
	ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA	**10 de octubre de 2007**	**60/998,786**
	ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA	**06 de marzo de 2008**	**61/068,724**

9 Comprobante de pago No. **10-24,879 // 10-24,895 // 10-24,896 // 10-24,897 // 10-24,898 // 10-24,899.**
Fecha **05/04/10 // 05/04/10 // 05/04/10 // 05/04/10 // 05/04/10 // 05/04/10.**

10 ANEXOS

- [x] Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- [ ] Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- [ ] Poderes si fuere el caso
- [ ] Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- [ ] Declaraciones
- [x] Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- [x] Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- [ ] Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- [ ] Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA
- [ ] De ser el caso copia de contrato de acceso.
- [ ] De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- [ ] De ser el caso, certificado de deposito del material biológico
- [ ] Arte final 12 X 12 .
- [ ] De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- [ ] De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional
- [x] Otros Opinión escrita

11 FIGURA CARACTERÍSTICA

12 Solicito la concesión de la patente

NOMBRE : DILIA MARÍA RODRÍGUEZ D´ALEMAN

FIRMA:

C.C. 41.654.882 **T.P. 20824**

As. P-2508

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 24,879
FECHA : ABRIL 5 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 10-054070- -00000-0000
Fecha: 2010-05-06 15:04:40 Dep: 2020 DIR.NULVASCR
Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 378 PASLNACIONALI
Act: 411 PRESENTACION Folios: 919

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARKE MODET Y CO. COLOMB	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	353190121	31/03/2010	84,780,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	3 PROC. REGISTRO DE MARCAS Y LEMAS	706,000.00
		TOTAL : $	706,000.00

SON: SETECIENTOS SEIS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

2

P-2508

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 10 - 24,895
FECHA : ABRIL 5 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-054070- -00000-0000

Fecha: 2010-05-06 15:04:40 Dep: 2020 DIR NULVASCR
Tra: 11 PATENTEIYII Lve: 378 FASENACIONALI
Act: 411 PRESENTACION Folios: 919

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARKE MODET Y CO. COLOMB	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	353190121	31/03/2010	84,780,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO		TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	99 OTROS SERVCIOS ADMINISTRATIVOS		500,000.00
		TOTAL :	$	500,000.00

SON: QUINIENTOS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 10 - 24,896
FECHA : ABRIL 5 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 10-054070- -00000-0000
Fecha: 2010-05-06 15:04:40 Dep: 2020 DIR.NULVASCR
Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act: 411 PRESENTACION Folios: 919

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARKE MODET Y CO. COLOMB	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	353190121	31/03/2010	84,750,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	99 OTROS SERVCIOS ADMINISTRATIVOS	500,000.00
		TOTAL : $	500,000.00

SON: QUINIENTOS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 10 - 24,897
FECHA : ABRIL 5 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 10-054070- -00000-0000

Fecha: 2010-05-06 15:04:40 Dep: 2020 DIR.NULVASCR
Tra: 11 PATENTLIYII Lve: 378 FASLNACIONALI
Act: 411 PRESENTACION Folios: 919

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARKE MODET Y CO. COLOMB	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	353190121	31/03/2010	84,790,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO		TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	99 OTROS SERVCIOS ADMINISTRATIVOS		500,000.00
		TOTAL :	$	500,000.00

SON: QUINIENTOS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 10 - 24,898
FECHA : ABRIL 5 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 10-054070- -00000-0000
Fecha: 2010-05-06 15:04:40 Dep: 2020 DIR.NULVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 919

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARKE MODET Y CO. COLOMB	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	353190121	31/03/2010	84,790,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO		TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	99	OTROS SERVCIOS ADMINISTRATIVOS	500,000.00
			TOTAL : $	500,000.00

SON: QUINIENTOS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

6

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 10 - 24,899
FECHA : ABRIL 5 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 10-054070- -00000-0000
Fecha: 2010-05-06 15:04:40 Dep: 2020 DIR.NULVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 919

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARKE MODET Y CO. COLOMB	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	353190121	31/03/2010	84,780,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO		CONCEPTO		TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	99	OTROS SERVCIOS ADMINISTRATIVOS	500,000.00
				TOTAL : $	500,000.00

SON: QUINIENTOS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

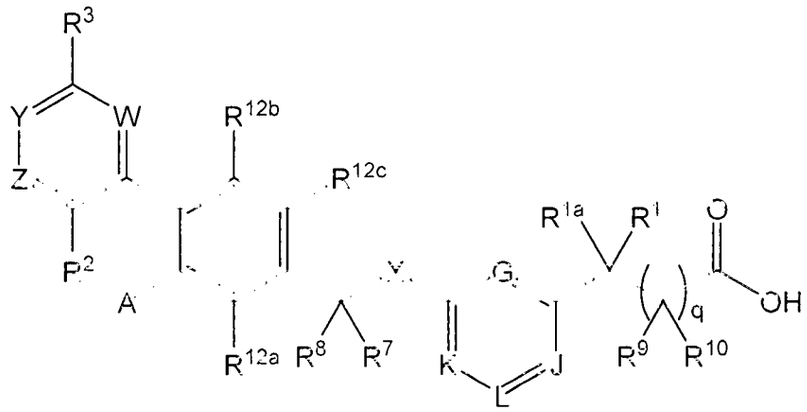
ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

2

MODULADORES DE GPR40 BIFENILO-SUSTITUIDOS

RESUMEN

La presente invención provee compuestos de utilidad, por ejemplo, para el tratamiento de trastornos metabólicos en un sujeto. Estos compuestos tienen la fórmula general **I**:



I

en donde se proveen las definiciones de las variables en la presente. La presente invención también provee composiciones que incluyen y métodos para usar los compuestos en la preparación de los medicamentos y el tratamiento de trastornos metabólicos como, por ejemplo, diabetes de tipo II.

8

MODULADORES DE GPR40 BIFENILO-SUSTITUIDOS

1. REFERENCIAS CRUZADAS A SOLICITUDES RELACIONADAS

[001] Esta solicitud reivindica el beneficio de la solicitud provisional de Estados Unidos N.° 60/998.786, presentada el 10 de octubre de 2007, y la solicitud provisional de Estados Unidos N.° 61/068.724, presentada el 6 de marzo de 2008, las cuales se incorporan por la presente como referencia en su totalidad y para todos los fines como si expusieran en forma específica y completa en la presente.

2. CAMPO DE LA INVENCIÓN

[002] La presente invención se refiere a compuestos capaces de modular el receptor acoplado a la proteína G GPR40 y/o estimular la secreción de GLP-1, las composiciones que comprenden los compuestos y los métodos para su uso para controlar los niveles de insulina in vivo y para el tratamiento de afecciones tales como diabetes tipo II, hipertensión, cetoacidosis, obesidad, intolerancia a la glucosa, e hipercolesterolemia y trastornos relacionados asociados con niveles plasmáticos de lipoproteína, triglicéridos o glucosa anormalmente altos o bajos.

3. ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

[003] La producción dem insulina es central para la regulación del metabolismo de carbohidratos y lípidos. Los desequilibrios de la insulina llevan a enfermedades tales como las diabetes mellitus tipo II, una enfermedad metabólica grave que afecta alrededor del 5% de la población en las sociedades occidentales y más de 150 millones de personas en el mundo. La insulina se secreta a partir de las células β pancreáticas en respuesta a la glucosa plasmática elevada que aumenta por la presencia de ácidos grasos. El reconocimiento reciente de la función del receptor acoplado a la proteína G GPR40 de modular la secreción de insulina ha provisto la comprensión de la regulación del metabolismo de los carbohidratos y lípidos en

9

los vertebrados y además proporciona blancos para el desarrollo de los agentes terapéuticos para trastornos tales como obesidad, diabetes, enfermedad cardiovascular y dislipidemia.

[004] GPR40 es un miembro de la superfamilia del gel de los receptores acoplados a la proteína G ("GPCR"). Los GPCR son proteínas de membrana caracterizadas por tener siete dominios de transmembrana putativos que responden a una variedad de moléculas por la activación de vías de señalización intracelulares críticas para una diversidad de funciones fisiológicas. GPR40 se identificó primero como receptor huérfano (es decir, un receptor sin un ligando conocido) de un fragmento de ADN genómico humano. Sawzdargo et al. (1997) Biochem. Biophis. Res. Commun. 239: 543-547. GPR40 está altamente expresado en las células β pancreáticas y las líneas celulares secretoras de insulina. La activación de GPR40 se vincula con la modulación de la familia G_q de las proteínas de señalización intracelular y la concomitante inducción de niveles de calcio elevados. Se ha reconocido que los ácidos grasos sirven como ligandos para GPR40, y que los ácidos grasos regulan la secreción de insulina mediante GPR40. Itoh et al. (2003) Nature 422:173-176; Briscoe et al. (2003) J. Biol. Chem. 278: 11303-11311; Kotarski et al. (2003) Biochem. Biophis. Res. Commun. 301: 406-410.

[005] Varios documentos han descripto compuestos que según se informa tienen actividad con respecto a GPR40. Por ejemplo, WO 2004/041266 y EP 1559422 describen compuestos que supuestamente actúan como reguladores de la función del receptor GPR40. WO 2004/106276 y EP 1630152 se dirigen a compuestos anulares condensados que supuestamente poseen acción de modulación de la función del receptor GPR40. Más recientemente, WO 2005/086661 publicación de patente U.S. N.° 2006/0004012, publicación de patente U.S. N.° 2006/0270724, y publicación de patente U.S. N.° 2007/0066647 describen

10

compuestos útiles para modular niveles de insulina en los sujetos y útiles para tratar diabetes tipo II.

[006] Si bien se han descripto numerosos compuestos que según se informa modulan la actividad de GPR40, la prevalencia de diabetes tipo II, obesidad, hipertensión, enfermedad cardiovascular y dislipidemia subraya la necesidad de nuevas terapias para tratar o prevenir efectivamente estas afecciones.

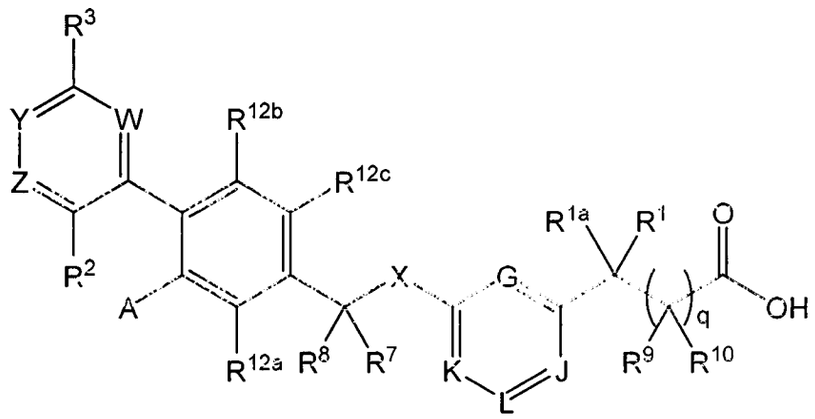
[007] El péptido tipo glucagon 1 (GLP-1) es un péptido que se secreta a partir de las células enteroendocrinas L del intestino en respuesta a una carga de glucosa oral o ingestión de alimento. Las formas activas de GLP-1 se procesan a partir de un precursor y se indican GLP-1(7-37) y GLP-1(7-36) amida. GLP-1 tiene muchos efectos sobre los tejidos periféricos. GLP-1 activa su receptor cognado GLP-1R (receptor GLP-1) sobre las células beta pancreáticas y potencia la secreción de insulina estimulada por glucosa. En forma adicional, GLP-1 reduce los niveles de glucagón, aumenta la biosíntesis de insulina, aumenta la masa de células pancreáticas, reduce la apoptosis de células beta e inhibe el vaciado gástrico. Estas actividades contribuyen a una mejora de la hiperglucemia y se ha demostrado que los miméticos de GLP-1 y GLP-1 son útiles en el tratamiento de la diabetes tipo 2. También se ha hallado que GLP-1 disminuye el peso corporal. En consecuencia, los secretagogos GLP-1 pueden ser útiles para tratar obesidad y preparar medicamentos para tratar la obesidad. La disminución del peso corporal puede provenir de las actividades de GLP-1 para inhibir el vaciado gástrico y aumentar la saciedad. El receptor de GLP-1 también se expresa en el corazón y se ha demostrado que GLP-1 tiene efectos cardioprotectores y puede ser útil en el tratamiento de la enfermedad cardiovascular. La importancia de GLP-1 con respecto a diabetes, obesidad y cardioprotección subraya la necesidad de nuevas terapias y compuestos que estimulan la secreción de GLP-1.

11

4. SÍNTESIS DE LA INVENCIÓN

[008] En la presente se proporcionan compuestos, composiciones farmacéuticas y métodos útiles para tratar una enfermedad o trastorno tal como diabetes tipo II, obesidad, hiperglucemia, intolerancia a la glucosa, resistencia a la insulina, hiperinsulinemia, hipercolesterolemia, hipertensión, hiperlipoproteinemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, dislipidemia, síndrome metabólico, síndrome X, enfermedad cardiovascular, ateroesclerosis, enfermedad renal, cetoacidosis, trastornos trombóticos, nefropatía, neuropatía diabética, retinopatía diabética, disfunción sexual, dermatopatía, dispepsia, hipoglucemia, cáncer o edema.

[009] En un aspecto, la presente invención provee un compuesto que tiene la fórmula **I** o una de sus sales, estereoisómeros farmacéuticamente aceptables, ésteres de alquilo C_1-C_6 o una de sus mezclas:



I

en donde

G está seleccionado de N o CR^{11a};

J está seleccionado de N o CR^{11b};

L está seleccionado de N o CR^{11c};

K está seleccionado de N o CR^{11d};

en donde 0 ó 1 de G, J, L y K es N;

12

A está seleccionado de -alquilo (C_1-C_{12}); -alquenilo (C_2-C_{12}); -alquil (C_1-C_{12})-O-alquilo (C_1-C_4); -alquil (C_1-C_{12})-OH; -alquil (C_1-C_{12})-O-alquenilo (C_2-C_4); -alquenil (C_2-C_{12})-O-alquilo (C_1-C_4); -alquenil (C_2-C_{12})-OH; -alquenil (C_2-C_{12})-O-alquenilo (C_2-C_4); -O-alquilo (C_1-C_{12}); -O-alquenilo (C_2-C_{12}); -O-alquil (C_1-C_4)-arilo; -S-alquilo (C_1-C_{12}); -S-alquenilo (C_2-C_{12}); -S(O)-alquilo (C_1-C_{12}); -S(O)-alquenilo (C_2-C_{12}); -$S(O)_2$-alquilo (C_1-C_{12}); -$S(O)_2$-alquenilo (C_2-C_{12}); un heterociclo que comprende 4 a 7 miembros del anillo de los cuales 1 ó 2 son heteroátomos seleccionados de N, O o S, en donde el heterociclo tiene 0 ó 1 enlaces dobles entre miembros del anillo y no está sustituido o está sustituido con 1 a 4 grupos alquilo (C_1-C_2); un -alquil (C_1-C_4)-heterociclilo en donde el heterociclilo del -alquil (C_1-C_4)-heterociclilo comprende 4 a 7 miembros del anillo de los cuales 1 ó 2 son heteroátomos seleccionados de N, O o S en donde el heterociclo tiene 0 ó 1 enlaces dobles entre miembros del anillo y no está sustituido o está sustituido con 1 a 4 grupos alquilo (C_1-C_2); o un -O-heterociclilo, en donde el heterociclilo del -O-heterociclilo comprende 4 a 7 miembros del anillo de los cuales 1 ó 2 son heteroátomos seleccionados de N, O o S, en donde el heterociclo tiene 0 ó 1 enlaces dobles entre miembros del anillo y no está sustituido o está sustituido con 1 a 4 grupos alquilo (C_1-C_2); también en donde los grupos alquilo y alquenilo de -alquilo (C_1-C_{12}), -alquenilo (C_2-C_{12}), -alquil (C_1-C_{12})-O-alquilo (C_1-C_4), -alquil (C_1-C_{12})-O-H, -alquil (C_1-C_{12})-O-alquenilo (C_2-C_4), -alquenil (C_2-C_{12})-O-alquilo (C_1-C_4), -alquenil (C_2-C_{12})-OH, -alquenil (C_2-C_{12})-O-alquenilo (C_2-C_4), -O-alquilo (C_1-C_{12}), -O-alquenilo (C_2-C_{12}) y -O-alquil (C_1-C_4)-arilo no están sustituidos o están sustituidos con 1 a 4 sustituyentes seleccionados de -F, -Cl, -OH, (=O), -NH_2, NHalquilo (C_1-C_4), -N(alquilo (C_1-C_4))$_2$, arilo, -alquilo (C_1-C_2) no sustituido u -O-alquilo (C_1-C_2) no sustituido;

X es O, S o NR^a en donde R^a está seleccionado de -H o grupos -alquilo (C_1-C_6);

13

W, Y y Z están seleccionados de N o CR^{13}; en donde 0, 1 ó 2 de W, Y y Z es N; y también en donde Z no es N si R^2 es -F;

R^1 está seleccionado de -H, -alquilo (C_1-C_6), -alquenilo (C_2-C_6), -alquinilo (C_2-C_6), -alquil (C_1-C_4)-O-alquilo (C_1-C_4), heterociclilo, arilo o heteroarilo;

R^{1a} está seleccionado de -H y -alquilo (C_1-C_4);

o R^1 y R^{1a} se pueden unir para formar un anillo de 3 a 7 miembros con 0, 1 ó 2 heteroátomos seleccionados de O, N o S ;

R^2 está seleccionado de -H, -F, $-CF_3$ u -O-alquilo (C_1-C_6);

R^3 es -H, -F, -Cl, -OH, -alquilo (C_1-C_4), -O-alquilo (C_1-C_3) o -S-alquilo (C_1-C_2);

R^7 y R^8 están seleccionados, de modo independiente, de -H y -alquilo (C_1-C_4);

R^9 y R^{10} están seleccionados, de modo independiente, de -H y -alquilo (C_1-C_4);

cada uno de R^{11a}, R^{11b}, R^{11c} y R^{11d} está seleccionado, de modo independiente, de -H, -F, -Cl, -alquilo (C_1-C_4) u -O-alquilo (C_1-C_4); y R^{11a} está ausente si G es N; R^{11b} está ausente si J es N, R^{11c} está ausente si L es N; o R^{11d} está ausente si K es N;

cada uno de R^{12a}, R^{12b} y R^{12c} está seleccionado, de modo independiente, de -H, -F, -Cl, -alquilo (C_1-C_4) u -O-alquilo (C_1-C_4);

R^{13} está seleccionado de -H, -F, -alquilo (C_1-C_4) y -O-alquilo (C_1-C_4); y

q es 1 ó 2.

[010] En otro aspecto, la invención provee un compuesto de la fórmula **I**

o una de sus sales, estereoisómeros farmacéuticamente aceptables, ésteres de alquilo C_1-C_6 o una de sus mezclas,

en donde

G está seleccionado de N o CR^{11a};

J está seleccionado de N o CR^{11b};

L está seleccionado de N o CR^{11c};

14

K está seleccionado de N o CR^{11d};

en donde 0 ó 1 de G, J, L y K es N;

A está seleccionado de alquilo (C_1-C_{12}), alquenilo (C_2-C_{12}), -O-alquilo (C_1-C_{12}), -O-alquenilo (C_2-C_{12}), -O-alquil (C_1-C_4)-arilo o un heterociclo que comprende 4 a 7 miembros del anillo de los cuales 1 ó 2 son heteroátomos seleccionados de N u O, en donde el heterociclo tiene 0 ó 1 enlaces dobles entre miembros del anillo;

X es O o S;

W, Y y Z están seleccionados de N o CR^{13}; en donde 0 ó 1 de W, Y y Z es N; y también en donde Z no es N si R^2 es F;

R^1 está seleccionado de H, alquilo (C_1-C_6), alquenilo (C_2-C_6), alquinilo (C_2-C_6), -alquil (C_1-C_4)-O-alquilo (C_1-C_4), heterociclilo, arilo o heteroarilo;

R^{1a} está seleccionado de H y alquilo (C_1-C_4);

R^2 está seleccionado de H, F, CF_3 o alcoxi (C_1-C_6);

R^3 es H, -OH, -O-alquilo (C_1-C_2) o -S-alquilo (C_1-C_2);

R^7 y R^8 están seleccionados, de modo independiente, de H y alquilo (C_1-C_4);

R^9 y R^{10} están seleccionados, de modo independiente, de H y alquilo (C_1-C_4);

cada uno de R^{11a}, R^{11b}, R^{11c} y R^{11d} está seleccionado, de modo independiente, de H, F, Cl, alquilo (C_1-C_4) o alcoxi (C_1-C_4); y R^{11a} está ausente si G es N; R^{11b} está ausente si J es N, R^{11c} está ausente si L es N; o R^{11d} está ausente si K es N;

cada uno de R^{12a}, R^{12b} y R^{12c} está seleccionado, de modo independiente, de H, F, Cl, alquilo (C_1-C_4) o alcoxi (C_1-C_4);

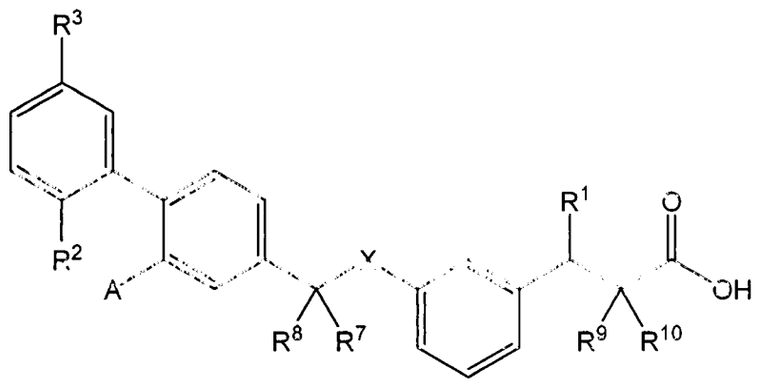
R^{13} está seleccionado de H, F, alquilo (C_1-C_4) y -O-alquilo (C_1-C_4); y

q es 1 ó 2.

[011] En algunas formas de realización, X es O. En otras formas de realización, X es S. En aún otras formas de realización, X es NR^a. En algunas formas de realización, X es NR^a y R^a está seleccionado de H o metilo. En aún otras formas

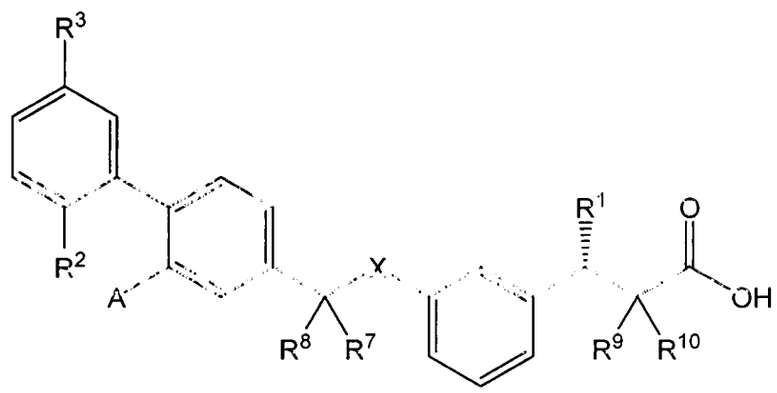
15

de realización, X es NR^a y R^a es H. En algunas formas de realización, el compuesto de la fórmula **I** es un compuesto de la fórmula **II** o una de sus sales, estereoisómeros farmacéuticamente aceptables, ésteres de alquilo C_1-C_6 o una de sus mezclas. El compuesto de la fórmula **II** tiene la siguiente estructura, en donde cada una de las variables tienen cualquiera de los valores de cualquiera de las formas de realización descritas en la presente:



II.

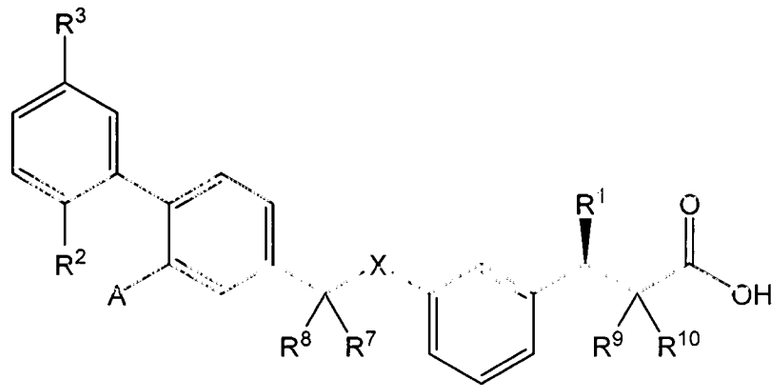
[012] En algunas formas de realización, el compuesto de la fórmula **II** es un compuesto de la fórmula **II'** o una de sus sales, estereoisómeros farmacéuticamente aceptables, ésteres de alquilo C_1-C_6 o una de sus mezclas. El compuesto de la fórmula **II'** tiene la siguiente estructura, en donde cada una de las variables tienen cualquiera de los valores de cualquiera de las formas de realización descritas en la presente:



II'.

16

[013] En algunas formas de realización, el compuesto de la fórmula **II** es un compuesto de la fórmula **II''** o una de sus sales, estereoisómeros farmacéuticamente aceptables, ésteres de alquilo C_1-C_6 o una de sus mezclas. El compuesto de la fórmula **II'** tiene la siguiente estructura, en donde cada una de las variables tienen cualquiera de los valores de cualquiera de las formas de realización descritas en la presente:



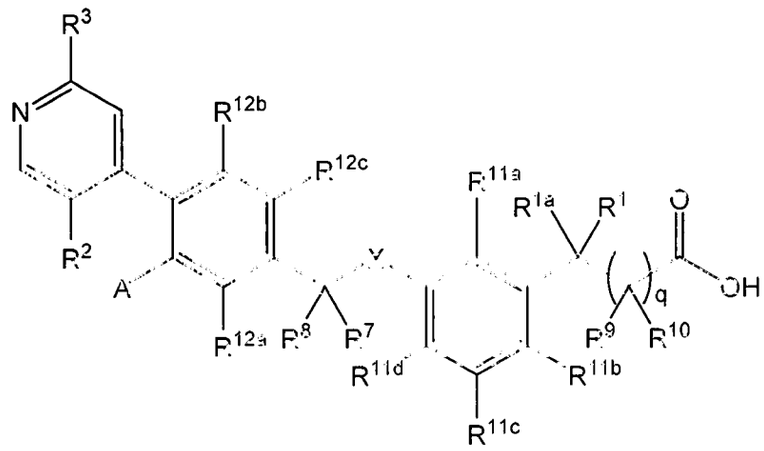
II''.

[014] En algunas formas de realización del compuesto de la fórmula **I**, W y Z son CH e Y es N, de modo tal que el compuesto de la fórmula **I** tiene la fórmula **III** o es una de sus sales, estereoisómeros farmacéuticamente aceptables, ésteres de alquilo C_1-C_6 o una de sus mezclas. El compuesto de la fórmula **III** tiene la siguiente estructura, en donde cada una de las variables tienen cualquiera de los valores de cualquiera de las formas de realización descritas en la presente:

III.

17

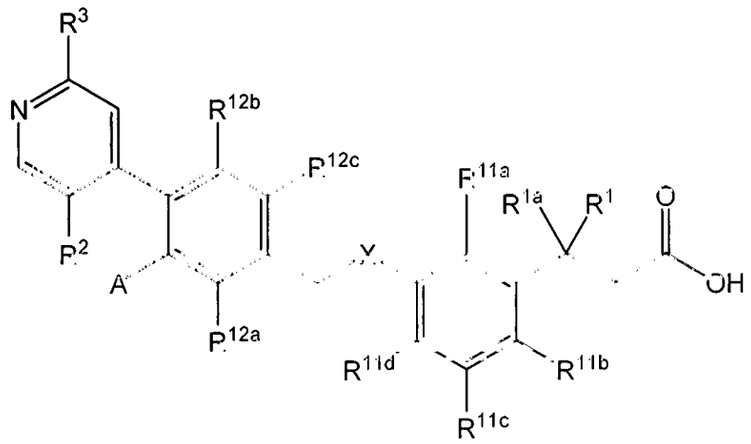
[015] En algunas formas de realización, el compuesto de la fórmula **III** es un compuesto de la fórmula **III'** o una de sus sales, estereoisómeros farmacéuticamente aceptables, ésteres de alquilo C_1-C_6 o una de sus mezclas. El compuesto de la fórmula **III'** tiene la siguiente estructura, en donde cada una de las variables tienen cualquiera de los valores de cualquiera de las formas de realización descritas en la presente:



III'.

[016] En algunas formas de realización, el compuesto de la fórmula **III** es un compuesto de la fórmula **III"** o una de sus sales, estereoisómeros farmacéuticamente aceptables, ésteres de alquilo C_1-C_6 o una de sus mezclas. El compuesto de la fórmula **III"** tiene la siguiente estructura, en donde cada una de las variables tienen cualquiera de los valores de cualquiera de las formas de realización descritas en la presente:

J8



III".

[017] En algunas formas de realización, el compuesto de cualquiera de las formas de realización es una sal. En otras formas de realización, el compuesto de cualquiera de las formas de realización es un éster de alquilo C_1-C_6. En algunas de tales formas de realización, el éster de alquilo C_1-C_6 es un éster de alquilo C_1-C_6 tales como un éster de metilo, etilo, propilo, butilo, isopropilo, pentilo o hexilo. En otra de tales formas de realización, el éster de alquilo C_1-C_6 es un éster de metilo, etilo, propilo o butilo. En algunas de tales formas de realización, el éster es un éster de metilo o etilo.

[018] En algunas formas de realización, donde están presentes dos o más centros quirales, el compuesto es una mezcla de diastereómeros. En algunas de dichas formas de realización, el porcentaje de un diastereómero es mayor de 75%, mayor de 80%, mayor de 85%, mayor de 90%, mayor de 95%, mayor de 98%, o mayor de 99% sobre la base de los diastereómeros totales presentes en la mezcla. En otras formas de realización, el compuesto es un diastereómero específico. En algunas formas de realización, el compuesto es una mezcla de enantiómeros. En algunas de dichas formas de realización, la mezcla comprende ambos enantiómeros donde el porcentaje de un enantiómeros con respecto a ambos enantiómeros es mayor de 75%, mayor de 80%, mayor de 85%, mayor de 90%, mayor de 95%, mayor de 98%, o mayor de 99%. En otras formas de realización, el compuesto es

un enantiómero único puro. En algunas formas de realización con un solo centro quiral, el compuesto comprende un enantiómero S estereoméricamente puro. En otras formas de realización con un solo centro quiral, el compuesto comprende un enantiómeros R estereoméricamente puro. En otras formas de realización más con un solo centro quiral, el compuesto comprende una mezcla de enantiómeros S y R.

[019] En otros aspectos, la invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un portador, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable, y un compuesto de cualquiera de las formas de realización de la invención.

[020] En otros aspectos, la invención proporciona métodos para tratar una enfermedad o afección seleccionada del grupo que consiste en diabetes tipo II, obesidad, hiperglucemia, intolerancia a la glucosa, resistencia a la insulina, hiperinsulinemia, hipercolesterolemia, hipertensión, hiperlipoproteinemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, dislipidemia, síndrome metabólico, síndrome X, enfermedad cardiovascular, ateroesclerosis, enfermedad renal, cetoacidosis, trastornos trombóticos, nefropatía, neuropatía diabética, retinopatía diabética, disfunción sexual, dermatopatía, dispepsia, hipoglucemia, cáncer, y edema. Dichos métodos incluyen administrar a un sujeto que lo necesita, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de cualquiera de las formas de realización. En algunas de dichas formas de realización, la enfermedad o afección es diabetes tipo II. En algunas formas de realización, un compuesto de cualquiera de las formas de realización se administra en combinación con un segundo agente terapéutico. En algunas de dichas formas de realización, el segundo agente terapéutico es metformina, es una tiazolidinodiona, es un inhibidor de DPP-IV o es un análogo de GLP-1. El segundo agente terapéutico se puede administrar antes, durante o después de la

administración del compuesto de cualquiera de las formas de realización.

[021] En otros aspectos, la invención proporciona métodos para tratar una enfermedad o afección que responde a la modulación de GPR40. Dichos métodos incluyen administrar a un sujeto que lo necesita, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de cualquiera de las formas de realización.

[022] En otros aspectos, la invención proporciona métodos para tratar una enfermedad o afección mediada, regulada o incluida por las células β pancreáticas. Dichos métodos incluyen administrar a un sujeto que lo necesita, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de cualquiera de las formas de realización.

[023] En otros aspectos, la invención proporciona métodos para modular la función de GPR40 en una célula. Dichos métodos incluyen poner en contacto una célula con un compuesto de cualquiera de las formas de realización.

[024] En otros aspectos, la invención proporciona métodos para modular la función de GPR40. Dichos métodos incluyen poner en contacto GPR40 con un compuesto de cualquiera de las formas de realización.

[025] En otros aspectos, la invención proporciona métodos para modular la concentración de insulina circulante en un sujeto. Dichos métodos incluyen administrar un compuesto de cualquiera de las formas de realización al sujeto. En algunas de dichas formas de realización, la concentración de insulina circulante aumenta en el sujeto después de la administración mientras que en otras formas de realización, la concentración de insulina circulante disminuye en el sujeto después de la administración.

[026] En otros aspectos, la invención proporciona el uso de un compuesto de cualquiera de las formas de realización para tratar una enfermedad o afección o para preparar un medicamento para tratar una enfermedad o afección donde la

21

enfermedad o afección se selecciona del grupo que consiste en diabetes tipo II, obesidad, hiperglucemia, intolerancia a la glucosa, resistencia a la insulina, hiperinsulinemia, hipercolesterolemia, hipertensión, hiperlipoproteinemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, dislipidemia, síndrome metabólico, síndrome X, enfermedad cardiovascular, ateroesclerosis, enfermedad renal, cetoacidosis, trastornos trombóticos, nefropatía, neuropatía diabética, retinopatía diabética, disfunción sexual, dermatopatía, dispepsia, hipoglucemia, cáncer, y edema. En algunas de dichas formas de realización, la enfermedad o afección es diabetes tipo II. Los compuestos de la invención también se pueden usar para preparar medicamentos que incluyen un segundo agente terapéutico tales como metformina, una tiazolidinodiona, o un inhibidor de DPP-IV.

[027] En otros aspectos, la invención proporciona el uso de un compuesto de cualquiera de las formas de realización para modular GPR40 o para uso en la preparación de un medicamento para modular GPR40.

[028] En otros aspectos, la invención proporciona a composición terapéutica que incluye un compuesto de cualquiera de las formas de realización y un segundo agente terapéutico tales como los que se describen en la presente, por ejemplo, metformina, un tiazolidinodiona, o un inhibidor de DPP-IV, como una preparación combinada para el uso simultáneo, separado o sucesivo en el tratamiento de una enfermedad o afección mediada por GPR40. En algunas de dichas formas de realización, la enfermedad o afección es diabetes tipo II. En algunas formas de realización, el compuesto de cualquiera de las formas de realización y el segundo agente terapéutico se proporcionan como una composición única, mientras que en otras formas de realización se proporcionan en forma separada como partes de un kit.

[029] En algunas formas de realización, la invención proporciona un compuesto de cualquiera de las formas de realización descriptas en la presente para usar como medicamento.

[030] En otras formas de realización, la invención proporciona un compuesto de cualquiera de las formas de realización descriptas en la presente para usar en la modulación de GPR40.

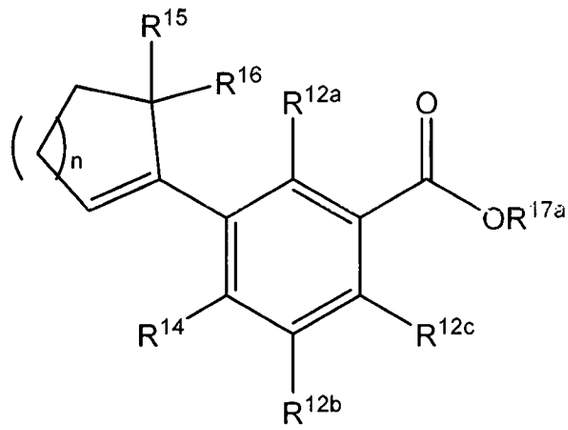
[031] En otras formas de realización más, la invención proporciona un compuesto de cualquiera de las formas de realización descriptas en la presente para usar en un método para tratar una enfermedad o afección seleccionada de la diabetes tipo II, obesidad, hiperglucemia, intolerancia a la glucosa, resistencia a la insulina, hiperinsulinemia, hipercolesterolemia, hipertensión, hiperlipoproteinemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, dislipidemia, síndrome metabólico, síndrome X, enfermedad cardiovascular, ateroesclerosis, enfermedad renal, cetoacidosis, trastornos trombóticos, nefropatía, neuropatía diabética, retinopatía diabética, disfunción sexual, dermatopatía, dispepsia, hipoglucemia, cáncer, o edema.

[032] Se ha hallado que los compuestos de la invención estimulan la secreción de GLP. Se ha hallado que las células puestas en contacto con los compuestos de la invención aumentan la secreción de GLP-1. En consecuencia, en algunas formas de realización, la invención proporciona un método de estimular la secreción de GLP-1 por las células. Dichos métodos normalmente incluyen poner en contacto una célula capaz de producir GLP-1 con un compuesto de cualquiera de las formas de realización expuestas en la presente. También se ha hallado que la administración de los compuestos de la invención a los sujetos proporciona niveles aumentados de GLP-1 en el plasma sanguíneo de dichos sujetos. En consecuencia, en algunas formas de realización, un compuesto de cualquiera de las formas de realización descriptas en la presente se

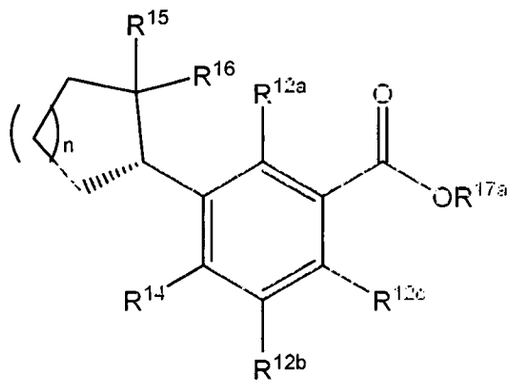
puede usar para estimular la secreción de GLP-1 y aumentar el nivel plasmático sanguíneo de GLP-1 en un sujeto. En algunas de dichas formas de realización, los compuestos de la invención estimulan la secreción de GLP-1 y activan GPR40. En consecuencia, en algunas formas de realización, los compuestos de la invención estimulan la secreción de GLP-1 y presentan un efecto de incretina por activación de GPR40.

[033] En algunas formas de realización, la invención además proporciona un método de aumentar los niveles de GLP-1 en el plasma sanguíneo de un sujeto. Dichos métodos normalmente incluyen administrar un compuesto de cualquiera de las formas de realización a un sujeto. En algunas de dichas formas de realización, el sujeto es un paciente diabético. En otras formas de realización, el sujeto es un paciente obeso. En algunas formas de realización, la invención proporciona un método para estimular la pérdida de peso en un sujeto. En dichas formas de realización, un compuesto de cualquiera de las formas de realización se administra a un sujeto en una cantidad efectiva para estimular la pérdida de peso en el sujeto. Los compuestos de la invención se pueden administrar en estado de ayunas o no ayunas. En consecuencia, en algunas formas de realización, un compuesto de cualquiera de las formas de realización se administra a un sujeto antes de una comida. En algunas de dichas formas de realización, el compuesto se administra 2 horas, 1, hora, 30 minutos, o 15 minutos antes de una comida. En otras formas de realización, un compuesto de cualquiera de las formas de realización expuestas en la presente se administra a un sujeto durante una comida. En otras formas de realización, un compuesto de cualquiera de las formas de realización descriptas en la presente se administra a un sujeto dentro de 2 horas, dentro de 1 hora, dentro de 30 minutos, o dentro de 15 minutos de una comida.

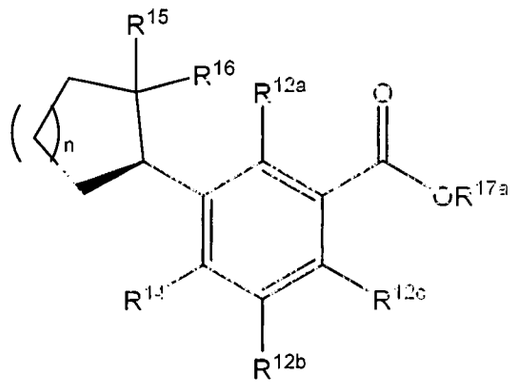
[034] En otro aspecto, la invención provee un proceso para hidrogenar un compuesto de la fórmula **V**, método que comprende: (a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula **V** con H_2 en presencia de un metal de transición o un complejo de metal de transición para formar un compuesto de la fórmula **VIA**, un compuesto de la fórmula **VIB** o mezcla del compuesto de la fórmula **VIA** y el compuesto de la fórmula **VIB**. Los compuestos de la fórmula **V**, **VIA** y **VIB** tienen las siguientes estructuras:



V



VIA



VIB.

en donde,

R^{12a} está seleccionado de -H, halo, un grupo -alquilo (C_1-C_6) o un grupo -O-alquilo (C_1-C_6);

R^{12b} está seleccionado de -H, halo, un grupo -alquilo (C_1-C_6) o un grupo -O-alquilo (C_1-C_6);

R^{12c} está seleccionado de -H, halo, un grupo -alquilo (C_1-C_6) o un grupo -O-alquilo (C_1-C_6);

25

R^{14} es -H u -OH;

R^{15} está seleccionado de -H o un grupo -alquilo (C_1-C_6);

R^{16} está seleccionado de -H o un grupo -alquilo (C_1-C_6);

R^{17a} es un grupo -alquilo (C_1-C_6); y

el subíndice n es 1, 2 ó 3;

en donde al menos uno de R^{15} o R^{16} es un grupo -alquilo (C_1-C_6).

[035] En otro aspecto, la invención provee un compuesto de la fórmula **V**, **VIA**, y/o **VIB**. En tal aspecto, las variables tienen las definiciones provistas en la presente con respecto al proceso para hidrogenar un compuesto de la fórmula **V**. En diversas formas de realización de este aspecto, las variables tienen cualquiera de las definiciones provistas con respecto a cualquiera de las formas de realización del proceso para hidrogenar un compuesto de la fórmula **V**. Por ejemplo, en algunas formas de realización, R^{14} es OH. En otra de tales formas de realización, R^{15} y R^{16} son ambos grupos metilo.

[036] En algunas formas de realización del proceso para hidrogenar el compuesto de la fórmula **V**, el metal de transición o complejo de metal de transición comprende paladio, platino, níquel o rodio. Por ejemplo, la reducción se puede llevar a cabo usando paladio sobre carbón, níquel Raney, PtO_2 o diversos compuestos de rodio. En algunas de tales formas de realización, el metal de transición o complejo de metal de transición es paladio y en algunas de tales formas de realización, es paladio sobre carbón. Diversos catalizadores soportados conocidos por los expertos en la técnica se pueden usar junto con este proceso.

[037] En algunas formas de realización del proceso para hidrogenar el compuesto de la fórmula **V**, el proceso es un proceso enantioselectivo. En tales formas de realización, el método incluye hacer reaccionar un compuesto de la fórmula **V** con H_2 en presencia de un metal de transición o un complejo de metal de transición y un ligando de fosfina para formar un compuesto de la fórmula **VIA**, un compuesto de la fórmula **VIB** o

una mezcla del compuesto de la fórmula **VIA** y el compuesto de la fórmula **VIB**. En tales formas de realización, el ligando de fosfina comprende al menos un centro quiral.

[038] En algunas formas de realización del proceso para hidrogenar un compuesto de la fórmula **V**, R^{14} es -OH.

[039] En algunas formas de realización del proceso para hidrogenar un compuesto de la fórmula **V**, R^{15} y R^{16} son ambos - CH_3.

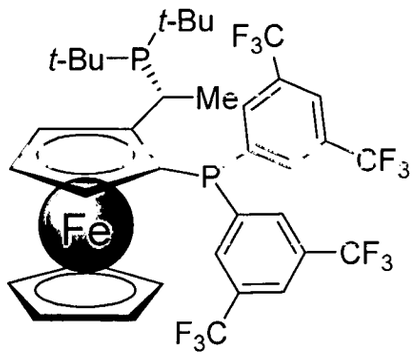
[040] En algunas formas de realización del proceso para hidrogenar un compuesto de la fórmula **V**, el subíndice n es 1.

[041] En algunas formas de realización del proceso para hidrogenar un compuesto de la fórmula **V**, R^{12b} y R^{12c} son ambos - H.

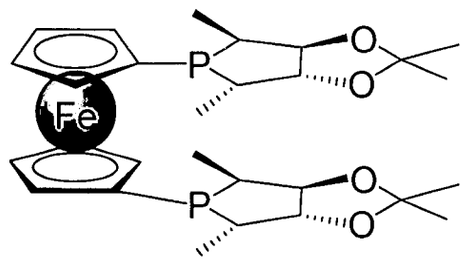
[042] En algunas formas de realización del proceso para hidrogenar un compuesto de la fórmula **V**, R^{12a} es H o halo. De esta manera, en algunas formas de realización, R^{12a} es H mientras que, en otras formas de realización, R^{12a} es F.

[043] En algunas formas de realización del proceso para hidrogenar un compuesto de la fórmula **V**, el metal de transición o el complejo de metal de transición comprende rodio. Por ejemplo, en algunas de tales formas de realización, el complejo de metal de transición se genera de $Rh(COD)_2$ BF_4, $Rh(COD)_2$ SbF_6 o $Rh(NBD)_2$ BF_4, en donde COD representa el ligando de 1,5-ciclooctadieno y NBD representa el ligando de norbornadieno.

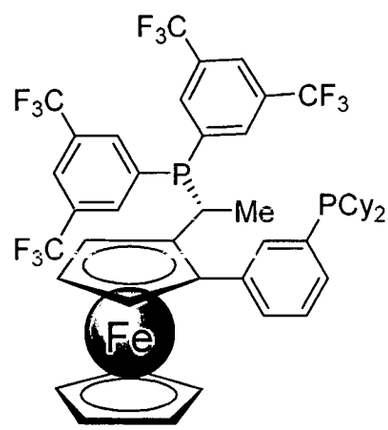
[044] En algunas formas de realización del proceso para hidrogenar un compuesto de la fórmula **V**, la fosfina es una difosfina. En algunas de tales formas de realización, la difosfina comprende un grupo ferroceno. En algunas de tales formas de realización, la difosfina está seleccionada de



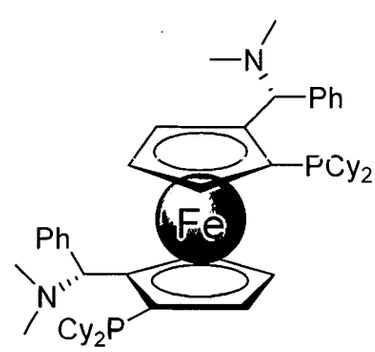
,



,



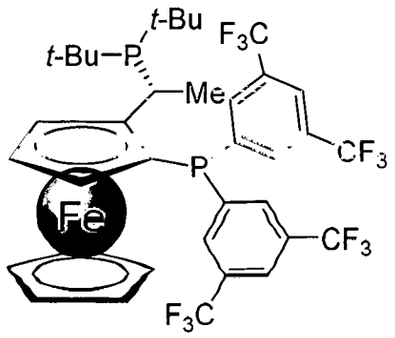
o



.

En algunas de tales formas de realización, la difosfina es

28



En otra de tales formas de realización, la difosfina es un enantiómero de uno de los compuestos mostrados con anterioridad.

[045] En algunas formas de realización del proceso para hidrogenar un compuesto de la fórmula **V**, el compuesto de la fórmula **V** se hace reaccionar con H_2 a una presión de 15 a 1400 psi. En algunas de tales formas de realización, la presión varía de 50 a 400 psi.

[046] En algunas formas de realización del proceso para hidrogenar un compuesto de la fórmula **V**, el compuesto de la fórmula **V** se hace reaccionar con H_2 en una mezcla que comprende al menos un solvente seleccionado de un solvente etéreo, un solvente de éster, un solvente aromático, un solvente hidrocarbonado halogenado, un solvente de cetona o un solvente de alcohol C_1-C_4. En algunas de tales formas de realización, el al menos un solvente comprende un solvente etéreo seleccionado de tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, 1,2-dietoxietano, tetrahidropirano, éter dietílico, éter dipropílico o éter dibutílico. En otra de tales formas de realización, el al menos un solvente comprende tetrahidrofurano. En otra de tales formas de realización, el al menos un solvente comprende al menos uno de tetrahidrofurano, tolueno, acetona, metiletilcetona, etanol o metanol.

[047] En algunas formas de realización, el complejo de metal de transición se mezcla con la fosfina en un solvente antes de añadir los compuestos de la fórmula **V**. En algunas de

tales formas de realización, el solvente es un solvente etéreo tales como tetrahidrofurano y el complejo de metal de transición está seleccionado de $Rh(COD)_2BF_4$, $Rh(COD)_2$ SbF_6 o $Rh(NBD)_2$ BF_4. En algunas de tales formas de realización, la fosfina es una difosfina que comprende un grupo ferrocenilo tales como uno de los descritos en la presente.

[048] En algunas formas de realización del proceso para hidrogenar un compuesto de la fórmula **V**, el compuesto de la fórmula **I** se hace reaccionar con H_2 a una temperatura que varía de 15 °C a 60 °C. En algunas de tales formas de realización, la temperatura varía de 20 °C a 45 °C.

[049] En algunas formas de realización del proceso para hidrogenar un compuesto de la fórmula **V**, el exceso enantiomérico de uno de los productos es mayor al 50%, mayor al 60%, mayor al 75%, mayor al 85%, mayor al 90%, mayor al 95% o mayor al 98%.

[050] En algunas formas de realización del proceso para hidrogenar un compuesto de la fórmula **V**, la conversión del compuesto de la fórmula **V** emulsión el compuesto de la fórmula **VIA**, el compuesto de la fórmula **VIB** o la mezcla del compuesto de la fórmula **VIA** y el compuesto de la fórmula **VIB** es mayor al 50%, mayor al 70%, mayor al 80% o mayor al 95%.

[051] Otros objetos, características y ventajas de la invención serán obvias para los expertos en la técnica a partir de la siguiente descripción y reivindicaciones.

5. BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

[052] La Figura 1 es un gráfico que muestra el desplazamiento del compuesto comparativo 1 marcado con ^3H por varios compuestos no marcados, que incluyen los Ejemplos 9 y 14. El Compuesto comparativo 1 no marcado desplazó el Compuesto comparativo marcado con ^3H. En contraste directo, los Ejemplos 9 y 14 aumentaron la unión total del Compuesto comparativo 1

30

marcado con ^{3}H. Estos resultados indican que los Ejemplos 9 y 14 interactúan con el receptor de GPR40 de una manera que es diferente del Compuesto comparativo 1.

[053] La Figura 2 es un gráfico que muestra la luminiscencia de Aecuorina como respuesta a varios compuestos en función de la concentración. Este gráfico muestra que los Ejemplos 14 y 66.4 tienen actividad que es equivalente a los ligandos de ácidos grasos naturales tales como ácido α-linolénico y ácido docosahexaenoico.

[054] La Figura 3 es un gráfico que muestra la acumulación de fosfato de inositol en respuesta a varios compuestos en función de la concentración. Este gráfico muestra que los Ejemplos 9 y 14 tienen actividad que es mayor del Compuesto comparativo 1.

[055] La Figura 4 es un gráfico que muestra la secreción de insulina de los islotes del ratón $C_57/B16$ en función de la concentración de los Ejemplos 9 y 14.

[056] La Figura 5 es un gráfico que muestra la concentración de GLP-1 secretada en el medio de cultivo en función de la cantidad de los ejemplos de compuestos 14 y 69.8. La GLP-1 se secretó de las células intestinales fetales de ratas aisladas de los embriones de rata E19. Las células cultivadas se trataron diluciones seriadas de los compuestos indicados y se determinó la GLP-1 secretada en el medio de cultivo. Estos resultados indican que estos compuestos estimulan significativamente la secreción de GLP-1.

[057] La Figura 6 es un gráfico que muestra la concentración de GLP-1 secretada en el medio de cultivo en función de la cantidad del compuesto del ejemplo 66.6. La GLP-1 se secretó de las células intestinales fetales de ratas aisladas de los embriones de rata. Las células cultivadas se trataron diluciones seriadas del compuesto indicado y se determinó la GLP-1 secretada en el medio de cultivo. Estos resultados

indican que este compuesto estimula significativamente la secreción de GLP-1.

[058] La Figura 7 es un gráfico que muestra la concentración de GLP-1 secretada en el medio de cultivo en función de la cantidad de los compuestos del Ejemplo 14, 66.17, 77,3, y 83.1. . La GLP-1 se secretó de las células intestinales fetales de ratas aisladas de los embriones de rata. Las células cultivadas se trataron diluciones seriadas de los compuestos indicados, y se determinó la GLP-1 secretada en el medio de cultivo. Estos resultados indican que estos compuestos estimulan significativamente la secreción de GLP-1.

[059] La Figura 8 es un gráfico que muestra los niveles plasmáticos de GLP-1 en los ratones C57BL6 en condiciones de ayuno de toda la noche después de la administración del vehículo y el Ejemplo 14 (100 mg/kg). Cada grupo tenía 12 ratones. El símbolo * indica que para este punto $p < 0,05$ (prueba t de Student) cuando el tratamiento con el compuesto del ejemplo se compara con el control del vehículo. Solo se muestra la parte superior de las barras de error.

[060] La Figura 9 es un gráfico que muestra los niveles plasmáticos de GLP-1 en los ratones C57BL6 en condiciones de no ayuno de toda la noche después de la administración del vehículo y el Ejemplo 14 (100 mg/kg). Cada grupo tenía 12 ratones. El símbolo * indica que para este punto $p < 0,05$ (prueba t de Student) cuando el tratamiento con el compuesto del ejemplo se compara con el control del vehículo. Solo se muestra la parte superior de las barras de error.

[061] La Figura 10 es un gráfico que muestra los niveles plasmáticos de GLP-1 en los ratones HF/STZ en condiciones de no ayuno de toda la noche después de la administración del vehículo y el Ejemplo 14 (100 mg/kg). Cada grupo tenía 12 ratones. El símbolo * indica que para este punto $p < 0,05$ (prueba t de Student) cuando el tratamiento con el compuesto

del ejemplo se compara con el control del vehículo. Solo se muestra la parte superior de las barras de error.

[062] La Figura 11 es un gráfico que muestra los niveles plasmáticos de GLP-1 en los ratones HF/STZ en condiciones de no ayuno de toda la noche después de la administración del vehículo y el Ejemplo 83.1 (30 mg/kg). Cada grupo tenía 12 ratones. El símbolo * indica que para este punto $p < 0,05$ (prueba t de Student) cuando el tratamiento con el compuesto del ejemplo se compara con el control del vehículo. Solo se muestra la parte superior de las barras de error.

6. DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

6.1 Abreviaturas y definiciones

[063] Los términos "tratar", "que trata" y "tratamiento", como se usan en la presente, significan que incluyen aliviar o anular una afección o enfermedad y/o sus síntomas acompañantes. En algunos casos el tratamiento también puede incluir la prevención de los síntomas. Los términos "prevenir", "que previene" y "prevención", como se usan en la presente, se refieren a un método de retrasar o impedir el comienzo de una afección o enfermedad y/o sus síntomas acompañantes, impedir que el sujeto adquiera una afección o enfermedad, o reducir el riesgo del sujeto de adquirir una afección o enfermedad.

[064] El término "cantidad terapéuticamente efectiva" se refiere a la cantidad del compuesto que estimulará la respuesta biológica o medicinal buscada en un tejido, sistema o sujeto. El término "cantidad terapéuticamente efectiva" incluye la cantidad de un compuesto que, cuando se administra, es suficiente para prevenir el desarrollo, o aliviar en alguna medida, uno o más síntomas de la afección o trastorno en un sujeto. La cantidad terapéuticamente efectiva en un sujeto

33

variará de acuerdo con el compuesto, la enfermedad y su gravedad, y la edad, peso, etc., del sujeto tratado.

[065] El término "sujeto" definido en la presente incluye animales tales como mamíferos, que incluyen, pero sin limitación, primates (por ejemplo, seres humanos), vacas, ovejas, cabras, caballos, perros, gatos, conejos, ratas, ratones y similares. En formas de realización preferidas, el sujeto es un ser humano.

[066] Los términos "modular", "modulación" y similares se refieren a la capacidad de un compuesto de aumentar o disminuir la función o actividad de GPR40 en forma directa o indirecta. Los inhibidores son compuestos que, por ejemplo, se unen para bloquear parcial o totalmente la estimulación, disminuir, prevenir, retrasar la activación, inactivar, desensibilizar, o regular por disminución de la transducción de señales, tales como, por ejemplo, los antagonistas. Los activadores son compuestos que, por ejemplo, se unen para, estimular, aumentar, activar, facilitar, potenciar la activación, sensibilizar o regular por aumento la transducción de señales, tales como, por ejemplo los agonistas. La modulación puede ocurrir in vitro o in vivo.

[067] Como se usa en la presente, las frases "afección o trastorno mediado por GPR40", "enfermedad o afección mediada por GPR40", y similares se refieren a una afección o trastorno caracterizado por inapropiado, por ejemplo, menor de o mayor de la actividad de GPR40 normal. Una afección o trastorno mediado por GPR40 puede ser mediado en forma completa o parcial por la actividad de GPR40 inapropiada. Sin embargo, una afección o trastorno mediado por GPR40 es uno en que la modulación del GPR40 produce algún efecto sobre la afección o enfermedad subyacente (por ejemplo, un modulador de GPR40 produce alguna mejora del bienestar del paciente en al menos algunos pacientes). Los ejemplos de afecciones y trastornos mediados por GPR40 incluyen cáncer y trastornos metabólicos,

por ejemplo, diabetes, diabetes tipo II, obesidad, hiperglucemia, intolerancia a la glucosa, resistencia a la insulina, hiperinsulinemia, hipercolesterolemia, hipertensión, hiperlipoproteinemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, dislipidemia, cetoacidosis, hipoglucemia, trastornos trombóticos, síndrome metabólico, síndrome X y trastornos relacionados, por ejemplo, enfermedad cardiovascular, ateroesclerosis, enfermedad renal, nefropatía, neuropatía diabética, retinopatía diabética, disfunción sexual, dermatopatía, dispepsia y edema.

[068] El término "alquilo", en sí o como parte de otro sustituyente, implica, a menos que se establezca otra cosa, un radical hidrocarbonado cíclico o de cadena lineal o ramificada o una combinación de ellos, que está completamente saturado, que tiene la cantidad de átomos de carbono designada (por ejemplo, C_1-C_{10} implica uno a diez carbonos). Los ejemplos de grupos alquilo incluyen, pero sin limitación, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, t-butilo, isobutilo, sec-butilo, pentilo, ciclohexilo, (ciclohexil)metilo, metilciclohexilo, dimetilciclohexilo, ciclopropilo, ciclopropilmetilo, metilciclopropilo, ciclobutilo, ciclobutilmetilo, metilciclobutilo, ciclopentilo, metilciclopentilo, ciclopentilmetilo, dimetilciclopentilo y sus homólogos e isómeros, por ejemplo, n-pentilo, n-hexilo, n-heptilo, n-octilo, y similares. Los grupos alquilo pueden estar sustituidos o pueden no estar sustituidos.

[069] El término "alquenilo", en sí o como parte de otro sustituyente, implica un radical hidrocarbonado cíclico o de cadena lineal o ramificada o una combinación de ellos, que puede estar mono- o poliinsaturado, que tiene la cantidad de átomos de carbono designada (es decir, C_2-C_8 implica dos a ocho carbonos) y uno o varios enlaces dobles. Los ejemplos de grupos alquenilo incluyen, pero sin limitación, vinilo, 2-propenilo, crotilo, 2-isopentenilo, 2-(butadienilo), 2,4-

pentadienilo, 3-(1,4-pentadienilo), ciclopentenilo, ciclohexenilo, 5,5-dimetilcicopentenilo, 6,6-dimetilciclohexenilo, cicloheptenilo, cicloheptadienilo y sus homólogos e isómeros superiores.

[070] El término "alquinilo", en sí o como parte de otro sustituyente, implica un radical hidrocarbonado de cadena lineal o ramificada o una combinación de ellos, que puede estar mono- o poliinsaturado, que tiene la cantidad de átomos de carbono designada (es decir, C_2-C_8 implica dos a ocho carbonos) y uno o varios enlaces triples. Los ejemplos de grupos alquinilo incluyen, pero sin limitación, etinilo, 1- y 3-propinilo, 3-butinilo y sus homólogos e isómeros superiores.

[071] El término "alcoxi" se refiere a un grupo de la fórmula -O-alquilo, en donde alquil tiene la definición provista con anterioridad. Un grupo alcoxi puede tener una cantidad especificada de átomos de carbono. Por ejemplo, un grupo metoxi ($-OCH_3$) es un grupo alcoxi C_1. Los grupos alcoxi tienen típicamente de 1 a 10 átomos de carbono. Los ejemplos de grupo alcoxi incluyen, pero sin limitación, metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, pentoxi, hexoxi, heptoxi, y similares.

[072] El término "cicloalquilo" en sí o en combinación con otros términos, representa, a menos que se establezca otra cosa, un tipo cíclico de "alquilo" en donde 3 o más átomos de carbono forman un anillo. De esta manera, el término "cicloalquilo" pretende estar incluido en el término "alquilo". Los ejemplos de cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, y similares. Los grupos cicloalquilo incluyen típicamente de 3 a 14 ó 3 a 10 miembros del anillo. Los grupos cicloalquilo pueden ser monocíclicos, bicíclicos o multicíclicos. En consecuencia, además de los grupos descritos con anterioridad, los grupos cicloalquilo incluyen grupos norbornilo y adamantilo.

[073] El término "cicloalquenilo" en sí o en combinación con otros términos, representa, a menos que se establezca otra cosa, un tipo cíclico de "alquenilo" en donde 3 o varios átomos de carbono forman un anillo que incluye al menos un enlace doble de carbono-carbono. De esta manera, el término "cicloalquenilo" pretende estar incluido en el término "alquenilo". Los ejemplos de cicloalquenilo incluyen ciclopropenilo, ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo, y similares. Los grupos cicloalquenilo incluyen típicamente de 3 a 14 ó 3 a 10 miembros del anillo. Los grupos cicloalquenilo pueden ser monocíclicos, bicíclicos o multicíclicos.

[074] El término "heterociclilo" en sí o en combinación con otros términos, representa, a menos que se establezca otra cosa, un sistema de anillos en donde uno o varios miembros del anillo son un heteroátomo seleccionado de N, O o S. El heteroátomo puede ocupar la posición en la que el heterociclo está unido con el resto de la molécula. Un grupo heterociclilo también puede estar unido con el resto de la molécula a través de un átomo de carbono del anillo. Los grupos heterociclilo típicamente incluyen de 3 a 10 miembros del anillo de los cuales 1, 2 ó 3 son heteroátomos. Los grupos heterociclilo puede estar saturados o pueden incluir alguna insaturación. Los grupos heterociclilo también pueden estar sustituidos o puede no estar sustituidos. Los ejemplos de grupos heterociclilo incluyen, pero sin limitación, 1-(1,2,5,6-tetrahidropiridilo), 1-piperidinilo, 2-piperidinilo, 3-piperidinilo, 4-morfolinilo, 3-morfolinilo, tetrahidrofuran-2-ilo, tetrahidrofuran-3-ilo, tetrahidrotien-2-ilo, tetrahidrotien-3-ilo, 1-piperazinilo, 2-piperazinilo, 4,5-dihidroisoxazol-3-ilo, y similares.

[075] El término "heteroalquilo", en sí o en combinación con otro término, implica, a menos que se establezca otra cosa, un radical hidrocarbonado cíclico o de cadena lineal o

ramificada estable o combinaciones de ellos, que consiste en átomos de carbono y de uno a tres heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en O, N y S y en donde los átomos de nitrógeno y azufre pueden estar opcionalmente oxidados y el heteroátomo de nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado. Los heteroátomo(s) O, N y S pueden estar ubicados en cualquier posición del grupo heteroalquilo. Los ejemplos incluyen $-CH_2-CH_2-O-CH_3$, $-CH_2-CH_2-NH-CH_3$, $-CH_2-CH_2-N(CH_3)-CH_3$, $-CH_2-S-CH_2-CH_3$, $-CH_2-CH_2-S(O)-CH_3$, $-CH_2-CH_2-S(O)_2-CH_3$ y $-CH_2-CH=N-OCH_3$. Hasta dos heteroátomos pueden ser consecutivos tales como, por ejemplo, $-CH_2-NH-OCH_3$. Cuando se usa un prefijo como (C_2-C_8) para referirse a un grupo heteroalquilo, la cantidad de carbonos (2 a 8, en este ejemplo) incluye también los heteroátomos. Por ejemplo, un grupo heteroalquilo C_2 incluye, por ejemplo, $-CH_2OH$ (un átomo de carbono y un heteroátomo que reemplaza un átomo de carbono) y $-CH_2SH$.

[076] Para seguir ilustrando la definición de un grupo heteroalquilo, en donde el heteroátomo es oxígeno, un grupo heteroalquilo es un grupo oxialquilo. Por ejemplo, oxialquilo (C_2-C_5) incluye, por ejemplo $-CH_2-O-CH_3$ (un grupo oxialquilo C_3 con dos átomos de carbono y un oxígeno que reemplaza un átomo de carbono), $-CH_2CH_2CH_2CH_2OH$, y similares.

[077] Los términos "halo" o "halógeno", en sí o como parte de otro sustituyente, implican, a menos que se establezca otra cosa, un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo. De modo adicional, los términos tales como "haloalquilo", incluyen alquilo sustituido con átomos de halógeno que pueden ser iguales o diferentes, en una cantidad que va de uno a (2m' + 1), en donde m' es la cantidad total de átomos de carbono en el grupo alquilo. Por ejemplo, el término "haloalquilo (C_1-C_4)" incluye trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 4-clorobutilo, 3-bromopropilo, y similares. De esta manera, el término "haloalquilo" incluye monohaloalquilo (alquilo sustituido con

un átomo de halógeno) y polihaloalquilo (alquilo sustituido con átomos de halógeno en una cantidad que va de dos a (2m' + 1) átomos de halógeno). El término "perhaloalquilo" implica, a menos que se establezca otra cosa, alquilo sustituido con (2m' + 1) átomos de halógeno, en donde m' es la cantidad total de átomos de carbono en el grupo alquilo. Por ejemplo, el término "perhaloalquilo (C_1-C_4)" incluye trifluorometilo, pentacloroetilo, 1,1,1-trifluoro-2-bromo-2-cloroetilo, y similares.

[078] El término "arilo" implica, a menos que se establezca otra cosa, un sustituyente hidrocarbonado aromático poliinsaturado que puede ser un anillo simple y anillos múltiples (hasta tres anillos) que están fusionados entre sí o unidos covalentemente. El término "heteroarilo" se refiere a grupos arilo (o anillos) que contiene de uno a cuatro miembros heteroatómicos del anillo seleccionado del grupo que consiste en N, O y S, en donde los átomos de nitrógeno y azufre están opcionalmente oxidados y los átomos de nitrógeno están opcionalmente cuaternizados. Los grupos heteroarilo pueden no estar sustituidos o pueden estar sustituidos. En algunas formas de realización, un grupo heteroarilo incluye 1 ó 2 heteroátomos. Un grupo heteroarilo puede estar unido con el resto de la molécula a través de un heteroátomo o a través de un átomo de carbono del anillo. Los ejemplos no limitativos de grupos arilo y heteroarilo incluyen fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, 4-bifenilo, 1-pirrolilo, 2-pirrolilo, 3-pirrolilo, 1-pirazolilo, 3-pirazolilo, 5-pirazolilo, 2-imidazolilo, 4-imidazolilo, pirazinilo, 2-oxazolilo, 4-oxazolilo, 2-fenil-4-oxazolilo, 5-oxazolilo, 3-isoxazolilo, 4-isoxazolilo, 5-isoxazolilo, 2-tiazolilo, 4-tiazolilo, 5-tiazolilo, 2-furilo, 3-furilo, dibenzofurilo, 2-tienilo, 3-tienilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2-pirimidilo, 4-pirimidilo, 2-pirimidinilo, 4-pirimidinilo, 5-pirimidinilo, 3-piridazinilo, 4- piridazinilo, 5-benzotiazolilo, 2-benzoxazolilo, 5-

benzoxazolilo, benzo[c][1,2,5]oxadiazolilo, purinilo, 2-bencimidazolilo, 5-indolilo, 1H-indazolilo, carbazolilo, α-carbolinilo, β-carbolinilo, γ-carbolinilo, 1-isoquinolilo, 5-isoquinolilo, 2-quinoxalinilo, 5-quinoxalinilo, 2-quinolilo, 3-quinolilo, 4-quinolilo, 5-quinolilo, 6-quinolilo, 7-quinolilo y 8-quinolilo. Típicamente, un grupo arilo se refiere a un grupo aromático que incluye de 6-10 miembros del anillo de modo tal que es un grupo arilo (C_6-C_{10}). Típicamente, los grupos heteroarilo incluyen 5 a 10 miembros del anillo de los cuales 1 ó 2 está seleccionado de O, N o S.

[079] Con preferencia, el término "arilo" se refiere a un grupo fenilo o naftilo que no está sustituido o que está sustituido. Con preferencia, el término "heteroarilo" se refiere a un grupo pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, pirazinilo, oxazolilo, oxadiazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, furilo, tienilo (tiofenilo), piridilo, pirimidilo, benzotiazolilo, purinilo, bencimidazolilo, indolilo, isoquinolilo, triazolilo, tetrazolilo, quinoxalinilo o quinolilo que no está sustituido o que está sustituido.

[080] A los fines de brevedad, el término "arilo" cuando se usa en combinación con otros términos (por ejemplo, ariloxi, arilalcoxi, ariltioxi, arilalquilo) incluye tanto anillos arilo como heteroarilo, tal como se definió con anterioridad. De esta manera, el término "arilalquilo" incluye aquellos radicales en los que un grupo arilo está unido con un grupo alquilo (por ejemplo, bencilo, fenetilo, piridilmetilo, y similares) incluyendo tales grupos alquilo en los que un átomo de carbono (por ejemplo, un grupo metileno) fue reemplazado, por ejemplo, por un átomo de oxígeno (por ejemplo, fenoximetilo, 2-piridiloximetilo, 3-(1-naftiloxi)propilo, y similares). Como otro ejemplo, el término "arilalcoxi (C_1-C_4)" incluye radicales en los que un grupo arilo está unido con un grupo alquilo que tiene 1 a 4 átomos de carbono que está unido con un O que está unido con el resto

de la molécula. Los ejemplos incluyen fenilmetoxi, feniletoxi, fenilpropoxi, piridilmetoxi sustituidos y no sustituidos, y similares.

[081] Cada uno de los términos anteriores (por ejemplo, "alquilo", "alquenilo", "arilo", "heterociclilo" y "heteroarilo") incluyen tanto formas sustituidas como no sustituidas del radical indicado, a menos que se indique otra cosa. Los sustituyentes preferidos para cada tipo de radical se proveen más abajo.

[082] Los sustituyentes para los radicales alquilo (así como los grupos mencionados como alquenilo, alquinilo, cicloalquilo y heterociclilo) pueden ser una variedad de grupos seleccionados de: -OR', =O, =NR', =N-OR', -NR'R'', R', -SR', halógeno, -OC(O)R', -C(O)R', -CO_2R', -CONR'R'', -OC(O)NR'R'', -NR''C(O)R', -NR'-C(O)NR''R''', -NR'-SO_2NR''R''', -NR''CO_2R', -NH-C(NH_2)=NH, -NR'C(NH_2)=NH, -NH-C(NH_2)=NR', -SiR'R''R''', -S(O)R', -SO_2R', -SO_2NR'R'', -NR''SO_2R, -CN, -alquinilo (C_2-C_5), -alquenilo (C_2-C_5) y -NO_2, en una cantidad de va de cero a tres, con aquellos grupos que tienen cero, uno o dos sustituyentes con particular preferencia. R', R'' y R''' se refieren cada uno, de modo independiente, a hidrógeno; alquilo (C_1-C_8), alquenilo (C_2-C_8) y heteroalquilo no sustituidos; arilo no sustituido; heterociclilo no sustituido; heterociclilo sustituido con hasta tres grupos alquilo (C_1-C_2) no sustituidos; arilo sustituido con hasta tres halógenos, grupos alquilo (C_1-C_2), -O-alquilo (C_1-C_4) y -S-alquilo (C_1-C_4) no sustituidos; haloalquilo (C_1-C_4) no sustituido; -alquil (C_1-C_4)-O-alquilo (C_1-C_4) no sustituido; -alquil (C_1-C_4)-arilo no sustituido; o aril-alquilo (C_1-C_4) no sustituido. Cuando R' y R'' están unidos con el mismo átomo de nitrógeno, se pueden combinar con el átomo de nitrógeno para formar un anillo de 5, 6 ó 7 miembros. Por ejemplo, -NR'R'' incluye 1-pirrolidinilo y 4-morfolinilo.

41

[083] Típicamente, un grupo alquilo tendrá de cero a tres sustituyentes, con aquellos grupos que tienen dos o menos sustituyentes preferidos en la presente invención. Con mayor preferencia, un radical alquilo no estará sustituido o estará monosustituido. Con máxima preferencia, un radical alquilo no estará sustituido. De la discusión anterior de sustituyentes, un experto en la técnica comprenderá que el término "alquilo" incluye grupos tales como trihaloalquilo (por ejemplo, $-CF_3$ y $-CH_2CF_3$).

[084] Los sustituyentes preferidos para los radicales alquilo están seleccionados de: -OR', =O, -NR'R'', -SR', halógeno, -OC(O)R', -C(O)R', $-CO_2R'$, -CONR'R'', -OC(O)NR'R'', -NR''C(O)R', $-NR''CO_2R'$, $-NR'-SO_2NR''R'''$, -S(O)R', $-SO_2R'$, $-SO_2NR'R''$, -NR"SO_2R, -CN, -alquinilo (C_2-C_5), -alquenilo (C_2-C_5), R' y $-NO_2$, en donde R' y R'' son como se definieron con anterioridad. Otros sustituyentes preferidos están seleccionados de: -OR', =O, -NR'R'', halógeno, -OC(O)R', $-CO_2R'$, -CONR'R'', -OC(O)NR'R'', -NR''C(O)R', $-NR''CO_2R'$, $-NR'-SO_2NR''R'''$, $-SO_2R'$, $-SO_2NR'R''$, $-NR''SO_2R$, -CN, -alquinilo (C_2-C_5), -alquenilo (C_2-C_5) y $-NO_2$.

[085] De manera similar, los sustituyentes para los grupos arilo y heteroarilo varían y están seleccionados de: -halógeno, -OR', -OC(O)R', -NR'R'', -SR', -R', -CN, $-NO_2$, $-CO_2R'$, -CONR'R'', -C(O)R', -OC(O)NR'R'', -NR''C(O)R', $-NR''C(O)_2R'$, $-NR'-C(O)NR''R'''$, $-NH-C(NH_2)=NH$, $-NR'C(NH_2)=NH$, $-NH-C(NH_2)=NR'$, -S(O)R', $-S(O)_2R'$, $-S(O)_2NR'R''$, $-N_3$, $-CH(Ph)_2$, perfluoroalcoxi (C_1-C_4) y perfluoroalquilo (C_1-C_4), en un cantidad que va de cero a la cantidad total de valencias abiertas en el sistema de anillos aromáticos; y en donde R', R'' y R''' están seleccionados, de modo independiente, de hidrógeno, alquilo (C_1-C_8) y heteroalquilo no sustituidos; arilo y heteroarilo no sustituidos; aril-alquilo (C_1-C_4) no sustituido; aril-O-alquilo (C_1-C_4) no sustituido; -alquinilo (C_2-C_5) no sustituido; y -alquenilo (C_2-C_5) no sustituido.

42

[086] Dos de los sustituyentes en átomos adyacentes del anillo arilo o heteroarilo pueden estar opcionalmente reemplazados con un sustituyente de la fórmula $-T-C(O)-(CH_2)_q-U-$, en donde T y U son, de modo independiente, -NH-, -O-, $-CH_2-$ o un enlace simple y q es un número entero de 0 a 2. De modo alternativo, dos de los sustituyentes en átomos adyacentes del anillo arilo o heteroarilo pueden estar opcionalmente reemplazados con un sustituyente de la fórmula $-A-(CH_2)_r-B-$, en donde A y B son, de modo independiente, $-CH_2-$, -O-, -NH-, -S-, -S(O)-, $-S(O)_2-$, $-S(O)_2NR'-$ o un enlace simple y r es un número entero de 1 a 3. Uno de los enlaces simples del nuevo anillo así formado puede estar opcionalmente reemplazado con un enlace doble. De modo alternativo, dos de los sustituyentes en átomos adyacentes del anillo arilo o heteroarilo pueden estar opcionalmente reemplazados con un sustituyente de la fórmula $-(CH_2)_s-X-(CH_2)_t-$, en donde s y t son, de modo independiente, números enteros de 0 a 3 y X es -O-, -NR'-, -S-, -S(O)-, $-S(O)_2-$ o $-S(O)_2NR'-$. El sustituyente R' en -NR'- y $-S(O)_2NR'-$ está seleccionado de hidrógeno o alquilo (C_1-C_6) no sustituido. De otro modo, R' es como se definió con anterioridad.

[087] Tal como se usa en la presente, el término "heteroátomo" incluye oxígeno (O), nitrógeno (N) y azufre (S).

[088] El término "sal farmacéuticamente aceptable" incluye una sal del compuesto activo que se prepara con ácidos o bases relativamente no tóxicos, que dependen de los sustituyentes particulares hallados en el compuesto descrito en la presente. Cuando un compuesto de la invención contiene grupos funcionales relativamente ácidos, se puede obtener una sal de adición de bases al poner en contacto la forma neutra de dicho compuesto con una cantidad suficiente de la base deseada, sea pura o en un solvente inerte adecuado. Los ejemplos de sales de adición de bases farmacéuticamente aceptables incluyen sal de sodio, potasio, calcio, amonio, amino orgánico o magnesio, o una sal similar. Cuando un compuesto de la invención

contiene grupos funcionales relativamente básicos, se puede obtener una sal de adición de ácidos al poner en contacto la forma neutra de dicho compuesto con cantidad suficiente del ácido deseado, sea puro o en un solvente inerte adecuado. Los ejemplos de sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables incluyen las derivadas de ácidos inorgánicos como ácidos clorhídrico, bromhídrico, nítrico, carbónico, monohidrogencarbónico, fosfórico, monohidrogensulfúrico, yodhídrico o fosforoso y similares, así como sales derivadas de ácidos orgánicos relativamente no tóxicos como acético, propiónico, isobutírico, maleico, malónico, benzoico, succínico, subérico, fumárico, mandélico, ftálico, bencensulfónico, p-tolilsulfónico, cítrico, tartárico, metansulfónico, y similares. También se incluyen las sales de aminoácidos tales como arginina y similares, y sales de ácidos orgánicos como ácidos glucurónico o galacturónico y similares (ver, por ejemplo, Berge et al. (1977) J. Pharm. Sci. 66:1-19). Ciertos compuestos específicos de la invención contienen grupos funcionales básicos y ácidos que permiten que los compuestos se conviertan en sales de adición de ácido o bases.

[089] Las formas neutras de los compuestos se pueden regenerar por el contacto de la sal con una base o ácido y el aislamiento del compuesto original de la forma convencional. La forma original del compuesto difiere de las diversas formas de sal en determinadas propiedades físicas, tales como la solubilidad en solventes polares, pero de otro modo las sales son equivalentes a la forma original del compuesto para los fines de la invención.

[090] Además de las formas de sales, la invención proporciona compuestos que están en una forma de profármaco. Los profármacos de los compuestos descriptos en la presente son los compuestos que experimentan fácilmente cambios químicos en condiciones fisiológicas para proporcionar los compuestos de la invención. En forma adicional, los profármacos se pueden

44

convertir a los compuestos de la invención por métodos químicos y bioquímicos en un ambiente ex vivo. Por ejemplo, los profármacos se pueden convertir lentamente a los compuestos de la invención cuando se colocan en un reservorio de parche transdérmico con una enzima o reactivo químico adecuado. Los profármacos a menudo son útiles porque, en algunas situaciones, estos pueden ser más fáciles de administrar que el fármaco original. Por ejemplo, pueden estar biodisponibles por administración oral mientras que el fármaco original no lo es. El profármaco también puede tener mejor solubilidad en las composiciones farmacéuticas respecto del fármaco original. Una amplia variedad de derivados de profármaco son conocidos en la técnica, tales como los que dependen de la escisión hidrolítica o activación oxidativa del profármaco. Un ejemplo, sin limitación, de un profármaco sería un compuesto de la invención que se administra como un éster (el "profármaco"), pero luego se hidroliza metabólicamente al ácido carboxílico, la entidad activa. Los ejemplos adicionales incluyen derivados de peptidilo de un compuesto.

[091] Como se usa en la presente, "solvato" se refiere a un compuesto de la presente invención o una sal de este, que además incluye una cantidad estequiométrica o no estequiométrica del solvente unido por fuerzas intermoleculares no covalentes. Cuando el solvente es agua, el solvato es un hidrato. En algunas formas de realización, los compuestos, sales de los compuestos, tautómeros del compuesto, y sales de los tautómeros pueden incluir un solvente o agua de modo que el compuesto o la sal es un solvato o hidrato.

[092] Ciertos compuestos de la invención pueden existir en múltiples formas cristalinas o amorfas. En general, todas las formas físicas son equivalentes para los usos contemplados por la invención y están dentro del alcance de la invención.

[093] Como es conocido por los expertos en la técnica, ciertos compuestos de la invención pueden existir en una o más formas

LS

tautoméricas. Debido a que solo se puede usar una estructura química para representar una forma tautomérica, se considerará que por conveniencia, la referencia a un compuesto de una fórmula estructural dada incluye los tautómeros de la estructura representada por la fórmula estructural.

[094] Ciertos compuestos de la invención poseen átomos de carbono asimétricos (centros ópticos) o enlaces dobles; los racematos, enantiómeros, diastereómeros, isómeros geométricos e isómeros individuales están abarcados dentro del alcance de la invención. Por otra parte, los atropisómeros y sus mezclas tales como los que provienen de la rotación restringida alrededor de dos anillos aromáticos o heteroaromáticos unidos entre sí están comprendidos en le alcance de la invención.

[095] Como se usa en la presente y a menos que indique lo contrario, el término "estereoisómero" o "estereoméricamente puro" significa un estereoisómero de un compuesto que está sustancialmente libre de otros estereoisómeros de este compuesto. Por ejemplo, un compuesto estereoméricamente puro que tiene un centro quiral estará sustancialmente libre del enantiómero opuesto del compuesto. Un compuesto estereoméricamente puro compuesto que tiene dos centros quirales estará sustancialmente libre de otros diastereómeros del compuesto. Un compuesto estereoméricamente puro típico comprende más de aproximadamente 80% en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente 20% en peso de los otros estereoisómeros del compuesto, de más preferencia mayor de aproximadamente 90% en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente 10% en peso de los otros estereoisómeros del compuesto, even de más preferencia mayor de aproximadamente 95% en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente 5% en peso de los otros estereoisómeros del compuesto, y de máxima preferencia mayor de aproximadamente 97% en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente 3% en

peso de los otros estereoisómeros del compuesto. Si la estereoquímica de una estructura o una porción de una estructura no se indica, por ejemplo, con negrita o líneas discontinuas, la estructura o porción de la estructura se interpreta que abarca todos los estereoisómeros de este. Un enlace dibujado con una línea ondulada indica que ambos estereoisómeros están comprendidos.

[096] Varios compuestos de la invención contienen uno o más centros quirales y pueden existir como mezclas racémicas de enantiómeros, mezclas de diastereómeros o compuestos enantioméricamente u ópticamente puros. Esta invención abarca el uso de las formas estereoméricamente puras de tales compuestos, así como el uso de las mezclas de estas formas. Por ejemplo, las mezclas que comprenden cantidades iguales o desiguales de los enantiómeros de un compuesto de la invención particular se pueden usar en los métodos y las composiciones de la invención. Estos isómeros se pueden sintetizar o resolver en forma asimétrica usando técnicas estándares tales como columnas quirales o agentes de resolución quiral. Ver, por ejemplo, Jacques, J., et al., Enantiomers, Racemates and Resolutions (Wiley-Interscience, New York, 1981); Wilen, S. H., et al. (1997) Tetrahedron 33:2725; Eliel, E. L., Stereochemistry of Carbon Compounds (McGraw-Hill, NY, 1962); y Wilen, S. H., Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions p. 268 (E.L. Eliel, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN, 1972).

[097] Los compuestos de la invención también pueden contener proporciones no naturales de isótopos atómicos en uno o más de los átomos que constituyen dichos compuestos. Por ejemplo, los compuestos pueden estar radiomarcados con isótopos radiactivos, tales como por ejemplo tritio (^{3}H), yodo-125 (^{125}I) o carbono 14 (^{14}C). Los compuestos radiomarcados son útiles como agentes terapéuticos o profilácticos, reactivos de investigación, por ejemplo, reactivos de ensayo GPR40 y

agentes de diagnóstico, por ejemplo, agentes de imágenes in vivo. Todas las variaciones isotópicas de los compuestos de la invención, sean radiactivos o no, están comprendidos dentro del alcance de la invención. Por ejemplo, si se dice que una variable es H, esto significa que la variable también puede ser deuterio (D) o tritio (T).

6.2Formas de realización de la invención

[098] En un aspecto, se describe en la presente una clase de compuestos que modula GPR40. De acuerdo con el ambiente biológico (por ejemplo, tipo celular, condición patológica del sujeto, etc.), estos compuestos pueden modular, por ejemplo, activar o inhibir, las acciones de GPR40. Por la modulación de GPR40, los compuestos se utilizan como agentes terapéuticos capaces de regular los niveles de insulina en un sujeto. Los compuestos se utilizan como agentes terapéuticos para modular enfermedades y afecciones que responden a la modulación de GPR40 y/o mediadas por GPR40 y/o mediadas por las células β pancreáticas. Como se indicó anteriormente, los ejemplos de tales enfermedades y afecciones incluyen diabetes, obesidad, hiperglucemia, intolerancia a la glucosa, resistencia a la insulina, cáncer, hiperinsulinemia, hipercolesterolemia, hipertensión, hiperlipoproteinemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, dislipidemia, cetoacidosis, hipoglucemia, síndrome metabólico, síndrome X, enfermedad cardiovascular, ateroesclerosis, enfermedad renal, nefropatía, trastornos trombóticos, neuropatía diabética, retinopatía diabética, dermatopatía, dispepsia y edema. En forma adicional, los compuestos son útiles para el tratamiento y/o la prevención de complicaciones de estas enfermedades y trastornos (por ejemplo, diabetes tipo II, disfunción sexual, dispepsia y similares).

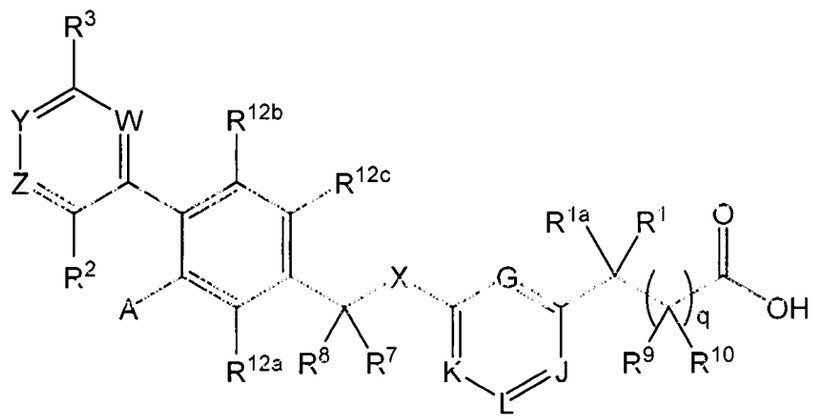
[099] Si bien se considera que los compuestos de la invención ejercen sus efectos por la interacción con GPR40, el mecanismo

de acción por el cual los compuestos actúan no es limitante de una forma de realización de la invención.

[0100] Los compuestos contemplados por la invención incluyen, pero sin limitación, los ejemplos de compuestos provistos en la presente.

6.2.1 Compuestos

[0101] En un aspecto, la presente invención provee un compuesto que tiene la fórmula **I** o una de sus sales, estereoisómeros farmacéuticamente aceptables, ésteres de alquilo C_1-C_6 o una de sus mezclas:



I

en donde

G está seleccionado de N o CR^{11a};

J está seleccionado de N o CR^{11b};

L está seleccionado de N o CR^{11c};

K está seleccionado de N o CR^{11d};

en donde 0 ó 1 de G, J, L y K es N;

A está seleccionado de -alquilo (C_1-C_{12}); -alquenilo (C_2-C_{12}); -alquil (C_1-C_{12})-O-alquilo (C_1-C_4); -alquil (C_1-C_{12})-OH; -alquil (C_1-C_{12})-O-alquenilo (C_2-C_4); -alquenil (C_2-C_{12})-O-alquilo (C_1-C_4); -alquenil (C_2-C_{12})-OH; -alquenil (C_2-C_{12})-O-alquenilo (C_2-C_4); -O-alquilo (C_1-C_{12}); -O-alquenilo (C_2-C_{12}); -O-alquil (C_1-C_4)-arilo; -S-alquilo (C_1-C_{12}); -S-alquenilo (C_2-C_{12}); -S(O)-alquilo (C_1-C_{12}); -S(O)-alquenilo (C_2-C_{12}); $-S(O)_2$-alquilo (C_1-C_{12}); $-S(O)_2$-alquenilo (C_2-C_{12}); un heterociclo que comprende 4

a 7 miembros del anillo de los cuales 1 ó 2 son heteroátomos seleccionados de N, O o S, en donde el heterociclo tiene 0 ó 1 enlaces dobles entre miembros del anillo y no está sustituido o está sustituido con 1 a 4 grupos alquilo (C_1-C_2); un -alquil (C_1-C_4)-heterociclilo en donde el heterociclilo del -alquil (C_1-C_4)-heterociclilo comprende 4 a 7 miembros del anillo de los cuales 1 ó 2 son heteroátomos seleccionados de N, O o S en donde el heterociclo tiene 0 ó 1 enlaces dobles entre miembros del anillo y no está sustituido o está sustituido con 1 a 4 grupos alquilo (C_1-C_2); o un -O-heterociclilo, en donde el heterociclilo del -O-heterociclilo comprende 4 a 7 miembros del anillo de los cuales 1 ó 2 son heteroátomos seleccionados de N, O o S, en donde el heterociclo tiene 0 ó 1 enlaces dobles entre miembros del anillo y no está sustituido o está sustituido con 1 a 4 grupos alquilo (C_1-C_2); también en donde los grupos alquilo y alquenilo de -alquilo (C_1-C_{12}), -alquenilo (C_2-C_{12}), -alquil (C_1-C_{12})-O-alquilo (C_1-C_4), -alquil (C_1-C_{12})-O-H, -alquil (C_1-C_{12})-O-alquenilo (C_2-C_4), -alquenil (C_2-C_{12})-O-alquilo (C_1-C_4), -alquenil (C_2-C_{12})-OH, -alquenil (C_2-C_{12})-O-alquenilo (C_2-C_4), -O-alquilo (C_1-C_{12}), -O-alquenilo (C_2-C_{12}) y -O-alquil (C_1-C_4)-arilo no están sustituidos o están sustituidos con 1 a 4 sustituyentes seleccionados de -F, -Cl, -OH, (=O), -NH_2, NHalquilo (C_1-C_4), -N(alquilo (C_1-C_4))$_2$, arilo, -alquilo (C_1-C_2) no sustituido u -O-alquilo (C_1-C_2) no sustituido;

X es O, S o NR^a en donde R^a está seleccionado de -H o grupos -alquilo (C_1-C_6);

W, Y y Z están seleccionados de N o CR^{13}; en donde 0, 1 ó 2 de W, Y y Z es N; y también en donde Z no es N si R^2 es -F;

R^1 está seleccionado de -H, -alquilo (C_1-C_6), -alquenilo (C_2-C_6), -alquinilo (C_2-C_6), -alquil (C_1-C_4)-O-alquilo (C_1-C_4), heterociclilo, arilo o heteroarilo;

R^{1a} está seleccionado de -H y -alquilo (C_1-C_4);

o R^1 y R^{1a} se pueden unir para formar un anillo de 3 a 7 miembros con 0, 1 ó 2 heteroátomos seleccionados de O, N o S ;

R^2 está seleccionado de -H, -F, $-CF_3$ u -O-alquilo (C_1-C_6);

R^3 es -H, -F, -Cl, -OH, -alquilo (C_1-C_4), -O-alquilo (C_1-C_3) o -S-alquilo (C_1-C_2);

R^7 y R^8 están seleccionados, de modo independiente, de -H y -alquilo (C_1-C_4);

R^9 y R^{10} están seleccionados, de modo independiente, de -H y -alquilo (C_1-C_4);

cada uno de R^{11a}, R^{11b}, R^{11c} y R^{11d} está seleccionado, de modo independiente, de -H, -F, -Cl, -alquilo (C_1-C_4) u -O-alquilo (C_1-C_4); y R^{11a} está ausente si G es N; R^{11b} está ausente si J es N, R^{11c} está ausente si L es N; o R^{11d} está ausente si K es N;

cada uno de R^{12a}, R^{12b} y R^{12c} está seleccionado, de modo independiente, de -H, -F, -Cl, -alquilo (C_1-C_4) u -O-alquilo (C_1-C_4);

R^{13} está seleccionado de -H, -F, -alquilo (C_1-C_4) y -O-alquilo (C_1-C_4); y

q es 1 ó 2.

[0102] En otro aspecto, la invención provee un compuesto de la fórmula **I**

o una de sus sales, estereoisómeros farmacéuticamente aceptables, ésteres de alquilo C_1-C_6 o una de sus mezclas,

en donde

G está seleccionado de N o CR^{11a};

J está seleccionado de N o CR^{11b};

L está seleccionado de N o CR^{11c};

K está seleccionado de N o CR^{11d};

en donde 0 ó 1 de G, J, L y K es N;

A está seleccionado de alquilo (C_1-C_{12}), alquenilo (C_2-C_{12}), -O-alquilo (C_1-C_{12}), -O-alquenilo (C_2-C_{12}), -O-alquil (C_1-C_4)-arilo o un heterociclo que comprende 4 a 7 miembros del anillo de los cuales 1 ó 2 son heteroátomos seleccionados de N u O, en donde el heterociclo tiene 0 ó 1 enlaces dobles entre miembros del anillo;

X es O, S o NR^a en donde R^a está seleccionado de H o grupos alquilo (C_1-C_6);

W, Y y Z están seleccionados de N o CR^{13}; en donde 0 ó 1 de W, Y y Z es N; y también en donde Z no es N si R^2 es F;

R^1 está seleccionado de H, alquilo (C_1-C_6), alquenilo (C_2-C_6), alquinilo (C_2-C_6), -alquil (C_1-C_4)-O-alquilo (C_1-C_4), heterociclilo, arilo o heteroarilo;

R^{1a} está seleccionado de H y alquilo (C_1-C_4);

R^2 está seleccionado de H, F, CF_3 o alcoxi (C_1-C_6);

R^3 es H, -OH, -Oalquilo (C_1-C_2) o -Salquilo (C_1-C_2);

R^7 y R^8 están seleccionados, de modo independiente, de H y alquilo (C_1-C_4);

R^9 y R^{10} están seleccionados, de modo independiente, de H y alquilo (C_1-C_4);

cada uno de R^{11a}, R^{11b}, R^{11c} y R^{11d} está seleccionado, de modo independiente, de H, F, Cl, alquilo (C_1-C_4) o alcoxi (C_1-C_4); y R^{11a} está ausente si G es N; R^{11b} está ausente si J es N, R^{11c} está ausente si L es N; o R^{11d} está ausente si K es N;

cada uno de R^{12a}, R^{12b} y R^{12c} está seleccionado, de modo independiente, de H, F, Cl, alquilo (C_1-C_4) o alcoxi (C_1-C_4);

R^{13} está seleccionado de H, F, alquilo (C_1-C_4) y -O-alquilo (C_1-C_4); y

q es 1 ó 2.

[0103] En otro aspecto, la invención provee un compuesto de la fórmula **I**

o una de sus sales, estereoisómeros farmacéuticamente aceptables, ésteres de alquilo C_1-C_6 o una de sus mezclas,

en donde

G está seleccionado de N o CR^{11a};

J está seleccionado de N o CR^{11b};

L está seleccionado de N o CR^{11c};

K está seleccionado de N o CR^{11d};

en donde 0 ó 1 de G, J, L y K es N;

A está seleccionado de alquilo (C_1-C_{12}), alquenilo (C_2-C_{12}), -O-alquilo (C_1-C_{12}), -O-alquenilo (C_2-C_{12}), -O-alquil (C_1-C_4)-arilo o un heterociclo que comprende 4 a 7 miembros del anillo de los cuales 1 ó 2 son heteroátomos seleccionados de N u O, en donde el heterociclo tiene 0 ó 1 enlaces dobles entre miembros del anillo;

X es O o S;

W, Y y Z están seleccionados de N o CR^{13}; en donde 0 ó 1 de W, Y y Z es N; y también en donde Z no es N si R^2 es F;

R^1 está seleccionado de H, alquilo (C_1-C_6), alquenilo (C_2-C_6), alquinilo (C_2-C_6), -alquil (C_1-C_4)-O-alquilo (C_1-C_4), heterociclilo, arilo o heteroarilo;

R^{1a} está seleccionado de H y alquilo (C_1-C_4);

R^2 está seleccionado de H, F, CF_3 o alcoxi (C_1-C_6);

R^3 es H, -OH, -O-alquilo (C_1-C_2) o -S-alquilo (C_1-C_2);

R^7 y R^8 están seleccionados, de modo independiente, de H y alquilo (C_1-C_4);

R^9 y R^{10} están seleccionados, de modo independiente, de H y alquilo (C_1-C_4);

cada uno de R^{11a}, R^{11b}, R^{11c} y R^{11d} está seleccionado, de modo independiente, de H, F, Cl, alquilo (C_1-C_4) o alcoxi (C_1-C_4); y R^{11a} está ausente si G es N; R^{11b} está ausente si J es N, R^{11c} está ausente si L es N; o R^{11d} está ausente si K es N;

cada uno de R^{12a}, R^{12b} y R^{12c} está seleccionado, de modo independiente, de H, F, Cl, alquilo (C_1-C_4) o alcoxi (C_1-C_4);

R^{13} está seleccionado de H, F, alquilo (C_1-C_4) y -O-alquilo (C_1-C_4); y

q es 1 ó 2.

[0104] En algunas formas de realización,

X es O, S o NR^a en donde R^a está seleccionado de H o grupos alquilo (C_1-C_6) no sustituidos;

R^1 está seleccionado de H, -alquilo (C_1-C_6) no sustituido, -alquenilo (C_2-C_6) no sustituido, -alquinilo (C_2-C_6) no sustituido, -alquil (C_1-C_4)-O-alquilo (C_1-C_4), heterociclilo,

arilo, heteroarilo, -alquilo (C_1-C_6) sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -F u -OH o -alquenilo (C_2-C_6) sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -F u -OH;

R^{1a} está seleccionado de H, -alquilo (C_1-C_4) no sustituido o -alquilo (C_1-C_4) sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de F y OH;

o R^1 y R^{1a} se pueden unir para formar un anillo de 3 a 7 miembros con 0, 1 ó 2 heteroátomos seleccionados de O, N o S;

R^2 está seleccionado de -H, -F, $-CF_3$ u -O-alquilo (C_1-C_6);

R^3 es -H, -F, -Cl, -OH, -Salquilo (C_1-C_2), -alquilo (C_1-C_4) no sustituido, -Oalquilo (C_1-C_3) no sustituido, -alquilo (C_1-C_4) sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -F, -OH, (=O) u -Oalquilo (C_1-C_2) u -Oalquilo (C_1-C_3) sustituido, en donde el grupo alquilo del -Oalquilo (C_1-C_3) sustituido está sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -F, -OH u -Oalquilo (C_1-C_2);

R^7 y R^8 están seleccionados, de modo independiente, de H y -alquilo (C_1-C_4) no sustituido;

R^9 y R^{10} están seleccionados, de modo independiente, de H y -alquilo (C_1-C_4) no sustituido;

cada uno de R^{11a}, R^{11b}, R^{11c} y R^{11d} está seleccionado, de modo independiente, de -H, -F, -Cl, -alquilo (C_1-C_4), -Oalquilo (C_1-C_4) o $-CF_3$; y R^{11a} está ausente si G es N; R^{11b} está ausente si J es N, R^{11c} está ausente si L es N; o R^{11d} está ausente si K es N;

cada uno de R^{12a}, R^{12b} y R^{12c} está seleccionado, de modo independiente, de -H, -F, -Cl, -alquilo (C_1-C_4) no sustituido, CF_3 u -Oalquilo (C_1-C_4); y

R^{13} está seleccionado de -H, -F, -alquilo (C_1-C_4) y -O-alquilo (C_1-C_4). En algunas de tales formas de realización, q es 1.

[0105] En algunas formas de realización, R^1 está seleccionado de H, -alquilo (C_1-C_6) no sustituido, -alquenilo (C_2-C_6) no sustituido, -alquinilo (C_2-C_6) no sustituido, -alquil

(C_1-C_4)-O-alquilo (C_1-C_4), heterociclilo, arilo, heteroarilo, -alquilo (C_1-C_6) sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -F u -OH o -alquenilo (C_2-C_6) sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -F u -OH.

[0106] En algunas formas de realización, R^{1a} está seleccionado de H, -alquilo (C_1-C_4) no sustituido o -alquilo (C_1-C_4) sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de F y OH; o R^1 y R^{1a} se pueden unir para formar un anillo de 3 a 7 miembros con 0, 1 ó 2 heteroátomos seleccionados de O, N o S.

[0107] En algunas formas de realización, R^3 es -H, -F, -Cl, -OH, -Salquilo (C_1-C_2), -alquilo (C_1-C_4) no sustituido, -Oalquilo (C_1-C_3) no sustituido, -alquilo (C_1-C_4) sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -F, -OH, (=O) u -Oalquilo (C_1-C_2) u -Oalquilo (C_1-C_3) sustituido, en donde el grupo alquilo del -Oalquilo (C_1-C_3) sustituido está sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -F, -OH u -Oalquilo (C_1-C_2).

[0108] En algunas formas de realización, R^7 y R^8 están seleccionados, de modo independiente, de H y -alquilo (C_1-C_4) no sustituido.

[0109] En algunas formas de realización, R^9 y R^{10} están seleccionados, de modo independiente, de H y -alquilo (C_1-C_4) no sustituido.

[0110] En algunas formas de realización, cada uno de R^{11a}, R^{11b}, R^{11c} y R^{11d} está seleccionado, de modo independiente, de -H, -F, -Cl, -alquilo (C_1-C_4), -Oalquilo (C_1-C_4) o -CF_3; y R^{11a} está ausente si G es N; R^{11b} está ausente si J es N, R^{11c} está ausente si L es N; o R^{11d} está ausente si K es N.

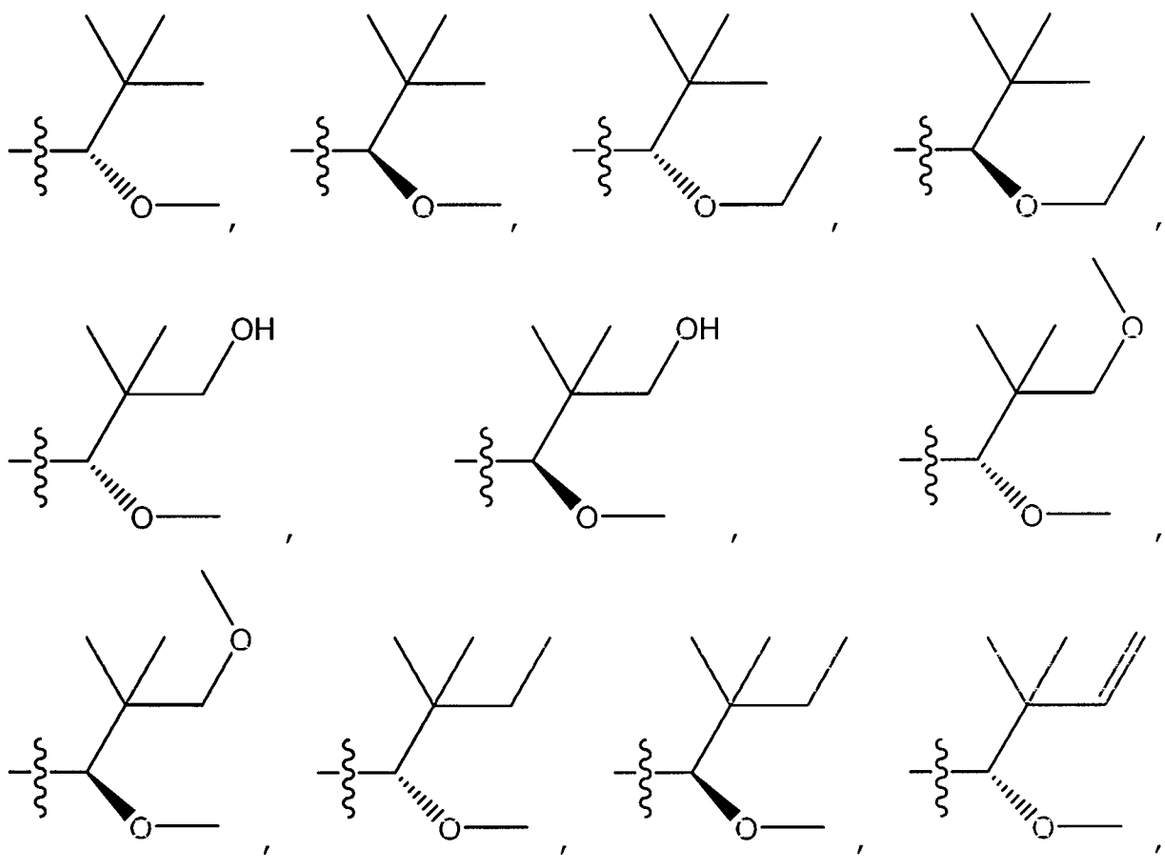
[0111] En algunas formas de realización, cada uno de R^{12a}, R^{12b} y R^{12c} está seleccionado, de modo independiente, de -H, -F, -Cl, -alquilo (C_1-C_4) no sustituido, CF_3 u -Oalquilo (C_1-C_4).

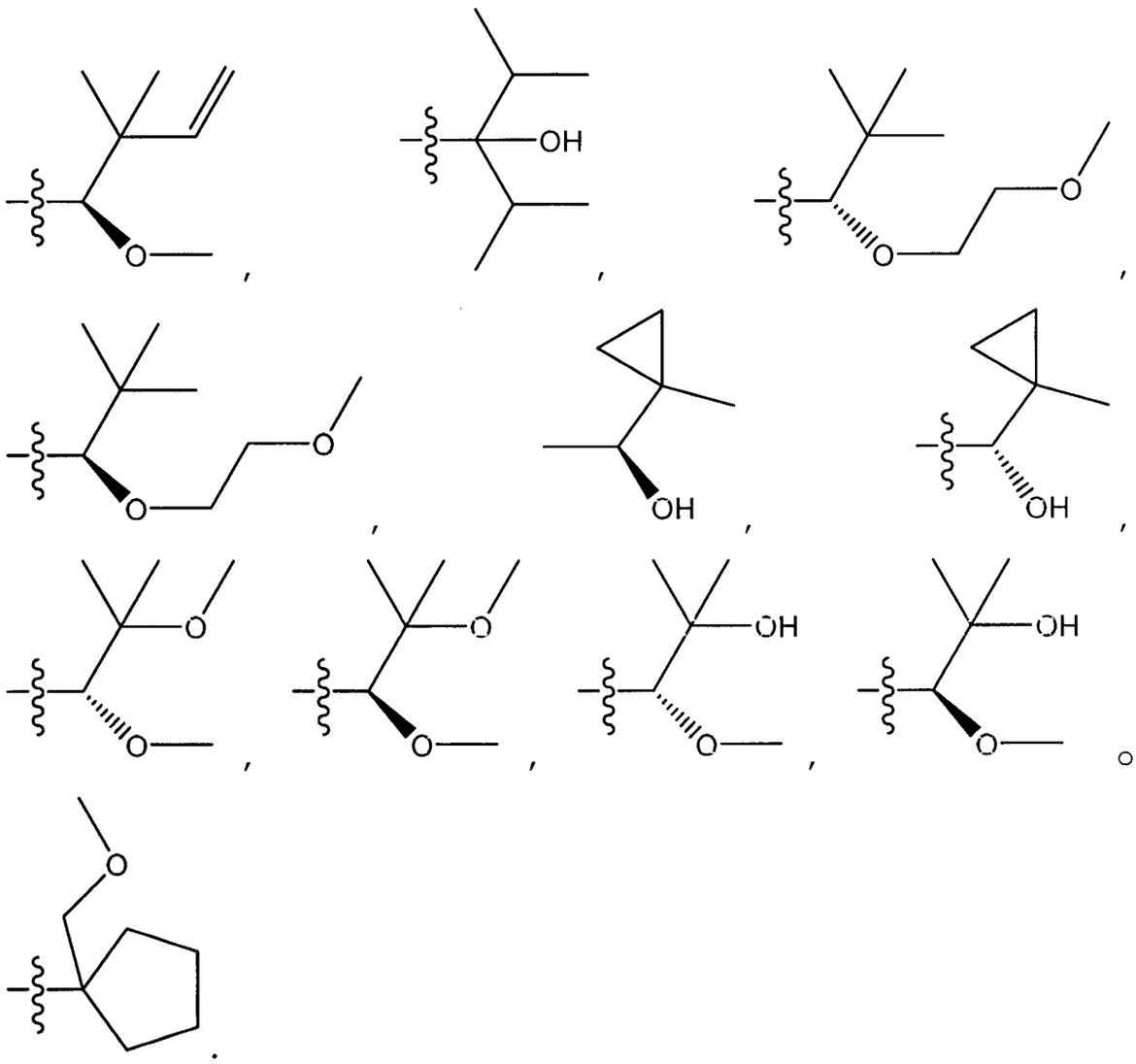
[0112] En algunas formas de realización, R^{13} está seleccionado de -H, -F, -alquilo (C_1-C_4) y -O-alquilo (C_1-C_4).

[0113] En algunas formas de realización, A está seleccionado de -alquilo (C_4-C_{12}), -alquenilo (C_4-C_{12}), -alquil (C_3-C_{12})-O-alquilo (C_1-C_4), -alquil (C_3-C_{12})-OH, -alquenil (C_3-C_{12})-O-alquilo (C_1-C_4), -alquenil (C_3-C_{12})-OH, -O-alquilo (C_4-C_{12}), -O-alquenilo (C_4-C_{12}), un heterociclo que comprende 4 a 7 miembros del anillo de los cuales 1 ó 2 son heteroátomos seleccionados de N u O, en donde el heterociclo tiene 0 ó 1 enlaces dobles entre miembros del anillo y no está sustituido o está sustituido con 1 a 4 grupos alquilo (C_1-C_2), un -alquil (C_1-C_4)-heterociclilo, en donde el heterociclilo del -alquil (C_1-C_4)-heterociclilo comprende 4 a 7 miembros del anillo de los cuales 1 ó 2 son heteroátomos seleccionados de N u O, en donde el heterociclo tiene 0 ó 1 enlaces dobles entre miembros del anillo y no está sustituido o está sustituido con 1 a 4 grupos alquilo (C_1-C_2) o un -O-heterociclilo, en donde el heterociclilo del -O-heterociclilo comprende 4 a 7 miembros del anillo de los cuales 1 ó 2 son heteroátomos seleccionados de N u O, en donde el heterociclo tiene 0 ó 1 enlaces dobles entre miembros del anillo y no está sustituido o está sustituido con 1 a 4 grupos alquilo (C_1-C_2), también en donde los grupos alquilo y alquenilo de -alquilo (C_4-C_{12}), -alquenilo (C_4-C_{12}), -alquil (C_3-C_{12})-O-alquilo (C_1-C_4), -alquil (C_3-C_{12})-O-H, -alquenil (C_3-C_{12})-O-alquilo (C_1-C_4), -alquenil (C_3-C_{12})-OH, -O-alquilo (C_4-C_{12}) u -O-alquenilo (C_4-C_{12}) no están sustituidos o están sustituidos con 1 a 4 sustituyentes seleccionados de -F, -Cl, -OH, (=O), $-NH_2$, NHalquilo (C_1-C_4), -N(alquilo (C_1-C_4))$_2$, arilo, -O-alquilo (C_1-C_2) no sustituido o -alquilo (C_1-C_2) no sustituido. En algunas de tales formas de realización, A está seleccionado de -alquilo (C_4-C_{12}), -alquenilo (C_4-C_{12}), -alquil (C_3-C_{12})-O-alquilo (C_1-C_4), -alquil (C_3-C_{12})-OH, -alquenil (C_3-C_{12})-O-alquilo (C_1-C_4), -alquenil (C_3-C_{12})-OH, -O-alquilo (C_4-C_{12}) u -O-alquenilo (C_4-C_{12}), en donde los grupos alquilo y alquenilo de -alquilo (C_4-C_{12}), -alquenilo (C_4-C_{12}), -alquil (C_3-C_{12})-O-alquilo (C_1-C_4), -alquil (C_3-C_{12})-O-H, -alquenil (C_3-C_{12})-

O-alquilo (C_1-C_4), -alquenil (C_3-C_{12})-OH, -O-alquilo (C_4-C_{12}) u -O-alquenilo (C_4-C_{12}) no están sustituidos o están sustituidos con 1 a 4 sustituyentes seleccionados de -F, -Cl, -OH, (=O), -NH_2, NHalquilo (C_1-C_4) o -N(alquilo (C_1-C_4))$_2$, -O-alquilo (C_1-C_2) no sustituido o -alquilo (C_1-C_2) no sustituido. En algunas de tales formas de realización, A está seleccionado de -alquilo (C_4-C_{12}), -alquenilo (C_4-C_{12}), -alquil (C_3-C_{12})-O-alquilo (C_1-C_4), -alquil (C_3-C_{12})-OH, -alquenil (C_3-C_{12})-O-alquilo (C_1-C_4), -alquenil (C_3-C_{12})-OH, en donde los grupos alquilo y alquenilo de -alquilo (C_4-C_{12}), -alquenilo (C_4-C_{12}), -alquil (C_3-C_{12})-O-alquilo (C_1-C_4), -alquil (C_3-C_{12})-O-H, -alquenil (C_3-C_{12})-O-alquilo (C_1-C_4) o -alquenil (C_3-C_{12})-OH, no están sustituidos o están sustituidos con 1 a 4 sustituyentes seleccionados de -F, -OH, -O-alquilo (C_1-C_2) no sustituido o -alquilo (C_1-C_2) no sustituido. En algunas de tales formas de realización, A está seleccionado de -alquilo (C_4-C_{12}), -alquenilo (C_4-C_{12}), -alquil (C_3-C_{12})-O-alquilo (C_1-C_4), -alquil (C_3-C_{12})-OH, -alquenil (C_3-C_{12})-O-alquilo (C_1-C_4), -alquenil (C_3-C_{12})-OH, en donde los grupos alquilo y alquenilo de -alquilo (C_4-C_{12}), -alquenilo (C_4-C_{12}), -alquil (C_3-C_{12})-O-alquilo (C_1-C_4), -alquil (C_3-C_{12})-O-H, -alquenil (C_3-C_{12})-O-alquilo (C_1-C_4) o -alquenil (C_3-C_{12})-OH, no están sustituidos o están sustituidos con 1 a 4 sustituyente seleccionado de -F, -OH, -O-alquilo (C_1-C_2) no sustituido o -alquilo (C_1-C_2) no sustituido. En algunas de tales formas de realización, A es un grupo cicloalquilo o cicloalquenilo de 5 a 7 miembros que comprende de 1 a 4 grupos metilo. En otras formas de realización, A es un -alquil (C_3-C_{12})-O-alquilo (C_1-C_4), -alquil (C_3-C_{12})-OH, -alquenil (C_3-C_{12})-O-alquilo (C_1-C_4) o -alquenil (C_3-C_{12})-OH. En algunas formas de realización, cada uno de los grupos alquilo y alquenilo del -alquil (C_3-C_{12})-O-alquilo (C_1-C_4), -alquil (C_3-C_{12})-OH, -alquenil (C_3-C_{12})-O-alquilo (C_1-C_4) o -alquenil (C_3-C_{12})-OH no están sustituidos mientras que, en otras formas de realización, cada uno está sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados de -OH, -O-

alquilo (C_1-C_2) no sustituido o -alquilo (C_1-C_2) no sustituido. En algunas formas de realización, A es un -alquil (C_4-C_8)-O-alquilo (C_1-C_2), -alquil (C_4-C_8)-OH, -alquenil (C_4-C_8)-O-alquilo (C_1-C_2) o -alquenil (C_4-C_8)-OH y cada uno de los grupos alquilo y alquenilo de -alquil (C_4-C_8)-O-alquilo (C_1-C_2), -alquil (C_4-C_8)-OH, -alquenil (C_4-C_8)-O-alquilo (C_1-C_2) o -alquenil (C_4-C_8)-OH no están sustituidos o están sustituidos con 1 sustituyente seleccionado de -OH, -O-alquilo (C_1-C_2) no sustituido o -alquilo (C_1-C_2) no sustituido. En algunas de tales formas de realización, al menos uno de los grupos alquilo o alquenilo está ramificado o comprende un anillo cicloalquilo C_3-C_7. En consecuencia, en algunas formas de realización, A está seleccionado de

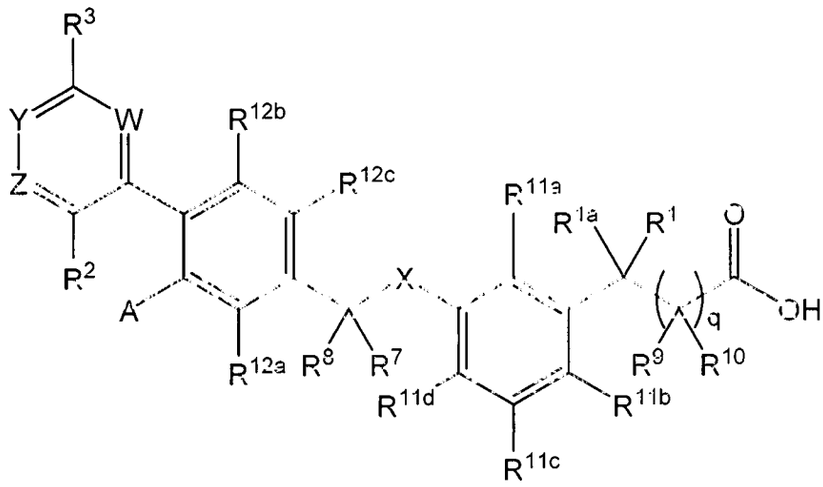




[0114] En algunas formas de realización, X es O. En otras formas de realización, X es S. En aún otras formas de realización, X es NR^a. En algunas formas de realización, X es NR^a y R^a está seleccionado de H o metilo. En aún otras formas de realización, X es NR^a y R^a es H.

[0115] En algunas formas de realización, el compuesto de la fórmula **I** es un compuesto de la fórmula **I'** o una de sus sales, estereoisómeros farmacéuticamente aceptables, ésteres de alquilo C_1-C_6 o una de sus mezclas,

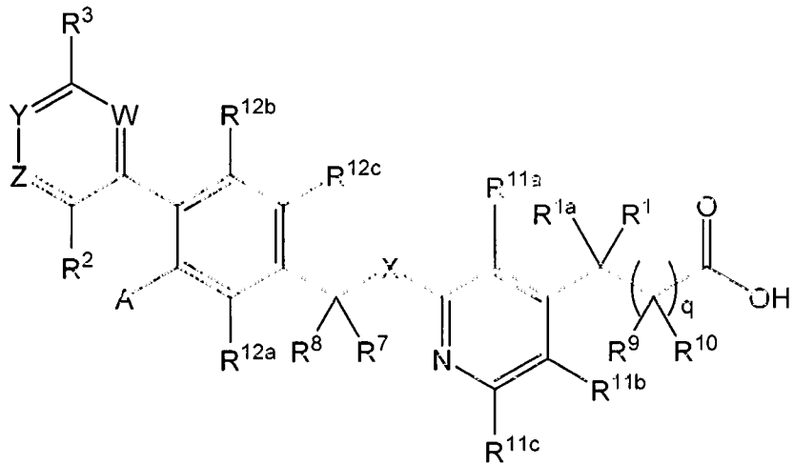
59



I'

en donde las variables tienen los valores descritos con anterioridad con respecto al compuesto de la fórmula I.

[0116] En algunas formas de realización, el compuesto de la fórmula **I** es un compuesto de la fórmula **I''** o una de sus sales, estereoisómeros farmacéuticamente aceptables, ésteres de alquilo C_1-C_6 o una de sus mezclas:



I''

en donde las variables tienen los valores descritos con anterioridad con respecto a el compuesto de la fórmula I.

[0117] En algunas formas de realización, G es CR^{11a}; J es CR^{11b}; L es CR^{11c}; y K es CR^{11d}. En algunas de tales formas de realización, cada uno de R^{11a}, R^{11b}, R^{11c} y R^{11d} es H. En algunas de tales formas de realización, cada uno de R^{12a}, R^{12b} y R^{12c} es H. En otra de tales formas de realización, R^{12a} y R^{12b} son H y

60

R^{12c} es F. En otras formas de realización más, R^{12b} y R^{12c} son H y R^{12a} es F. En otras formas de realización más, R^{12a} y R^{12c} son H y R^{12b} es F. En otra de tales formas de realización, R^{11a} es F y cada uno de R^{11b}, R^{11c} y R^{11d} es H. En otra de tales formas de realización, R^{11b} es F y cada uno de R^{11a}, R^{11c} y R^{11d} es H. En otra de tales formas de realización, R^{11c} es F y cada uno de R^{11a}, R^{11b} y R^{11d} es H. En otra de tales formas de realización, R^{11d} es F y cada uno de R^{11a}, R^{11b} y R^{11c} es H. En otras formas de realización, en donde R^{11a}, R^{11b}, R^{11c} y R^{11d} es H o en donde R^{11a} es F y cada uno de R^{11b}, R^{11c} y R^{11d} es H, R^{12c} es F, R^{12a} es H y R^{12b} es H.

[0118] En algunas formas de realización, G es CR^{11a}; J es CR^{11b}; L es CR^{11c}; y K es N. En algunas de tales formas de realización, cada uno de R^{11a}, R^{11b} y R^{11c} es H. En algunas de tales formas de realización, cada uno de R^{12a}, R^{12b} y R^{12c} es H. En algunas de tales formas de realización R^{1a} es H; W es C-H; Y es C-H; Z es C-H; R^7 es H; R^8 es H; R^9 es H; R^{10} es H; X es O y q es 1. En otras formas de realización más, R^2 es F. En algunas de tales formas de realización, R^3 es metoxi o etoxi.

[0119] En algunas formas de realización, G es N; J es CR^{11b}; L es CR^{11c}; y K es CR^{11d}. En algunas de tales formas de realización, cada uno de R^{11b}, R^{11c} y R^{11d} es H. En algunas de tales formas de realización, cada uno de R^{12a}, R^{12b} y R^{12c} es H.

[0120] En algunas formas de realización, G es CR^{11a}; J es N; L es CR^{11c}; y K es CR^{11d}. En algunas de tales formas de realización, cada uno de R^{11a}, R^{11c} y R^{11d} es H. En algunas de tales formas de realización, cada uno de R^{12a}, R^{12b} y R^{12c} es H.

[0121] En algunas formas de realización, G es CR^{11a}; J es CR^{11b}; L es N; y K es CR^{11d}. En algunas de tales formas de realización, cada uno de R^{11a}, R^{11b} y R^{11d} es H. En algunas de tales formas de realización, cada uno de R^{12a}, R^{12b} y R^{12c} es H.

[0122] En algunas formas de realización, G es CR^{11a}; J es CR^{11b}; L es CR^{11c}; K es CR^{11d}; R^{11a}, R^{11b}, R^{11c} y R^{11d} son H; R^{1a} es H; W es C-H; Z es C-H; R^2 es F; R^3 es metoxi; R^7 es H; R^8 es H;

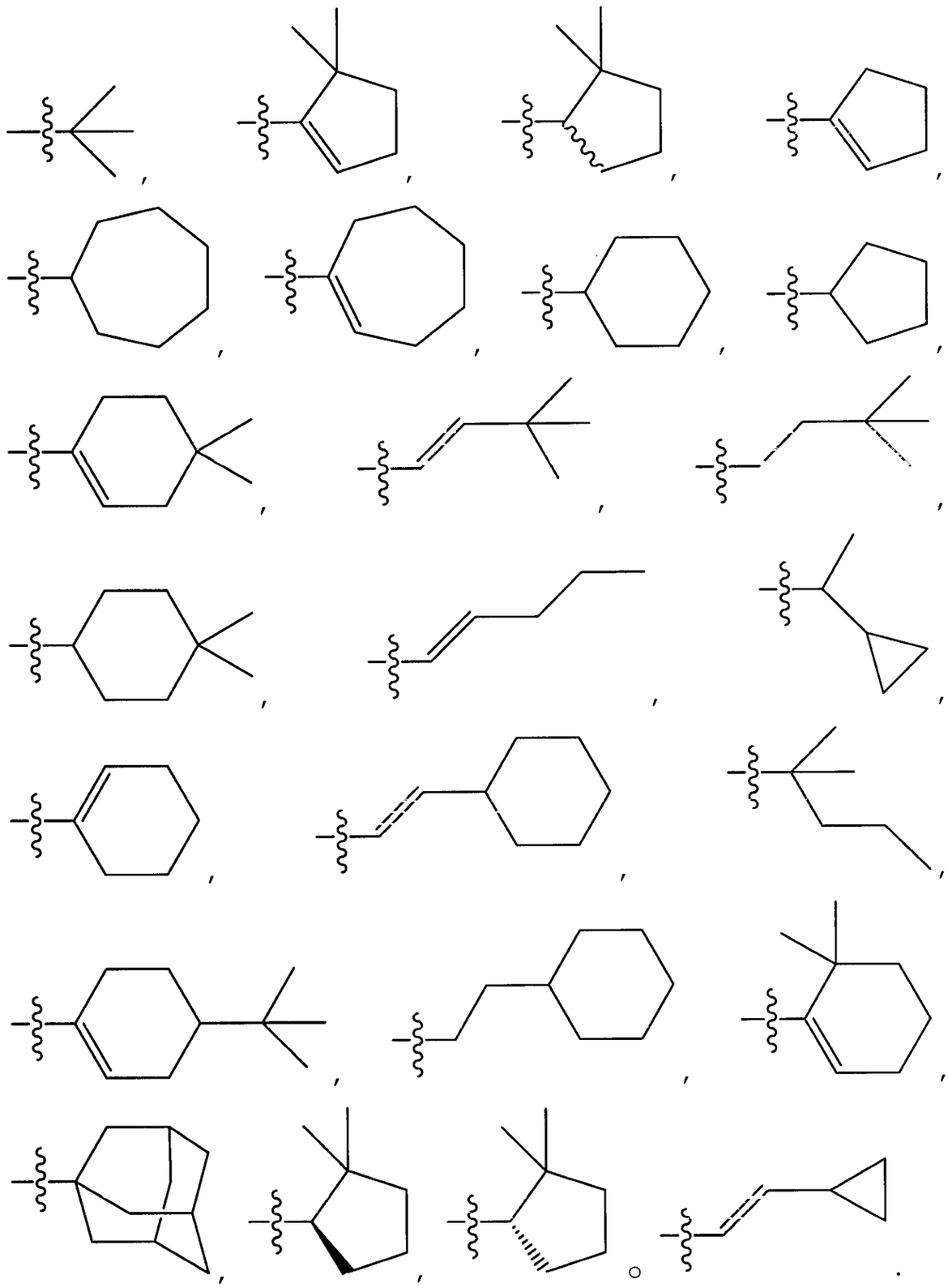
61

R^9 es H; R^{10} es H; X es O; q es 1; y dos de R^{12a}, R^{12b} y R^{12c} son H y el otro de R^{12a}, R^{12b} y R^{12c} es F. En algunas de tales formas de realización, Y es N.

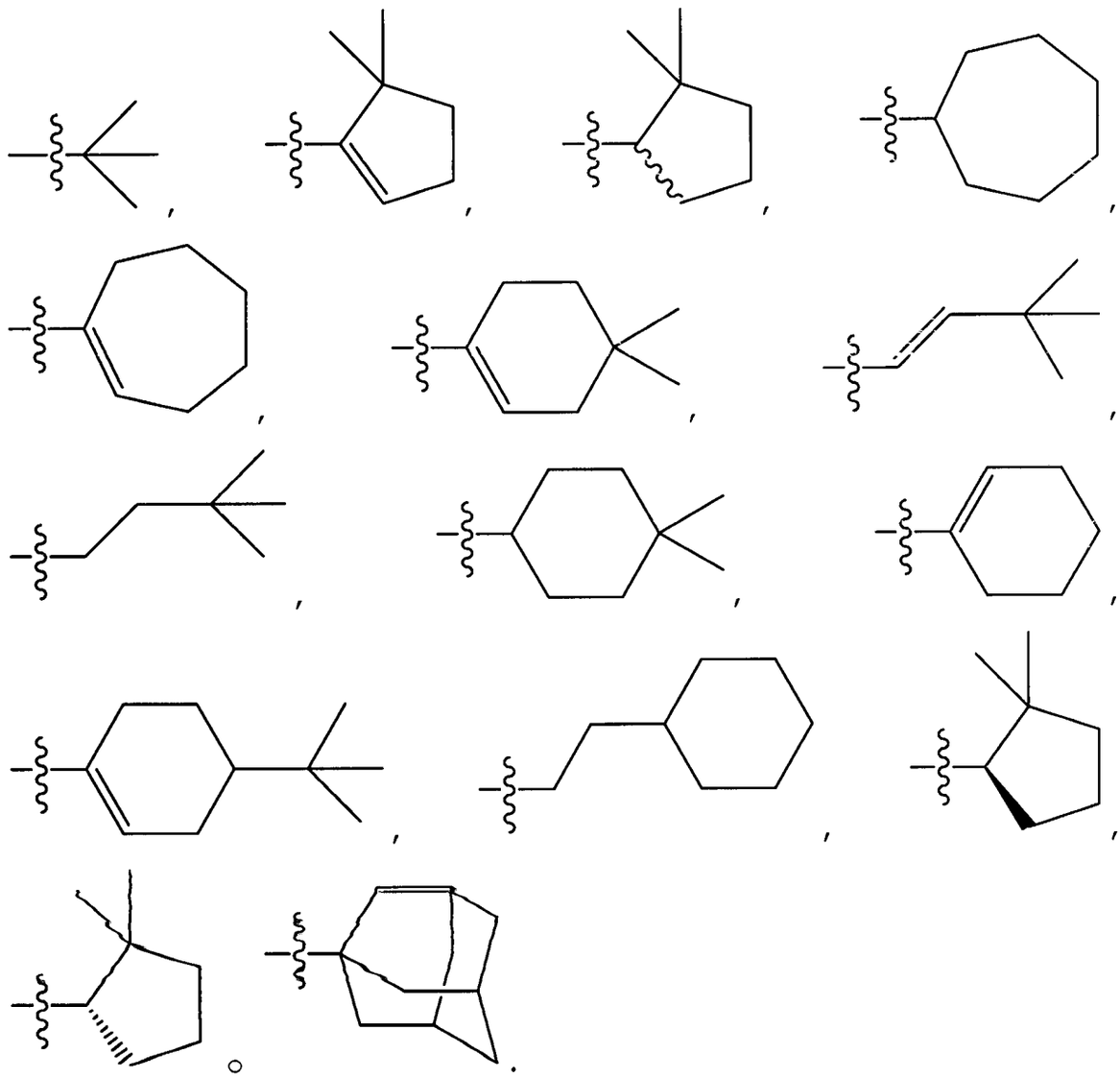
[0123] En algunas formas de realización del compuesto de la fórmula **I** o **I'**, R^2 está seleccionado de F, CF_3 o alcoxi (C_1-C_6). En algunas de tales formas de realización, R^2 está seleccionado de F, CF_3 o alcoxi (C_4-C_6). En algunas formas de realización, R^2 es H o F. En otras formas de realización, R^2 es F. En aún otras formas de realización, R^2 es H. En otras formas de realización, R^2 es proposi, butoxi o pentoxi. En algunas de tales formas de realización, R^2 es butoxi.

[0124] En algunas formas de realización, A está seleccionado de alquilo (C_1-C_{12}), alquenilo (C_2-C_{12}), -O-alquilo (C_1-C_{12}), -O-alquenilo (C_2-C_{12}) u -O-alquil (C_1-C_4)-arilo.

[0125] En algunas formas de realización, R^2 es H o F y A está seleccionado de un grupo alquilo (C_4-C_{10}) ramificado, un grupo alquenilo (C_4-C_{10}), un grupo alquilo (C_7-C_{12}) bicíclico, un grupo cicloalquilo (C_5-C_7) sustituido o no sustituido o un grupo cicloalquenilo (C_5-C_7) sustituido o no sustituido. En algunas formas de realización, A es un grupo cicloalquilo (C_5-C_7) no sustituido, un grupo cicloalquilo (C_5-C_7) sustituido con 1, 2, 3 ó 4 grupos metilo, un grupo cicloalquenilo (C_5-C_7) no sustituido o un grupo cicloalquenilo (C_5-C_7) sustituido con 1, 2, 3 ó 4 grupos metilo. En algunas de tales formas de realización, R^1 está seleccionado de metilo, etilo, propilo, ciclopropilo, ciclobutilo o ciclopropilmetilo. En algunas de tales formas de realización, R^3 es metoxi. En algunas de tales formas de realización, A está seleccionado de



En algunas de tales formas de realización, A está seleccionado de



[0126] En algunas formas de realización del compuesto de la fórmula **I** o **I'**, R^3 está seleccionado de -OH, -Oalquilo (C_1-C_2) o -Salquilo (C_1-C_2). En algunas de tales formas de realización, R^3 está seleccionado de -Oalquilo (C_1-C_2) o -Salquilo (C_1-C_2). En algunas formas de realización, R^3 está seleccionado de -O-Me o -S-Me. En otra de tales formas de realización R^3 es -O-Et. En otras formas de realización más, R^3 está seleccionado de -O-haloalquilo (C_1-C_2). Los ejemplos de algunos de tales grupos incluyen $-OCF_3$ y $-OCH_2CF_3$. En algunas formas de realización, R^3 está seleccionado de metoxi o etoxi. En otras formas de realización, R^3 es un grupo alquilo (C_1-C_2) sustituido tales como un grupo $-CHF_2$ o $-CF_3$. En otras formas de realización, R^3

es un grupo alquilo (C_1-C_3) que está sustituido con un grupo tales como -OH o con un grupo oxo. Los ejemplos de tales grupos incluyen, pero sin limitación, $-C(CH_3)_2OH$ y $-C(=O)-CH_3$. En algunas formas de realización, R^3 está seleccionado de -F, -Cl, -OH, $-OCH_3$, $-SCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-OCHF_2$, $-OCF_3$, $-OCH_2CF_3$, -O-ciclopropilo, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-C(=O)-CH_3$, $-CH(CH_3)_2OH$ o $-CH_2CH_3$. En algunas de tales formas de realización, R^3 está seleccionado de $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-OCHF_2$, $-OCF_3$, $-OCH_2CF_3$, -O-ciclopropilo, $-CHF_2$ o $-CF_3$. En algunas formas de realización, R^3 está seleccionado de -F, -Cl, $-OCHF_2$, $-OCH_2CF_3$, $-OCF_3$, -O-ciclopropilo, $-CF_3$ o $-CHF_2$. En algunas formas de realización, R^3 está seleccionado de $-OCHF_2$, $-OCH_2CF_3$, $-OCF_3$, -O-ciclopropilo, $-CF_3$ o $-CHF_2$.

[0127] En algunas formas de realización del compuesto de la fórmula **I** o **I'**, q es 1.

[0128] En algunas formas de realización del compuesto de la fórmula **I** o **I'**, R^{1a} es H o metilo. En algunas de tales formas de realización, R^{1a} es H.

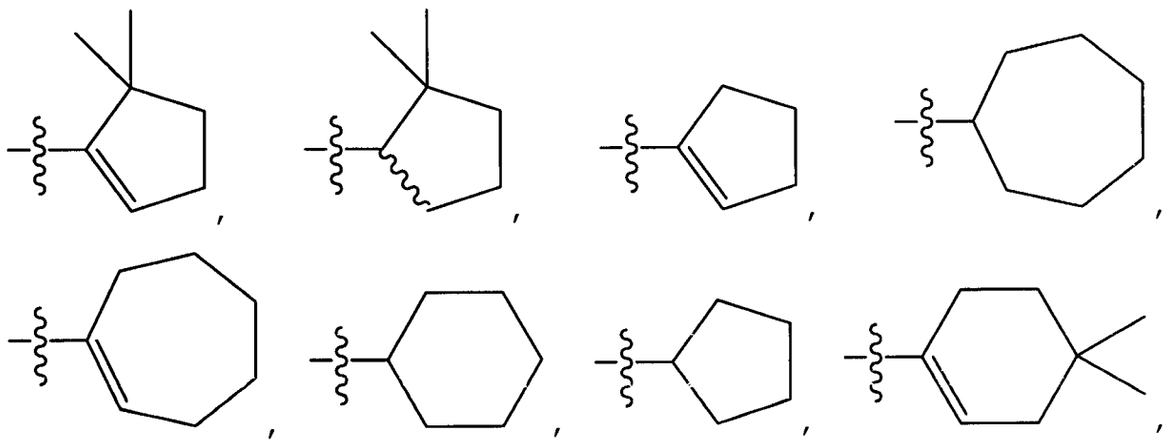
[0129] En algunas formas de realización del compuesto de la fórmula **I** o **I'**, R^1 y R^{1a} se unen para formar un anillo que tiene 3 a 7 miembros del anillo. En algunas de tales formas de realización, R^1 y R^{1a} se unen para formar un anillo cicloalquilo tales como un anillo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo. En otras formas de realización, el anillo tiene 3 a 7 miembros del anillo y incluye 1 heteroátomo seleccionado de O, S o N.

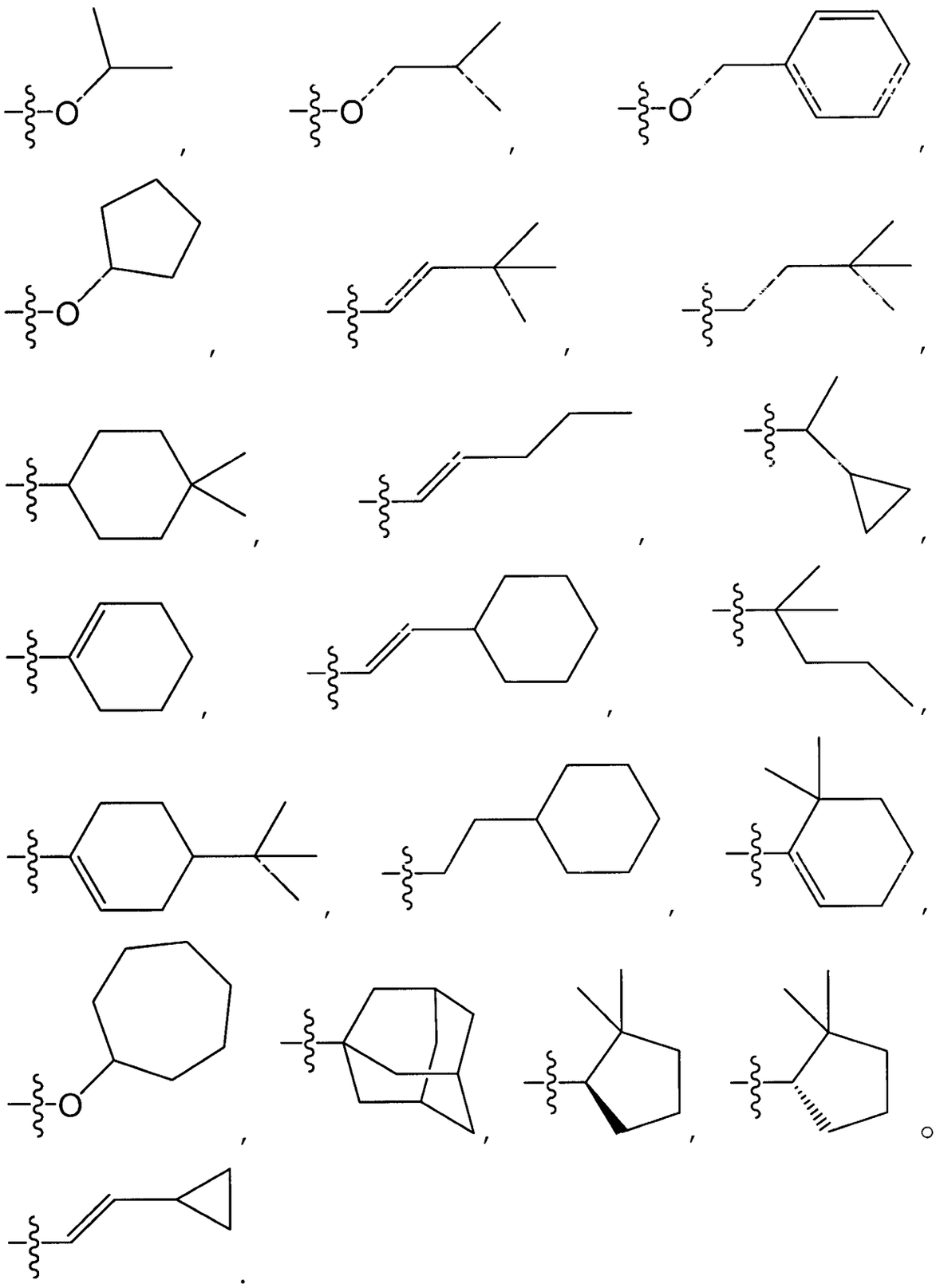
[0130] En algunas formas de realización del compuesto de la fórmula **I** o **I'**, W, Y y Z son todos C-H. En otras formas de realización W y Z son C-H e Y es N.

[0131] En algunas formas de realización del compuesto de la fórmula **I** o **I'**, A está seleccionado de alquilo (C_3-C_{10}) o alquenilo (C_4-C_{10}). En algunas de tales formas de realización, A es t-butilo. En otra de tales formas de realización, A es un grupo ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo no sustituido o sustituido. En algunas de tales formas de realización, A es un

grupo ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo no sustituido. En algunas de tales formas de realización, A es un grupo ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 ó 4 grupos alquilo (C_1-C_4). En algunas de tales formas de realización, A es un grupo ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo sustituido con un grupo t-butilo. En otra de tales formas de realización A es un grupo ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo sustituido con 1 ó 2 grupos metilo. En algunas de tales formas de realización, A es un grupo ciclopentenilo, ciclohexenilo o cicloheptenilo no sustituido o sustituido. En algunas de tales formas de realización, A es un grupo ciclopentenilo, ciclohexenilo o cicloheptenilo no sustituido. En algunas de tales formas de realización, A es un grupo ciclopentenilo, ciclohexenilo o cicloheptenilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 ó 4 grupos alquilo (C_1-C_4). En algunas de tales formas de realización, A es un grupo ciclopentenilo, ciclohexenilo o cicloheptenilo sustituido con un grupo t-butilo. En otra de tales formas de realización A es un grupo ciclopentenilo, ciclohexenilo o cicloheptenilo sustituido con 1 ó 2 grupos metilo.

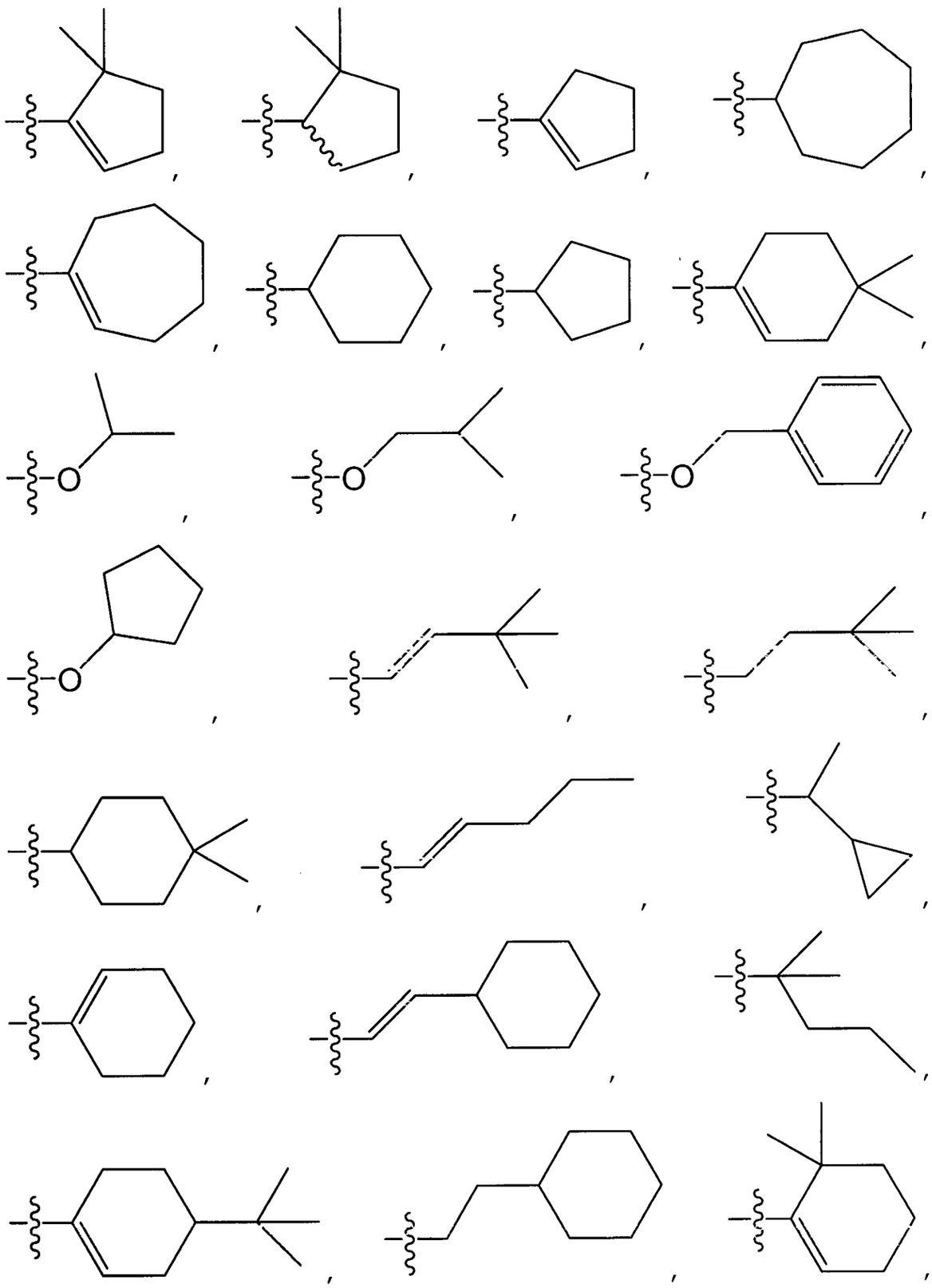
[0132] En algunas formas de realización del compuesto de la fórmula **I** o **I'**, A está seleccionado de

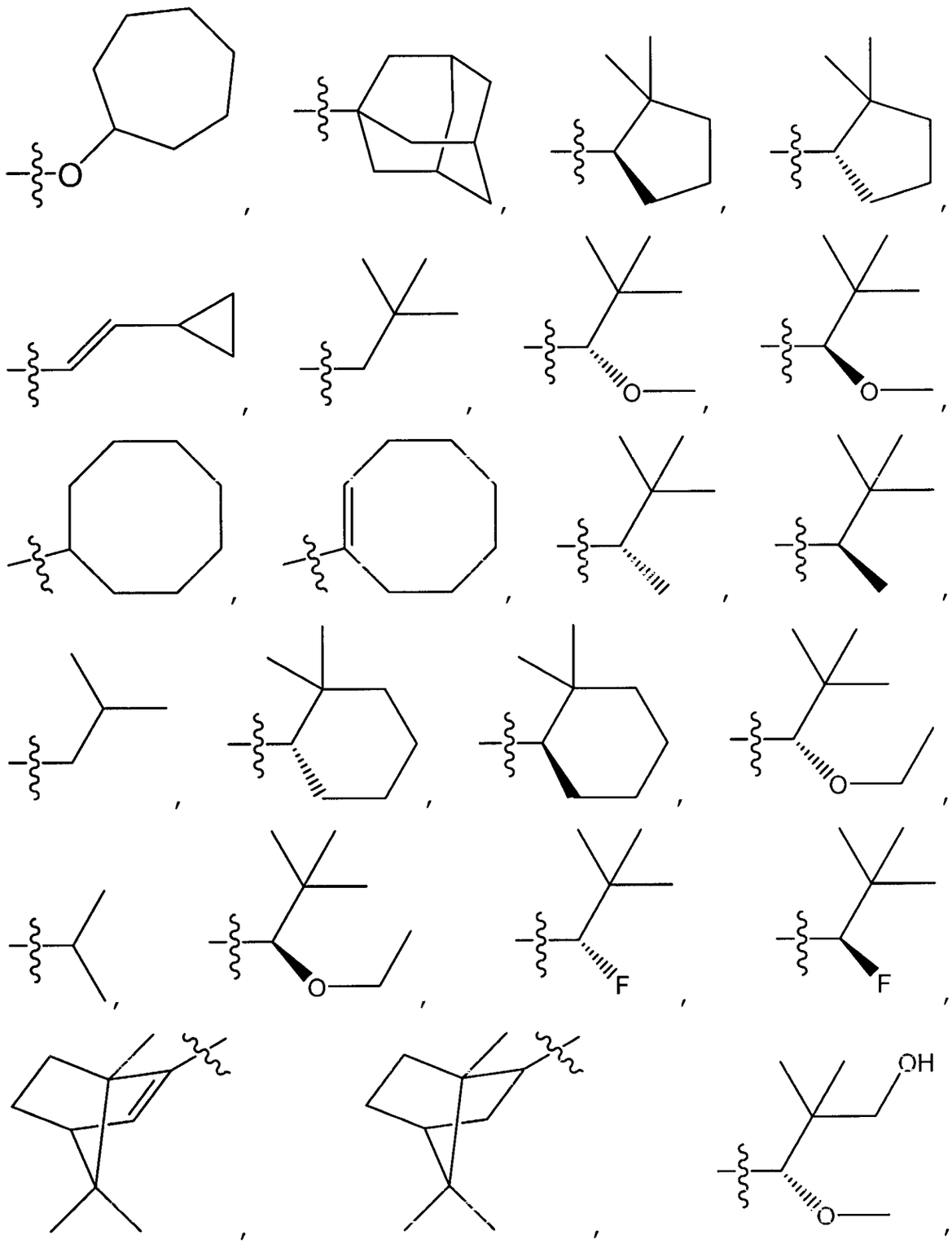


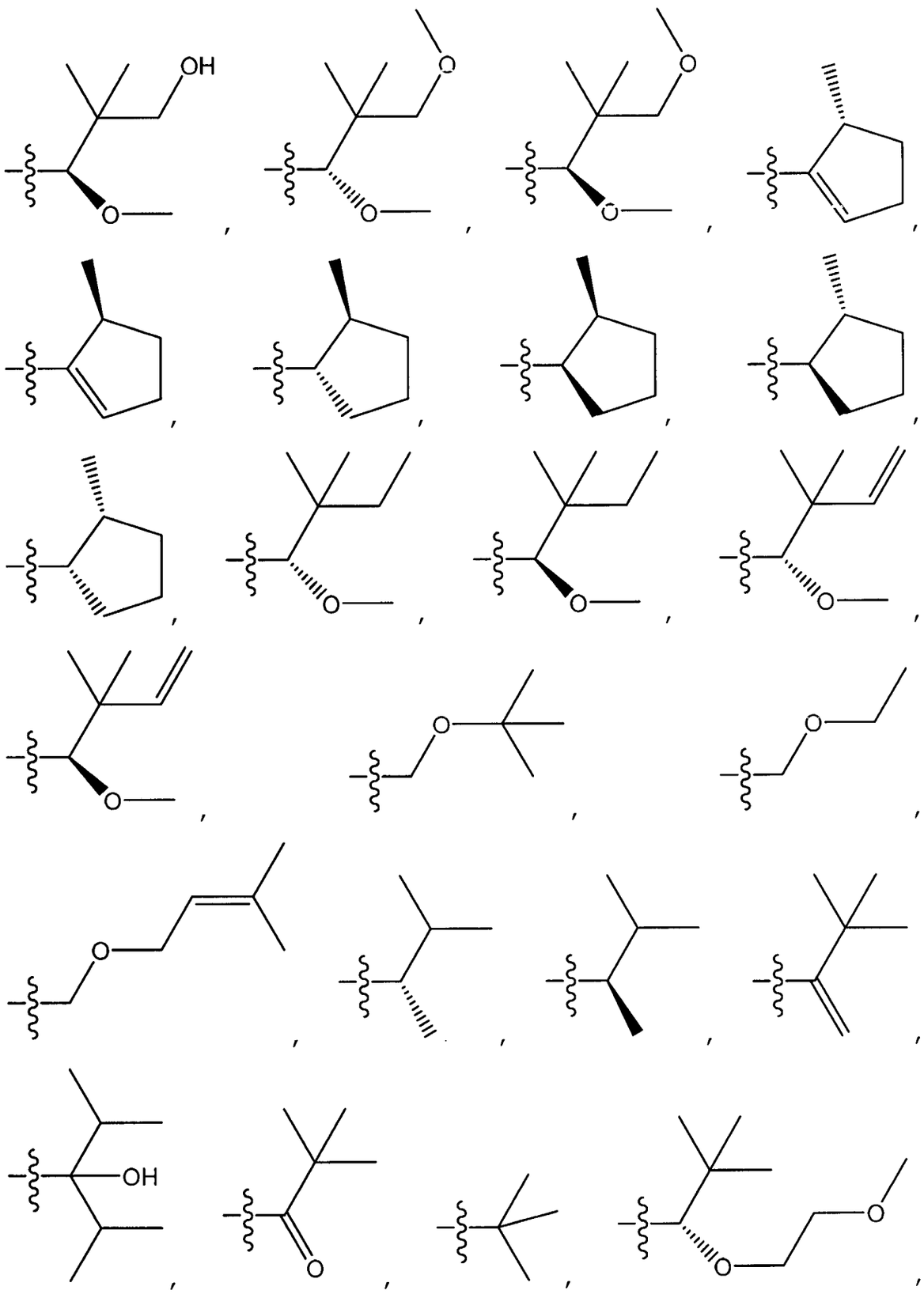


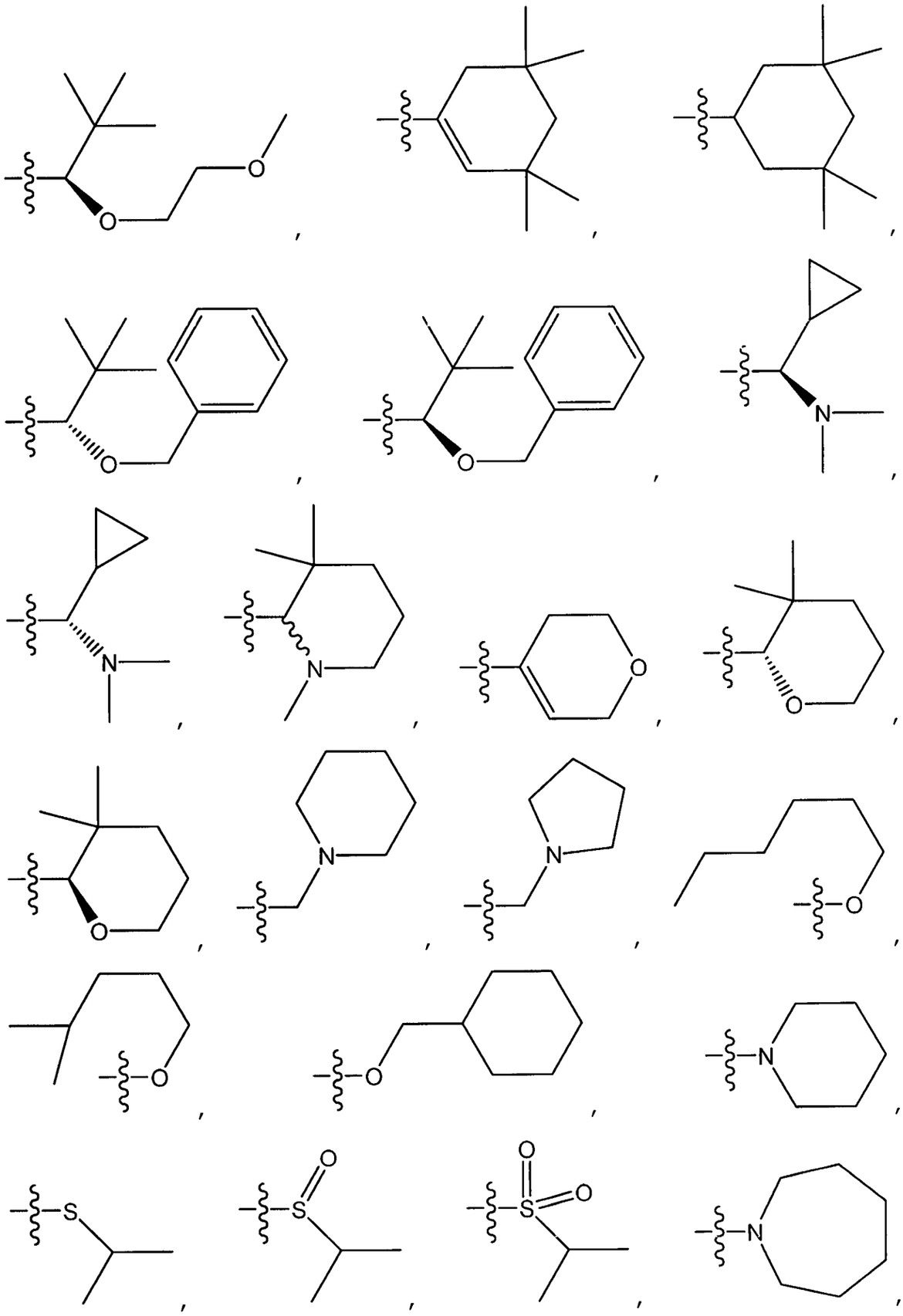
[0133] En algunas formas de realización del compuesto de la fórmula **I** o **I'**, A está seleccionado de uno o varios de

67

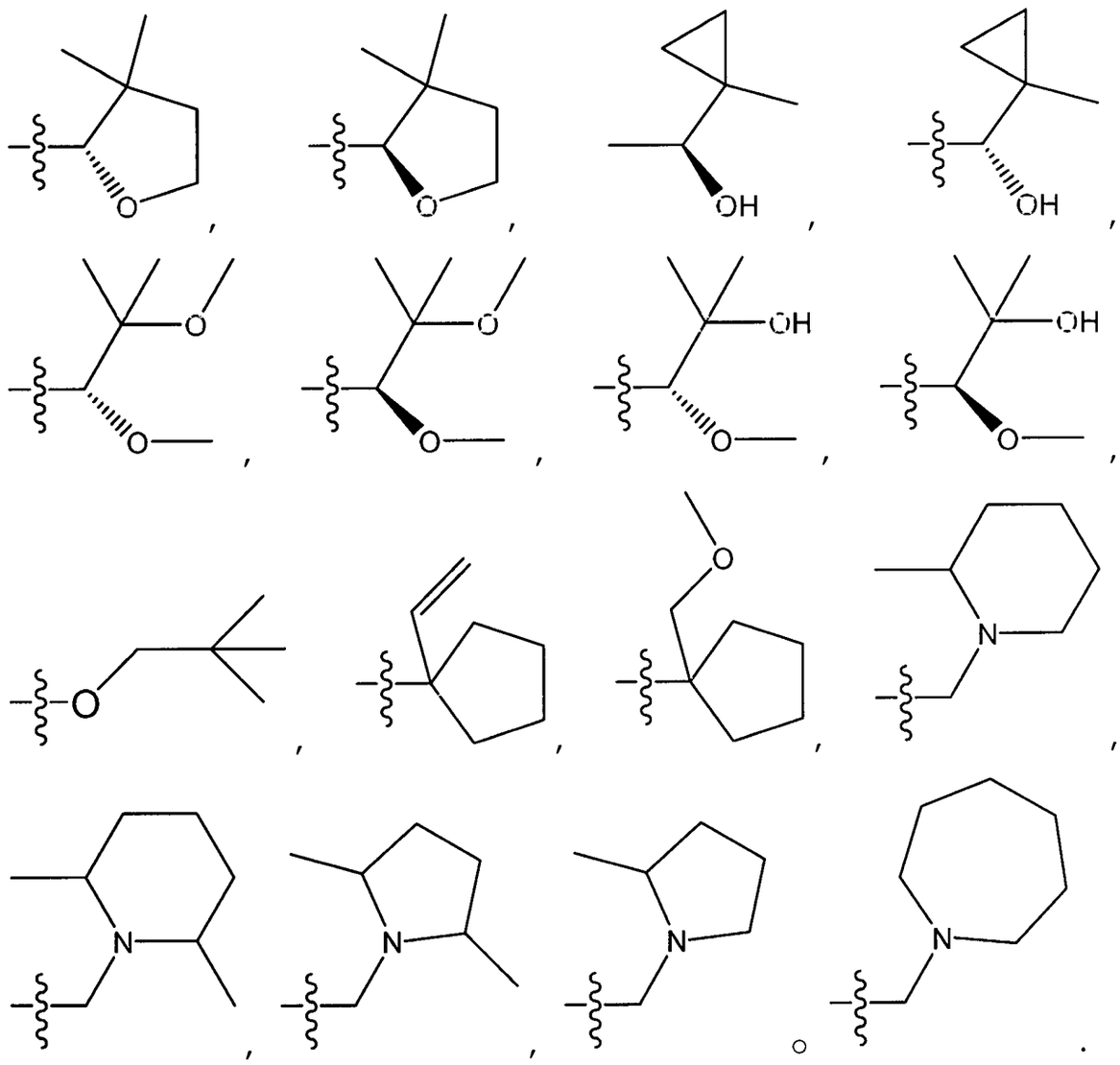



O
O
O
F
F
OH
O

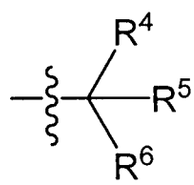




71



[0134] En algunas formas de realización del compuesto de la fórmula **I** o **I'**, A es un grupo de la fórmula **A'**.



A'

en donde la línea ondulada indica el punto de unión y R^4, R^5 y R^6 están seleccionados, de modo independiente, de H, F, alquilo (C_1-C_4) y dos de R^4, R^5 y R^6 son distintos de H; o dos o tres de R^4, R^5 y R^6 se unen para formar un anillo monocíclico o bicíclico de 3-8 miembros opcionalmente sustituido saturado o parcialmente insaturado. En algunas de

72

tales formas de realización, R^4, R^5 y R^6 están seleccionados, de modo independiente, de H y grupos alquilo (C_1-C_4) y al menos dos de R^4, R^5 y R^6 son grupos alquilo (C_1-C_4). En algunas de tales formas de realización, los tres de R^4, R^5 y R^6 están seleccionados, de modo independiente, de grupos alquilo (C_1-C_4). En algunas de tales formas de realización, dos de R^4, R^5 y R^6 son grupos metilo. En algunas de tales formas de realización, cada uno de R^4, R^5 y R^6 es un grupo metilo. En otras formas de realización, R^4, R^5 y R^6 están seleccionados, de modo independiente, de H, grupos alquilo (C_1-C_4) o un grupo alquilo (C_1-C_4) sustituido seleccionado de grupos haloalquilo (C_1-C_4), grupos perhaloalquilo (C_1-C_4) o grupos alcoxi (C_1-C_4)-alquilo (C_1-C_4). En algunas de tales formas de realización, al menos uno de R^4, R^5 y R^6 es un grupo CF_3. En otras formas de realización, al menos uno de R^4, R^5 y R^6 es un grupo metoximetilo.

[0135] En algunas formas de realización del compuesto de la fórmula **I** o **I'**, A es un grupo de la fórmula **A'** en donde la línea ondulada indica el punto de unión y
R^4, R^5 y R^6 están seleccionados, de modo independiente, de H, F, OH, -O-alquilo (C_1-C_3), alquilo (C_1-C_6) y alquenilo (C_2-C_6) y dos de R^4, R^5 y R^6 son distintos de H; o dos o tres de R^4, R^5 y R^6 se unen para formar un anillo monocíclico o bicíclico de 3-8 miembros opcionalmente sustituido saturado o parcialmente insaturado. En algunas de tales formas de realización, R^4, R^5 y R^6 están seleccionados, de modo independiente, de H, OH, OMe, OEt, grupos alquilo (C_1-C_6) y alquenilo (C_2-C_6) y al menos dos de R^4, R^5 y R^6 son grupos alquilo (C_1-C_4). En algunas de tales formas de realización, los tres de R^4, R^5 y R^6 están seleccionados, de modo independiente, de grupos alquilo (C_1-C_4). En algunas de tales formas de realización, dos de R^4, R^5 y R^6 son grupos metilo. En algunas de tales formas de realización, cada uno de R^4, R^5 y R^6 es un grupo metilo. En otras formas de realización, R^4, R^5 y R^6 están seleccionados,

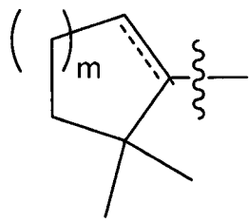
de modo independiente, de H, grupos alquilo (C_1-C_4) o un grupo alquilo (C_1-C_4) sustituido seleccionado de grupos haloalquilo (C_1-C_4), grupos perhaloalquilo (C_1-C_4) o grupos alcoxi (C_1-C_4)-alquilo (C_1-C_4). En algunas de tales formas de realización, al menos uno de R^4, R^5 y R^6 es un grupo CF_3. En otras formas de realización al menos uno de R^4, R^5 y R^6 es un grupo metoximetilo. En otras formas de realización, al menos uno de R^4, R^5 y R^6 está seleccionado de OH, metoxi o es etoxi. En algunas de tales formas de realización uno de R^4, R^5 y R^6 es un metoxi. En otra de tales formas de realización uno de R^4, R^5 y R^6 es OH. En otra de tales formas de realización uno de R^4, R^5 y R^6 es etoxi.

[0136] En algunas formas de realización del compuesto de la fórmula **I** o **I'** en donde A es un grupo de la fórmula **A'**, dos de R^4, R^5 y R^6, junto con el átomo de C al que están unidos, se unen para formar un anillo de 3-8 o 3-7 miembros y el otro de R^4, R^5 y R^6 está seleccionado de H, un alquilo (C_1-C_4) no sustituido o un alquilo (C_1-C_4) sustituido. En algunas formas de realización, el anillo es un anillo carbocíclico que puede ser un anillo cicloalquilo completamente saturado. En algunas de tales formas de realización, el anillo de 3-8 miembros es un anillo de 5-7 miembros, un anillo de 3-6 miembros o un anillo de 3-5 miembros. Los ejemplos de tales anillos incluyen anillos ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo. En algunas de tales formas de realización, dos de R^4, R^5 y R^6 se unen para formar un anillo ciclopropilo. En algunas de tales formas de realización, el otro de R^4, R^5 y R^6 es H. En algunas formas de realización, dos de R^4, R^5 y R^6, junto con el átomo de C al que están unidos, se unen para formar un anillo de 3-8 o 3-7 miembros opcionalmente sustituido saturado o parcialmente insaturado que puede ser monocíclico o bicíclico y el otro de R^4, R^5 y R^6 está seleccionado de H, un alquilo (C_1-C_4) no sustituido o un alquilo (C_1-C_4) sustituido. En algunas formas de realización,

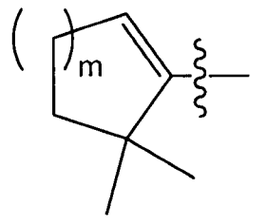
74

el anillo sólo incluye miembros del anillo de carbono. En algunas de tales formas de realización, el anillo incluye 0 ó 1 enlaces dobles entre miembros del anillo. En algunas de tales formas de realización, el anillo de 3-7 miembros es un anillo de 3-6 o a 3-5 miembros. Los ejemplos de tales anillos incluyen anillos ciclopropilo, ciclobutilo, ciclobutenilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, cicloheptilo y cicloheptenilo. En algunas de tales formas de realización, dos de R^4, R^5 y R^6 se unen para formar un anillo ciclopropilo opcionalmente sustituido. En algunas de tales formas de realización, el otro de R^4, R^5 y R^6 es H. En algunas de tales formas de realización, dos de R^4, R^5 y R^6 se unen para formar un anillo ciclopentenilo, ciclohexenilo o cicloheptenilo opcionalmente sustituido. En algunas de tales formas de realización, el otro de R^4, R^5 y R^6 es H. En algunas formas de realización, los tres de R^4, R^5 y R^6, junto con el átomo de C al que están unidos, se unen para formar un sistema de anillos bicíclicos de 3-8 miembros opcionalmente sustituido saturados o parcialmente insaturados. Por ejemplo, en algunas formas de realización, A puede comprender un sistema de anillo adamantilo u otro sistema de anillos bicíclicos tales como, pero sin limitación, biciclo[3,2,1]octano, biciclo[2,2,1]heptano, y similares. En algunas de tales formas de realización, el anillo sólo incluye miembros del anillo de carbono. En algunas de tales formas de realización, el anillo incluye 0 ó 1 enlaces dobles entre miembros del anillo. En algunas formas de realización, A es un grupo alquilo (C_4-C_8) de cadena ramificada como un grupo t-butilo. En otra de tales formas de realización, A es un grupo cicloalquilo (C_5-C_7) opcionalmente sustituido o un grupo cicloalquenilo (C_5-C_7) opcionalmente sustituido. En algunas de tales formas de realización, el grupo cicloalquilo (C_5-C_7) o el grupo cicloalquenilo (C_5-C_7) están sustituidos con 1, 2, 3 ó 4 grupos

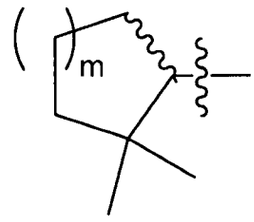
metilo. En otras de tales formas de realización, A tiene la fórmula



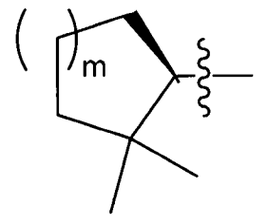
en donde m es 1, 2 ó 3 y la línea punteada indica un enlace simple o doble. En algunas de tales formas de realización, A tiene la fórmula



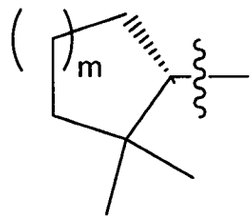
en donde m es 1, 2 ó 3. En otra de tales formas de realización, A tiene la fórmula



en donde m es 1, 2 ó 3 y la línea ondulada indica que el compuesto tiene la estereoquímica R, la estereoquímica S o una mezcla de la estereoquímica R y S con respecto al carbono unido con el resto de la molécula. En algunas de tales formas de realización, A tiene la fórmula

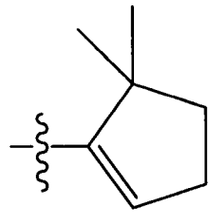


en donde m es 1, 2 ó 3. En otras formas de realización, A tiene la fórmula



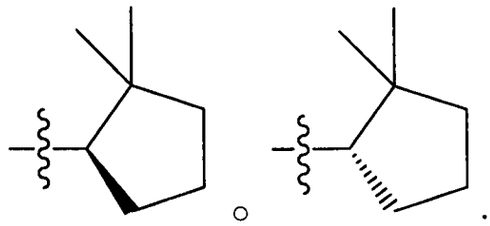
en donde m es 1, 2 ó 3. En algunas formas de realización, A es un grupo $-OR^{4a}$. En algunas de tales formas de realización, R^{4a} está seleccionado de un metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, isopropilo, t-butilo o uno de sus isómeros. En algunas formas de realización, R^{4a} está seleccionado de tal grupo alquilo que está sustituido. Por ejemplo, en algunas formas de realización, R^{4a} puede ser un grupo trihaloalquilo tales como un grupo CF_3 u otro grupo perhaloalquilo.

[0137] En algunas formas de realización, A es



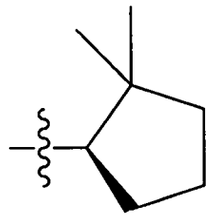
.

[0138] En algunas formas de realización, A está seleccionado de



o .

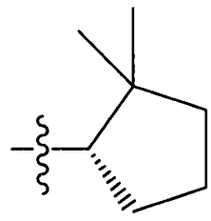
[0139] En algunas formas de realización, A es



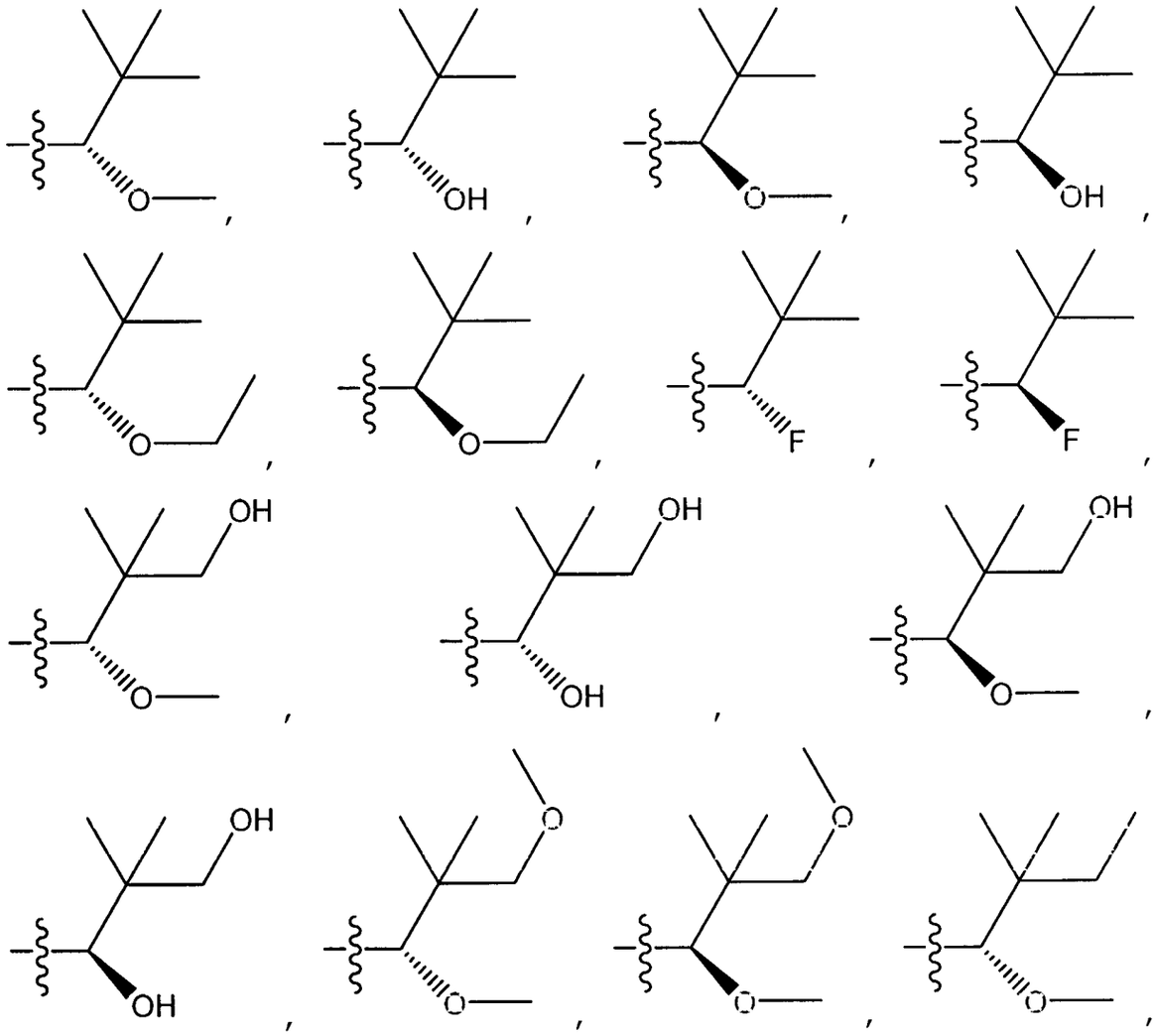
.

[0140] En algunas formas de realización, A es

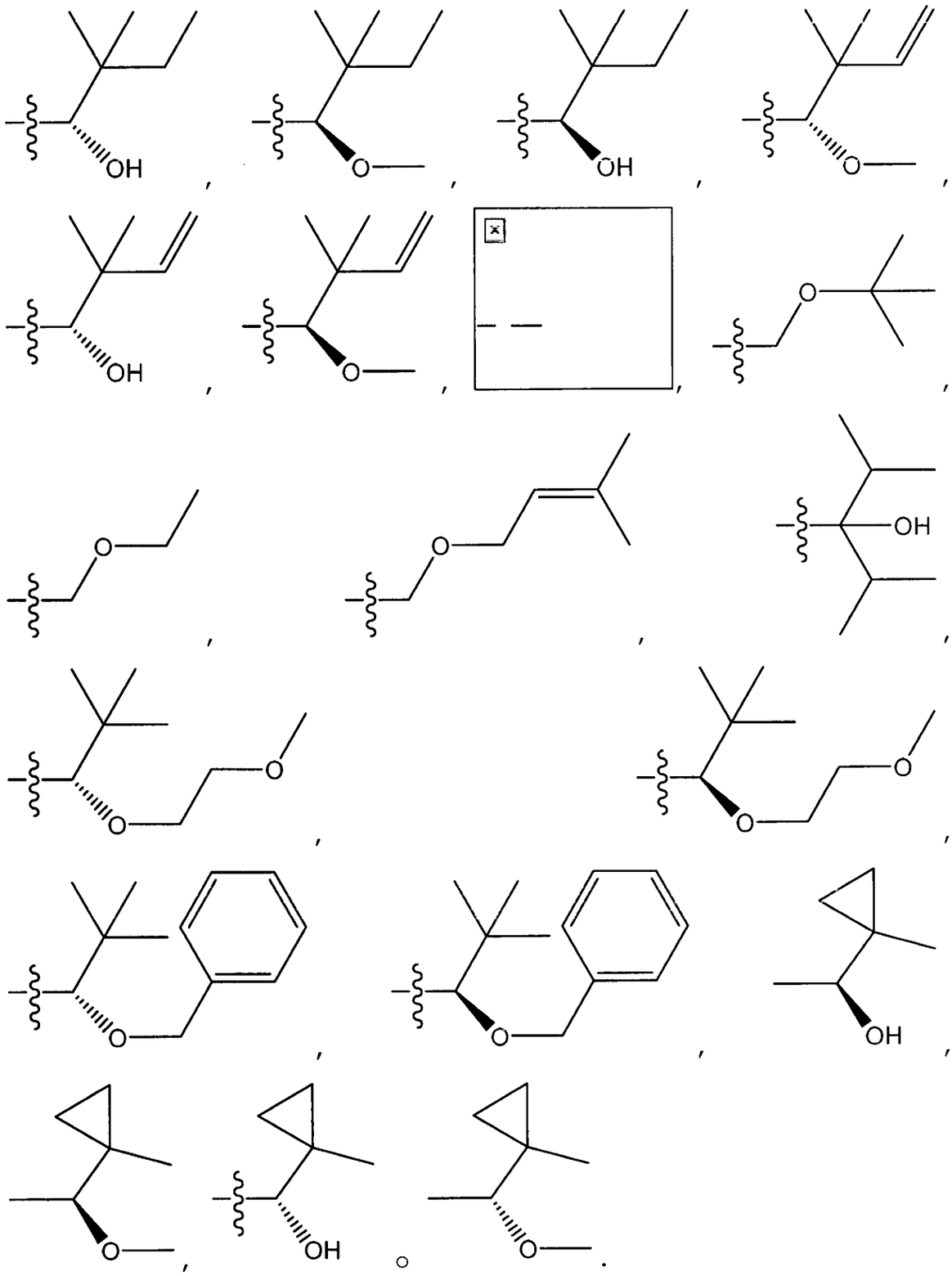
77



[0141] En algunas formas de realización del compuesto de la fórmula **I** o **I'**, A es un grupo alquilo (C_1-C_{12}) o es un grupo alquenilo (C_2-C_{12}) y el grupo alquilo (C_1-C_{12}) o alquenilo (C_2-C_{12}) está sustituido con al menos un grupo A", en donde A" está seleccionado de -F, -OH, -O-alquilo (C_1-C_4), -Oalquil (C_1-C_4)-arilo, -Oalquenilo (C_2-C_8) u -O-alquil (C_1-C_4)-O-alquilo (C_1-C_4). En consecuencia, en algunas formas de realización A está seleccionado de una o de todas las siguientes:

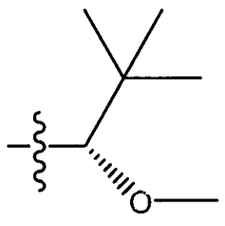


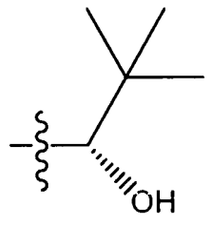
78

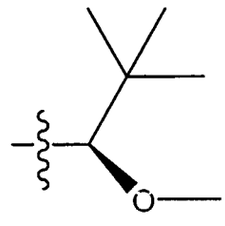


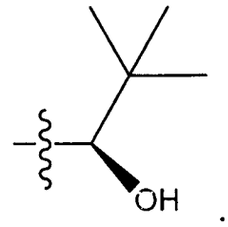
[0142] En algunas formas de realización, A está seleccionado de

79



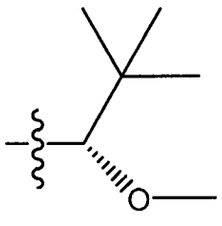
,


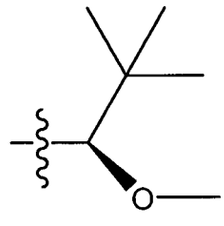
,


o


.

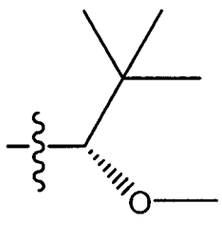
[0143] En algunas formas de realización, A está seleccionado de



o


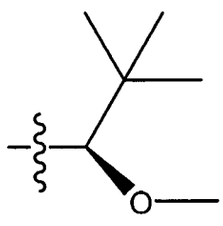
.

[0144] En algunas formas de realización, A es



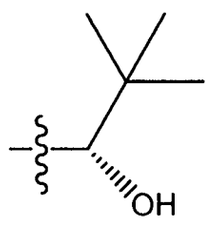
.

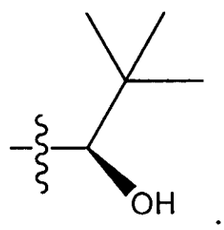
[0145] En algunas formas de realización, A es



.

[0146] En algunas formas de realización, A está seleccionado de

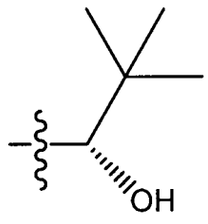


o


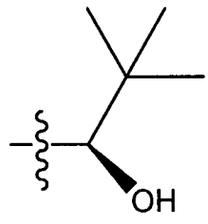
.

[0147] En algunas formas de realización, A es

80



[0148] En algunas formas de realización, A es



[0149] En algunas formas de realización del compuesto de la fórmula **I** o **I'**, R^2 es F o butoxi. En algunas de tales formas de realización, R^2 es F, mientras que, en otras de tales formas de realización, R^2 es butoxi. En aún otras formas de realización, R^2 es propoxi, pentoxi o hexoxi. En otras formas de realización, R^2 está seleccionado de F o alcoxi (C_3-C_4). En algunas formas de realización, R^2 es un grupo $-CF_3$.

[0150] En algunas formas de realización del compuesto de la fórmula **I** o **I'**, R^3 es metoxi o etoxi. En algunas de tales formas de realización, R^3 es metoxi.

[0151] En algunas formas de realización del compuesto de la fórmula **I** o **I'**, R^3 es un grupo -Oalquilo (C_1-C_2) sustituido o no sustituido. En algunas de tales formas de realización, R^3 es un grupo $-OCHF_2$.

[0152] En algunas formas de realización del compuesto de la fórmula **I** o **I'**, X es O. En otras formas de realización, X es S.

[0153] En algunas formas de realización del compuesto de la fórmula **I** o **I'**, R^7 y R^8 son ambos H. En algunas formas de realización, uno de R^7 y R^8 es H y el otro de R^7 y R^8 es metilo. En consecuencia, en algunas formas de realización R^7 y R^8 están seleccionados, de modo independiente, de H y metilo.

81

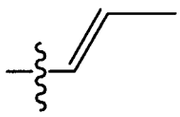
[0154] En algunas formas de realización del compuesto de la fórmula **I** o **I'**, R^9 y R^{10} son ambos H. En otras formas de realización, R^9 y R^{10} están seleccionados de H y metilo. En algunas de tales formas de realización, uno de R^9 y R^{10} es H y el otro de R^9 y R^{10} es metilo.

[0155] En algunas formas de realización del compuesto de la fórmula **I** o **I'**, R^1 está seleccionado de alquilo (C_1-C_6), alquenilo (C_2-C_6), alquinilo (C_2-C_6), heterociclilo o heteroarilo. En algunas de tales formas de realización, R^1 es un alquilo (C_1-C_4). En algunas de tales formas de realización, R^1 es un grupo metilo, etilo, propilo o butilo. En algunas de tales formas de realización, R^1 es un metilo, etilo o propilo. En algunas de tales formas de realización, R^1 es un grupo propilo. En algunas formas de realización, R^1 es un grupo alquilo (C_3-C_6) que es un grupo cicloalquilo tales como grupo ciclopropilo, ciclobutilo o ciclopentilo. En algunas formas de realización, R^1 es un grupo CF_3. En otras formas de realización, R^1 es un grupo $-CH_2CF_3$. En aún otras formas de realización, R^1 es un grupo $-CH_2CH_2CF_3$. En algunas formas de realización, R^1 es un grupo ciclopropilo o es un grupo ciclobutilo que está opcionalmente sustituido. En algunas de tales formas de realización, R^1 está seleccionado de un grupo ciclopropilo que está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos metilo. En otras formas de realización, R^1 es un grupo ciclobutilo que está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos metilo. En aún otras formas de realización, R^1 es un grupo ciclopropilmetilo ($-CH_2$(ciclopropilo)). En otras formas de realización más, R^1 es un grupo ciclobutilmetilo ($-CH_2$(ciclobutilo)). En algunas formas de realización, R^1 es un $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_2CH_3$, $-C(H)(CH_3)_2$, $-CH=CH_2$, $-C(CH_3)=CH_2$, $-CH_2C(H)=CH_2$, $-CF_3$, $-CH_2CH_2CF_3$, -ciclopropilo, -ciclobutilo, $-CH_2$-ciclopropilo, $-CH_2$-ciclobutilo, $-CH_2-O-CH_3$, $-CH=CHCH_2CH_3$ o $-CH_2CH(CH_3)_2$. En algunas de tales formas de

82

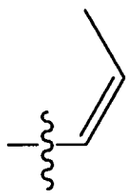
realización, R^{1a} es -H, mientras que, en otras de tales formas de realización, R^{1a} es $-CH_3$.

[0156] En algunas formas de realización del compuesto de la fórmula **I** o **I'**, R^1 es un grupo alquenilo (C_2-C_6) cis, mientras que, en otras formas de realización R^1 es un grupo alquenilo (C_2-C_6) trans. En algunas formas de realización, R^1 es una mezcla de grupos alquenilo (C_2-C_6) cis y trans. En otras formas de realización, R^1 es un grupo alquenilo (C_2-C_4). En algunas formas de realización, R^1 es un grupo alquenilo (C_2-C_4) cis mientras que, en otras formas de realización R^1 es un grupo alquenilo (C_2-C_4) trans. En algunas formas de realización, R^1 es una mezcla de grupos alquenilo (C_2-C_4) cis y trans. En algunas formas de realización, R^1 está seleccionado de $-CH=CH_2$, $-CH=CH-CH_3$, $-CH=CH-CH_2-CH_3$ o $-CH_2-CH=CH_2$. En algunas de tales formas de realización, R^1 es $-CH_2-CH=CH_2$. En algunas de tales formas de realización, R^1 es $-CH=CH-CH_3$. En algunas de tales formas de realización, R^1 tiene la fórmula



.

En otra de tales formas de realización, R^1 tiene la fórmula



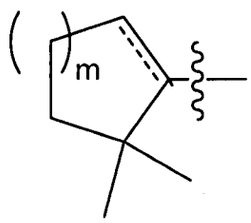
.

[0157] En algunas formas de realización del compuesto de la fórmula **I** o **I'**, R^1 es un alquinilo (C_2-C_4). Por ejemplo, en algunas formas de realización, R^1 es $-C\equiv C-CH_3$.

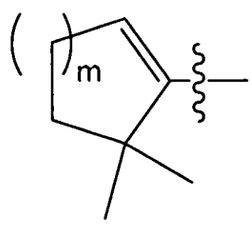
[0158] En algunas formas de realización del compuesto de la fórmula **I**, G es CR^{11a}; J es CR^{11b}; L es CR^{11c}; K es CR^{11d}; R^{11a}, R^{11b}, R^{11c}, R^{11d}, R^{12a}, R^{12b} y R^{12c} son todos H; R^{1a} es H; W es C-H; Y es C-H; Z es C-H; R^2 es F; R^3 es metoxi; R^7 es H; R^8 es H; R^9 es H; R^{10} es H; X es O y q es 1. En algunas de tales formas de realización, A es un grupo alquilo (C_4-C_8) de cadena ramificada

83

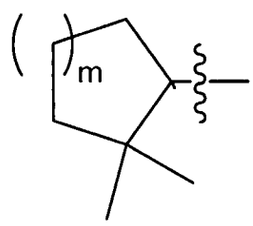
tales como un grupo t-butilo, $-CH_2CH_2C(CH_3)_3$, $-CH_2CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH(CH_3)$(ciclopropilo) o $-C(CH_3)_2CH_2CH_2CH_3$. En algunas de tales formas de realización, A es un grupo t-butilo. En otra de tales formas de realización, A es un grupo cicloalquilo (C_5-C_7) opcionalmente sustituido o un grupo cicloalquenilo (C_5-C_7) opcionalmente sustituido. En algunas de tales formas de realización, el grupo cicloalquilo (C_5-C_7) o el grupo cicloalquenilo (C_5-C_7) están sustituidos con 1, 2, 3 ó 4 grupos metilo. En algunas de tales formas de realización, A tiene la fórmula



en donde m es 1, 2 ó 3 y la línea punteada indica un enlace simple o doble. En algunas de tales formas de realización, A tiene la fórmula



en donde m es 1, 2 ó 3. En otra de tales formas de realización, A tiene la fórmula



en donde m es 1, 2 ó 3. En algunas de tales formas de realización, A es un grupo alquenilo (C_4-C_{10}). En algunas de tales formas de realización, A está seleccionado de grupos $-CH=CH-C(CH_3)_3$, $-CH=CH-CH_2CH_2CH_3$, -CH=CH-ciclopropilo o -CH=CH-ciclohexilo.

84

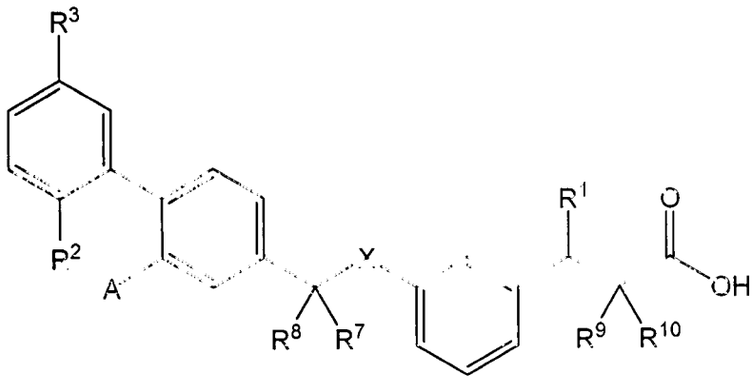
[0159] En algunas formas de realización del compuesto de la fórmula **I**, G es CR^{11a}; J es CR^{11b}; L es CR^{11c}; K es CR^{11d}; R^{11a}, R^{11b}, R^{11c}, R^{11d}, R^{12a}, R^{12b} y R^{12c} son todos H; R^{1a} es H; W es C-H; Y es C-H; Z es C-H; R^2 es F; R^3 es metoxi; R^7 es H; R^8 es H; R^9 es H; R^{10} es H; X es O, q es 1 y A es -O-alquilo (C_1-C_{12}), -O-alquenilo (C_2-C_{12}) u -O-alquil (C_1-C_4)-arilo. En algunas de tales formas de realización, A es un $-OCH_2$-fenilo. En otras formas de realización, A es un $-O-CF_3$. En otra de tales formas de realización, A es un grupo -O-alquilo (C_3-C_{10}) u -O-alquenilo (C_3-C_{10}). En otra de tales formas de realización, A es -O-cicloalquilo (C_3-C_8) opcionalmente sustituido con 1 ó 2 grupos metilo. En algunas de tales formas de realización, A es un grupo -O-cicloalquilo (C_3-C_8) no sustituido. En algunas de tales formas de realización, A es un grupo ciclopropiloxi, un grupo ciclobutiloxi, un grupo ciclopentiloxi, un grupo ciclohexiloxi o un grupo cicloheptiloxi. En algunas formas de realización, A es $-O-CH_2CH_2CH_3$, $-O-CH_2CH_2CH_2CH_3$, $-O-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$, $-O-CH(CH_3)_2$ u $-O-CH_2CH(CH_3)_2$.

[0160] En algunas formas de realización del compuesto de la fórmula **I** o **I'**, R^{11a}, R^{11b}, R^{11c}, R^{11d}, R^{12a}, R^{12b} y R^{12c} son todos H; R^{1a} es H; W es C-H; Y es C-H; Z es C-H; R^7 es H; R^8 es H; R^9 es H; R^{10} es H; X es O; y A es $-OR^{4a}$. En algunas de tales formas de realización, q es 1.

[0161] En algunas formas de realización del compuesto de la fórmula **I** o **I'**, G es CR^{11a}; J es CR^{11b}; L es CR^{11c}; K es CR^{11d}; R^{11a} es H o F; R^{11b}, R^{11c} y R^{11d} son H; R^{1a} es H; W es C-H; Z es C-H; R^2 es F; R^3 es metoxi; R^7 es H; R^8 es H; R^9 es H; R^{10} es H; X es O; q es 1; y dos de R^{12a}, R^{12b} y R^{12c} son H y el otro de R^{12a}, R^{12b} y R^{12c} es F. En algunas de tales formas de realización, R^{11a} es H, mientras que, en otras de tales formas de realización, R^{11a} es F.

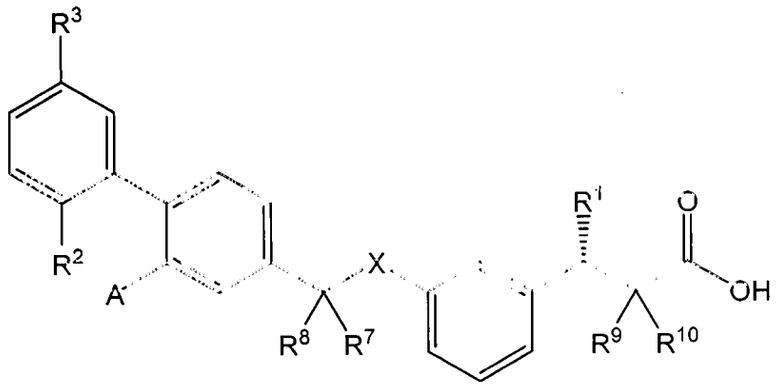
[0162] En algunas formas de realización, el compuesto de la fórmula **I** o **I'** es un compuesto de la fórmula **II** o una de sus sales, estereoisómeros farmacéuticamente aceptables, ésteres

de alquilo C_1-C_6 o una de sus mezclas. El compuesto de la fórmula **II** tiene la siguiente estructura, en donde cada una de las variables tienen cualquiera de los valores de cualquiera de las formas de realización descritas en la presente:



II.

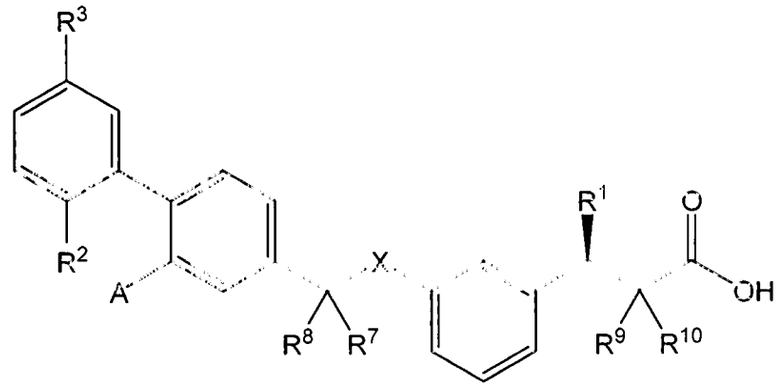
[0163] En algunas formas de realización, el compuesto de la fórmula **II** es un compuesto de la fórmula **II'** o una de sus sales, estereoisómeros farmacéuticamente aceptables, ésteres de alquilo C_1-C_6 o una de sus mezclas. El compuesto de la fórmula **II'** tiene la siguiente estructura, en donde cada una de las variables tienen cualquiera de los valores de cualquiera de las formas de realización descritas en la presente:



II'.

[0164] En algunas formas de realización, el compuesto de la fórmula **II** es un compuesto de la fórmula **II''** o una de sus sales, estereoisómeros farmacéuticamente aceptables, ésteres de alquilo C_1-C_6 o una de sus mezclas. El compuesto de la fórmula **II'** tiene la siguiente estructura, en donde cada una

de las variables tienen cualquiera de los valores de cualquiera de las formas de realización descritas en la presente:



II''.

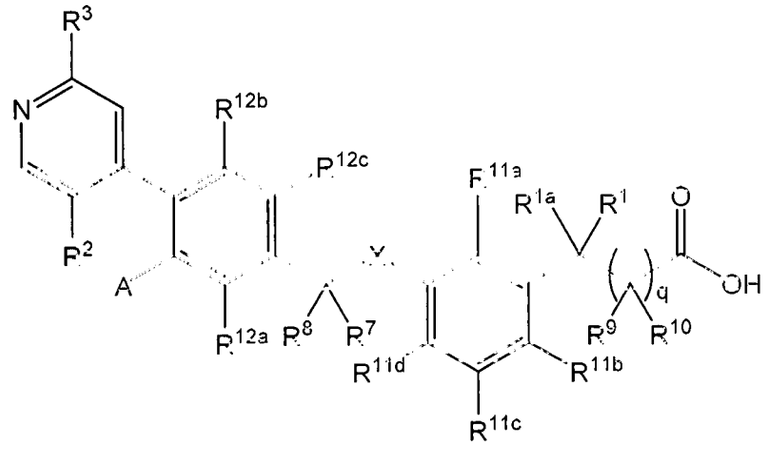
[0165] En algunas formas de realización del compuesto de la fórmula **I**, W y Z son CH e Y es N, de modo tal que el compuesto de la fórmula **I** tiene la fórmula **III** o es una de sus sales, estereoisómeros farmacéuticamente aceptables, ésteres de alquilo C_1-C_6 o una de sus mezclas. El compuesto de la fórmula **III** tiene la siguiente estructura, en donde cada una de las variables tienen cualquiera de los valores de cualquiera de las formas de realización descritas en la presente:

III.

[0166] En algunas formas de realización, el compuesto de la fórmula **III** es un compuesto de la fórmula **III'** o una de sus sales, estereoisómeros farmacéuticamente aceptables, ésteres de alquilo C_1-C_6 o una de sus mezclas. El compuesto de la fórmula **III'** tiene la siguiente estructura, en donde cada una

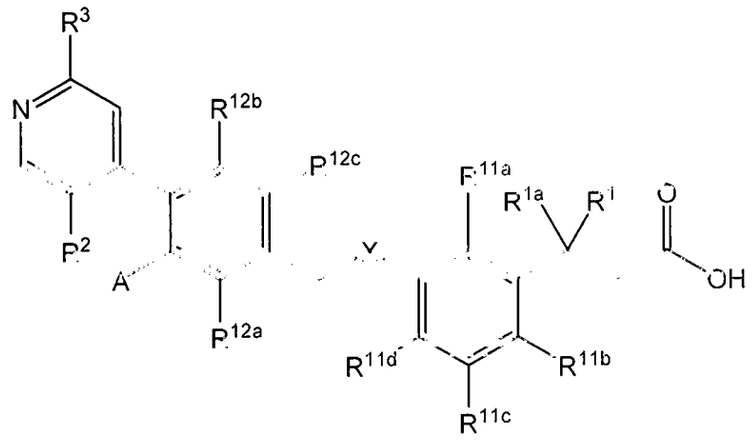
87

de las variables tienen cualquiera de los valores de cualquiera de las formas de realización descritas en la presente:



III'.

[0167] En algunas formas de realización, el compuesto de la fórmula **III** es un compuesto de la fórmula **III"** o una de sus sales, estereoisómeros farmacéuticamente aceptables, ésteres de alquilo C_1-C_6 o una mezcla de ellos. El compuesto de la fórmula **III"** tiene la siguiente estructura, en donde cada una de las variables tienen cualquiera de los valores de cualquiera de las formas de realización descritas en la presente:



III".

[0168] En algunas formas de realización del compuesto de la fórmula **III**, fórmula **III' o fórmula III"**, R^{11a} está seleccionado de H o F. En algunas de tales formas de

88

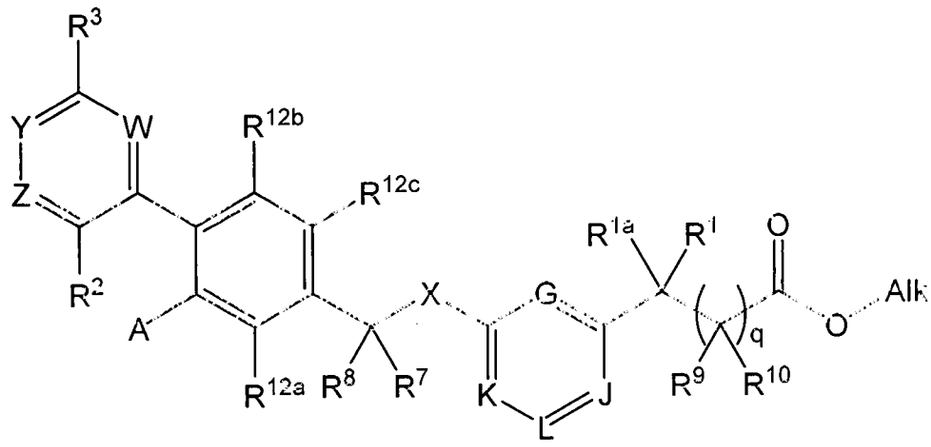
realización, R^{11a} es H, mientras que, en otras de tales formas de realización R^{11a} es F. En algunas formas de realización, R^{11b}, R^{11c} y R^{11d} son cada uno H. En aún otras formas de realización, R^{11a} es F, R^{11b} es H, R^{11c} es H y R^{11d} es H mientras que, en otras formas de realización R^{11a} es H, R^{11b} es H, R^{11c} es H y R^{11d} es H. En otras formas de realización más, R^2 es F. En otras formas de realización más, R^3 es metoxi ($-OCH_3$). En otras formas de realización más, uno de R^{12a}, R^{12b} y R^{12c} es F y los otros de R^{12a}, R^{12b} y R^{12c} son H. En algunas de tales formas de realización, R^{12c} es F, R^{12a} es H y R^{12b} es H. En otras formas de realización, cada uno de R^{12a}, R^{12b} y R^{12c} es H. En algunas formas de realización, X está seleccionado de O o S. En consecuencia, en algunas formas de realización, X es O mientras que, en otras formas de realización, X es S.

[0169] En algunas formas de realización, el compuesto de la fórmula **I** está seleccionada de

un grupo que incluye cada uno, todos o cualquiera de los compuestos en cualquiera de las tablas o es una sal o éster de alquilo C_1-C_6 farmacéuticamente aceptable. En algunas de tales formas de realización en donde el compuesto tiene un centro quiral, el compuesto existe como un enantiómero individual mientras que, en otras formas de realización, el compuesto es una mezcla de enantiómeros de los compuestos mostrados con anterioridad. En algunas de tales formas de realización, el compuesto de la fórmula I es uno de los compuestos en cualquiera de las tablas o es una sal o éster de alquilo C_1-C_6 farmacéuticamente aceptable. En otras formas de realización, el compuesto es un enantiómero o diastereómero de uno de los compuestos en cualquiera de las tablas o es una sal o éster de alquilo C_1-C_6 farmacéuticamente aceptable.

[0170] En algunas formas de realización, el compuesto de la fórmula **I** es un éster de alquilo C_1-C_6. Estos ésteres tienen típicamente la fórmula IE en donde cada una de las variables tiene cualquiera de los valores establecidos en la presente

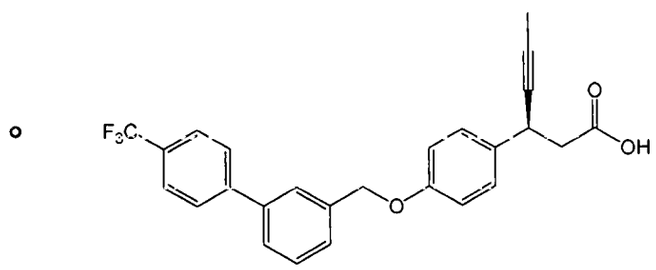
con respecto a cualquiera de las formas de realización y Alk es un grupo alquilo C_1-C_6. En algunas de tales formas de realización, Alk es un grupo metilo o etilo de modo que el compuesto es un éster metílico o etílico.



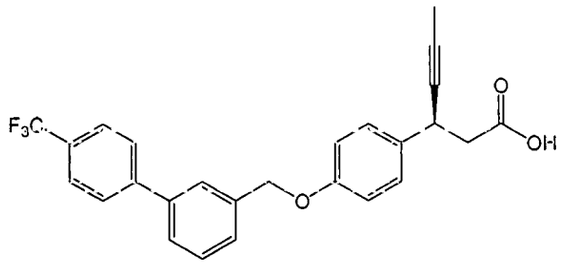
IE.

[0171] En algunas formas de realización, el compuesto está seleccionado de cualquiera de aquellos en cualquiera de las tablas. Por otra parte, en algunas formas de realización, el compuesto de la fórmula I tiene una variable correspondiente a cualquiera de los grupos en los compuestos de cualquiera de las tablas. Por ejemplo, si un compuesto en cualquiera de las tablas tiene un grupo correspondiente al grupo A, entonces, en algunas formas de realización del compuesto de la fórmula I, el grupo A corresponderá al establecido en los compuestos en cualquiera de las tablas.

[0172] En algunas formas de realización, el compuesto de cualquiera de las formas de realización descritas en la presente no desplaza a un compuesto de la siguiente fórmula que está unido con el receptor GPR40

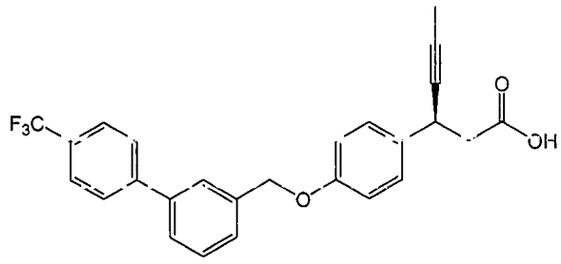


[0173] En algunas formas de realización, el compuesto de cualquiera de las formas de realización descritas en la presente se une con un sitio diferente en el receptor GPR40 que un compuesto de formula



.

[0174] En un aspecto, la invención provee un compuesto que se une con un sitio diferente en el receptor GPR40 que el siguiente compuesto



,

en donde el compuesto es un compuesto sintético que no se produce naturalmente en el organismo de un animal. En algunas de tales formas de realización, el compuesto comprende un grupo bifenilo. En otra de tales formas de realización, el compuesto comprende un grupo bifenilo y un grupo fenilo que no es parte del grupo bifenilo. En algunas de tales formas de realización, el compuesto también comprende un grupo ácido carboxílico o una sal de tal grupo. En otros de tales compuestos, el grupo fenilo que no es parte del grupo bifenilo está metasustituido.

[0175] En algunas formas de realización, el compuesto de cualquiera de las formas de realización es una sal. En otras formas de realización, el compuesto de cualquiera de las formas de realización es un éster de alquilo C_1-C_6. En algunas de tales formas de realización, el éster de alquilo C_1-C_6 es un éster de alquilo C_1-C_6 tales como un éster de metilo, etilo,

91

propilo, butilo, isopropilo, pentilo o hexilo. En otras formas de realización, el éster de alquilo C_1-C_6 es un éster de metilo, etilo, propilo o butilo. En algunas de tales formas de realización, el éster es un éster de metilo o etilo.

[0176] En algunas formas de realización, el compuesto comprende un enantiómero S estereoméricamente puro. En otras formas de realización, el compuesto comprende un enantiómero R estereoméricamente puro. En otras formas de realización más, el compuesto comprende una mezcla de enantiómeros S y R.

[0177] En otro aspecto, la invención provee composiciones farmacéuticas que comprenden un portador, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable y un compuesto de cualquiera de las formas de realización de la invención.

[0178] En otro aspecto, un compuesto de cualquiera de las formas de realización descritas en la presente se usa para preparar un medicamento.

[0179] En otro aspecto más, la invención provee una composición terapéutica que incluye un compuesto de cualquiera de las formas de realización y un segunda agente terapéutico como una preparación combinada para el uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento de una enfermedad o condición mediada por GPR40. En algunas de tales formas de realización, la enfermedad o condición es diabetes de tipo II. En algunas formas de realización, el segundo agente terapéutico está seleccionado de metformina, una tiazolidindiona o un inhibidor de DPP-IV. En algunas formas de realización, el compuesto de cualquiera de las formas de realización descritas en la presente y el segundo agente terapéutico se proveen como composición individual. En otras formas de realización, el compuesto de cualquiera de las formas de realización descritas en la presente y el segundo agente terapéutico se proveen por separado como partes de un kit.

[0180] En algunas formas de realización, la invención provee un compuesto de cualquiera de las formas de realización descritas en la presente para usar como un medicamento.

[0181] En algunas formas de realización, la invención provee un compuesto de cualquiera de las formas de realización descritas en la presente para usar en la modulación de GPR40.

[0182] En algunas formas de realización, la invención provee un compuesto de cualquiera de las formas de realización descritas en la presente para usar en el tratamiento de una enfermedad o condición patológica seleccionada de diabetes de tipo II, obesidad, hiperglucemia, intolerancia a la glucosa, insulinorresistencia, hiperinsulinemia, hipercolesterolemia, hipertensión, hiperlipoproteinemia, hiperlipidemia, hipertriglilceridemia, dislipidemia, síndrome metabólico, síndrome X, enfermedad cardiovascular, aterosclerosis, enfermedad renal, cetoacidosis, trastornos trombóticos, nefropatía, neuropatía diabética, retinopatía diabética, disfunción sexual, dermatopatía, dispepsia, hipoglucemia, cáncer o edema. En algunas de tales formas de realización, el compuesto se usa para tratar diabetes de tipo II.

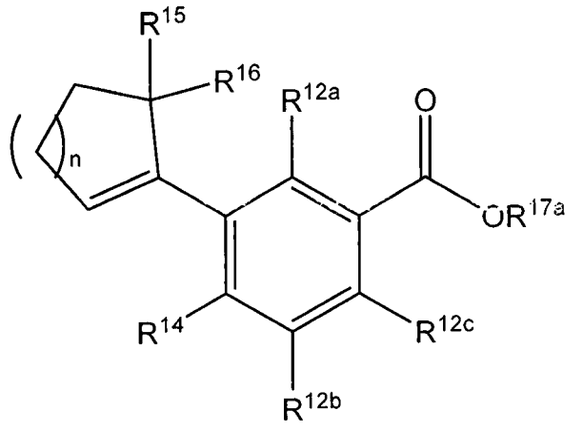
[0183] Se halló que los compuestos de la invención estimulan la secreción de GLP. Se halló que las células que entran en contacto con los compuestos de la invención aumentan la secreción de GLP-1. En consecuencia, en algunas formas de realización, la invención provee un método de estimulación de la secreción de GLP-1 por células. Estos métodos típicamente incluyen poner en contacto una célula capaz de producir GLP-1 con un compuesto de cualquiera de las formas de realización establecidas en la presente. También se halló que la administración de los compuestos de la invención a sujetos proporciona mayores niveles de GLP-1 en el plasma sanguíneo de tales sujetos. En consecuencia, en algunas formas de realización, un compuesto de cualquiera de las formas de realización descritas en la presente se puede usar para

estimular la secreción de GLP-1 y aumentar el nivel en plasma sanguíneo de GLP-1 en un sujeto. En algunas de tales formas de realización, los compuestos de la invención estimulan tanto la secreción de GLP-1 como activan el GPR40. En consecuencia, en algunas formas de realización, los compuestos de la invención estimulan la secreción de GLP-1 y despliegan un efecto de incretina al activar el GPR40.

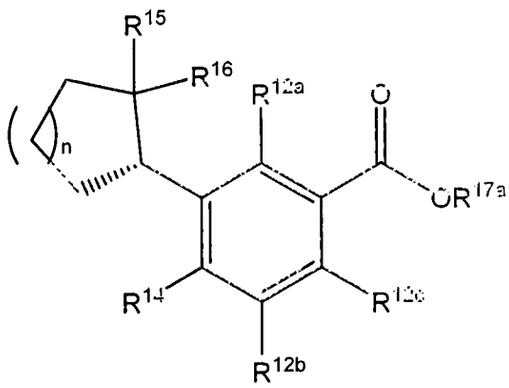
[0184] En algunas formas de realización, la invención también provee un método para aumentar los niveles de GLP-1 en el plasma sanguíneo de un sujeto. Estos métodos típicamente incluyen la administración de un compuesto de cualquiera de las formas de realización a un sujeto. En algunas de tales formas de realización, el sujeto es un paciente con diabetes. En otra de tales formas de realización, el sujeto es un paciente obeso. Los compuestos de la invención se pueden administrar en estado de ayunas o no ayunas. En consecuencia, en algunas formas de realización, un compuesto de cualquiera de las formas de realización se administra a un sujeto antes de su comida. En algunas de tales formas de realización, el compuesto se administra 2 horas, 1, hora, 30 minutos o 15 minutos antes de la comida. En otras formas de realización, un compuesto de cualquiera de las formas de realización establecidas en la presente se administra a un sujeto durante una comida. En otras formas de realización, un compuesto de cualquiera de las formas de realización descritas en la presente se administra a un sujeto en un lapso de 2 horas, en un lapso de 1 hora, en un lapso de 30 minutos o en un lapso de 15 minutos de una comida.

[0185] En otro aspecto, la invención provee un proceso para hidrogenar un compuesto de la fórmula **V**, donde el método comprende: (a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula **V** con H_2 en presencia de un metal de transición o un complejo de metal de transición para formar un compuesto de la fórmula **VIA**, un compuesto de la fórmula **VIB** o mezcla del compuesto de

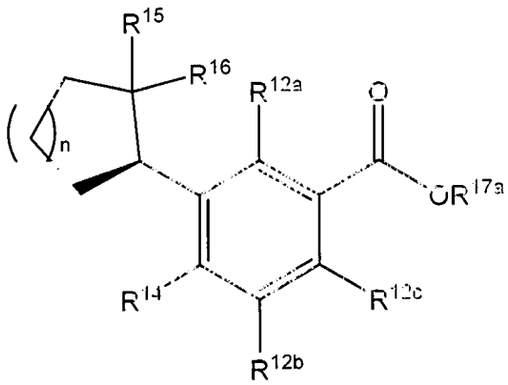
la fórmula **VIA** y el compuesto de la fórmula **VIB**. Los compuestos de la fórmula **V**, **VIA** y **VIB** tienen las siguientes estructuras:



V



VIA



VIB.

en donde,

R^{12a} está seleccionado de -H, halo, un grupo -alquilo (C_1-C_6) o un grupo -O-alquilo (C_1-C_6);

R^{12b} está seleccionado de -H, halo, un grupo -alquilo (C_1-C_6) o un grupo -O-alquilo (C_1-C_6);

R^{12c} está seleccionado de -H, halo, un grupo -alquilo (C_1-C_6) o un grupo -O-alquilo (C_1-C_6);

R^{14} es -H u -OH;

R^{15} está seleccionado de -H o un grupo -alquilo (C_1-C_6);

R^{16} está seleccionado de -H o un grupo -alquilo (C_1-C_6);

R^{17a} es un grupo -alquilo (C_1-C_6); y

el subíndice n es 1, 2 ó 3;

en donde al menos uno de R^{15} o R^{16} es un grupo -alquilo (C_1-C_6).

[0186] En otro aspecto, la invención provee un compuesto de la fórmula **V**, **VIA** y/o **VIB**. En tal aspecto, las variables tienen las definiciones provistas en la presente con respecto al proceso para hidrogenar un compuesto de la fórmula **V**. En diversas formas de realización de este aspecto, las variables tienen cualquiera de las definiciones provistas con respecto a cualquiera de las formas de realización del proceso para hidrogenar un compuesto de la fórmula **V**. Por ejemplo, en algunas formas de realización, R^{14} es OH. En otra de tales formas de realización, R^{15} y R^{16} son ambos grupos metilo.

[0187] En algunas formas de realización del proceso para hidrogenar el compuesto de la fórmula **V**, el metal de transición o complejo de metal de transición comprende paladio, platino, níquel o rodio. Por ejemplo, la reducción se puede llevar a cabo usando paladio sobre carbón, níquel Raney, PtO_2 o diversos compuestos de rodio. En algunas de tales formas de realización, el metal de transición o complejo de metal de transición es paladio y en algunas de tales formas de realización es paladio sobre carbón. Diversos catalizadores soportados conocidos por los expertos en la técnica se pueden usar junto con este proceso.

[0188] En algunas formas de realización del proceso para hidrogenar el compuesto de la fórmula **V**, el proceso es un proceso enantioselectivo. En tales formas de realización, el método incluye hacer reaccionar un compuesto de la fórmula **V**, con H_2 en presencia de un metal de transición o un complejo de metal de transición y un ligando de fosfina para formar un compuesto de la fórmula **VIA**, un compuesto de la fórmula **VIB** o una mezcla del compuesto de la fórmula **VIA** y el compuesto de la fórmula **VIB**. En tales formas de realización, el ligando de fosfina comprende al menos un centro quiral.

[0189] En algunas formas de realización del proceso para hidrogenar un compuesto de la fórmula **V**, R^{14} es -OH.

[0190] En algunas formas de realización del proceso para hidrogenar un compuesto de la fórmula **V**, R^{15} y R^{16} son ambos -CH_3.

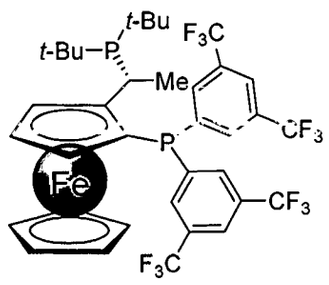
[0191] En algunas formas de realización del proceso para hidrogenar un compuesto de la fórmula **V**, el subíndice n es 1.

[0192] En algunas formas de realización del proceso para hidrogenar un compuesto de la fórmula **V**, R^{12b} y R^{12c} son ambos -H.

[0193] En algunas formas de realización del proceso para hidrogenar un compuesto de la fórmula **V**, R^{12a} es H o halo. De esta manera, en algunas formas de realización R^{12a} es H mientras que, en otras formas de realización, R^{12a} es F.

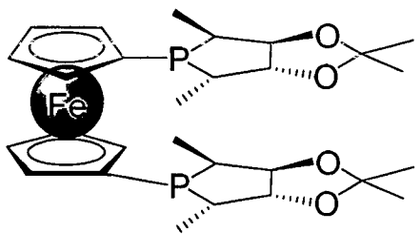
[0194] En algunas formas de realización del proceso para hidrogenar un compuesto de la fórmula **V**, el metal de transición o el complejo de metal de transición comprende rodio. Por ejemplo, en algunas de tales formas de realización, el complejo de metal de transición se genera de $Rh(COD)_2BF_4$, $Rh(COD)_2SbF_6$ o $Rh(NBD)_2BF_4$, en donde COD representa el ligando de 1,5-ciclooctadieno y NBD representa el ligando de norbornadieno.

[0195] En algunas formas de realización del proceso para hidrogenar un compuesto de la fórmula **V**, la fosfina es una difosfina. En algunas de tales formas de realización, la difosfina comprende un grupo ferroceno. En algunas de tales formas de realización, la difosfina está seleccionada de

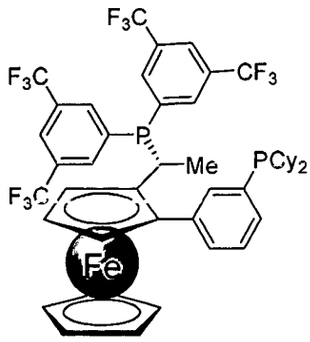


,

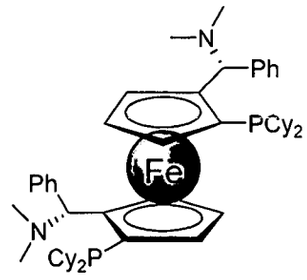
97



,

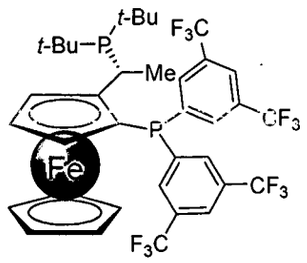


o



.

En algunas de tales formas de realización, la difosfina es



.

En otra de tales formas de realización, la difosfina es un enantiómero de uno de los compuestos mostrados con anterioridad.

[0196] En algunas formas de realización del proceso para hidrogenar un compuesto de la fórmula **V**, el compuesto de la fórmula **V** se hace reaccionar con H_2 a una presión de 15 a 1400 psi. En algunas de tales formas de realización, la presión varía de 50 a 400 psi.

[0197] En algunas formas de realización del proceso para hidrogenar un compuesto de la fórmula **V**, el compuesto de la

fórmula **V** se hace reaccionar con H_2 en una mezcla que comprende al menos un solvente seleccionado de un solvente etéreo, un solvente de éster, un solvente aromático, un solvente hidrocarbonado halogenado, un solvente de cetona o un solvente de alcohol C_1-C_4. En algunas de tales formas de realización, el al menos un solvente comprende un solvente etéreo seleccionado de tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, 1,2-dietoxietano, tetrahidropirano, éter dietílico, éter dipropílico o éter dibutílico. En otra de tales formas de realización, el al menos un solvente comprende tetrahidrofurano. En otra de tales formas de realización, el al menos un solvente comprende al menos uno de tetrahidrofurano, tolueno, acetona, metiletilcetona, etanol o metanol.

[0198] En algunas formas de realización, el complejo de metal de transición se mezcla con la fosfina en un solvente antes de añadir los compuestos de la fórmula **V**. En algunas de tales formas de realización, el solvente es un solvente etéreo tales como tetrahidrofurano y el complejo de metal de transición está seleccionado de $Rh(COD)_2BF_4$, $Rh(COD)_2$ SbF_6 o $Rh(NBD)_2$ BF_4. En algunas de tales formas de realización, la fosfina es una difosfina que comprende un grupo ferrocenilo tales como uno de los descritos en la presente.

[0199] En algunas formas de realización del proceso para hidrogenar un compuesto de la fórmula **V**, el compuesto de la fórmula **I** se hace reaccionar con H_2 a una temperatura que varía de 15 °C a 60 °C. En algunas de tales formas de realización, la temperatura varía de 20 °C a 45 °C.

[0200] En algunas formas de realización del proceso para hidrogenar un compuesto de la fórmula **V**, el exceso enantiomérico de uno de los productos es mayor al 50%, mayor al 60%, mayor al 75%, mayor al 85%, mayor al 90%, mayor al 95% o mayor al 98%.

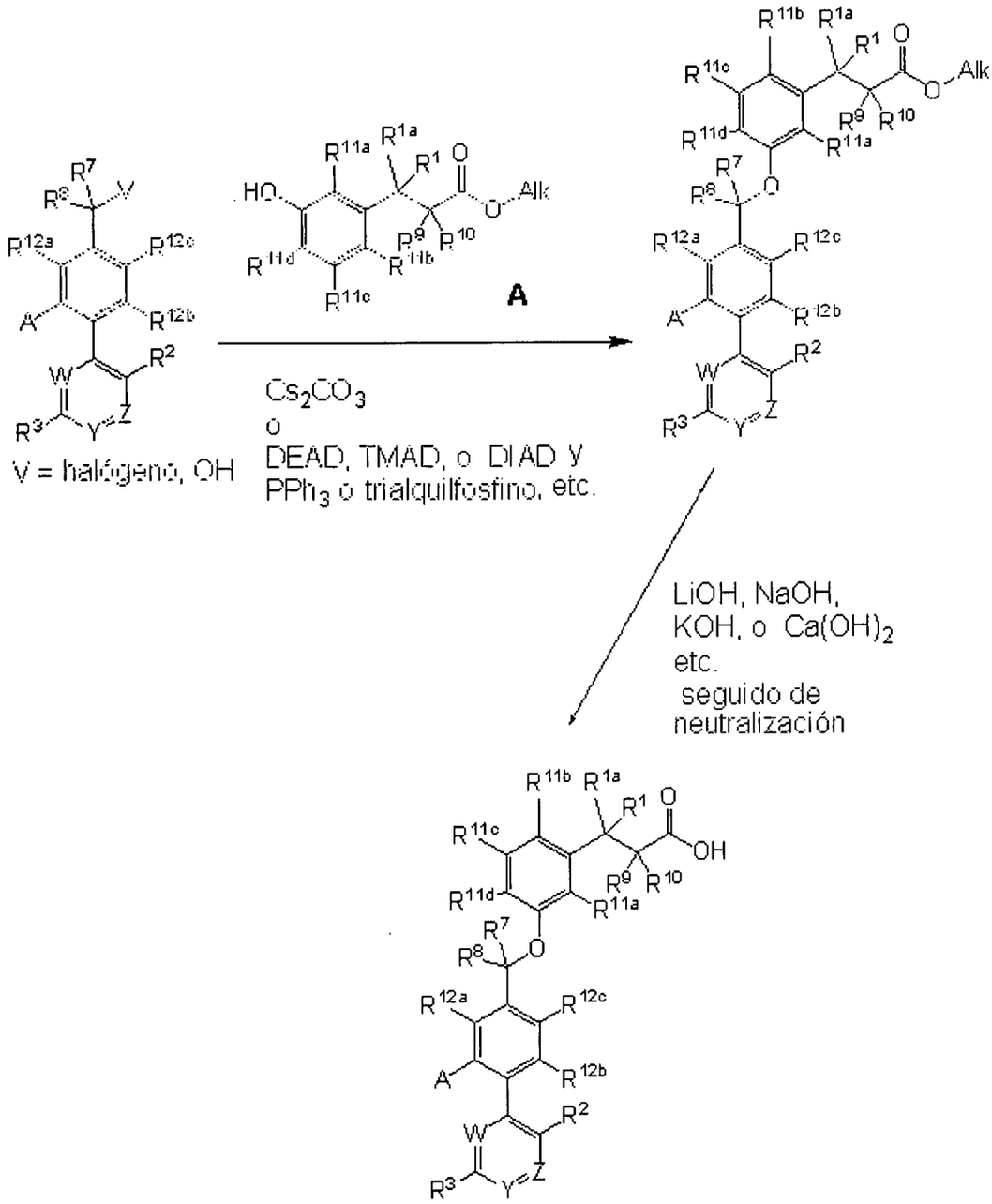
[0201] En algunas formas de realización del proceso para hidrogenar un compuesto de la fórmula **V**, la conversión del compuesto de la fórmula **V** en el compuesto de la fórmula **VIA**, el compuesto de la fórmula **VIB** o la mezcla del compuesto de la fórmula **VIA** y el compuesto de la fórmula **VIB** es mayor al 50%, mayor al 70%, mayor al 80% o mayor al 95%.

6.2.2 Preparación de los compuestos

[0202] Los compuestos de la invención se pueden preparar por diversas técnicas sintéticas o semisintéticas. El esquema 1 provee un esquema general de síntesis para ejemplos de compuestos de la invención utilizando un éster **A** en donde las variables en Esquema 1 tienen cualquiera de los valores descritos con anterioridad con respecto a cualquiera de las formas de realización, V es a OH o un halógeno tal como, pero sin limitaciones Cl, Br o I o éster sulfonato tal como, pero sin limitaciones OTs (tosilato) u OTf (triflato); y Alk es un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene 1-8 átomos de carbono. Se entenderá que el grupo fenólico OH de **A** puede ser reemplazado por SH y hacer reaccionar con un compuesto en donde V es un halógeno para producir el derivado análogo que contiene S (X = S) de los compuestos mostrados. La síntesis de diversos compuestos de grupo de cola clorometilo e hidroximetilbifenilo y compuestos de grupo de cabeza de ácido fenolcarboxílico se describe en la presente. Los materiales de inicio apropiados se pueden preparar por técnicas conocidas u obvias para los expertos en la técnica o los materiales de inicio pueden estar disponibles en el comercio. Un experto en la técnica comprenderá que las vías de síntesis se pueden modificar para usar diferentes materiales de inicio o reactivos alternativos y que se pueden hacer los ajustes adecuados de las condiciones (por ejemplo, temperaturas, solventes, etc.) para lograr las transformaciones deseadas. Un experto en la técnica reconocerá que los grupos protectores

pueden ser necesarios para la preparación de ciertos compuestos y entenderán las condiciones compatibles con un grupo protector seleccionado. Los ejemplos de dichos grupos protectores incluyen, por ejemplo, los establecidos en Protective Groups in Organic Sintesis, Greene, T. W.; Wuts, P. G. M., John Wiley & Sons, Nueva York, N. Y., (3.ª Edición, 1999). En consecuencia, los ejemplos de métodos y los ejemplos descritos en la presente son ilustrativos de la presente invención y no se deben interpretar como limitantes de su alcance.

Esquema 1



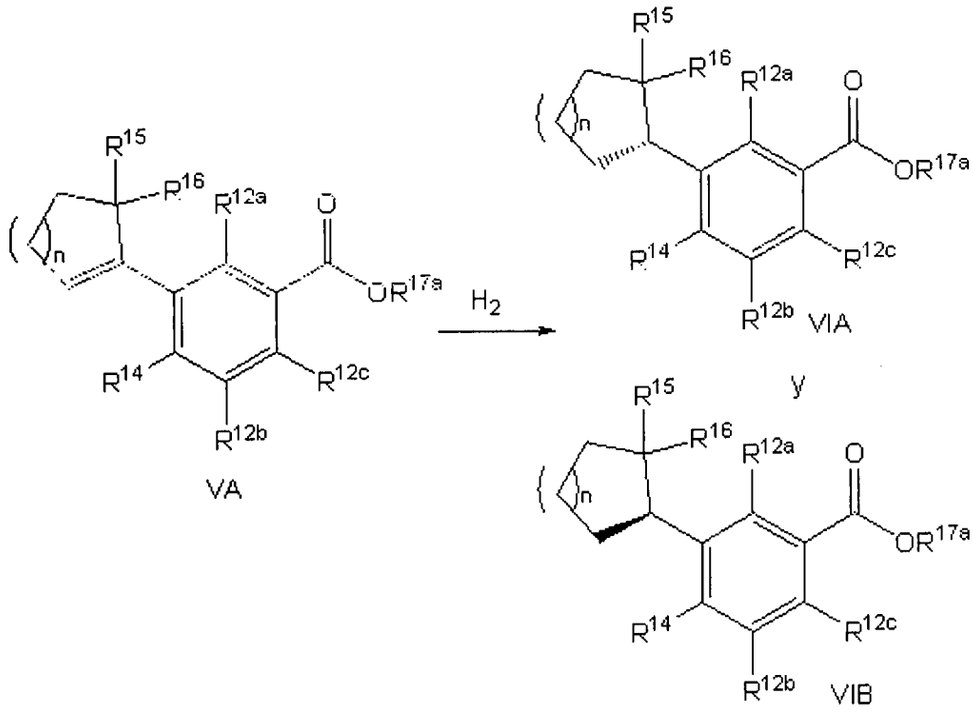
[0203] Ciertos compuestos de la invención que incluyen un compuesto con un grupo A que es un anillo cicloalquilo que posee un centro quiral pueden ser producidos usando un proceso de hidrogenación que ha sido descubierto. Por ejemplo, tal como se muestra en el Esquema 2, un compuesto cicloalquenilarilo tal como un compuesto de la fórmula **V** puede ser hidrogenado para proveer los dos cicloalquilenantiómeros **VIA** y **VIB**. Generalmente, el proceso incluye: (a) hacer

reaccionar un compuesto de la fórmula **V** con H_2 en presencia de un metal de transición o un complejo de metal de transición para formar una mezcla de un compuesto de la fórmula **VIA** y un compuesto de la fórmula **VIB**. Los compuestos de la fórmula **V**, **VIA** y **VIB** tienen las estructuras que se muestran más adelante con respecto al proceso enantioselectivo de hidrogenación.

[0204] En algunas formas de realización, en el proceso para hidrogenar el compuesto de la fórmula **V**, el metal de transición o complejo de metal de transición comprende paladio, platino, níquel o rodio. Por ejemplo, se puede lograr la reducción usando paladio sobre carbono, níquel de Raney, PtO_2 o diversos compuestos de rodio. También se pueden usar en conjunto diversos catalizadores sostenidos conocidos por los expertos en la técnica con este proceso.

[0205] Ciertos compuestos de la invención que incluyen un compuesto con un grupo A que es un anillo cicloalquilo que posee un centro quiral también se pueden producir usando un proceso enantioselectivo de hidrogenación que se ha descubierto. Por ejemplo, tal como se muestra en el Esquema 2, un compuesto cicloalquenilarilo tal como un compuesto de la fórmula **V** puede ser hidrogenado para proveer los dos cicloalquilenantiómeros **VIA** y **VIB**. Generalmente, el método incluye hacer reaccionar un compuesto de la fórmula **V** con H_2 en presencia de un metal de transición o un complejo de metal de transición y un ligando fosfino para formar un compuesto de la fórmula **VIA**, un compuesto de la fórmula **VIB** o una mezcla de un compuesto de la fórmula **VIA** y un compuesto de la fórmula **VIB**.

Esquema 2



En los compuestos de la fórmula **VA**, **VIA** y **VIB**, R^{12a} está seleccionado de -H, halo, un grupo -alquilo (C_1-C_6) o un grupo -O-alquilo (C_1-C_6); R^{12b} está seleccionado de -H, halo, un grupo -alquilo (C_1-C_6) o un grupo -O-alquilo (C_1-C_6); R^{12c} está seleccionado de -H, halo, un grupo -alquilo (C_1-C_6) o un grupo -O-alquilo (C_1-C_6); R^{14} es -H u -OH; R^{15} está seleccionado de -H o un grupo -alquilo (C_1-C_6); R^{16} está seleccionado de -H o un grupo -alquilo (C_1-C_6); R^{17a} es un grupo -alquilo (C_1-C_6); y el subíndice n es 1, 2 o 3. Generalmente, al menos uno de R^{15} o R^{16} es un grupo -alquilo (C_1-C_6). En algunas formas de realización, del proceso para hidrogenar un compuesto de la fórmula **V**, R^{15} y R^{16} son ambos $-CH_3$. En algunas formas de realización, del proceso para hidrogenar un compuesto de la fórmula **V**, el subíndice n es 1. En algunas formas de realización, del proceso para hidrogenar un compuesto de la fórmula **V**, R^{12b} y R^{12c} son ambos -H. En algunas formas de realización, del proceso para hidrogenar un compuesto de la fórmula **V**, R^{12a} es H

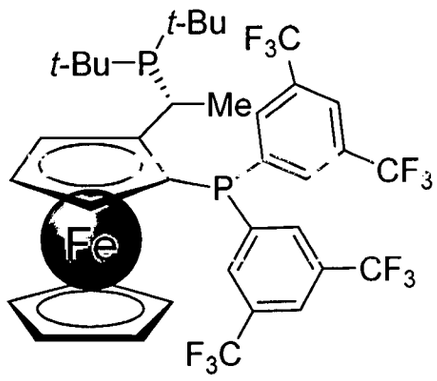
o halo. En consecuencia, en algunas formas de realización R^{12a} es H en donde al igual que en otras formas de realización, R^{12a} es F.

[0206] Se pueden usar diversos solventes y sus mezclas en el proceso enantioselectivo de hidrogenación. Los solventes típicos para la reacción incluyen solventes etéreos, solventes éster, solventes aromáticos, solventes hidrocarbonatos halogenados, solventes cetona y solventes alcohol C_1-C_4. Los ejemplos de solventes etéreos incluyen, sin limitaciones éteres cíclicos y no cíclicos incluso, sin limitaciones, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, 1,2-dietoxietano, tetrahidropirano, éter dietílico, éter dipropílico y éter dibutílico. Tetrahidrofurano es un ejemplo de un solvente que se ha hallado funciona particularmente bien, pero se pueden emplear otros solventes tales como tolueno, acetona, metiletilcetona, diclorometano, etanol y metanol en la reducción.

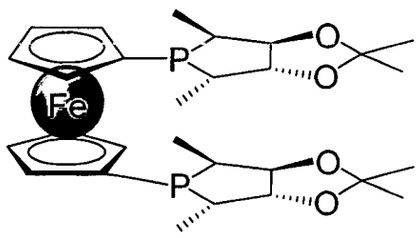
[0207] El proceso enantioselectivo de hidrogenación puede ser conducido a diversas temperaturas. Por ejemplo, en algunas formas de realización del proceso para hidrogenar un compuesto de la fórmula **V**, el compuesto de la fórmula **V** se hace reaccionar con H_2 a una temperatura que varía desde 15 °C hasta 60°C. En algunas de tales formas de realización, la temperatura varía desde 20 °C hasta 45 °C.

[0208] El proceso enantioselectivo de hidrogenación también puede ser conducido a diversas presiones de H_2. Por ejemplo, en algunas formas de realización del proceso para hidrogenar un compuesto de la fórmula **V**, el compuesto de la fórmula **V** se hace reaccionar con H_2 a una presión de 15 a 1400 psi. En algunas de tales formas de realización, la presión es desde 50 hasta 400 psi en donde al igual que en otras formas de realización, la presión varía desde 80 hasta 400 psi, desde 100 hasta 400 psi o desde 100 hasta 200 psi.

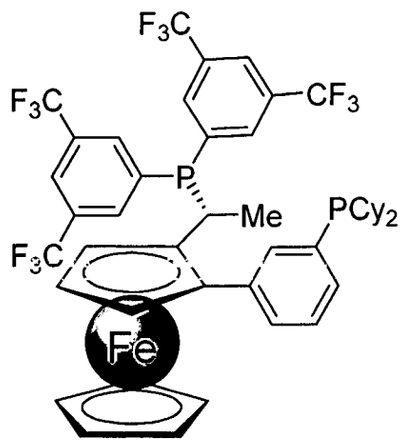
[0209] En algunas formas de realización del proceso para hidrogenar un compuesto de la fórmula **V**, el fosfino es un difosfino. En algunas de tales formas de realización, el difosfino comprende un grupo ferroceno. Los ejemplos de difosfinos que comprenden un grupo ferroceno incluyen, sin limitaciones,



,

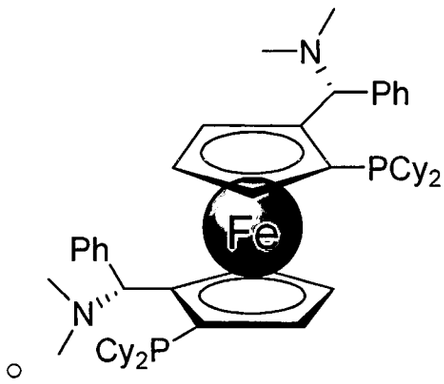


,



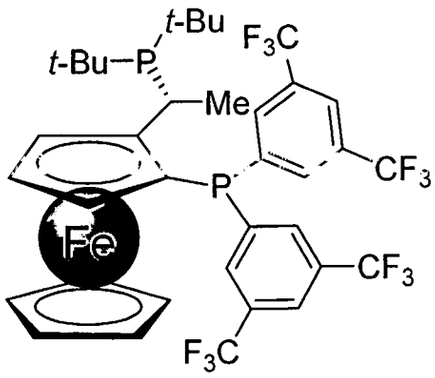
,

106



o .

Se halló que los siguientes difosfinos son particularmente efectivos. En consecuencia, en algunas formas de realización, el difosfino es



.

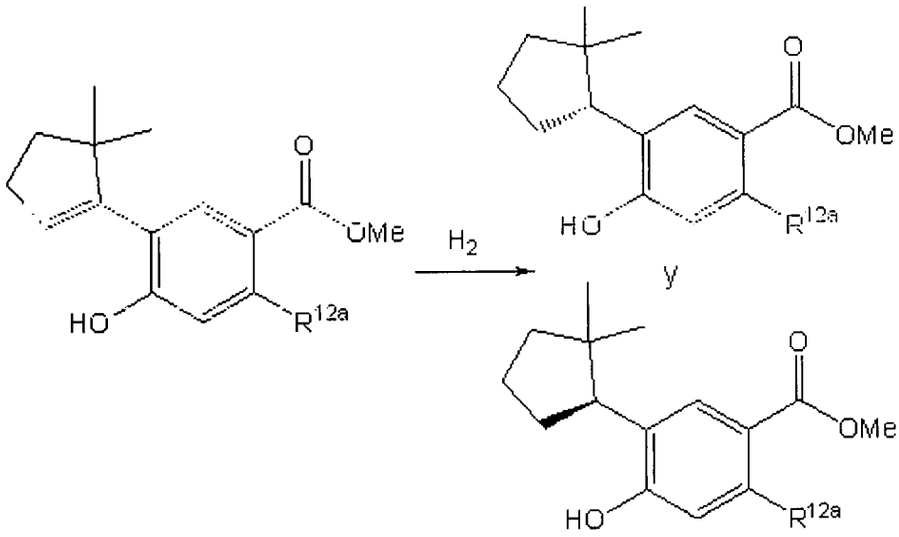
Los enantiómeros de los difosfinos mostrados con anterioridad se pueden usar para generar otro enantiómero como producto mayoritario. En consecuencia, en algunas formas de realización, el difosfino en un enantiómero de uno de los mostrados con anterioridad.

[0210] Se pueden usar diversos metales de transición y complejos de metales de transición para hidrogenar compuestos de la fórmula **V**. Sin embargo, se halló que el rodio produce resultados particularmente buenos. En consecuencia en algunas formas de realización para hidrogenar un compuesto de la fórmula **V**, el metal de transición o el complejo de metal de transición comprende rodio. Por ejemplo, en algunas de dichas formas de realización, el metal de transición o complejo de metal de transición es generado de $Rh(COD)_2BF_4$, $Rh(COD)_2SbF_6$ o $Rh(NBD)_2BF_4$.

[0211] Generalmente, el complejo de metal de transición se mezcla con el fosfino en un solvente antes de añadir los compuestos de la fórmula **V**. En algunas de tales formas de realización, el solvente es un solvente etéreo tal como tetrahidrofurano y el complejo de metal de transición está seleccionado de $Rh(COD)_2BF_4$, $Rh(COD)_2SbF_6$ o $Rh(NBD)_2BF_4$. En algunas de tales formas de realización, el fosfino es un difosfino que comprende un grupo ferrocenilo tal como uno de los descritos en la presente.

[0212] Se halló que el proceso enantioselectivo de hidrogenación provee compuestos de la fórmula **VIA** y **VIB** con buen rendimiento con excelente exceso enantiomérico. El esquema 3 muestra un método general para hidrogenar dos compuestos de la fórmula **V**.

Esquema 3



[0213] En referencia al Esquema 3, cuando R^{12a} es H, el cicloalqueno se hidrogena para proveer los compuestos ciclopentilo con buen rendimiento y con excelente exceso enantiomérico. Por ejemplo, se logró un rendimiento de 99% y un exceso de 99% después de 2 horas a temperatura ambiente con 200 psi H_2 cuando se añadió el compuesto mostrado en el Esquema 3 (R^{12a} = H) y trietilamina a la mezcla preparada al mezclar $Rh(COD)_2BF_4$ y (R)-1-[(S)-2-(R)-

108

(ditertbutilfosfino)ferrocenil]etil-bis-(3,5-bistrifluorometilfenil)fosfino en tetrahidrofurano. También se observaron buenos rendimientos y exceso enantiomérico para compuestos en donde R^{12a} es F. Por ejemplo, se logró un rendimiento de 83% y un exceso enantiomérico de 99,3% después de 2 horas a temperatura ambiente con 200 psi H_2 cuando se añadió el compuesto mostrado en el Esquema 3 (R^{12a} = F) y trietilamina a la mezcla preparada al mezclar $Rh(COD)_2BF_4$ y (R)-1-[(S)-2-(R)-(ditertbutilfosfino)ferrocenil]etil-bis-(3,5-bistrifluorometilfenil)fosfino en tetrahidrofurano. Se descubrió que la presencia de una base trialquilamina tal como trietilamina mejoraba ligeramente el exceso enantiomérico en estas reacciones. Si bien no se requería trialquilamina para que procediera la reacción con buena enantioselectividad, se halló que mejoraba ee en los casos en donde el material de inicio podía contener pequeñas cantidades de impurezas.

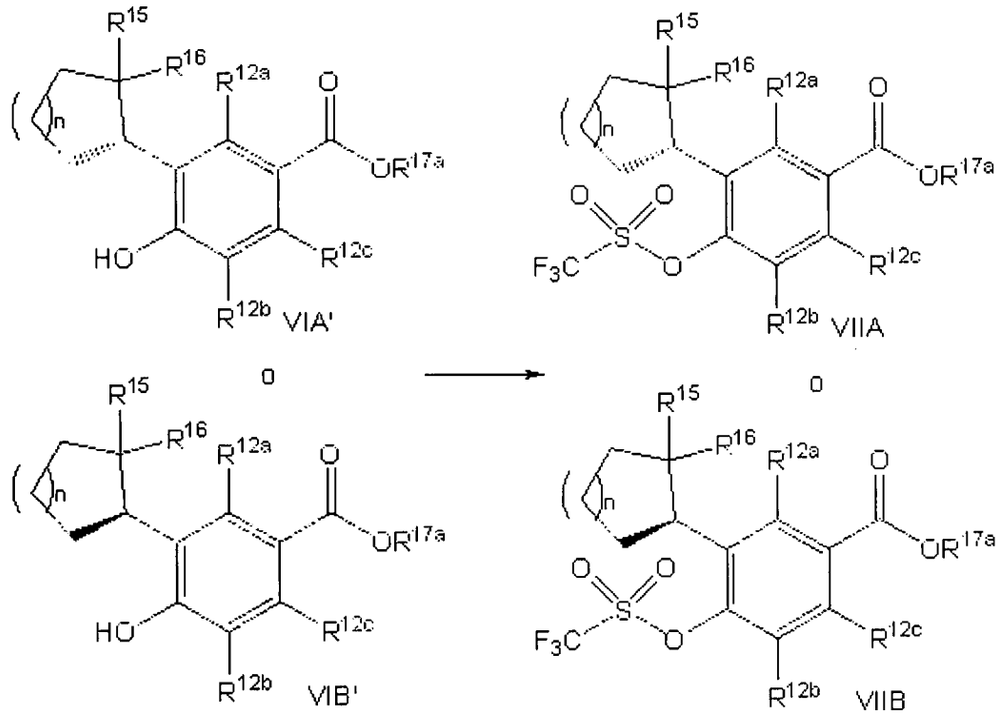
[0214] En algunas formas de realización, del proceso para hidrogenar un compuesto de la fórmula **V**, el exceso enantiomérico de uno de los productos es mayor que 50%, mayor que 60%, mayor que 75%, mayor que 85%, mayor que 90%, mayor que 95% o mayor que 98%.

[0215] En algunas formas de realización, del proceso para hidrogenar un compuesto de la fórmula **V**, la conversión del compuesto de la fórmula **V** al compuesto de la fórmula **VIA**, el compuesto de la fórmula **VIB** o la mezcla del compuesto de la fórmula **VIA** y el compuesto de la fórmula **VIB** es mayor que 50%, mayor que 70%, mayor que 80% o mayor que 95%.

[0216] Los compuestos de la fórmula **VIA** y **VIB** se pueden usar para sintetizar los grupos de cola bifenilo usados para preparar los compuestos de ejemplo de la presente invención. En consecuencia, en algunas formas de realización, en donde R^{14} es -OH (compuestos de la fórmula **VIA'** y **VIB'**) los compuestos de la fórmula **VIA'** y/o **VIB'** son convertidos en los compuestos de **VIIA** y/o **VIIB** tal como se muestra en el Esquema 4 al

hacerlos reaccionar con N-fenil-bis(trifluorometansulfonimida) o con anhídrido trifluorometanosulfónico. Generalmente, esta reacción se logra en un solvente adecuado tal como diclorometano con trietilamina y dimetilaminopiridina. En consecuencia, en algunas formas de realización, el proceso también incluye hacer reaccionar un compuesto de la fórmula **VIA'** y/o **VIB'** con N-fenil-bis(trifluorometansulfonimida) o con anhídrido trifluorometanosulfónico para formar un compuesto de la fórmula **VIIA** o **VIIB** en donde las variables tienen cualquiera de los valores establecidos en la presente.

Esquema 4

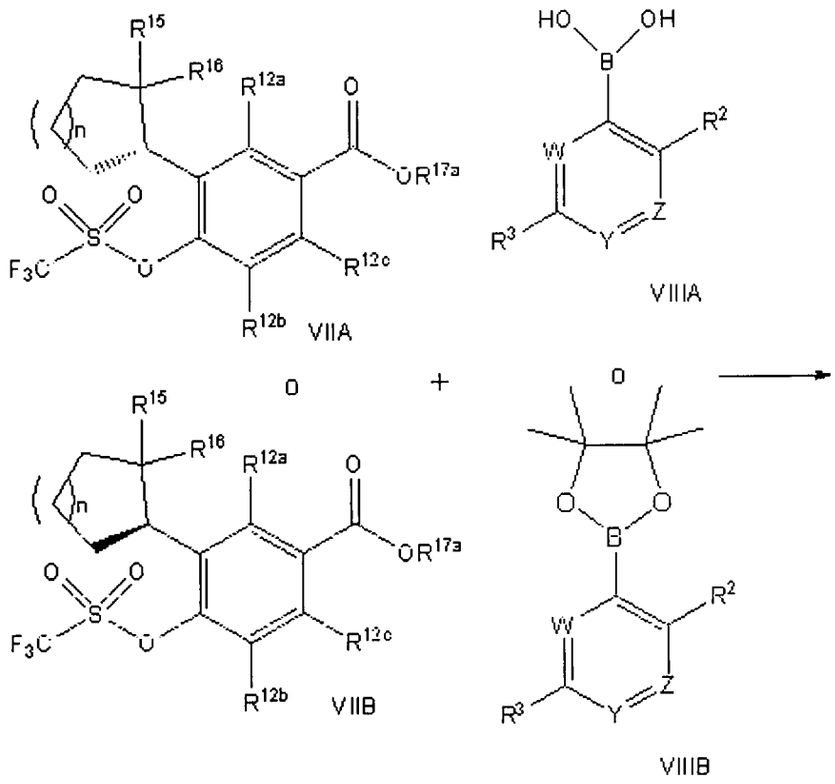


[0217] Los compuestos de la fórmula **VIIA** y **VIIB** son intermediarios muy útiles y se pueden usar para sintetizar numerosos compuestos bifenilo o fenilpiridilo que se pueden usar para construir los compuestos de la invención. Por ejemplo, tal como se muestra en el Esquema 5, los compuestos **VIIA** y **VIIB** se pueden hacer reaccionar con ácidos borónicos o boronatos (**VIIIA** o **VIIIB**) para proveer compuestos bifenilos

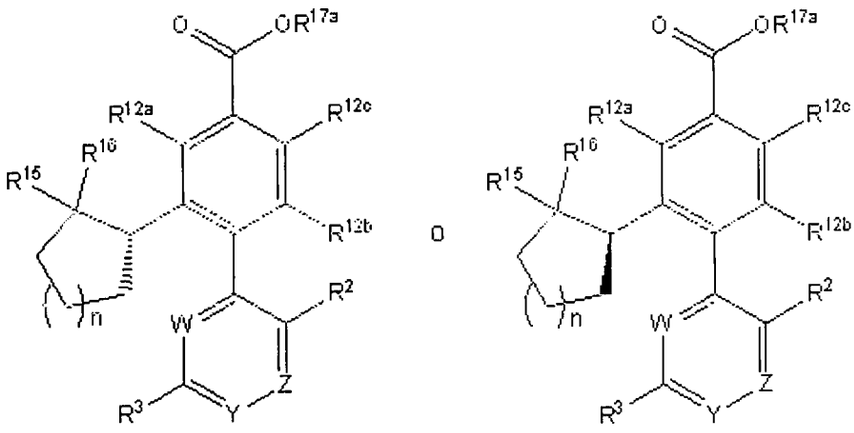
110

IXA o **IXB** usando las condiciones establecidas en la presente. En consecuencia, en algunas formas de realización, el proceso también incluye hacer reaccionar un compuesto de la fórmula **VIIA** y/o **VIIB** con un compuesto de la fórmula **VIIIA** o **VIIIB** para formar un compuesto de la fórmula **IXA** o **IXB** en donde las variables tienen cualquiera de los valores establecidos en la presente.

Esquema 5



111

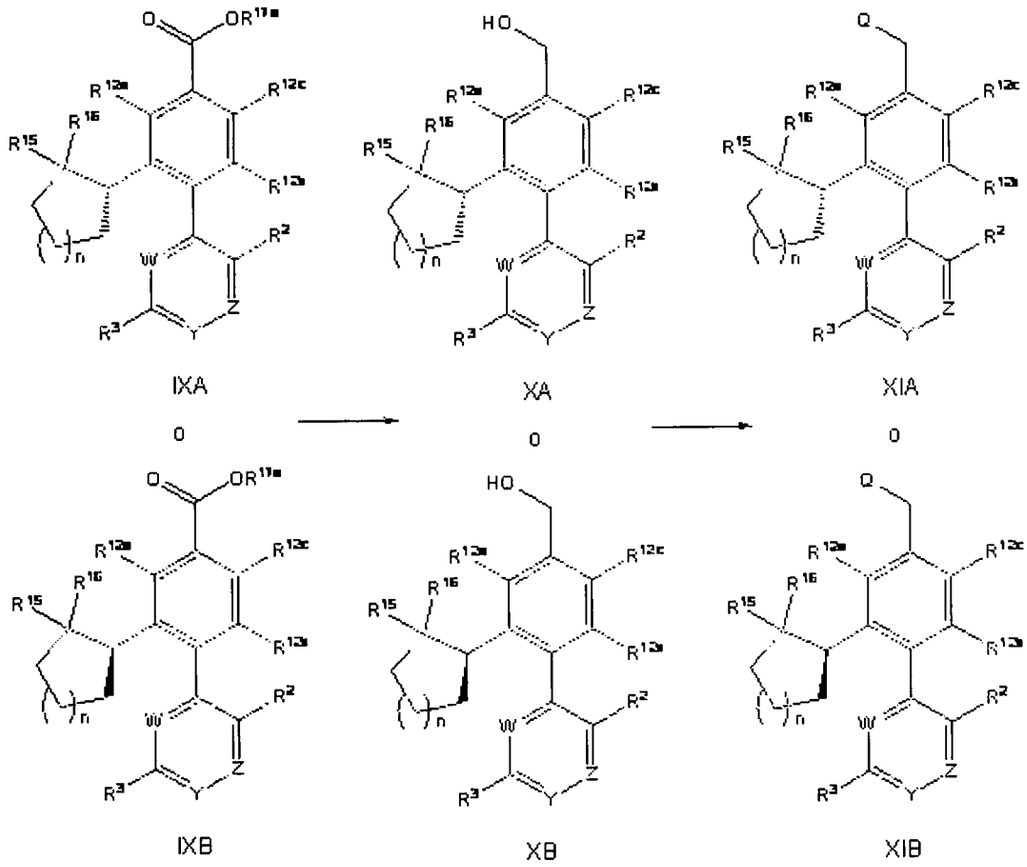


IXA IXB

[0218] Los ésteres de la fórmula **IXA** y **IXB** también son intermediarios útiles y se pueden usar para sintetizar compuestos de la invención después de la reducción a los compuestos hidroximetilos **XA** o **XB** o la posterior conversión a los compuestos clorometilo o bromometilo **XIA** o **XIB** en donde Q = Cl o Br. Por ejemplo, tal como se muestra en el Esquema 6, los compuestos **IXA** y **IXB** se pueden reducir con agentes reductores tales como hidruro de aluminio y litio usando las condiciones establecidas en la presente para proveer compuestos hidroximetilo **XA** o **XB** que luego pueden ser convertidos en compuestos halometilo con reactivos tales como cloruro de tionilo para proveer compuestos tales como **XIA** o **XIB** en donde las variables tienen cualquiera de los valores establecidos en la presente. En consecuencia, en algunas formas de realización, el método también comprende reducir un compuesto de la fórmula **IXA** o **IXB** con un agente reductor tal como LAH para formar un compuesto de la fórmula **XA** o **XB**. En algunas de tales formas de realización, el método también comprende convertir el grupo funcional hidroxilo de un compuesto de la fórmula **XA** o **XB** en un cloruro o bromuro para formar un compuesto de la fórmula **XIA** o **XIB**.

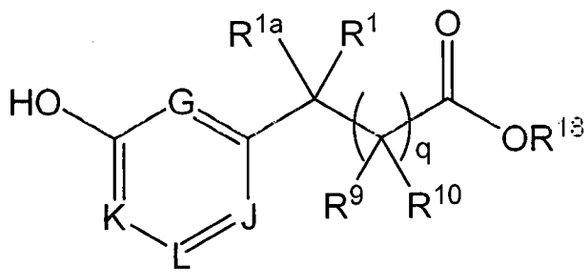
112

Esquema 6

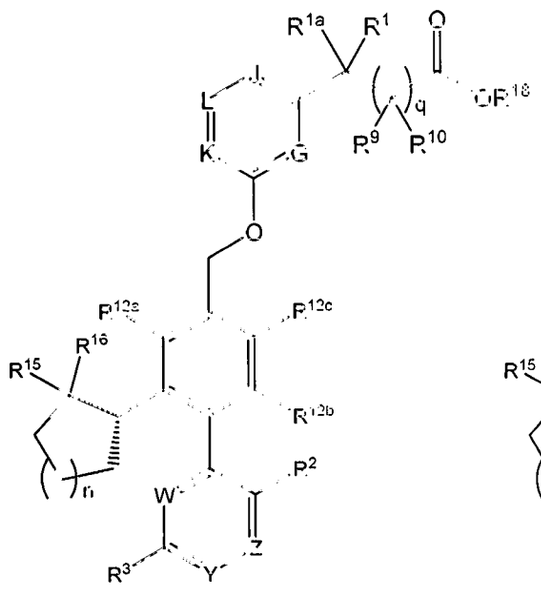


[0219] Los compuestos hidroximetilo **XA** o **XB** y compuestos clorometilo o bromometilo **XIA** o **XIB** se pueden hacer reaccionar con compuestos éster de la fórmula **XII** para formar compuestos de la fórmula **XIIIA** o **XIIIB** usando las condiciones de reacción establecidas en la presente en donde R^{18} es un grupo alquilo (C_1-C_6) y las demás variables tienen cualquiera de los valores establecidos en la presente. En consecuencia, en algunas formas de realización, el método también incluye hacer reaccionar un compuesto de la fórmula **XA** o **XB** o un compuesto de la fórmula **XIA** o **XIB** con un compuesto de la fórmula **XII** para formar un compuesto de la fórmula **XIIIA** o **XIIIB**. Loe ésteres **XIIIA** y **XIIIB**, que son compuestos de la fórmula **I**, luego pueden ser saponificados usando las condiciones descritas en la presente para formar compuestos de la fórmula **XIVA** y **XIVB** en donde las variables tienen cualquiera de los

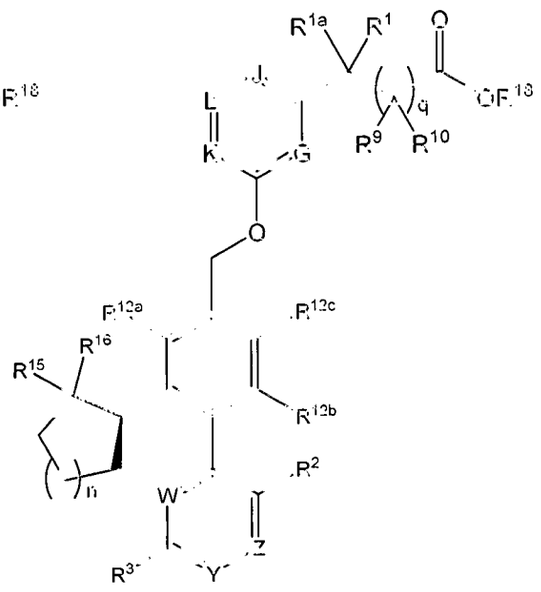
valores establecidos en la presente. En consecuencia, algunas formas de realización incluyen saponificar un compuesto de la fórmula **XIIIA** o **XIIIB** para formar un compuesto de la fórmula **XIVA** o **XIVB** en donde R^{18} es un grupo alquilo (C_1-C_6) y las demás variables tienen cualquiera de los valores establecidos en la presente.



XII

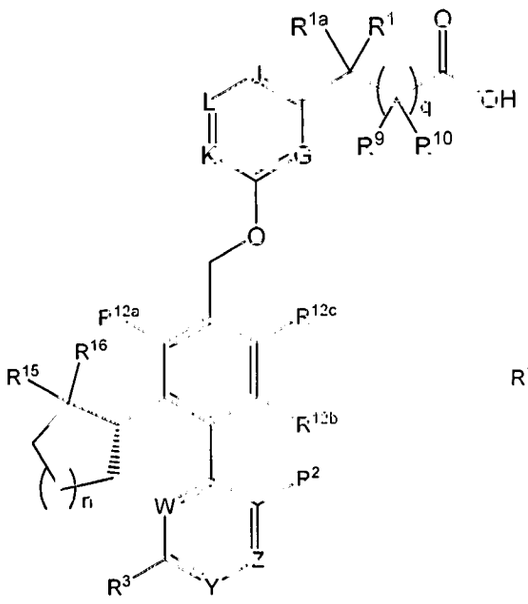


XIIIA

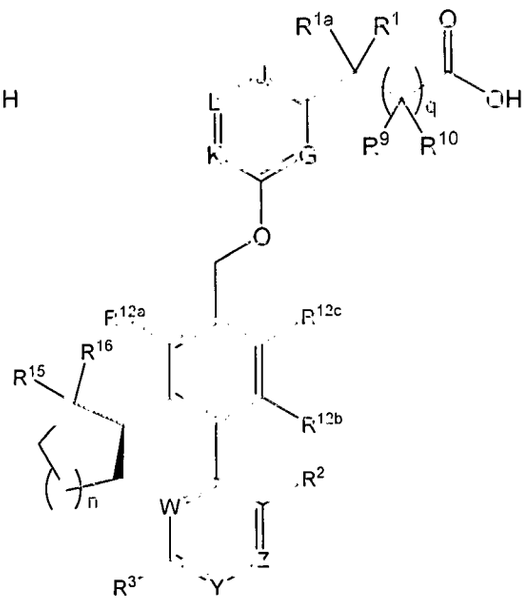


XIIIB

114



XIVA



XIVB

6.2.3 Composiciones

[0220] En otro aspecto, la invención proporciona composiciones farmacéuticas adecuadas para el uso farmacéutico que comprende uno o más compuestos de la invención y un portador, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable.

[0221] El término "composición" como se usa en la presente abarca un producto que comprende los ingredientes especificados (y en las cantidades especificadas, si se indica), así como cualquier producto que resulta, directa o indirectamente, de la combinación de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas. Por "farmacéuticamente aceptable" se entiende que el portador, excipiente o diluyente es compatible los otros ingredientes de la formulación y no es perjudicial para su receptor.

[0222] La formulación de la composición puede mejorar una o más propiedades farmacocinéticas (por ejemplo, biodisponibilidad oral, permeabilidad de membrana) de un compuesto de la invención (en la presente denominado como el ingrediente activo).

[0223] Las composiciones farmacéuticas para la administración de los compuestos de esta invención se pueden presentar en forma conveniente en una forma de dosis unitaria y se puede preparar por cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica. Todos los métodos incluyen la etapa de poner en contacto el ingrediente activo en asociación con el portador que constituye uno o más ingredientes accesorios. En general, las composiciones farmacéuticas se preparan al poner en contacto en forma uniforme e íntima el ingrediente activo en asociación con un portador líquido o un portador sólido finamente dividido o ambos, y luego, si es necesario, moldeado del producto en la formulación deseada. En la composición farmacéutica, el compuesto activo se incluye en una cantidad suficiente para producir el efecto deseado sobre el proceso o condición de las enfermedades.

[0224] Las composiciones farmacéuticas que contienen el ingrediente activo pueden estar en forma adecuada para uso oral, por ejemplo, como comprimidos, pastillas, comprimidos masticables, suspensiones acuosas u oleosas, polvos o gránulos dispersables, emulsiones, cápsulas duras o blandas o jarabes o elixires. Las composiciones destinadas a uso oral se pueden preparar de acuerdo con cualquier método conocido en la técnica para la fabricación de las composiciones farmacéuticas. Dichas composiciones pueden contener uno o más agentes seleccionados de agentes edulcorantes, agentes saborizantes, agentes colorantes y agentes conservantes a fin de proporcionar preparaciones farmacéuticamente elegantes y apetecibles. Los comprimidos contienen el ingrediente activo en mezcla con otros excipientes no tóxicos farmacéuticamente aceptables que son adecuados para la fabricación de comprimidos. Estos excipientes pueden ser, por ejemplo, diluyentes inertes, tales como carbonato de calcio, carbonato de sodio, lactosa, fosfato de calcio o fosfato de sodio; agentes de granulación y desintegrantes, por ejemplo, almidón

de maíz, o ácido algínico; agentes aglutinantes, por ejemplo almidón, gelatina o acacia, y agentes lubricantes, por ejemplo estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Los comprimidos pueden ser no recubiertos o puede ser recubiertos por técnicas conocidas para retrasar la desintegración y absorción en el aparato gastrointestinal y de este modo proporcionar una acción sostenida durante un período más largo. Por ejemplo, se puede emplear un material de retraso del tiempo tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo. Estos también pueden ser recubiertos por las técnicas descriptas en las patentes U. S. Nros. 4.256.108, 4.160.452, y 4.265.874 para formar comprimidos terapéuticos osmóticos para controlar la liberación.

[0225] Las formulaciones para uso oral también se pueden presentar como cápsulas de gelatina duras en las que el ingrediente activo se mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato de calcio, fosfato de calcio, o caolín, o como cápsulas de gelatina blandas en las que el ingrediente activo se mezcla con agua o un medio oleoso, por ejemplo, aceite de maní, parafina líquida o aceite de oliva.

[0226] Las suspensiones acuosas contienen los materiales activos en mezcla con excipientes adecuados para la fabricación de suspensiones acuosas. Dichos excipientes son agentes de suspensión, por ejemplo carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato de sodio, polivinilpirrolidona, goma de tragacanto y goma de acacia; agentes dispersantes o humectantes pueden ser un fosfátido natural, por ejemplo lecitina, o productos de condensación de un óxido de alquileno con ácidos grasos, por ejemplo estearato de polioxietileno, o productos de condensación de óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga, por ejemplo heptadecaetilenoxicetanol, o productos de condensación de un óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y un hexitol tal como

monooleato de polioxietilensorbitol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo monooleato de polietilensorbitano. Las suspensiones acuosas también pueden contener uno o más conservantes, por ejemplo p-hidroxibenzoato de etilo, o n-propilo, uno o más agentes colorantes, uno o más agentes saborizantes, y uno o más agentes edulcorantes, tales como sacarosa o sacarina.

[0227] Las suspensiones oleosas se pueden formular por la suspensión del ingrediente activo en un aceite vegetal, por ejemplo aceite de maní, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de coco, o en un aceite mineral tal como parafina líquida. Las suspensiones oleosas pueden contener un agente espesante, por ejemplo cera de abeja, parafina dura, o alcohol cetílico. Los agentes edulcorantes tales como los que se expusieron anteriormente, y agentes saborizantes se pueden añadir para proporcionar una preparación oral apetecible. Estas composiciones se pueden conservar por la adición de un antioxidante tal como ácido ascórbico.

[0228] Los polvos y gránulos dispersables adecuados para la preparación de una suspensión acuosa por la adición de agua proporciona el ingrediente activo en mezcla con un agente dispersante o humectante, agente de suspensión y uno o más conservantes. Los agentes dispersantes o humectantes adecuados y los agentes de suspensión se ejemplifican con los ya mencionados anteriormente. También pueden estar presentes excipientes adicionales, por ejemplo, agentes edulcorantes, saborizantes y colorantes.

[0229] Las composiciones farmacéuticas de la invención también pueden estar en forma de emulsiones aceite en agua. La fase oleosa pueda ser un aceite vegetal, por ejemplo aceite de oliva o aceite de maní, o un aceite mineral, por ejemplo parafina líquida o mezclas de estos. Los agentes emulsionantes adecuados pueden ser gomas naturales, por ejemplo goma de

acacia o goma de tragacanto, fosfátidos naturales, por ejemplo soja, lecitina y ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo monooleato de sorbitano, y productos de condensación de dichos ésteres parciales con óxido de etileno, por ejemplo monooleato de polioxietilensorbitano. Las emulsiones también pueden contener agentes edulcorantes y saborizantes.

[0230] También se pueden formular jarabes y elixires con agentes edulcorantes, por ejemplo glicerol, propilenglicol, sorbitol o sacarosa. Dichas formulaciones también pueden contener un emoliente, conservante y agentes saborizantes y colorantes.

[0231] Las composiciones farmacéuticas pueden estar en forma de una suspensión acuosa u oleaginosa inyectable estéril. Esta suspensión se puede formular de acuerdo con la técnica conocida usando los agentes dispersantes o humectantes adecuados que se han mencionado antes. La preparación inyectable estéril también pueden ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o solvente para uso parenteral no tóxico, por ejemplo como una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y solventes aceptables que se pueden emplear, están agua, solución de Ringer y solución de cloruro de sodio isotónica. Además, los aceites fijos estériles se emplean convencionalmente como solvente o medio de suspensión. Para este fin, se puede emplear cualquier aceite fijo blando que incluye mono o diglicéridos sintéticos. Además, los ácidos grasos tales como ácido oleico se utilizan en la preparación de inyectables.

[0232] Las composiciones farmacéuticas también se pueden administrar en la forma de supositorios para administración rectal del fármaco. Estas composiciones se pueden preparar por la mezcla del fármaco con un excipiente no irritante adecuado que es sólido a temperaturas ordinarias pero líquido a la temperatura rectal y en consecuencia se fundirá en el recto

para liberar el fármaco. Dichos materiales incluyen, por ejemplo, manteca de cacao y polietilenglicoles.

[0233] Para uso tópico, se emplean cremas, ungüentos, jaleas, soluciones o suspensiones, etc., que contienen los compuestos de la invención. Como se usa en la presente, la aplicación tópica significa que también incluye el uso de enjuagues bucales y gárgaras.

[0234] Las composiciones farmacéuticas y los métodos de la invención también pueden comprender otros compuestos terapéuticamente activos, como se indica en la presente, útiles en el tratamiento de diabetes tipo II, obesidad, hiperglucemia, intolerancia a la glucosa, resistencia a la insulina, hiperinsulinemia, hipercolesterolemia, hipertensión, hiperlipoproteinemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, dislipidemia, síndrome metabólico, síndrome X, enfermedad cardiovascular, ateroesclerosis, enfermedad renal, cetoacidosis, trastornos trombóticos, nefropatía, neuropatía diabética, retinopatía diabética, disfunción sexual, dermatopatía, dispepsia, hipoglucemia, cáncer y edema.

6.2.4 Métodos de uso

[0235] En otros aspectos, la invención proporciona métodos de tratar una enfermedad o afección seleccionada del grupo que consiste en diabetes tipo II, obesidad, hiperglucemia, intolerancia a la glucosa, resistencia a la insulina, hiperinsulinemia, hipercolesterolemia, hipertensión, hiperlipoproteinemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, dislipidemia, síndrome metabólico, síndrome X, enfermedad cardiovascular, ateroesclerosis, enfermedad renal, cetoacidosis, trastornos trombóticos, nefropatía, neuropatía diabética, retinopatía diabética, disfunción sexual, dermatopatía, dispepsia, hipoglucemia, cáncer y edema. Los métodos comprenden administrar a un sujeto que lo necesita, una cantidad terapéuticamente efectiva de a compuesto o

composición de cualquiera de las formas de realización de la invención.

[0236] En una forma de realización, la enfermedad o afección es diabetes tipo II.

[0237] En otros aspectos, la presente invención proporciona un método para tratar una enfermedad o afección que responde a la modulación de GPR40. Dichos métodos comprenden administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad terapéuticamente efectiva de a compuesto o composición de la invención.

[0238] En algunas formas de realización, la enfermedad o afección se selecciona del grupo que consiste en diabetes tipo II, obesidad, hiperglucemia, intolerancia a la glucosa, resistencia a la insulina, hiperinsulinemia, hipercolesterolemia, hipertensión, hiperlipoproteinemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, dislipidemia, síndrome metabólico, síndrome X, enfermedad cardiovascular, ateroesclerosis, enfermedad renal, cetoacidosis, trastornos trombóticos, nefropatía, neuropatía diabética, retinopatía diabética, disfunción sexual, dermatopatía, dispepsia, hipoglucemia, cáncer y edema.

[0239] En ciertas formas de realización, la enfermedad o afección es diabetes tipo II.

[0240] En algunas formas de realización, la enfermedad o afección es obesidad.

[0241] En algunas formas de realización, la enfermedad o afección es hipertensión.

[0242] En algunas formas de realización de la administración de los compuestos o las composiciones de la invención, el compuesto o la composición se administra en forma oral, parenteral o tópica. En algunas formas de realización, el compuesto o la composición se administra en forma oral. En otras formas de realización, el compuesto o la composición se

administra por vía parenteral. En otras formas de realización, el compuesto o la composición se administra en forma tópica.

[0243] Los compuestos de la invención se pueden administrar solos o en combinación con uno o más agentes terapéuticos diferentes. n consecuencia, en algunas formas de realización, el compuesto o la composición de cualquiera de las formas de realización se administra en combinación con un segundo agente terapéutico. En algunas de dichas formas de realización, el segundo agente terapéutico es un agente sensibilizador de insulina, tal como metformina o una tiazolidinodiona, por ejemplo. En algunas formas de realización, el segundo agente terapéutico es un análogo de GLP-1. En algunas formas de realización, el segundo agente terapéutico es un inhibidor de DPP-IV tal como, pero sin limitación, sitagliptina.

[0244] En otros aspectos, la invención proporciona métodos de tratar una enfermedad o trastorno que responde a la modulación de GPR40 que comprende administrar a un sujeto que tiene tal enfermedad o trastorno, una cantidad terapéuticamente efectiva de uno o más compuestos o composiciones.

[0245] En otro aspecto más, la invención proporciona métodos de tratar una afección, enfermedad o trastorno mediado por GPR40 que comprende administrar a un sujeto que tiene tal afección, enfermedad o trastorno, una cantidad terapéuticamente efectiva de uno o más compuestos o composiciones.

[0246] En otro aspecto más, la invención proporciona métodos de modular GR40 que comprenden poner en contacto una célula con uno o más compuestos o composiciones.

[0247] Por ejemplo, en algunas formas de realización, una célula que expresa en forma constitutiva GPR40 se pone en contacto con uno o más compuestos o composiciones.

[0248] En ciertas formas de realización, se puede obtener que una célula puesta en contacto exprese o sobreexprese GPR40, por ejemplo, por la expresión de GPR40 a partir del ácido nucleico heterólogo introducido en la célula o, como otro

ejemplo, por la regulación por aumento de la expresión de GPR40 a partir del ácido nucleico endógeno para la célula.

[0249] De acuerdo con la enfermedad que se trata y la condición del sujeto, los compuestos de la invención se puede administrar por vías de administración oral, parenteral (por ejemplo, intramuscular, intraperitoneal, intravenosa, ICV, inyección o infusión intracisternal, inyección o implante subcutáneo), inhalación, nasal, vaginal, rectal, sublingual, o tópica (por ejemplo, transdérmica, local) y se pueden formular, solos o en conjunto, en formulaciones de unidades de dosis adecuadas que contienen portadores, adyuvantes y vehículos no tóxicos y farmacéuticamente aceptables convencionales apropiados para cada vía de administración. La invención también contempla la administración de los compuestos de la invención en una formulación en depósito, en la que el ingrediente activo se libera durante un período de tiempo definido.

[0250] En el tratamiento o la prevención de diabetes tipo II, obesidad, hiperglucemia, intolerancia a la glucosa, resistencia a la insulina, hiperinsulinemia, hipercolesterolemia, hipertensión, hiperlipoproteinemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, dislipidemia, síndrome metabólico, síndrome X, enfermedad cardiovascular, ateroesclerosis, enfermedad renal, cetoacidosis, trastornos trombóticos, nefropatía, neuropatía diabética, retinopatía diabética, disfunción sexual, dermatopatía, dispepsia, hipoglucemia, cáncer y edema u otras afecciones o trastornos asociados con GPR40, un nivel de dosis apropiado será generalmente de aproximadamente 0,001 a 100 mg por kg de peso corporal del paciente por día que se puede administrar en dosis únicas o múltiples. Con preferencia, el nivel de dosis será de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 25 mg/kg por día; de más preferencia aproximadamente 0,05 a aproximadamente 10 mg/kg por día. Un nivel de dosis adecuado puede ser

aproximadamente 0,01 a 25 mg/kg por día, aproximadamente 0,05 a 10 mg/kg por día, o aproximadamente 0,1 a 5 mg/kg por día. Dentro de este rango, la dosis puede ser 0,005 a 0,05, 0,05 a 0,5 o 0,5 a 5,0 mg/kg por día. Para la administración oral, las composiciones con preferencia se proporcionan en la forma de comprimidos que contienen de 1,0 a 1000 miligramos del ingrediente activo, particularmente 1,0, 3,0, 5,0, 10,0, 15,0. 20,0, 25,0, 50,0, 75,0, 100,0, 150,0, 200,0, 250,0, 300,0, 400,0, 500,0, 600,0, 750,0, 800,0, 900,0, y 1000,0 miligramos del ingrediente activo para el ajuste sintomático de la dosis al paciente tratado. Los compuestos se puede administrar en un régimen de 1 a 4 veces por día, con preferencia una o dos veces por día.

[0251] Se entenderá, sin embargo, que el nivel de dosis específico y la frecuencia de dosificación para cualquier paciente particular puede variar y dependerá de una variedad de factores que incluyen la actividad del compuesto específico empleado, la estabilidad metabólica y la duración de acción de este compuesto, la edad, peso corporal, salud general, sexo, dieta, modo y tiempo de administración, velocidad de excreción, combinación de fármacos, la gravedad de la afección particular, y el huésped que somete a la terapia.

[0252] Los compuestos de la invención se pueden combinar o usar en combinación con otros agentes útiles en el tratamiento, prevención, supresión o mejora de las enfermedades o afecciones en las que los compuestos de la invención son útiles, que incluyen diabetes tipo II, obesidad, hiperglucemia, intolerancia a la glucosa, resistencia a la insulina, hiperinsulinemia, hipercolesterolemia, hipertensión, hiperlipoproteinemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, dislipidemia, síndrome metabólico, síndrome X, enfermedad cardiovascular, ateroesclerosis, enfermedad renal, cetoacidosis, trastornos trombóticos, nefropatía, neuropatía diabética, retinopatía diabética, disfunción sexual,

dermatopatía, dispepsia, hipoglucemia, cáncer y edema. Estos otros agentes o fármacos, se pueden administrar, en consecuencia por una vía y en una cantidad comúnmente usada, en forma simultánea o sucesiva con un compuesto de la invención. Cuando se usa un compuesto de la invención en forma contemporánea con uno o más fármacos diferentes, se prefiere una composición farmacéutica que contiene dichos fármacos diferentes además del compuesto de la invención. Por consiguiente, las composiciones farmacéuticas de la invención incluyen las que también contienen uno o más ingrediente activos o agentes terapéuticos diferentes, además de un compuesto de la invención.

[0253] Los compuestos de la invención se pueden usar en combinación con un segundo agente terapéutico tal como los descriptos en la presente. En consecuencia, en algunas formas de realización, se proporcionan composiciones terapéuticas que incluyen un compuesto de la invención y un segundo agente terapéutico como una preparación combinada para el uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento de un sujeto con una enfermedad o afección mediada por GPR40. En algunas formas de realización, se proporcionan composiciones terapéuticas que incluyen un compuesto de la invención y un segundo agente terapéutico como una preparación combinada para el uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento profiláctico de un sujeto con riesgo para una enfermedad o afección mediada por GPR40. En algunas de dichas formas de realización, los componentes se proporcionan como una composición única. En otras formas de realización, el compuesto y el segundo agente terapéutico se proporcionan en forma separada como partes de un kit.

[0254] Los ejemplos de agentes terapéuticos diferentes que se pueden combinar con un compuesto de la invención, sea administrado en composiciones farmacéuticas separadas o en la misma, incluyen, pero sin limitación: (a) agentes reductores

del colesterol tales como inhibidores de HMG-CoA reductasa (por ejemplo, lovastatina, simvastatina, pravastatina, fluvastatina, atorvastatina y otras estatinas), secuestrantes del ácido biliar (por ejemplo, colestiramina y colestipol), vitamina B_3 (también conocida como ácido nicotínico, o niacina), vitamina B_6 (piridoxina), vitamina B_{12} (cianocobalamina), derivados de ácido fíbrico (por ejemplo, gemfibrozilo, clofibrato, fenofibrato y benzafibrato), probucol, nitroglicerina e inhibidores de la absorción de colesterol (por ejemplo, inhibidores de beta-sitosterol y acilCoA-colesterol aciltransferasa (ACAT) tales como melinamida), inhibidores de HMG-CoA sintasa, inhibidores de escualeno epoxidasa e inhibidores de escualeno sintetasa; (b) agentes antitrombóticos, tales como agentes trombolíticos (por ejemplo, estreptoquinasa, alteplasa, anistreplasa y reteplasa), derivados de heparina, hirudina y warfarina, β-bloqueantes (por ejemplo, atenolol), agonistas β-adrenérgicos (por ejemplo, isoproterenol), inhibidores de ACE y vasodilatadores (por ejemplo, nitropúsido de sodio, clorhidrato de nicardipina, nitroglicerina y enaloprilat); y (c) agentes antidiabéticos tales como insulina y miméticos de insulina, sulfonilureas (por ejemplo, gliburida, meglinatida), biguanidas, por ejemplo, metformina (GLUCOPHAGE®), inhibidores de α-glucosidasa (acarbosa), sensibilizadores de insulina, por ejemplo, compuestos de tiazolidinona, rosiglitazona (AVANDIA®), troglitazona (REZULIN®), ciglitazona, pioglitazona (ACTOS®) y englitazona, inhibidores de DPP-IV, por ejemplo, vildagliptina (Galvus®), sitagliptina (Januvia™), y análogos de GLP-I, por ejemplo, exenatida (Bietta®). En algunas formas de realización, un compuesto de la invención se puede administrar junto con un inhibidor de DPP-IV o un análogo de GLP-I. En algunas formas de realización, un compuesto de la invención se administra con cualquiera de los inhibidores de DPP-IV expuestos en la publicación de patente U.S. N.° 2006/0270701, que se incorpora

en la presente como referencia en su totalidad y para todos los fines como si expusiera específicamente en la presente.

[0255] La relación de peso del compuesto de la invención al segundo ingrediente activo puede variar y dependerá de la dosis efectiva de cada ingrediente. En general, se usará una dosis efectiva de cada uno. Las combinaciones de un compuesto de la invención y otros ingrediente activos generalmente estarán dentro del rango mencionado anteriormente, pero en cada caso, se debe usar una dosis efectiva de cada ingrediente activo.

[0256] En otros aspectos, la presente invención proporciona un método para modular la concentración de insulina circulante en un sujeto, que comprende administrar un compuesto o composición de la invención.

[0257] En algunas formas de realización, la concentración de insulina aumenta después de administrar el compuesto al sujeto.

[0258] En otras formas de realización, la concentración de insulina disminuye después de administrar el compuesto al sujeto.

[0259] Los compuestos y composiciones descriptos en la presente se pueden usar para tratar una variedad de estados y afecciones. En consecuencia, en algunas formas de realización, un compuesto o composición de cualquiera de las formas de realización descriptas se usa para tratar una enfermedad o afección seleccionada del grupo que consiste en diabetes tipo II, obesidad, hiperglucemia, intolerancia a la glucosa, resistencia a la insulina, hiperinsulinemia, hipercolesterolemia, hipertensión, hiperlipoproteinemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, dislipidemia, síndrome metabólico, síndrome X, enfermedad cardiovascular, ateroesclerosis, enfermedad renal, cetoacidosis, trastornos trombóticos, nefropatía, neuropatía diabética, retinopatía diabética, disfunción sexual, dermatopatía, dispepsia,

hipoglucemia, cáncer, y edema. En algunas de dichas formas de realización, la enfermedad o afección es diabetes tipo II.

[0260] Los compuestos de la invención también se pueden usar para modular GPR 40. En consecuencia, en algunas formas de realización, un compuesto o composición de cualquiera de las formas de realización se usa para modular GPR40.

[0261] Los compuestos de cualquiera de las formas de realización descriptas en la presente se pueden usar para preparar medicamentos para tratar las enfermedades o afecciones descriptas en la presente tales como diabetes tipo II, obesidad, hiperglucemia, intolerancia a la glucosa, resistencia a la insulina, hiperinsulinemia, hipercolesterolemia, hipertensión, hiperlipoproteinemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, dislipidemia, síndrome metabólico, síndrome X, enfermedad cardiovascular, ateroesclerosis, enfermedad renal, cetoacidosis, trastornos trombóticos, nefropatía, neuropatía diabética, retinopatía diabética, disfunción sexual, dermatopatía, dispepsia, hipoglucemia, cáncer y/o edema. En alguna forma de realización, la enfermedad o afección es diabetes tipo II. Los compuestos de cualquiera de las formas de realización también se pueden usar para preparar medicamentos para modular GPR40 en un sujeto tal como en mamífero con diabetes tipo II.

[0262] Los siguientes ejemplos se ofrecen a modo de ilustración y no tienen por objeto limitar el alcance de de la invención. Los expertos en la técnica reconocerán fácilmente una variedad de parámetros no críticos que se podrían modificar para producir resultados esencialmente similares.

7 EJEMPLOS

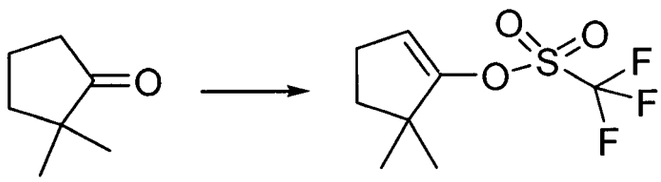
[0263] A menos que se establezca otra cosa, todos los compuestos se obtuvieron de fuentes comerciales o se prepararon usando los métodos y procedimientos experimentales

descritos en la presente. También se establecen diversos procedimientos en la solicitud de patente U. S. publicada N.° 2006/0004012 que se incorpora en la presente por referencia en su totalidad y para todos los fines establecidos aquí. Se usan las siguientes abreviaturas para referirse a diversos reactivos, solventes, procedimientos experimentales o técnicas analíticas que se describen en los ejemplos:

ACN	Acetonitrilo
COD	1,5-Ciclooctadieno
Cy	Ciclohexilo
DBU	1,8-Diazabiciclo[5,4,0]undec-7-eno
DCE	1,2-Dicloroetano
DCM	Diclorometano
DMF	N,N-Dimetilformamida
DMAP	4-Dimetilaminopiridina
DME	Dimetoxietano
DMSO	Dimetilsulfóxido
ESI	Ionización por electronebulización
EtOAc	Acetato de etilo
EtOH	Etanol
HPLC	Cromatografía líquida de alto rendimiento
HSA	Albúmina de suero humano
IPA	Isopropanol
LAH	Hidruro de litio y aluminio
LDA	Diisopropilamida de litio
MeCN	Acetonitrilo
MeOH	Metanol
MS	Espectrometría de masa
NBD	Norbornadieno
RMN	Resonancia magnética nuclear
$-PCy_2$	$-P(ciclohexilo)_2$
PPTS	p-Toluensulfonato de piridinio
TEA	Trietilamina

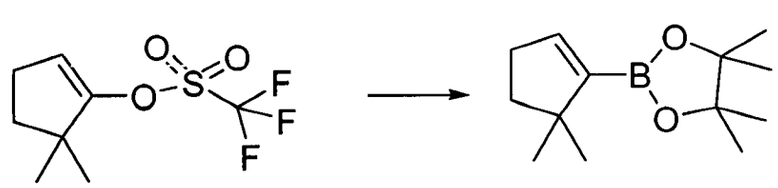
TEMPO 1-	radical libre de 2,2,6,6-tetrametil-piperidiniloxi
TFA	Ácido trifluoroacético
THF	Tetrahidrofurano
THP	Tetrahidropirano
SPA	Ensayo de centelleo por proximidad

7.2 Intermediario A



A.1 **A.2**

[0264] Trifluorometansulfonato de 5,5-Dimetilciclopent-1-enilo (A.2). A una solución de 2,2-dimetilciclopentanona **A.1** (disponible de ChemSampCo) (3,00 g, 26,75 mmol) en THF (100 mL), se añadió lentamente LDA (14,7 mL, 2,0 M, en heptano) a -78 °C. La mezcla resultante se agitó a -78 °C durante 1 hora. Una solución de N-feniltriflimida (10,00 g, 28,00 mmol) se añadió a la mezcla a -78 °C y se continuó agitando a 0 °C durante 2 horas y luego a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se extrajo con hexano (80× 2 mL). La capa orgánica se lavó con Na_2CO_3 saturado (30 mL), salmuera (20 mL) y se secó con $MgSO_4$. El solvente se eliminó y el producto crudo se purificó por CombiFlash (el eluyente era EtOAc y hexano) para dar **A.2**. ^1H RMN ($CDCl_3$) δ ppm 1,16 (s, 6 H), 1,86 (t, J = 7,1 Hz, 2 H), 2,36 (t, J = 7,1 Hz, 2 H), 5,56 (m, 1 H).

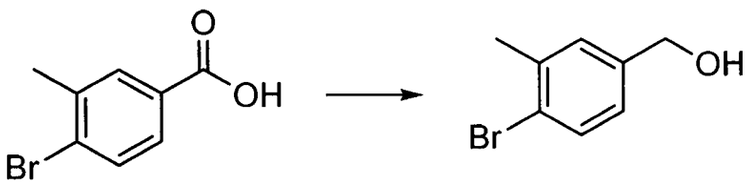


A.2 **A**

130

[0265] **2-(5,5-Dimetilciclopent-1-enil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (A).** $PdCl_2(PPh_3)_2$ (0,56 g, 0,80 mmol), PPh_3 (0,63 g, 2,40 mmol), bis(pinacolato)diborono (6,80 g, 26,75 mmol) y KOPh (polvo fino, 5,30 g, 40,10 mmol) se añadieron a un recipiente. El recipiente se inundó con nitrógeno y se cargó con tolueno (100 mL) y con **A.2** (6,53 g, 26,75 mmol). La mezcla se agitó a 50 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se trató con agua a temperatura ambiente y se extrajo con benceno (60× 2 mL). La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$. El producto luego se purificó por CombiFlash para dar el Intermediario **A**. ^1H RMN ($CDCl_3$) δ ppm 1,04 (s, 6 H), 1,18 (s, 12 H), 1,57 (t, J = 7,1 Hz, 2 H), 2,29 (t, J = 7,1 Hz, 2 H), 6,29 (m, 1 H).

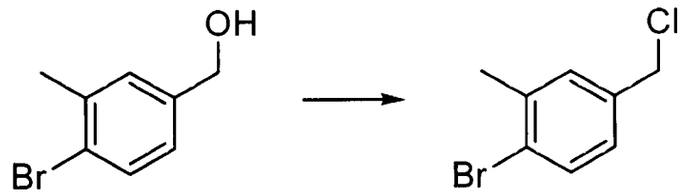
[0266] **Ejemplo 1**



1,1

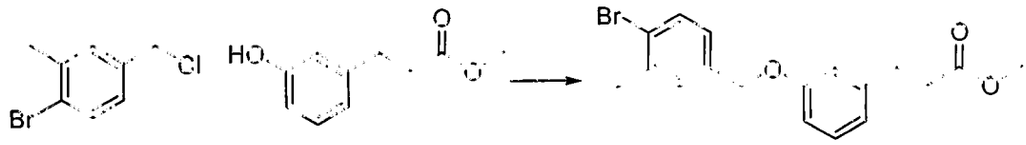
[0267] **(4-Bromo-3-metilfenil)metanol (1.1).** Una solución de ácido 4-bromo-3-metilbenzoico (disponible de Aldrich) (4,0 g, 18,6 mmol) en THF (20 mL) se trató con complejo de borano y THF (27,9 mL, 27,9 mmol) y se dejó agitar durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se neutralizó con MeOH, se diluyó con EtOAc, se lavó con agua, salmuera, las capas orgánicas se secaron Na_2SO_4 y se concentraron. El crudo se purificó por combiflash (0 a 40% de EtOAc / hexano) dando como resultado **1.1** (3,09 g, 82,6% de rendimiento).

131



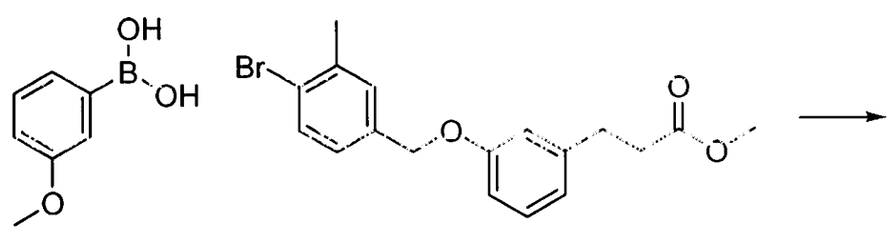
1.1 **1.2**

[0268] **1-Bromo-4-(clorometil)-2-metilbenceno (1,2).** A una solución agitada de **1.1** (2,0 g, 9,947 mmol) en DCM (50 mL) a 23 °C se añadió cloruro de tionilo (1,451 mL, 19,89 mmol) y se dejó agitar durante la noche. La reacción se concentró y luego se purificó por combiflash (0 a 10% de EtOAc / hexanos) para dar **1.2** (1,9940 g, 91,32% de rendimiento).



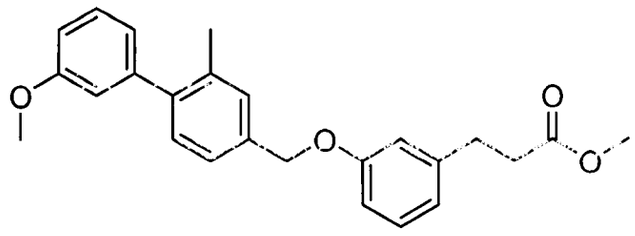
1.2 **1.3**

[0269] **3-(3-(((4-bromo-3-metilfenil)metil)oxi) fenil)propanoato de metilo (1.3).** A un recipiente que contenía 3-(3-hidroxifenil)propanoato de metilo (disponible de Aagile Labs Division of Tiger Scientific) (0,25 g, 1,387 mmol) y carbonato de cesio (0,5876 g, 1,804 mmol) en DMF (8 mL), se añadió **1,2** (0,3654 g, 1,665 mmol). La mezcla resultante luego se agitó durante la noche. La reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron, se concentraron y luego se purificaron por combiflash (0 a 20% de EtOAc / hexano) para dar **1.3** (0,4575 g, 90.78% de rendimiento). MS ESI (pos.) m/e: 382,0 $(M+H_2O)^+$.



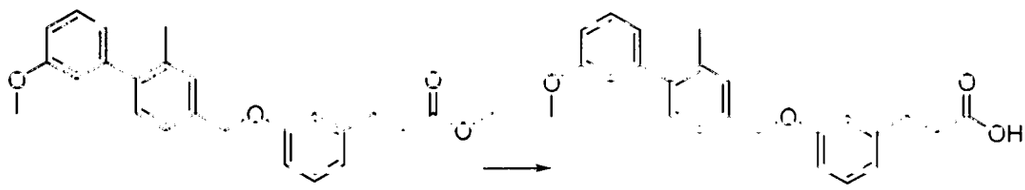
1.3

132



1.4

[0270] 3-(3-(((2-metil-3'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)propanoato de metilo (1.4). A un vial de 2 dracmas cargado con éster metílico **1.3** (0,0700 g, 0,193 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,0445 g, 0,0385 mmol), fluoruro de cesio (0,0356 mL, 0,964 mmol) y ácido 3-metoxifenilborónico (disponible de Aldrich) (0,0878 g, 0,578 mmol), se añadió DME (1 mL). La mezcla resultante luego se calentó a 85 °C durante la noche. La reacción se dejó enfriar y luego se filtró y se concentró. El producto crudo se purificó por combiflash (0 a 20% de EtOAc / hexanos) dando como resultado **1.4** (0,0624 g, 82,9% de rendimiento). MS ESI (pos.) m/e: 391,1 $(M+H)^+$.

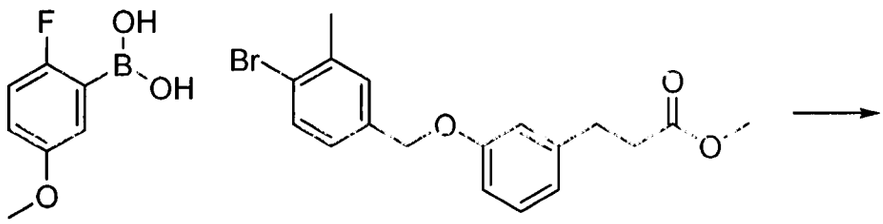


1.4 **1**

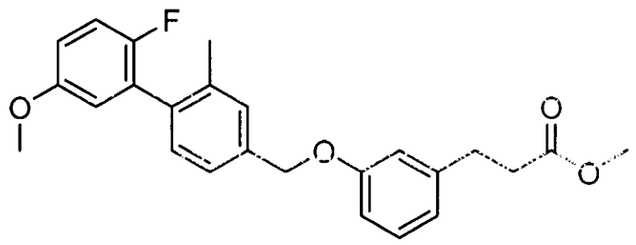
[0271] Ácido 3-(3-(((2-metil-3'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)propanoico (1). A una solución de **1.4** (0,0532 g, 0,136 mmol) en THF/MeOH (2/1) (1,5 mL) se añadió LiOH (0,50 mL, 0,500 mmol). La mezcla resultante se agitó durante la noche a 23 °C, se neutralizó con HCl 1 N en exceso y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron. El residuo crudo se purificó por combiflash (0 a 40% de EtOAc / hexano) para obtener **1** (0,0426 g, 83.1% de rendimiento). MS ESI (neg.) m/e: 375.1 $(M-H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,32 - 7,39 (3 H,

m), 7,24 - 7,31 (2 H, m), 6,85 - 6,95 (6 H, m), 5,08 (2 H, s), 3,87 (3 H, s), 2,99 (2 H, t, J=7,8 Hz), 2,73 (2 H, t, J=7,8 Hz), 2,34 (3 H, s).

[0272] **Ejemplo 2**

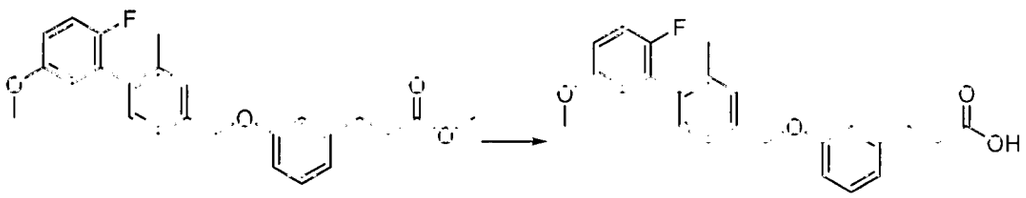


1.3



2.1

[0273] **3-(3-(((2-metil-3'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)propanoato de metilo (2.1).** El compuesto **1.3** (0,070 g, 0,193 mmol) se acopló con ácido 2-fluoro-5-metoxifenilborónico (disponible de Aldrich) (0,0982 g, 0,578 mmol) de acuerdo con el método informado para la preparación de **1.4** para obtener **2.1** (0,070 g, 89%) en forma de un aceite incoloro.

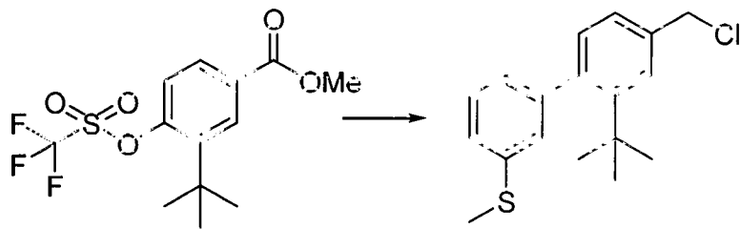


2.1 **2**

[0274] **Ácido 3-(3-(((2'-fluoro-2-metil-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)propanoico (2).** A una solución de **2.1** (0,0560 g, 0,137 mmol) en THF/MeOH (2/1) (1,5 mL) se añadió LiOH (0,50 mL, 0,500 mmol). La mezcla resultante se

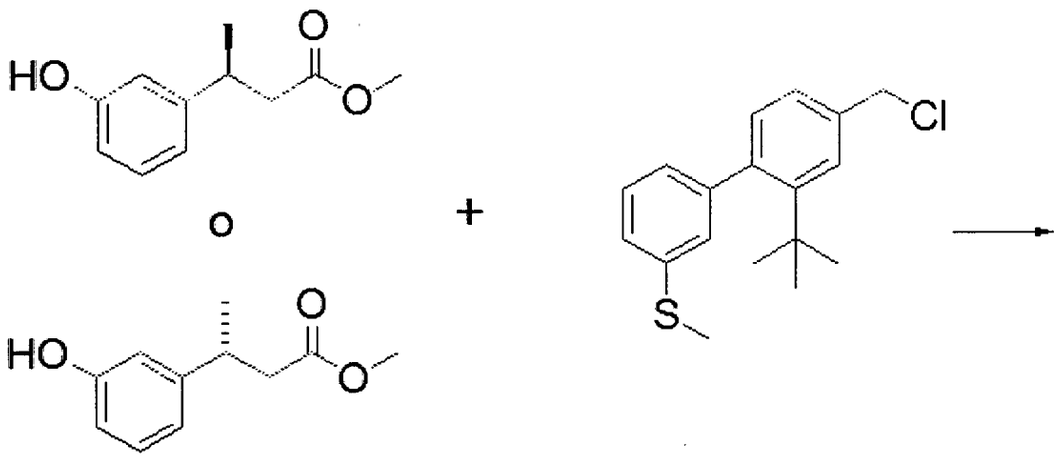
agitó durante la noche a 23 °C, se neutralizó con HCl 1 N en exceso y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron. El residuo crudo se purificó por combiflash (0 a 40% de EtOAc / hexanos) para obtener **2** (0,0395 g, 73,0% de rendimiento). MS ESI (neg.) m/e: 393.1 $(M-H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,32 - 7,41 (2 H, m), 7,24 - 7,29 (2 H, m), 7,08 (1 H, t, J=9,0 Hz), 6,85 - 6,92 (4 H, m), 6,79 (1 H, dd, J=5,9, 3,1 Hz), 5,08 (2 H, s), 3,83 (3 H, s), 2,98 (2 H, t, J=7,8 Hz), 2,72 (2 H, t, J=7,6 Hz), 2,27 (3 H, s).

[0275] **Ejemplo 3**

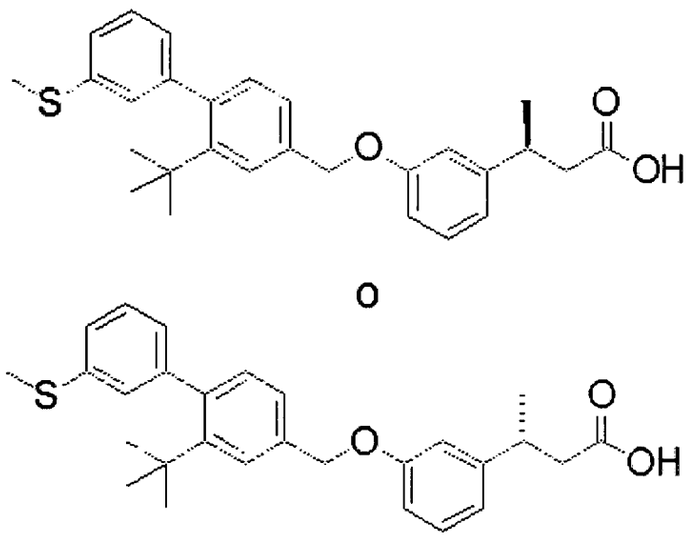


8.7 **3.1**

[0276] **4-(Clorometil)-2-(1,1-dimetiletil)-3'-(metilsulfanil)-1,1'-bifenilo (3.1).** El compuesto del título se sintetizó de una manera similar a **12.3** partiendo de **8.7** y ácido 3-tiometilfenilborónico (disponible de Aldrich). ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,54 (1 H, d, J= 2,0 Hz), 7,28 (4H, m), 7,15 (1H, t, J= 1,7 Hz), 7,05 (2H, m), 4,65 (2 H, s), 2,49 (3H, s), 1,22 (9H, s).



5.7 3.1

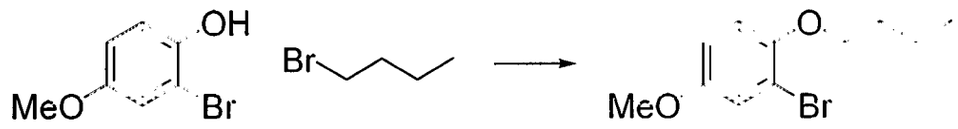


3

[0277] Ácido (3R)-3-(3-(((2-(1,1-Dimetiletil)-3'-(metilsulfanil)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)butanoico o ácido (3S)-3-(3-(((2-(1,1-dimetiletil)-3'-(metilsulfanil)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)butanoico (3). El compuesto **3** se preparó a partir de **5.7** y **3.1** usando las técnicas de acoplamiento e hidrólisis para preparar los compuestos informados en el documento US 2006/0004012. (MS ESI (neg.) m/e: 447,1 (M-H). ^{1}H RMN (500 MHz) ($CDCl_3$) δ ppm 7,62 (1 H, d, J=1,2 Hz), 7,32 (4 H, m), 7,20 (1 H, s), 7,10 (2 H, m), 6,95 (2 H, m), 6,89 (1 H, d, J=7,6 Hz), 5,11 (2 H, s), 3,35 (1 H,

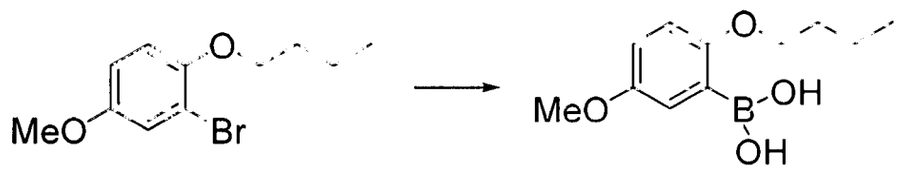
m), 2,76 (1 H, m), 2,65 (1 H, m), 2,51 (3 H, s), 1,36 (3 H, d, J=7,1 Hz), 1,25 (9 H, s).

[0278] **Ejemplo 4**



4.1

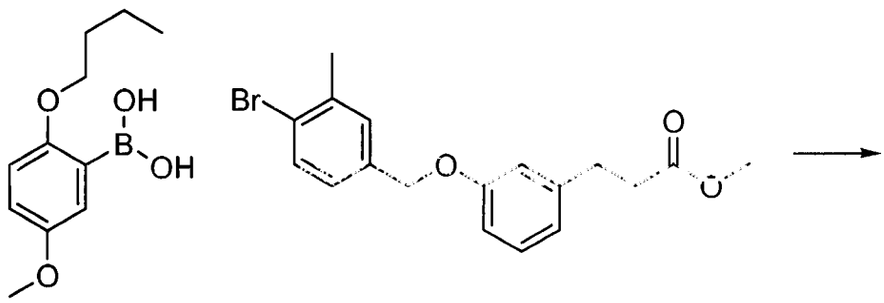
[0279] **2-Bromo-1-butoxi-4-metoxibenceno (4.1).** Una mezcla de 2-bromo-4-metoxifenol (disponible de Betapharma Inc.)(1,50 g, 7,39 mmol), 1-bromobutano (disponible de Aldrich) (0,95 mL, 8,87 mmol) y carbonato de cesio (3,13 g, 9,60 mmol) en DMF (40 mL) se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. El producto crudo se purificó por cromatografía flash en gel de sílice (0-20% de EtOAc / hexano) para obtener el compuesto **4.1** (1,49 g, 78% de rendimiento) en forma de un aceite incoloro. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,15 (d, J=2,7 Hz, 1H), 6,84 (d, J=9,0 Hz, 1H), 6,80 (dd, J=3,1, 9,0 Hz, 1H), 3,97 (t, J=6,5 Hz, 2H), 3,76 (s, 3H), 1,79 (m, 2H), 1,53 (m, 2H), 0,98 (t, J=7,2 Hz, 3H).



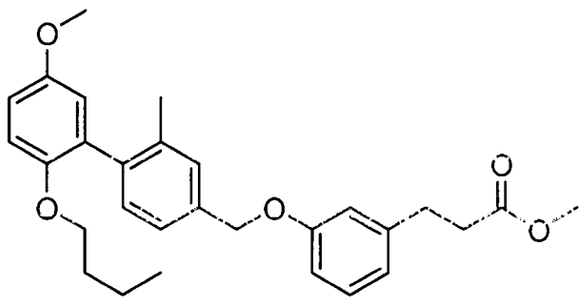
4.1 **4.2**

[0280] **Ácido 2-butoxi-5-metoxifenilborónico (4.2).** A una solución a -78 °C de 2-bromo-1-butoxi-4-metoxibenceno **4,1** (250 mg, 965 µmol) en THF (8,0 mL) se añadió ter-butil-litio, solución 1,7 M en pentano (1248 µL, 2122 µmol) gota a gota bajo una camisa de nitrógeno. La solución amarilla pálida se agitó durante 0,5 h a -78 °C antes de la adición gota a gota de trimetilborato puro (175 µL, 1544 µmol) a la misma temperatura. La mezcla resultante se agitó durante 1 hora a -

78 °C, se calentó hasta 25 °C y se agitó durante una hora más. La reacción se neutralizó con cloruro de amonio acuoso saturado y se concentró. El residuo resultante se suspendió en agua/ácido acético (pH=3) y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con bicarbonato de sodio acuoso saturado y salmuera, se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron para obtener un sólido marrón claro. El producto se purificó por trituración con hexano para obtener ácido 2-butoxi-5-metoxifenilborónico **4.2** (67.2 mg, 31,1% de rendimiento) en forma de un polvo blanco.



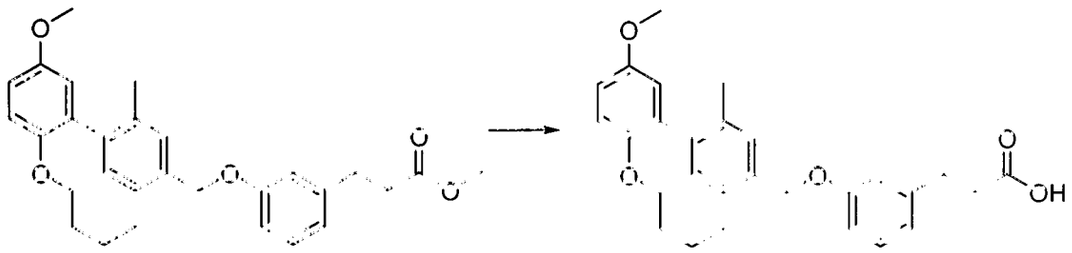
4.2 **1.3**



4.3

[0281] **3-(3-(((2'-(butiloxi)-2-metil-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)propanoato de metilo (4.3).** A un vial de 2 dracmas cargado con **1.3** (0,0200 g, 0,0551 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,0127 g, 0,0110 mmol), fluoruro de cesio (0,0102 mL, 0,275 mmol) y ácido 2-butoxi-5-metoxifenilborónico **4.2** (0,0247 g, 0,110 mmol), se añadió DME (1 mL). La mezcla resultante luego se calentó a 85 °C durante la noche. La reacción se dejó enfriar y luego se filtró y se concentró. El crudo se purificó por combiflash (0 a 20% de

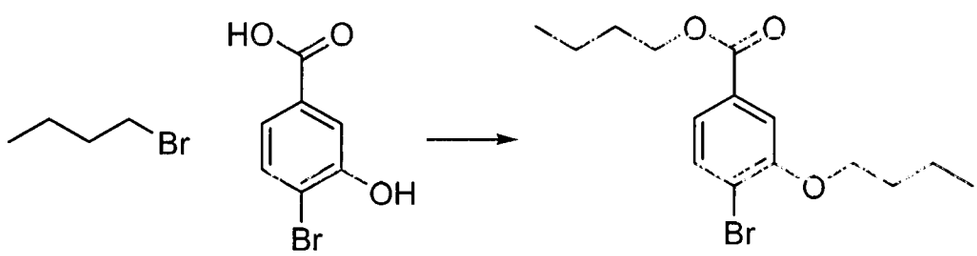
EtOAc / hexanos) dando como resultado **4.3** (0,0241 g, 95% de rendimiento).



4.3 **4**

[0282] **Ácido 3-(3-(((2'-(butiloxi)-2-metil-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)propanoico (4).** A una solución de **4.3** (0,0241 g, 0,0521 mmol) en THF/MeOH (2/1) (1,5 mL) se añadió LiOH (0,50 mL, 0,500 mmol). La mezcla resultante se agitó durante la noche a 23 °C, se neutralizó con HCl 1 N en exceso y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron. El residuo crudo se purificó por combiflash (0 a 40% de EtOAc / hexanos) para obtener **4** (0,0166 g, 71.0% de rendimiento). MS ESI (neg.) m/e: 393.1 $(M-H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,32 (1 H, s), 7,20 - 7,29 (4 H, m), 6,83 - 6,92 (5 H, m), 6,74 (1 H, d, J=2,9 Hz), 5,07 (2 H, s), 3,83 (2 H, t, J=6,6 Hz), 3,79 (3 H, s), 2,97 (2 H, t, J=7,8 Hz), 2,68 - 2,73 (2 H, m), 2,19 (3 H, s), 1,53 - 1,60 (2 H, m), 1,22 - 1,31 (2 H, m), 0,83 (3 H, t, J=7,3 Hz).

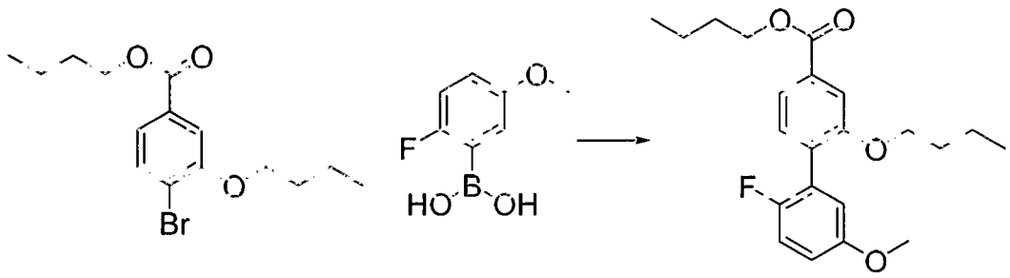
[0283] **Ejemplo 5**



5.1

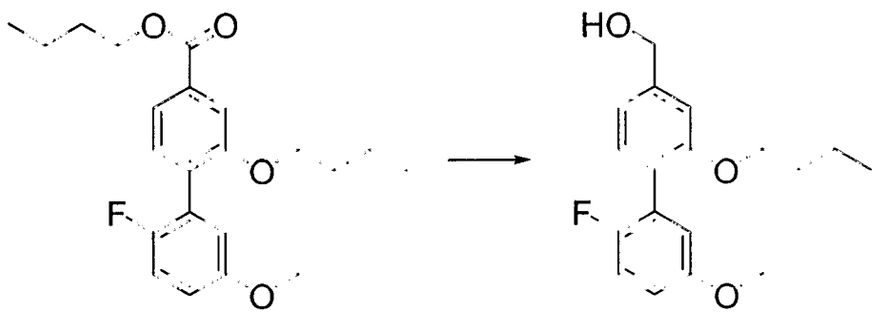
139

4-bromo-3-(butiloxi)benzoato de metilo (5.1). A un recipiente que contenía ácido 4-bromo-3-hidroxibenzoico (disponible de Combi-Blocks Inc.) (2,40 g, 11,06 mmol) y carbonato de cesio (8,287 g, 25,44 mmol) en DMF (40 mL), se añadió 1-bromobutano (disponible de Aldrich) (2,494 mL, 23,22 mmol) y la mezcla se agitó durante la noche. La reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron, se concentraron y luego se purificaron por combiflash (0 a 20% de EtOAc / hexanos) para dar **5.1** (2,4326 g, 66.81% de rendimiento).



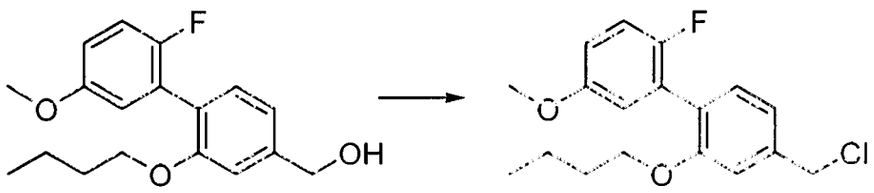
5.1 **5.2**

[0284] 2-(butiloxi)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-carboxilato de butilo (5.2). A un vial de 2 dracmas cargado con ácido 2-fluoro-5-metoxifenilborónico (disponible de Aldrich) (2,323 g, 13,67 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,7897 g, 0,6834 mmol), fluoruro de cesio (0,8409 mL, 22,78 mmol) y **5.1** (1,50 g, 4,556 mmol), se añadió DME (20 mL) y la mezcla luego se calentó a 90 °C durante la noche. La reacción se dejó enfriar y luego se filtró y se concentró. El producto crudo se purificó por combiflash (0 a 10% de EtOAc / hexanos) dando como resultado **5.2** (1,1530 g, 67.58% de rendimiento).



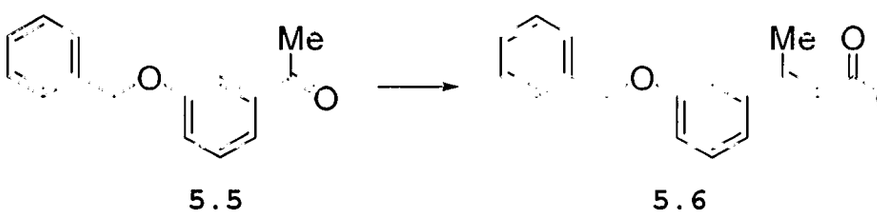
5.2 5.3

[0285] (2-(Butiloxi)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metanol (5,3). A **5.2** (1,1530 g, 3,079 mmol) en THF (10 mL) a 0 °C se añadió LAH (solución 1,0 M en THF (4,619 mL, 4,619 mmol)). La reacción se agitó durante una hora y luego se diluyó cuidadosamente con agua, se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para dar **5.3** (0,9050 g, 96,57% de rendimiento).



5.3 5.4

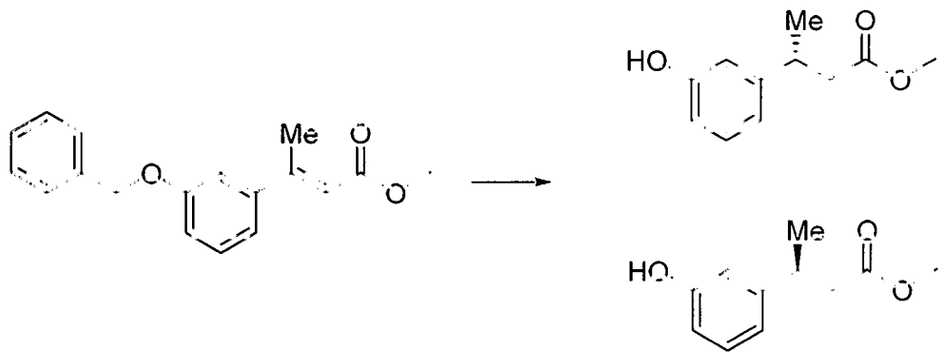
2-(Butiloxi)-4-(clorometil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenilo (5,4). A una solución agitada de **5.3** (0,8800 g, 2,891 mmol) en DCM (15 mL) a 23 °C se añadió cloruro de tionilo (0,4218 mL, 5,783 mmol). La mezcla de reacción luego se agitó durante la noche. La reacción se concentró y luego se purificó por combiflash (0 a 10% de EtOAc / hexanos) para dar **5.4** (0,7980 g, 85.50% de rendimiento).



5.5 5.6

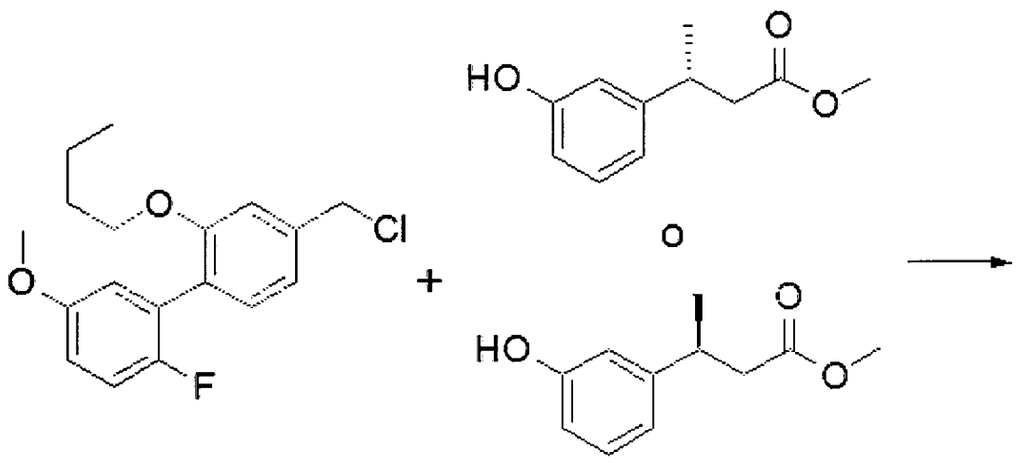
[0286] (2E)-3-(3-((fenilmetil)oxi)fenil)-2-butenoato de metilo (5.6). A una suspensión de cloruro de litio (0,28 g,

6,6 mmol) en MeCN (9 mL) se añadieron fosfonoacetato de trimetilo (0,76 mL, 5,3 mmol), 1,8-diazabiciclo[5,4,0]undec-7-eno (0,79 mL, 5,3 mmol) y 3-benciloxiacetofenona (disponible de Aldrich) (1,00 g, 4,4 mmol). La mezcla se agitó durante la noche a reflujo (100 °C), se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y salmuera, se secó ($MgSO_4$) y se concentró. El producto crudo se cromatografió en gel de sílice (0-10% de EtOAc / hexano) para obtener **5.6** (0,45 g, 36%) en forma de un aceite incoloro.

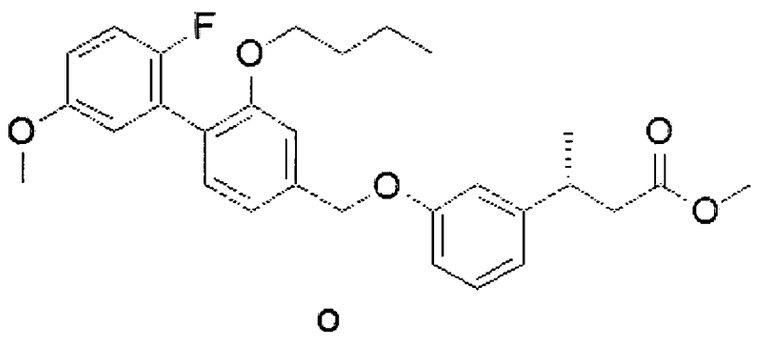


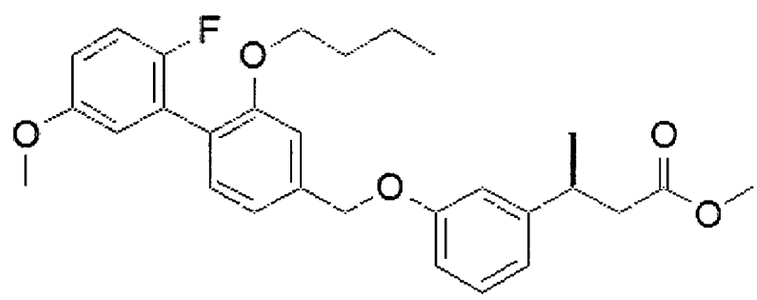
5.6 **5.7 y 5.8**

[0287] **(3R)-3-(3-hidroxifenil)butanoato de metilo y (3S)-3-(3-hidroxifenil)butanoato de metilo (5.7 y 5.8).** A una solución de **5.6** (0,44 g, 1,56 mmol) en 1:1 EtOAc/MeOH (10,0 mL), se añadió Pd/C al 10% (0,25 g, 0,23 mmol) bajo una camisa de N_2. La mezcla se salpicó con H_2, se agitó durante la noche bajo un balón de H_2, se filtró a través de gel de sílice (EtOAc) y se concentró. El racemato resultante se resolvió por HPLC quiral (columna Chiralcel OD, 3% de IPA/hexano, 220 nm) para obtener **5.7** (0,14 g, 22,7 minutos) y **5.8** (0,14 g, 36,1 minutos) en forma de aceites de color amarillo pálido.



5.4 5.7



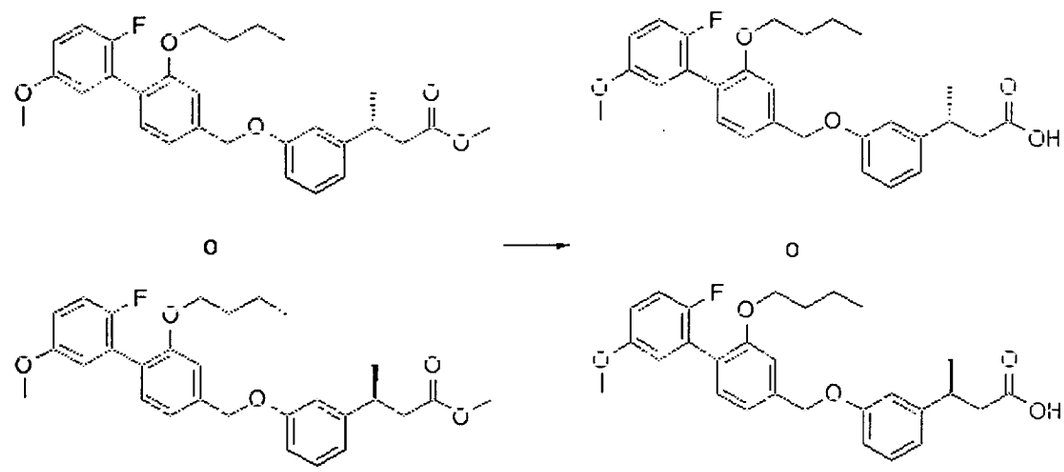


5.9

[0288] **(3R)-3-(3-(((2-(butiloxi)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)butanoato de metilo o (3S)-3-(3-(((2-(butiloxi)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)butanoato de metilo (5.9).** A un recipiente que contenía **5.7** (0,0250 g, 0,129 mmol) y carbonato de cesio (0,0545 g, 0,167 mmol) en DMF (1 mL) se añadió **5.4** (0,0499 g, 0,154 mmol). La mezcla resultante luego se agitó durante la noche. La reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc.

143

Las capas orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron, se concentraron y luego se purificaron por combiflash (0 a 20% de EtOAc / hexanos) para dar **5.9**.

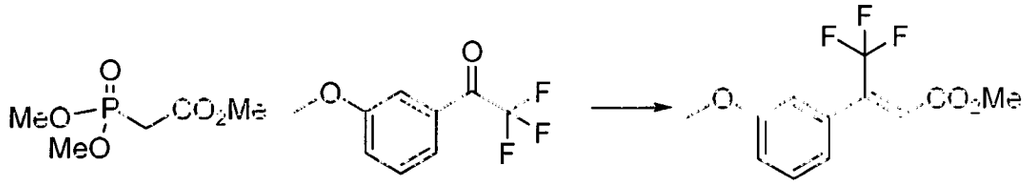


5.9 **5**

[0289] **Ácido (3R)-3-(3-(((2-(Butiloxi)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)butanoico o ácido (3S)-3-(3-(((2-(butiloxi)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)butanoico (5).** A una solución de **5.9** (0,0620 g, 0,129 mmol) en THF/MeOH (2/1) (1,5 mL), se añadió hidróxido de litio (0,500 mL, 0,500 mmol). La mezcla resultante se agitó durante la noche a 23 °C, se neutralizó con HCl 1 N en exceso y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron. El residuo crudo se purificó por combiflash (0 a 40% de EtOAc / hexanos) para obtener **5** (0,0519 g, 86.2% de rendimiento). MS ESI (neg.) m/e: 465,2 $(M-H)^+$. ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,25 - 7,32 (2 H, m), 7,02 - 7,10 (3 H, m), 6,83 - 6,92 (5 H, m), 5,09 (2 H, s), 4,01 (2 H, t, J=6,5 Hz), 3,81 (3 H, s), 3,25 - 3,32 (1 H, m), 2,68 - 2,73 (1 H, m), 2,57 - 2,63 (1 H, m), 1,66 - 1,72 (2 H, m), 1,33 - 1,42 (5 H, m), 0,91 (3 H, t, J=7,5 Hz).

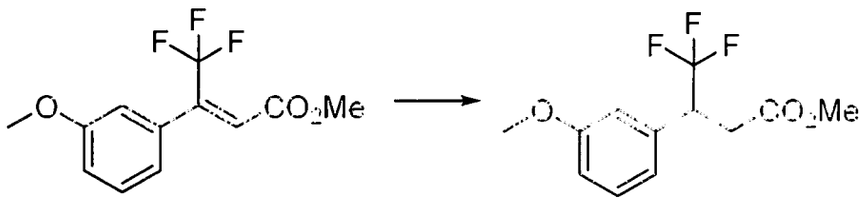
[0290] **Ejemplo 6**

1464



6.1

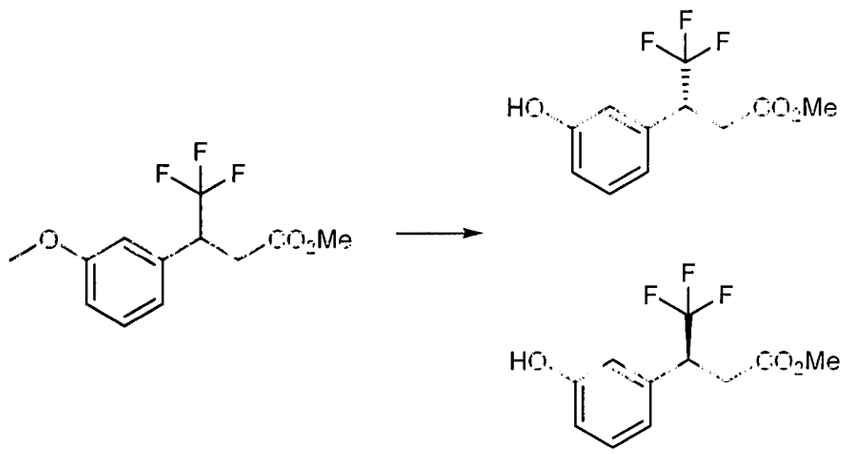
[0291] (2Z)-4,4,4-trifluoro-3-(3-(metiloxi)fenil)-2-butenoato de metilo (6.1). A una suspensión de cloruro de litio (0,623 g, 14,7 mmol) en MeCN (20 mL), se añadieron trimetilfosfonoacetato (disponible de Aldrich) (1,70 mL, 11,8 mmol), DBU (1,76 mL, 11,8 mmol) y 2,2,2-trifluoro-1-(3-metoxifenil)etanona (disponible de Oakwood Products Inc.) (2,0 g, 9,80 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de color amarillo pálido se calentó a reflujo y se agitó durante la noche. La mezcla se dividió en agua y EtOAc. Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc adicional. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con HCl 1 N y salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron. El producto crudo se purificó por cromatografía flash en gel de sílice (0-10% de EtOAc / hexano) para obtener **6.1** (2,49 g, 97.7% de rendimiento) en forma de un aceite incoloro.



6.1 **6.2**

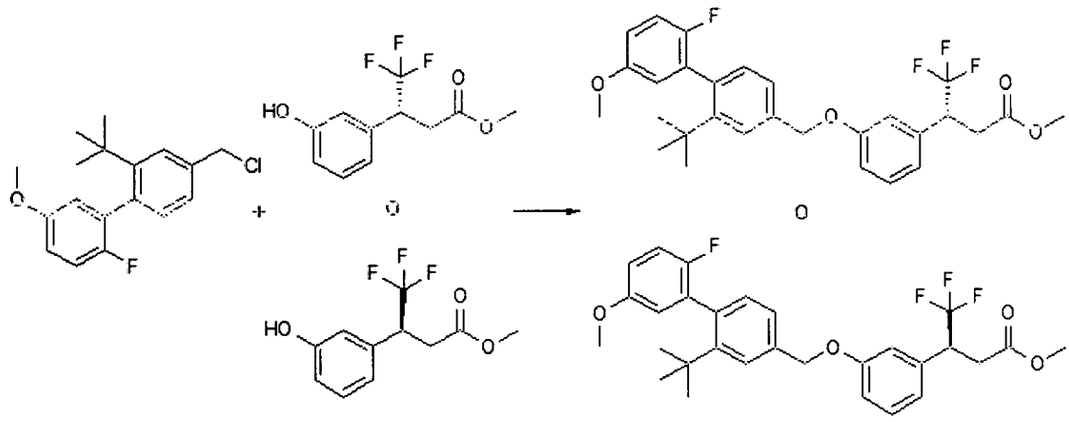
[0292] 4,4,4-trifluoro-3-(3-(metiloxi)fenil)butanoato de metilo (6.2). Un recipiente de 250 ml que contiene una solución de **6.1** (2,20 g, 8,5 mmol) en 1:1 EtOAc/MeOH (40 mL) se purgó con N_2. A la mezcla se añadió paladio, 10% en peso (seco), sobre carbón en polvo, húmedo (0,90 g, 0,85 mmol). El vial luego se purgó con H_2 y los contenidos se agitaron durante la noche bajo un balón de H_2. La mezcla negra se filtró a

través de un taco de Celite y se concentró para obtener **6.2** (2,19 g, 99% de rendimiento).



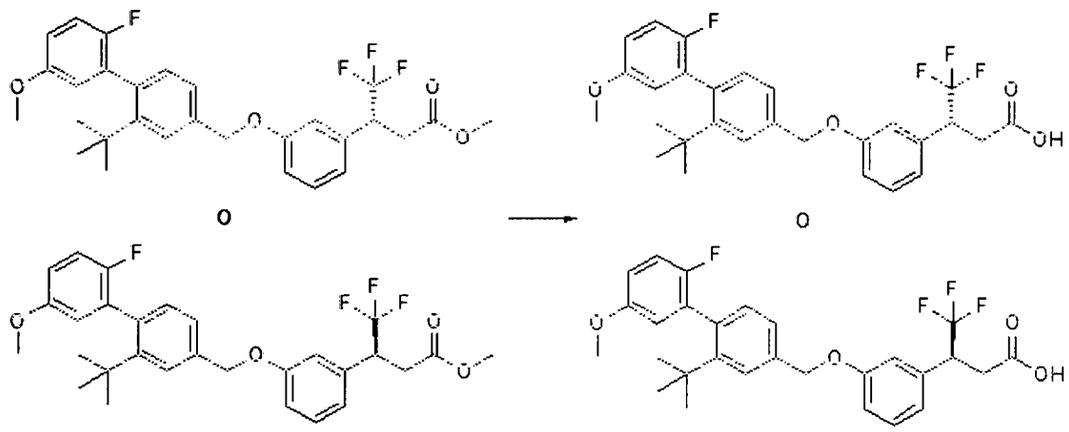
6.2 **6.3 y 6.4**

[0293] (3R)-4,4,4-trifluoro-3-(3-hidroxifenil)butanoato de metilo y (3S)-4,4,4-trifluoro-3-(3-hidroxifenil)butanoato de metilo (6,3 y 6,4). A una solución de éter metílico **6.2** (1,9546 g, 7,45 mmol) en DCE (60 mL), se añadió 1,2-etanoditiol (9,99 mL, 119 mmol) seguido de cloruro de aluminio anhidro (7,95 g, 59,6 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó calentar lentamente hasta temperatura ambiente durante cuatro horas y luego se neutralizó con solución saturada de sal de Rochelle. La mezcla se extrajo (2 x 50 mL) con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (1 x 40 mL) y salmuera (1 x 40 mL) y se secaron sobre sulfato de magnesio. El filtrado se concentró y el residuo se purificó por cromatografía (sílice, 0 a 30% de EtOAc: hexanos) y luego los enantiómeros se resolvieron por HPLC quiral (columna Chiralcel OD-H, 3% de IPA/hexano, 220 nm) para obtener **6.3** (28 minutos) y **6.4** (45 minutos).



8.10 **6.3** **6.5**

[0294] (3R)-3-(3-(((2-(1,1-dimetiletil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)-4,4,4-trifluorobutanoato de metilo o (3S)-3-(3-(((2-(1,1-dimetiletil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)-4,4,4-trifluorobutanoato de metilo (6.5). A un recipiente que contenía **6.3** (0,0300 g, 0,121 mmol) y carbonato de cesio (0,0512 g, 0,157 mmol) en DMF (1 mL), se añadió **8.10** (0,0445 g, 0,145 mmol). La mezcla resultante se agitó durante la noche. La reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron, se concentraron y luego se purificaron por combiflash (0 a 20% de EtOAc / hexanos) para dar **6.5.**

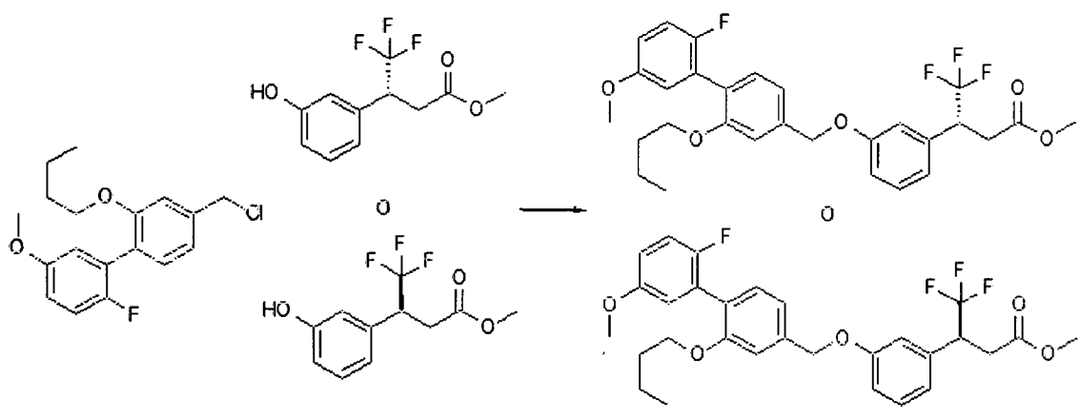


6.5 **6**

147

[0295] **Ácido (3R)-3-(3-(((2-(1,1-Dimetiletil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)-4,4,4-trifluorobutanoico o ácido (3S)-3-(3-(((2-(1,1-dimetiletil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)-4,4,4-trifluorobutanoico (6).** A una solución de **6.4** (0,0627 g, 0,121 mmol) en THF/MeOH (2/1) (1,5 mL), se añadió hidróxido de litio (0,50 mL, 0,500 mmol). La mezcla resultante se agitó durante la noche a 23 °C, se neutralizó con HCl 1 N en exceso y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron. El residuo crudo se purificó por combiflash (0 a 40% de EtOAc / hexanos) para obtener **6** (0,0449 g, 73,6% de rendimiento). MS ESI (neg.) m/e: 503,2 $(M-H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,61 (1 H, d, J=1,6 Hz), 7,28 - 7,34 (2 H, m), 7,07 (1 H, d, J=7,4 Hz), 6,94 - 7,04 (4 H, m), 6,87 (1 H, dd, J=7,6, 4,5 Hz), 6,79 (1 H, dd, J=5,9, 3,1 Hz), 5,09 (2 H, s), 3,87 (1 H, s), 3,80 (3 H, s), 3,06 (1 H, dd, J=5,1, 16,8 Hz), 2,96 (1 H, dd, J=9,4, 16,8 Hz), 1,25 (9 H, s).

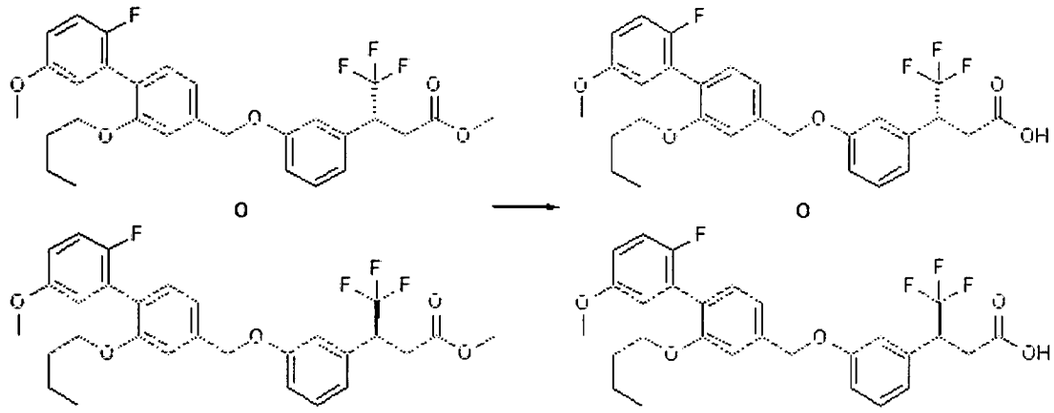
[0296] **Ejemplo 7**



5.4 **6.3** **7.1**

[0297] **(3R)-3-(3-(((2-(butiloxi)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)-4,4,4-trifluorobutanoato de metilo o (3S)-3-(3-(((2-(butiloxi)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)-4,4,4-trifluorobutanoato de**

metilo (7.1). A un recipiente que contenía **6.3** (0,0300 g, 0,121 mmol) y carbonato de cesio (0,0512 g, 0,157 mmol) en DMF (1 mL), se añadió **5.4** (0,0468 g, 0,145 mmol). La mezcla resultante se agitó durante la noche. La reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron, se concentraron y luego se purificaron por combiflash (0 a 20% de EtOAc / hexanos) para dar **7.1.**

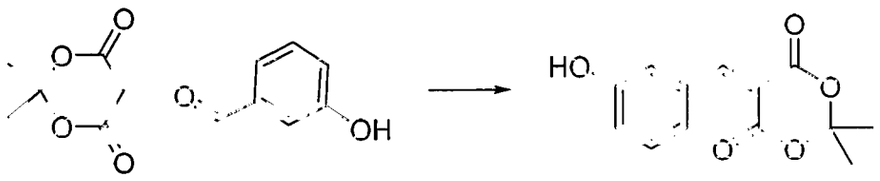


7.1 **7**

[0298] Ácido (3R)-3-(3-(((2-(Butiloxi)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)-4,4,4-trifluorobutanoico o ácido (3S)-3-(3-(((2-(butiloxi)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)-4,4,4-trifluorobutanoico (7). A una solución de **7.1** (0,0647 g, 0,121 mmol) en THF/MeOH (2/1) (1,5 mL), se añadió hidróxido de litio (0,500 mL, 0,500 mmol). La mezcla resultante se agitó durante la noche a 23 °C, se neutralizó con HCl 1 N en exceso y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron. El residuo crudo se purificó por combiflash (0 a 40% de EtOAc / hexanos) para obtener **7**. MS ESI (neg.) m/e: 519,2 $(M-H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,28 - 7,33 (2 H, m), 7,04 - 7,09 (3 H, m), 6,93 - 7,02 (3 H, m), 6,83 - 6,91 (2 H, m), 5,08 (2 H, s), 4,00 (2 H, t, J=6,5 Hz), 3,88 (1 H, td, J=9,2, 4,7 Hz), 3,81 (3 H, s), 3,04 - 3,11

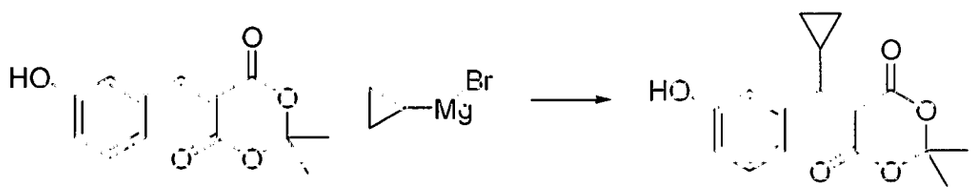
(1 H, m), 2,90 - 2,98 (1 H, m), 1,64 - 1,72 (2 H, m), 1,34 - 1,44 (2 H, m), 0,90 (3 H, t, J=7,2 Hz).

[0299] **Ejemplo 8**



8.1

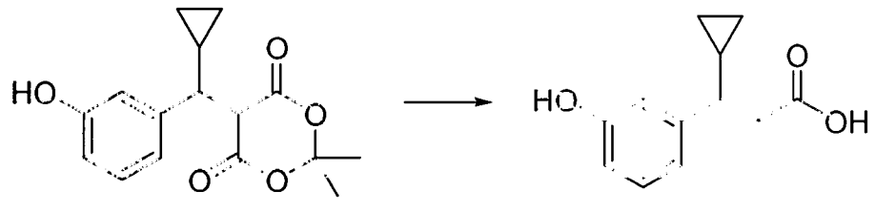
[0300] **5-((3-Hidroxifenil)metiliden)-2,2-dimetil-1,3-dioxan-4,6-diona (8,1).** To 3-hidroxibenzaldehído (disponible de Aldrich) (24,4 g, 200 mmol) en agua (1000 mL) a 85 °C, se añadió 2,2-dimetil-1,3-dioxan-4,6-diona (disponible de Aldrich) (28,8 g, 200 mmol). La mezcla resultante luego se agitó a 85 °C durante 2 horas. La reacción se dejó enfriar y luego se filtró para dar **8.1** (41,3508 g, 83.3% de rendimiento) en forma de un sólido amarillo.



8.1 **8.2**

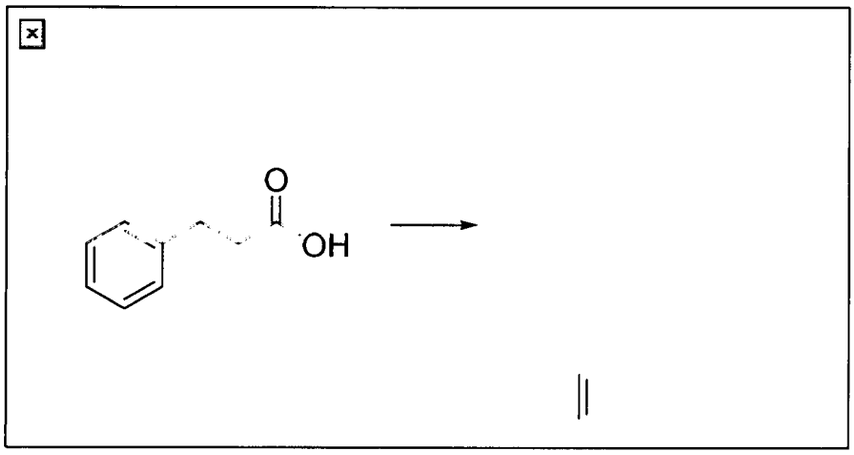
[0301] **5-(Ciclopropil(3-hidroxifenil)metil)-2,2-dimetil-1,3-dioxan-4,6-diona (8,2).** A una solución de **8.1** (2,0 g, 8,06 mmol) en THF, se añadió bromuro de ciclopropilmagnesio (disponible de Aldrich) (96,7 mL, 48,3 mmol) por medio de una cánula a 0 °C. La mezcla heterogénea resultante se calentó hasta temperatura ambiente, se agitó durante 30 minutos y se neutralizó con HCl acuoso 1 N. La capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El producto crudo se purificó por cromatografía flash en gel

de sílice (10-35% de EtOAc / hexano) para obtener **8.2** (2,04 g, 87.2% de rendimiento) en forma de un aceite amarillo.



8.2 **8.3**

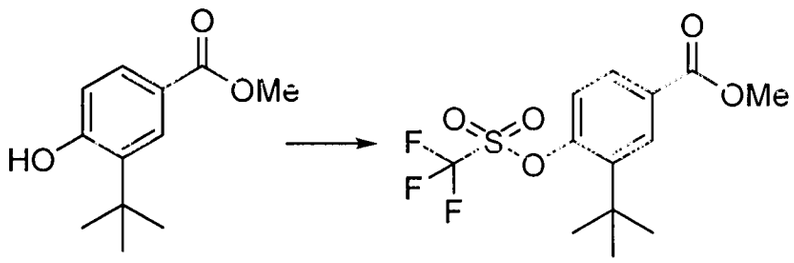
[0302] Ácido 3-ciclopropil-3-(3-hidroxifenil)propanoico (8.3). El compuesto **8.2** (1,71 g, 5,89 mmol) en DMF/agua (10/1) (22 mL) se calentó a 90 °C durante la noche. La reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron para dar **8.3**, que se usó en la siguiente etapa sin ulterior purificación.



8.3 **8.4 y 8.5**

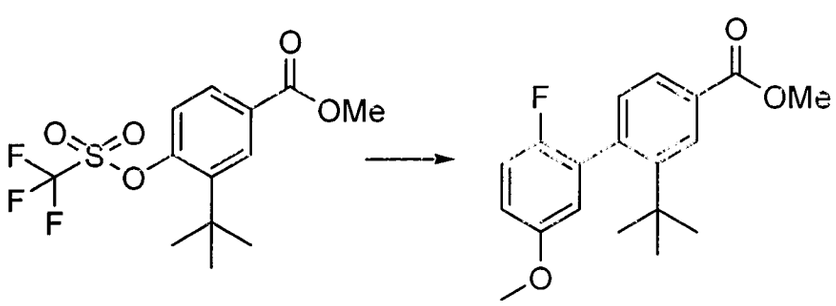
[0303] (3S)-3-ciclopropil-3-(3-hidroxifenil)propanoato de metilo y (3R)-3-ciclopropil-3-(3-hidroxifenil)propanoato de metilo (8.4 y 8.5). A un recipiente que contenía **8.3** (1,2 g, 5,8 mmol) en MeOH (15 mL), se añadió H_2SO_4 (0,31 mL, 5,8 mmol). La mezcla resultante se agitó durante la noche a reflujo. La reacción se concentró y luego se purificó por combiflash (0 a 30% de EtOAc / hexanos) y los enantiómeros se resolvieron por

HPLC quiral (columna Chiralcel OD-H, 3% de IPA/hexano, 220 nm) para obtener **8.4** (40 minutos) y **8.5** (60 minutos).



8.6 **8.7**

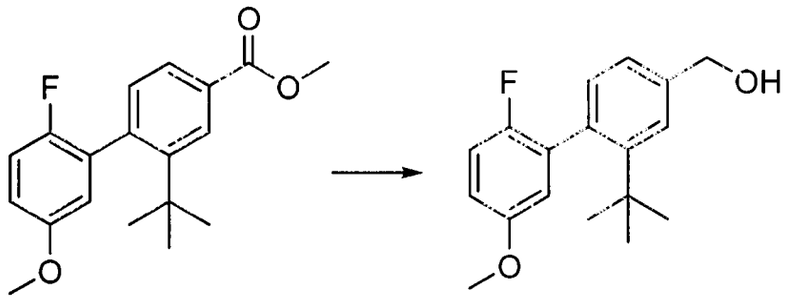
[0304] 3-ter-butil-4-(trifluorometilsulfoniloxi)benzoato de metilo (8.7). A una solución agitada de 3-ter-butil-4-hidroxibenzoato de metilo (disponible de Apin Chemical Ltd, Reino Unido)(0,100 g, 0,48 mmol) en DCM (10 mL, 155 mmol) a 23 °C, se añadió TEA (0,080 mL, 0,58 mmol) y DMAP (0,0059 g, 0,048 mmol), seguido de anhídrido tríflico (0,097 mL, 0,58 mmol). La solución oscura se agitó a temperatura ambiente y se controló con TLC y LC-MS. Después de 19 horas, la reacción se concentró al vacío. El residuo luego se purificó por flash cromatografía (gel de SiO_2 60, eluido con 0%-10% de EtOAc en hexanos). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron para dar **8.7** en forma de un aceite incoloro (0,16 g, 98%). MS ESI (pos.) m/e: 341,0 $(M+H)^+$.



8.7 **8.8**

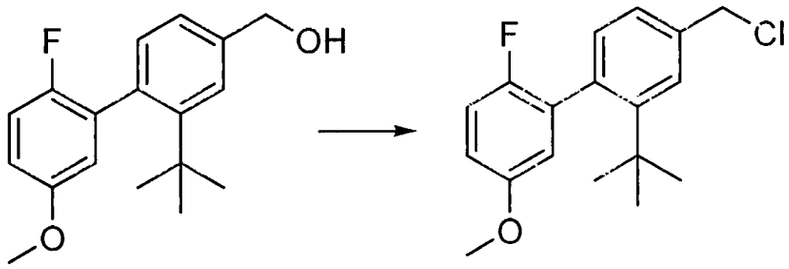
[0305] 2-(1,1-dimetiletil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-carboxilato de metilo (8.8). A una solución agitada de **8.7** (0,100 g, 0,29 mmol) en DMF (2,00 mL, 26 mmol) a 23 °C, se añadió ácido 2-fluoro-5-metoxifenilborónico (disponible de

Aldrich) (0,100 g, 0,59 mmol), carbonato de potasio (0,12 g, 0,88 mmol), seguido de tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0,034 g, 0,029 mmol). La mezcla se calentó hasta 100 °C. Después de 2 horas, la reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con agua. La mezcla se extrajo con EtOAc (3 × 50mL) y se concentró al vacío. El residuo luego se purificó por flash cromatografía (gel de SiO_2 60, eluido con 0%-15% de EtOAc en hexanos). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron para dar **8.8** en forma de un aceite incoloro (0,85 g, 71%). MS ESI (pos.) m/e: 317,2 $(M+H)^+$.



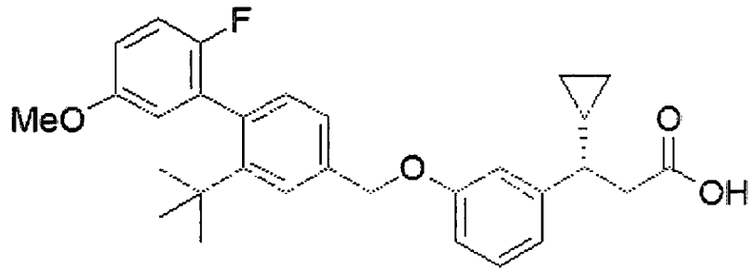
8.8 **8.9**

[0306] (2-(1,1-Dimetiletil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metanol (8.9). A una solución enfriada de **8.8** (0,85 g, 2,69 mmol) en THF seco (10,0 mL, 2,69 mmol) a 0 °C, se añadió LAH (solución 1,0 M en THF (6,0 mL, 6,0 mmol)). Después de completar la adición, la reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se controló con TLC y LCMS. Una vez completa, NaOH 1 N (5 mL) se añadió cuidadosamente para neutralizar la reacción. La solución resultante se extrajo con EtOAc (3 × 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo luego se purificó por flash cromatografía (gel de SiO_2 60, eluido con 0%-40% de EtOAc en hexanos). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron para dar **8.9** en forma de un aceite incoloro (0,56 g, 72%). MS ESI (pos.) m/e: 311,2 $(M+Na)^+$.

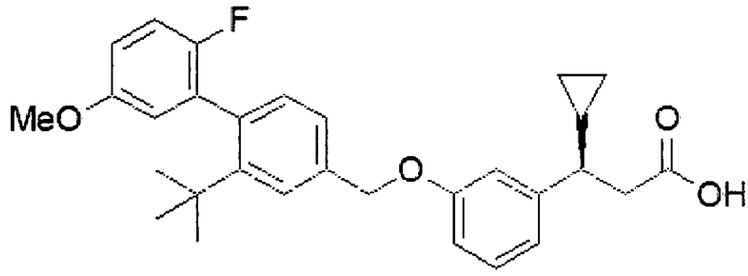


8.9 **8.10**

[0307] **4-(Clorometil)-2-(1,1-dimetiletil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenilo (8,10).** A una solución enfriada de **8.9** (0,56 g, 1,93 mmol) en DCM seco (3,60 mL, 1,93 mmol) a 0 °C, se añadió cloruro de tionilo (0,40 mL, 5,48 mmol) gota a gota. Después de completar la adición de cloruro de tionilo, la mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente. Después de 18 horas, la reacción se concentró al vacío. El residuo luego se purificó por flash cromatografía (gel de SiO_2 60, eluido con 0%-15% de EtOAc en hexanos). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron para dar **8.10** en forma de un sólido incoloro (0,44 g, 74%). ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,56 (1 H, s), 7,25 (5 H, dd, J=7,7, 1,6 Hz), 7,01 (2 H, m), 6,86 (1 H, dd, J=9,0, 3,2 Hz), 6,77 (1 H, dd, J=5,9, 3,2 Hz), 4,65 (3 H, s), 3,79 (3 H, s), 1,24 (9 H, s).



O

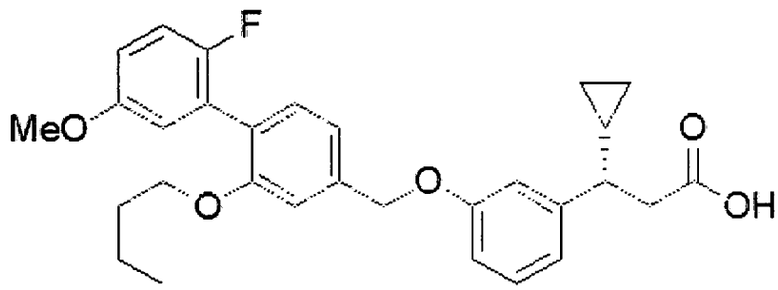


8

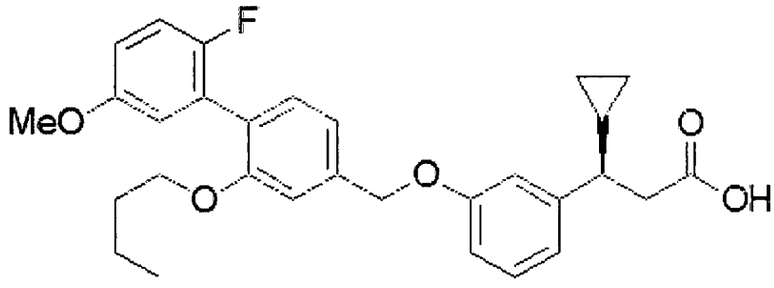
[0308] Ácido (3S)-3-ciclopropil-3-(3-(((2-(1,1-dimetiletil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)propanoico o ácido (3R)-3-ciclopropil-3-(3-(((2-(1,1-dimetiletil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)propanoico (8). Ejemplo **8** se sintetizó por medio de un método análogo al método usado para el compuesto **7** a partir de **8.4** y **8.10**. MS ESI (neg.) m/e: 475.2 $(M-H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,62 (1 H, s), 7,24 - 7,32 (2 H, m), 6,98 - 7,08 (2 H, m), 6,84 - 6,92 (4 H, m), 6,78 (1 H, dd, J=5,9, 3,1 Hz), 5,09 (2 H, s), 3,79 (3 H, s), 2,80 (2 H, dd, J=7,6, 4,5 Hz), 2,38 (1 H, m), 1,25 (9 H, s), 1,04 (1 H, m), 0,60 (1 H, m), 0,44 (1 H, m), 0,30 (1 H, m), 0,17 (1 H, m).

155

[0309] **Ejemplo 9**



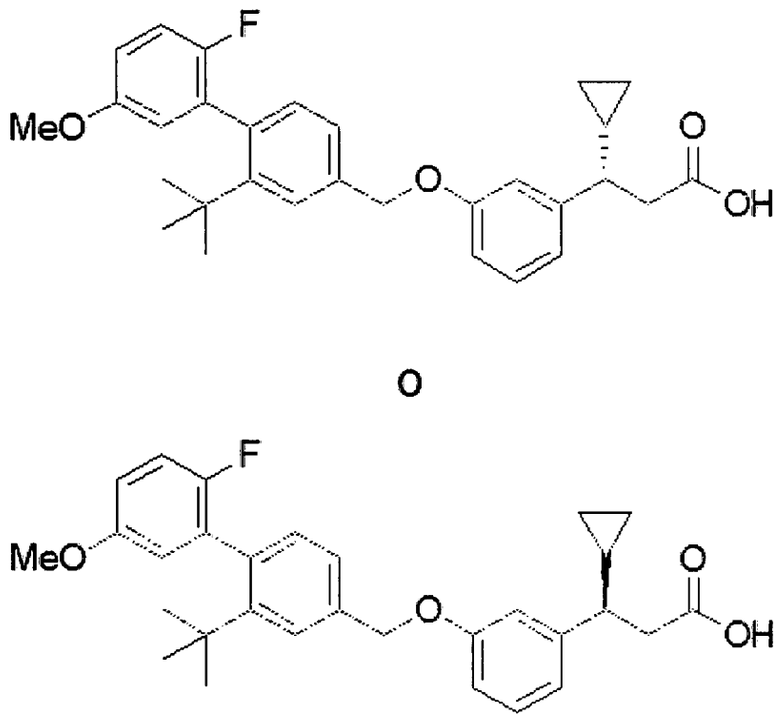
O



9

[0310] Ácido (3S)-3-(3-(((2-(Butiloxi)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)-3-ciclopropilpropanoico o ácido (3R)-3-(3-(((2-(butiloxi)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)-3-ciclopropilpropanoico (9). El Ejemplo **9** se sintetizó análogamente al método para el compuesto **7** a partir de **8.4** y **5,4**. MS ESI (neg.) m/e: 491,2 $(M-H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,23 - 7,31 (2 H, m), 7,01 - 7,09 (3 H, m), 6,82 - 6,92 (5 H, m), 5,08 (2 H, s), 4,00 (2 H, t, J=6,5 Hz), 3,81 (3 H, s), 2,79 (2 H, dd, J=7,2, 5,3 Hz), 2,35 - 2,41 (1 H, m), 1,64 - 1,71 (2 H, m), 1,34 - 1,43 (2 H, m), 0,98 - 1,08 (1 H, m), 0,90 (3 H, t, J=7,2 Hz), 0,56 - 0,63 (1 H, m), 0,45 (1 H, m), 0,27 - 0,34 (1 H, m), 0,14 - 0,20 (1 H, m).

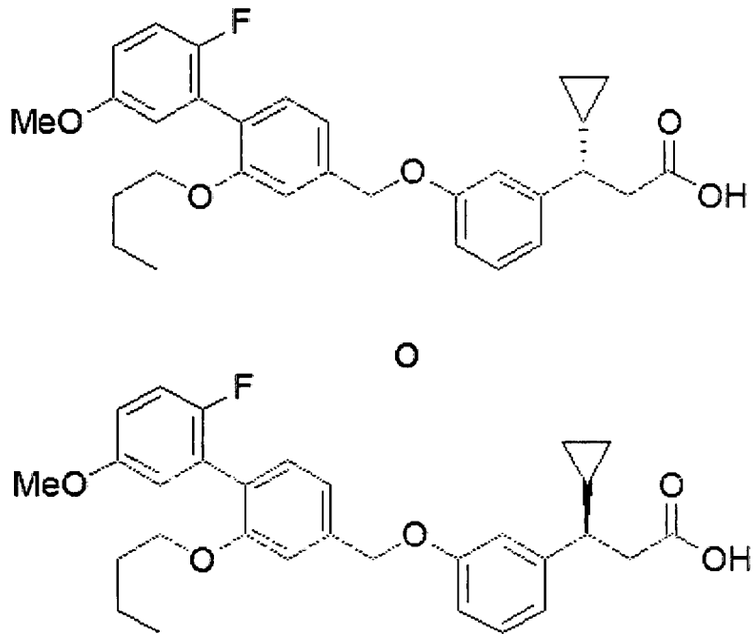
[0311] **Ejemplo 10**



10

[0312] **Ácido (3R)-3-Ciclopropil-3-(3-(((2-(1,1-dimetiletil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)propanoico o ácido (3S)-3-ciclopropil-3-(3-(((2-(1,1-dimetiletil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)propanoico (10).** El Ejemplo **10** se sintetizó a partir de **8.5** y **8.10** usando un método análogo al método usado para preparar el compuesto **7**. MS ESI (neg.) m/e: 475.2 $(M-H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,61 (1 H, m), 7,28 (2 H, m), 7,03 (2 H, m), 6,88 (4 H, m), 6,77 (1 H, m), 5,08 (2 H, s), 3,79 (3 H, s), 2,80 (2 H, m), 2,38 (1 H, m), 1,25 (9 H, s), 1,04 (1 H, m), 0,60 (1 H, m), 0,45 (1 H, m), 0,32 (1 H, m), 0,18 (1 H, m).

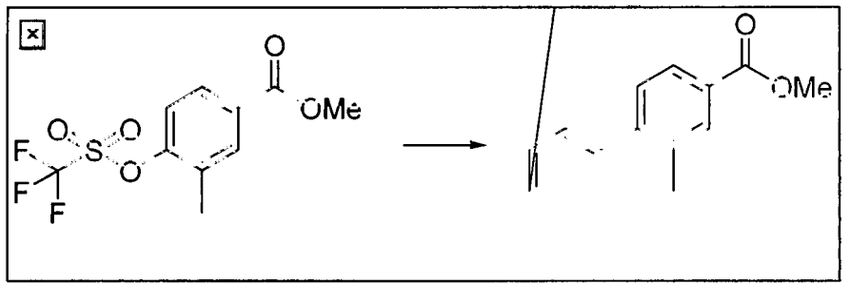
[0313] **Ejemplo 11**



11

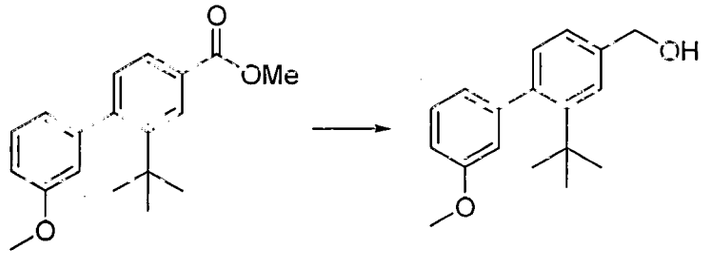
[0314] **Ácido (3R)-3-(3-(((2-(Butiloxi)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)-3-ciclopropilpropanoico o ácido (3S)-3-(3-(((2-(butiloxi)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)-3-ciclopropilpropanoico (11).** El Ejemplo **11** se sintetizó a partir de **8.5** y **5.4** usando un método análogo al método usado para preparar el compuesto **7**. MS ESI (neg.) m/e: 491,2 $(M-H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,23 - 7,31 (2 H, m), 7,01 - 7,09 (3 H, m), 6,82 - 6,92 (5 H, m), 5,08 (2 H, s), 4,00 (2 H, t, J=6,5 Hz), 3,81 (3 H, s), 2,79 (2 H, dd, J=7,2, 5,3 Hz), 2,35 - 2,41 (1 H, m), 1,64 - 1,71 (2 H, m), 1,34 - 1,43 (2 H, m), 0,98 - 1,08 (1 H, m), 0,90 (3 H, t, J=7,2 Hz), 0,56 - 0,63 (1 H, m), 0,45 (1 H, m), 0,27 - 0,34 (1 H, m), 0,14 - 0,20 (1 H, m).

[0315] **Ejemplo 12**



8.7 **12.1**

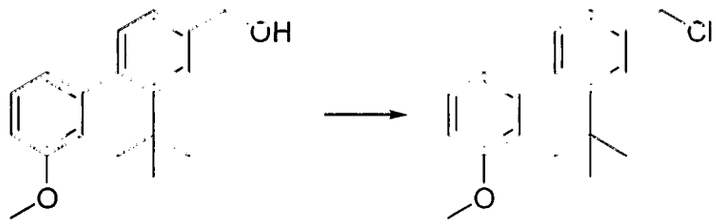
[0316] **2-(1,1-dimetiletil)-3'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-carboxilato de metilo (12.1).** Un recipiente de base redonda seco que contenía **8.7** (1,40 g, 4,1 mmol), ácido 3-metoxifenilborónico (disponible de Aldrich) (1,27 g, 8,34 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0,49 g, 0,42 mmol) y carbonato de potasio (1,71 g, 12,36 mmol) se evacuó y se rellenó tres veces con argón. DMF seca (12,0 mL) se añadió por medio de una jeringa bajo argón y la mezcla luego se calentó hasta 100 °C y se controló con TLC. Después de 2 horas, la reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con agua. La mezcla se extrajo tres veces con EtOAc y luego se concentró a presión reducida. El residuo luego se purificó por flash cromatografía (gel de SiO_2 60, eluido con 0%-15% de EtOAc en hexanos). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron para dar **12.1** en forma de un aceite incoloro (1,01, 82%). MS ESI (pos.) m/e: 299.2 $(M+H)^+$.



12.1 **12.2**

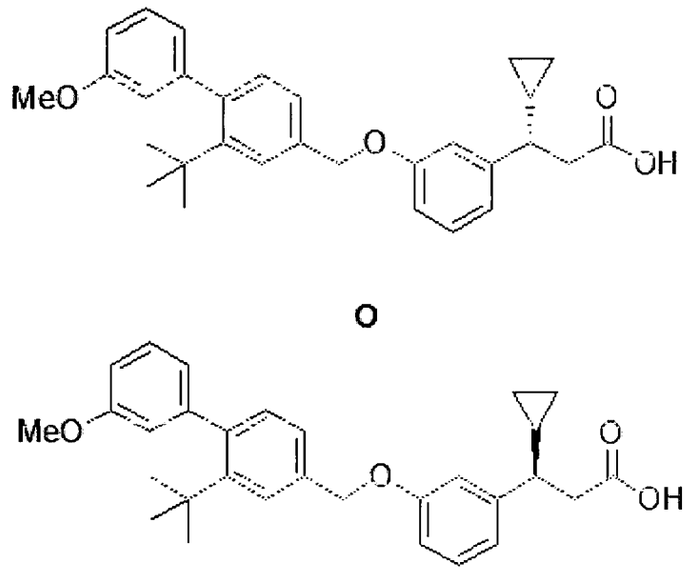
[0317] **(2-(1,1-Dimetiletil)-3'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metanol (12.2).** A una solución enfriada de **12.1** (1,01 g, 3,38 mmol) en THF seco (10,0 mL) a 0 °C, se añadió LAH (solución 1,0 M en THF (6,7 mL, 6,7 mmol)). Después de completar la adición, la reacción se dejó calentar hasta

temperatura ambiente y se controló con TLC y LCMS. Una vez completa, se añadió cuidadosamente NaOH 1 N (5 mL) para neutralizar la reacción. La solución resultante se extrajo con EtOAc (3 × 10 mL), se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró al vacío. El residuo luego se purificó por flash cromatografía (gel de SiO_2 60, eluido con 0%-40% de EtOAc en hexanos). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron para dar **12.2** en forma de un aceite incoloro (0,82, 90%). ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,56 (1 H, s), 7,29 (1 H, t, J=3,8 Hz), 7,24 (1 H, m), 7,07 (1 H, d, J=7,6 Hz), 6,93 (2H, m), 6,86 (1H, d, J=1,5 Hz), 4,77 (2 H, s), 3,85 (3 H, s), 1,72 (1H, s), 1,26 (9 H, s).



12.2 **12.3**

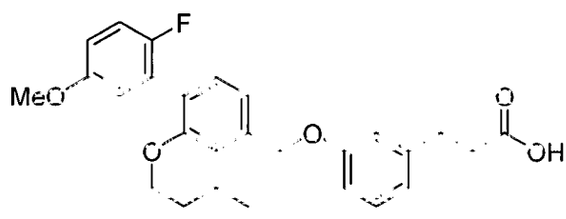
[0318] **4-(Clorometil)-2-(1,1-dimetiletil)-3'-(metiloxi)-1,1'-bifenilo (12.3).** Un recipiente de base redonda seco que contenía **12.2** (0,82 g, 3,04 mmol) y DCM (8,5 mL) se enfrió hasta 0 °C. Después de 15 minutos, se añadió cuidadosamente cloruro de tionilo (1,50 mL, 20,56 mmol) gota a gota a 0 °C. Después de completar la adición de cloruro de tionilo, la mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Después de 25 horas, la reacción se concentró a presión reducida. El residuo luego se purificó por flash cromatografía (gel de SiO_2 60, eluido con 0%-15% de EtOAc en hexanos). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron para dar **12.3** en forma de un aceite incoloro (0,82, 93%). ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,53 (1 H, d, J= 1,7 Hz), 7,28 (3 H, m), 7,03 (1 H, d, J= 7,8 Hz), 6,90 (3 H, m), 4,65 (2H, s), 3,82 (3 H, s), 1,23 (9H, s).



12

[0319] Ácido (3S)-3-Ciclopropil-3-(3-(((2-(1,1-dimetiletil)-3'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)propanoico o ácido (3R)-3-ciclopropil-3-(3-(((2-(1,1-dimetiletil)-3'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)propanoico (12). El compuesto **12** se sintetizó a partir de **8.4** y **12.3** por medio de un método análogo al método usado para preparar el compuesto **7**. MS ESI (neg.) m/e: 457,1 $(M-H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,58 (1 H, d, J=1,6 Hz), 7,23 - 7,27 (3 H, m), 7,05 (1 H, d, J=7,6 Hz), 6,82 - 6,92 (6 H, m), 5,07 (2 H, s), 3,81 (3 H, s), 2,79 (2 H, dd, J=7,4, 4,1 Hz), 2,37 (1 H, m), 1,22 (9 H, s), 1,03 (1 H, m), 0,59 (1 H, m), 0,43 (1 H, m), 0,30 (1 H, m), 0,16 (1 H, m).

[0320] <u>Ejemplo 13</u>

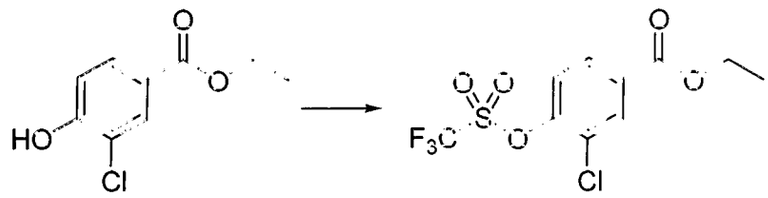


13

161

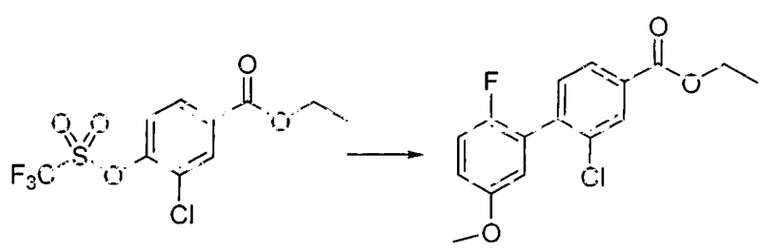
[0321] **Ácido 3-(3-(((2-(Butiloxi)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)propanoico (13).** El compuesto **13** se sintetizó a partir de 3-(3-hidroxifenil)propanoato de metilo (disponible de Aagile Labs Division of Tiger Scientific) y **5.4** por un método análogo al método usado para preparar el compuesto **7**. ESI (neg.) m/e: 451,1 $(M-H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,22 - 7,32 (2 H, m), 7,01 - 7,09 (3 H, m), 6,82 - 6,91 (5 H, m), 5,08 (2 H, s), 4,00 (2 H, t, J=6,5 Hz), 3,81 (3 H, s), 2,97 (2 H, t, J=7,8 Hz), 2,71 (2 H, t, J=7,8 Hz), 1,64 - 1,72 (2 H, m), 1,34 - 1,43 (2 H, m), 0,90 (3 H, t, J=7,3 Hz).

[0322] **Ejemplo 14**



14.1

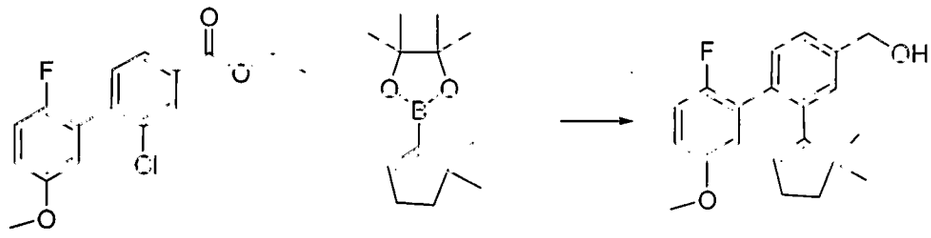
[0323] **3-cloro-4-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)benzoato de etilo (14.1)** Una mezcla de 3-cloro-4-hidroxibenzoato de etilo (disponible de Aldrich) (5,00 g, 25,0 mmol), N-feniltriflimida (9,30 g, 26,0 mmol) y TEA (4,2 mL, 30,0 mmol) en DCM (40 mL) con una cantidad catalítica de DMAP, se agitó a temperatura ambiente durante la noche. DCM (150 mL) se añadió y la mezcla de reacción se lavó con salmuera (30 × 3 mL), se secó sobre $MgSO_4$ y el solvente se eliminó a presión reducida. El producto **14.1** se usó en la siguiente etapa sin ulterior purificación. MS ESI (pos.) m/e: 335,0 $(M+Na)^+$.



14.1 **14.2**

162

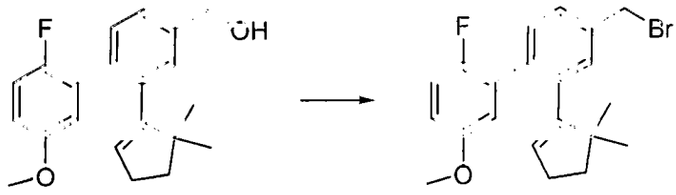
[0324] **2-cloro-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-carboxilato de etilo (14.2).** Una mezcla de reacción de 3-cloro-4-(trifluorometilsulfoniloxi)benzoato de etilo **14.1** (3,00 g, 9,02 mmol), ácido 2-fluoro-5-metoxifenilborónico (disponible de Aldrich) (1,84 g, 10,8 mmol), (t-4)-tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0,521 g, 0,451 mmol) y carbonato de potasio (2,49 g, 18,0 mmol) en DMF (20 mL), se purgó con N_2 tres veces y luego se calentó a 100 °C durante 4 horas. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se añadió EtOAc (130 mL). La mezcla luego se lavó con salmuera (30 × 4 mL). La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$. El residuo se purificó en columna Combiflash de gel de sílice (eluyendo con hexano/EtOAc; 85/15) para dar **14.2**. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8,08 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,33 (dd, 1H), 6,96 - 7,02 (m, 1H), 6,82 - 6,85 (m, 1H), 6,74 (d, 1H), 4,33 (q, 2H), 4,31 (s, 3H), 1,34 (t, 3H). MS ESI (pos.) m/e: 309,1 $(M+H)^+$.



14.2 **A** **14.3**

[0325] **(2-(5,5-Dimetil-1-ciclopenten-1-il)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metanol (14,3)** Una mezcla de reacción de compuesto **14.2** (1,80 g, 5,80 mmol), 2-(5,5-dimetilciclopent-1-enil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano **A** (1,40 g, 6,4 mmol), S-Phos (0,48 g, 1,20 mmol), fosfato tripotásico (3,10 g, 15,0 mmol) y acetato de paladio (0,13 g, 0,58 mmol) en DMF (10,0 mL) y agua (1,0 mL), se purgó con N_2 tres veces. La mezcla resultante se calentó a 100 °C durante la noche. EtOAc (120 mL) se añadió y la mezcla se lavó con salmuera (25 × 2 mL). La capa orgánica se secó con $MgSO_4$. El residuo se purificó por Combiflash con gel de sílice, eluyendo con hexano/EtOAc, 9/1 para dar un producto de

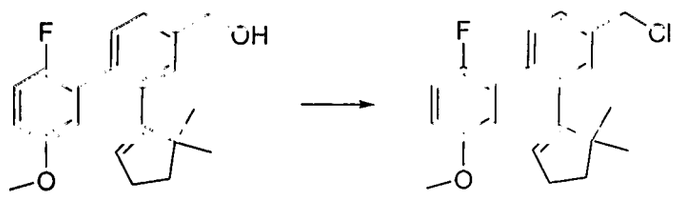
acoplamiento de Suzuki en forma de un intermediario, 2-(5,5-dimetil-1-ciclopenten-1-il)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-carboxilato de etilo. MS ESI (pos.) m/e: 369.1 $(M+H)^+$. A una solución de 2-(5,5-dimetil-1-ciclopenten-1-il)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-carboxilato de etilo (1,00 g, 3,0 mmol) en THF (10,0 mL), se añadió lentamente LAH, (solución 1,0 M en éter dietílico, 4,0 mL, 4,0 mmol) a 0 °C. Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a 40 °C durante 1,5 horas y luego a temperatura ambiente durante 2 horas. Una mezcla de agua (0,22 mL) en THF (2,0 mL) se añadió lentamente y luego hidróxido de sodio al 15% (0,22 mL) se añadió a 0 °C. Finalmente, se añadió agua (0,65 mL) a temperatura ambiente. El sólido se eliminó por filtración y el solvente se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó por Combiflash (columna de gel de sílice, eluyendo con hexano/EtOAc, 90/10 a 70/30) para dar el compuesto del título **14.3**. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm. 7,24 (s, 2H), 7,09 - 7,21 (m, 1H), 6,84 - 6,96 (m, 1H), 6,68-6,72 (m, 2H), 5,43 (s, 1H), 4,65 (s, 2H), 3,66 (s, 3H), 2,17 (td, 2H), 1,77 (b, 1H), 1,58 (t, 2H), 0,78 (s, 6H). MS ESI (pos.) m/e: 309,1 $(M-HO)^+$, 345,2 $(M+H_3O)^+$.



14.3 **14.4**

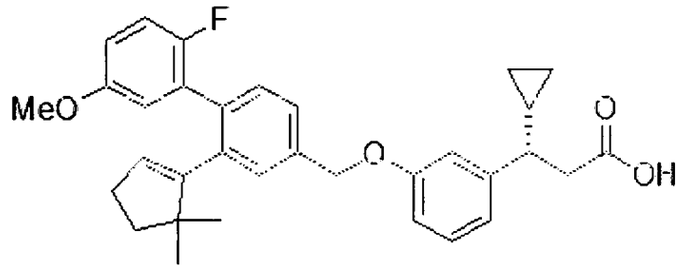
[0326] **4-(Bromometil)-2-(5,5-dimetil-1-ciclopenten-1-il)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenilo (14,4)** A una solución de trifenilfosfina (0,13 g, 0,51 mmol) en DCM (1,0 mL), se añadió lentamente bromo (0,081 g, 0,51 mmol, 0,25 mL, 2 M en CCl_4) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 15 minutos y luego una mezcla de compuesto **14,3** (0,15 g, 0,46 mmol) y piridina anhidra (0,041 mL, 0,51 mmol) en DCM (3,0 mL) se

añadió a la mezcla. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. DCM (80 mL) se añadió y la mezcla se lavó con agua (20 × 2 mL) y se secó sobre Na_2SO_4. El solvente se eliminó a presión reducida. El producto crudo **14.4** se usó en la siguiente etapa sin ulterior purificación. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm. 7,16 - 7,29 (m, 3H), 6,88 (t, 1H), 6,72 (m, 2 H), 5,45 (s, 1H), 4,46 (s, 2 H), 3,68 (s, 3H), 2,16-2,19 (m, 2H), 1,59 (t, 2H), 0,78 (s, 6H).

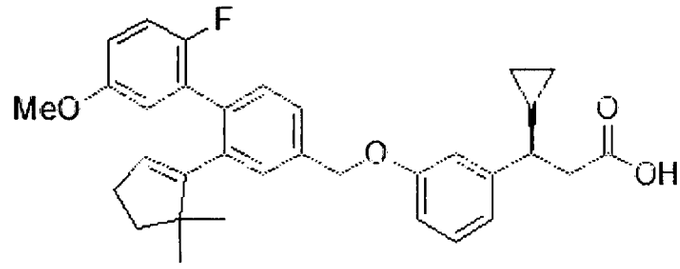


14.3 **14.5**

4-(Clorometil)-2-(5,5-dimetil-1-ciclopenten-1-il)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenilo (14.5) A una solución de compuesto **14.3** (1,10 g, 3,37 mmol) y una cantidad catalítica de DMF (0,10 mL) en DCM (12,0 mL), se añadió lentamente cloruro de tionilo (0,802 g, 6,74 mmol) a 0 °C. Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El solvente se eliminó a presión reducida y el residuo resultante se purificó por Combiflash (columna de gel de sílice eluido con hexano/EtOAc, 100/0 a 95/5) para dar el compuesto del título **14.5** (1,15 g). ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm. 7,32 - 7,39 (m, 2H), 7,28-7,29 (m. 1H), 6,88 (t, 1H), 6,80-6,82 (m, 2 H), 5,56 (s, 1H), 4,66 (s, 2 H), 3,78 (s, 3H), 2,27-2,29 (m, 2H), 1,69 (t, 2H), 0,89 (s, 6H).



o

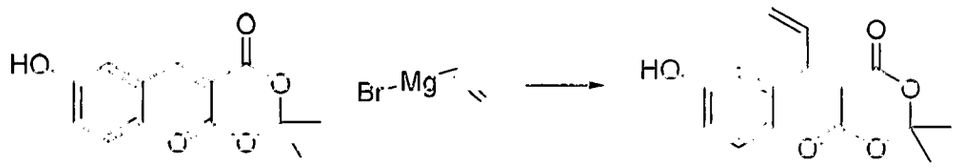


14

[0327] Ácido (3S)-3-Ciclopropil-3-(3-(((2-(5,5-dimetil-1-ciclopenten-1-il)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)propanoico o ácido (3R)-3-ciclopropil-3-(3-(((2-(5,5-dimetil-1-ciclopenten-1-il)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)propanoico (14). El compuesto **14** se sintetizó a partir de **8.4** y **14.5** por medio de un método análogo al usado para preparar el compuesto **7**. ESI (neg.) m/e: 513,3 $(M-H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,39 - 7,42 (1 H, m), 7,30 - 7,36 (2 H, m), 7,23 - 7,28 (2 H, m), 6,97 (1 H, m), 6,84 - 6,91 (3 H, m), 6,80 (2 H, ddd, J=6,1, 2,5, 2,3 Hz), 5,53 (1 H, s), 5,10 (2 H, s), 3,75 - 3,81 (3 H, m), 2,79 (2 H, dd, J=7,2, 4,5 Hz), 2,38 (1 H, m), 2,25 (2 H, m), 1,66 (2 H, t, J=7,0 Hz), 0,97 - 1,07 (1 H, m), 0,86 (6 H, s), 0,56 - 0,63 (1 H, m), 0,44 (1 H, m), 0,27 - 0,33 (1 H, m), 0,13 - 0,20 (1 H, m).

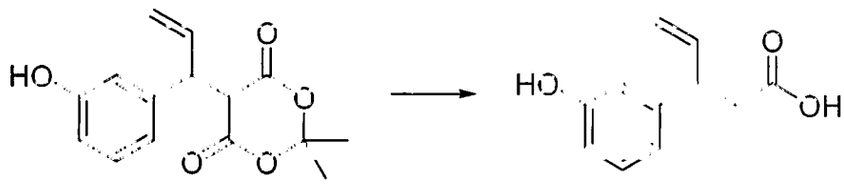
166

[0328] **Ejemplo 15**



8.1 **15.1**

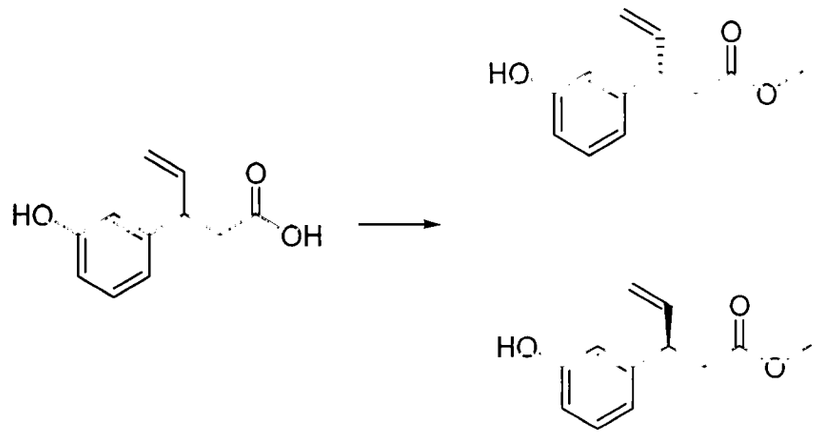
[0329] **5-(1-(3-Hidroxifenil)-2-propenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxan-4,6-diona (15.1).** A una solución de **8.1** (6,0 g, 24,17 mmol) en THF, se añadió bromuro de vinilmagnesio (disponible de Aldrich) (207,2 mL, 145,0 mmol) por medio de una cánula a 0 °C. La mezcla heterogénea resultante se calentó hasta temperatura ambiente, se agitó durante 30 minutos y se neutralizó con HCl acuoso 1 N. La capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró para dar **15.1** en forma de un aceite amarillo que se usó en la siguiente etapa sin ulterior purificación.



15.1 **15.2**

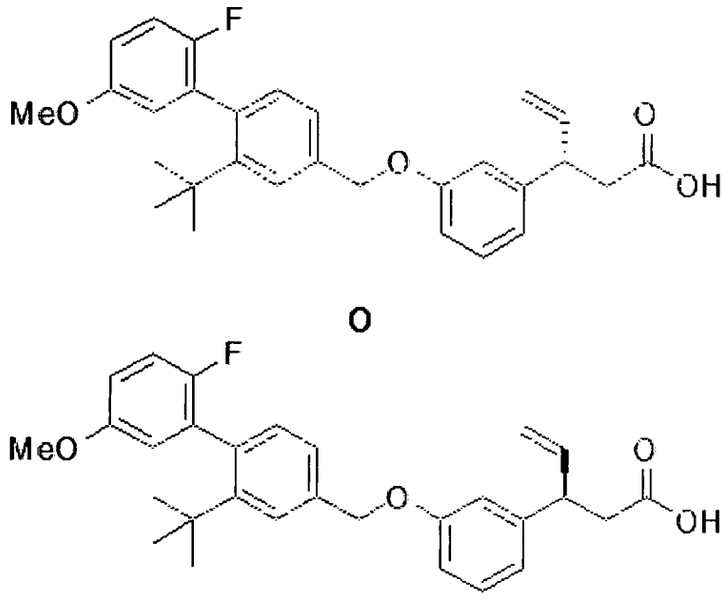
[0330] **Ácido 3-(3-Hidroxifenil)-4-pentenoico (15.2).** **8.1** en DMF/agua (10/1) (66 mL) se calentó durante la noche a 90 °C. La reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron para dar el compuesto **15.2.**

167



15.2 **15.3** y **15.4**

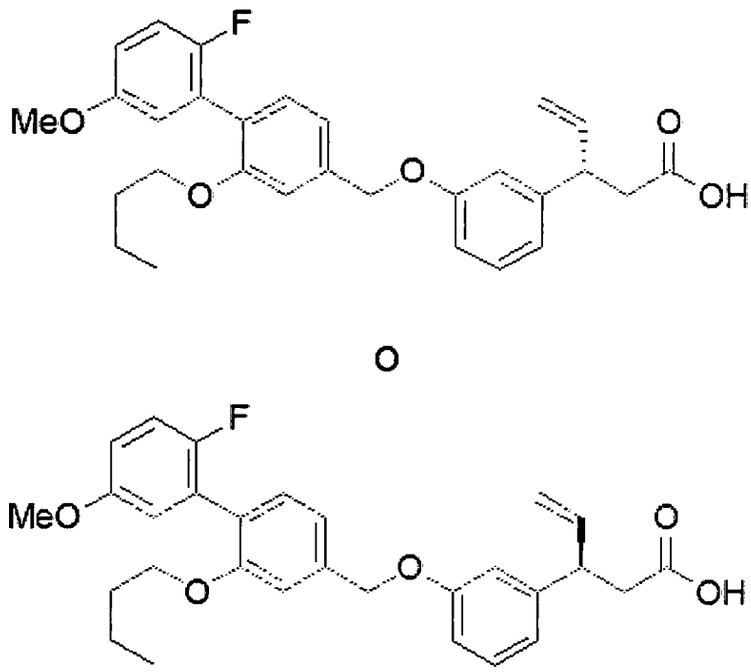
[0331] (3S)-3-(3-hidroxifenil)-4-pentenoato de metilo y (3R)-3-(3-hidroxifenil)-4-pentenoato de metilo (15.3 y 15.4). A un recipiente que contenía **15.2** en MeOH (50 mL), se añadió H_2SO_4 (0,0129 mL, 0,242 mmol). La mezcla resultante se agitó a reflujo durante la noche. La reacción se concentró y luego se purificó por combiflash (0 a 30% de EtOAc / hexanos). Los enantiómeros se resolvieron por HPLC quiral (columna Chiralcel OD-H, 3% de IPA/hexano, 220 nm de longitud de onda usada para observar los picos de los compuestos) para obtener **15.3** (0,400 g, 16,0% de rendimiento a partir de **8.1**) (28 minutos) y **15.4** (0,400 g, 16,0% de rendimiento a partir de **8.1**) (45 minutos).



168

[0332] **Ácido (3S)-3-(3-(((2-(1,1-Dimetiletil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)-4-pentenoico o ácido (3R)-3-(3-(((2-(1,1-dimetiletil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)-4-pentenoico (15).** El compuesto **15** se sintetizó a partir de **15.3** y **8.10** por medio de un método análogo al usado para preparar el compuesto **7**. ESI (neg.) m/e: 461,2 $(M-H)^+$. ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,61 (1 H, s), 7,30 (1 H, dd, J=7,7, 1,1 Hz), 7,27 (1 H, m), 6,99 - 7,07 (2 H, m), 6,85 - 6,92 (4 H, m), 6,79 (1 H, dd, J=5,9, 3,2 Hz), 5,98 (1 H, m), 5,08 - 5,14 (4 H, m), 3,87 (1 H, m), 3,80 (3 H, s), 2,79 (2 H, t, J=7,5 Hz), 1,25 (9 H, s).

[0333] **Ejemplo 16**

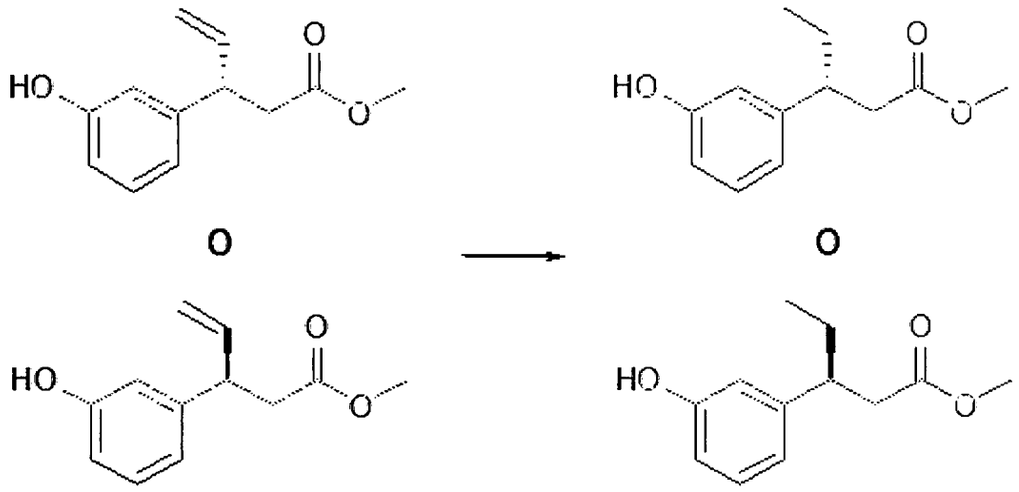


16

[0334] **Ácido (3S)-3-(3-(((2-(Butiloxi)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)-4-pentenoico o ácido (3R)-3-(3-(((2-(butiloxi)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)-4-pentenoico (16).** El compuesto

16 se sintetizó a partir de **15.3** y **5.4** por medio de un método análogo al usado para preparar el compuesto **7**. ESI (neg.) m/e: 477.2 $(M-H)^+$. ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,24 - 7,31 (2 H, m), 7,01 - 7,09 (3 H, m), 6,83 - 6,90 (5 H, m), 5,99 (1 H, ddd, J=17,4, 10,1, 7,0 Hz), 5,07 - 5,14 (4 H, m), 4,00 (2 H, t, J=6,4 Hz), 3,83 - 3,89 (1 H, m), 3,81 (3 H, s), 2,74 - 2,84 (2 H, m), 1,65 - 1,71 (2 H, m), 1,35 - 1,42 (2 H, m), 0,90 (3 H, t, J=7,3 Hz).

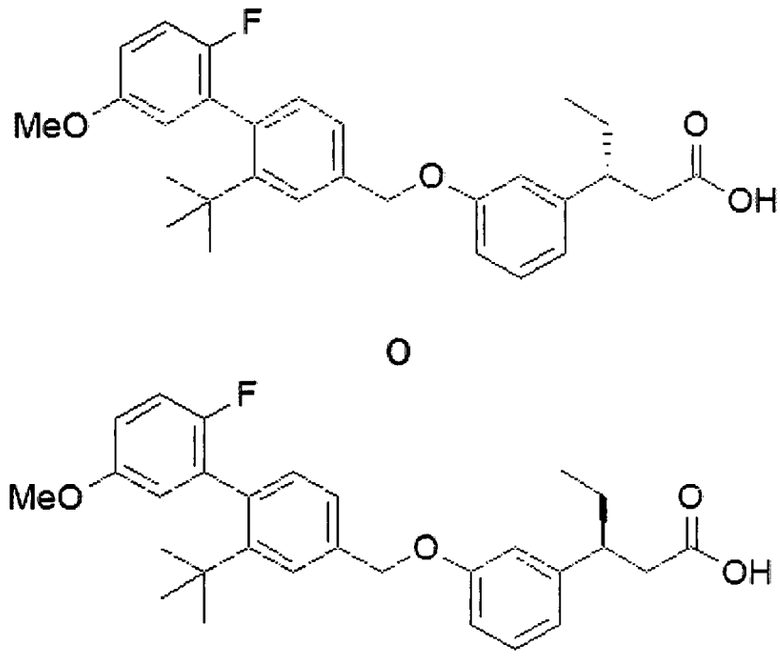
[0335] **Ejemplo 17**



15.3 **17.1**

[0336] **(3R)-3-(3-hidroxifenil)pentanoato de metilo y (3S)-3-(3-hidroxifenil)pentanoato de metilo (17.1)**. Un recipiente de 50 ml que contenía una solución de **15.3** (100 mg, 485 µmol) en EtOAc (10 mL) se purgó con N_2. Al recipiente se añadió paladio, 10% en peso (dri), sobre carbón en polvo, húmedo (103 mg, 97.0 µmol). El recipiente luego se purgó con H_2 y los contenidos se agitaron durante la noche bajo un balón de H2. La mezcla negra se filtró a través de un taco de Celite y se concentró para obtener un aceite rosado. El producto crudo se purificó por combiflash (0 a 10% de EtOAc / hexanos) dando como resultado **17.1**.

170

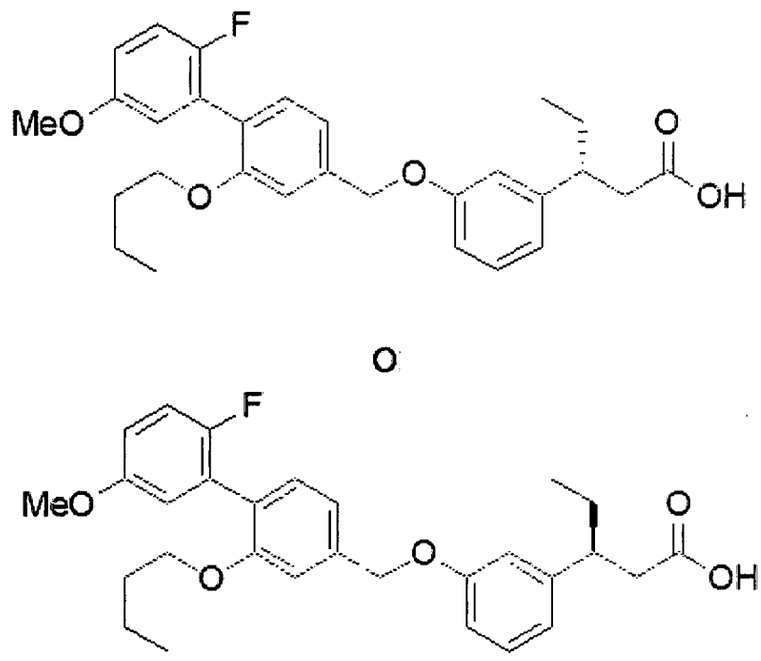


17

[0337] Ácido (3R)-3-(3-(((2-(1,1-Dimetiletil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)pentanoico o ácido (3S)-3-(3-(((2-(1,1-dimetiletil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)pentanoico (17). El compuesto **17** se sintetizó a partir de **17.1** y **8.10** usando un método análogo al usado para preparar el compuesto **7**. EI (neg.) m/e: 463,1 $(M-H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,62 (1 H, d, J=1,6 Hz), 7,23 - 7,32 (3 H, m), 7,03 (2 H, m), 6,81 - 6,90 (4 H, m), 6,78 (1 H, dd, J=6,0, 3,2 Hz), 5,08 (2 H, s), 3,79 (3 H, s), 3,00 (1 H, m), 2,65 (2 H, dd, J=7,3, 4,6 Hz), 1,74 (1 H, m), 1,62 (1 H, m), 1,25 (9 H, s), 0,81 (3 H, t, J=7,3 Hz).

171

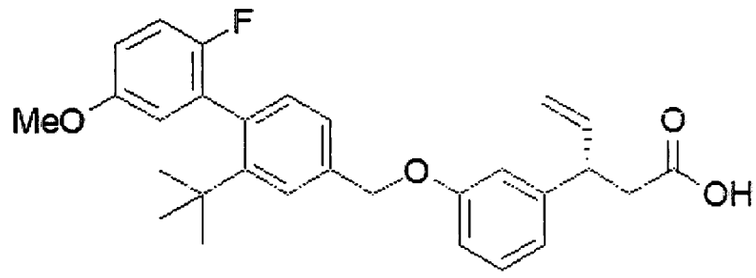
[0338] **Ejemplo 18**

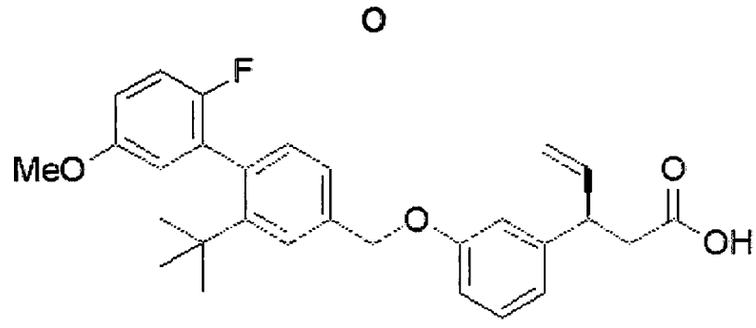


18

[0339] Ácido (3R)-3-(3-(((2-(Butiloxi)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)pentanoico o ácido (3S)-3-(3-(((2-(butiloxi)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)pentanoico (18). El compuesto **18** se sintetizó a partir de **17.1** y **5.4** por medio de un método análogo al usado para preparar el compuesto **7**. ESI (neg.) m/e: 479.2 $(M-H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,22 - 7,31 (3 H, m), 7,01 - 7,09 (3 H, m), 6,81 - 6,90 (5 H, m), 5,08 (2 H, s), 4,00 (2 H, t, J=6,6 Hz), 3,81 (3 H, s), 2,96 - 3,03 (1 H, m), 2,65 (2 H, dd, J=7,4, 5,7 Hz), 1,63 - 1,74 (3 H, m), 1,34 - 1,43 (2 H, m), 0,90 (3 H, t, J=7,3 Hz), 0,81 (3 H, t, J=7,3 Hz).

[0340] **Ejemplo 19**

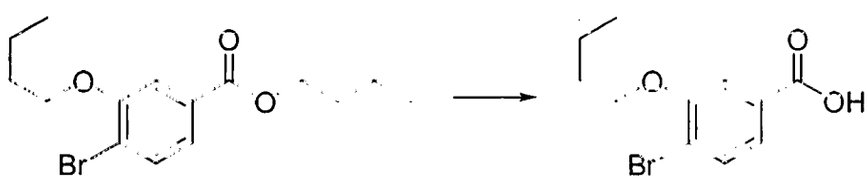




19

[0341] **Ácido (3R)-3-(3-(((2-(1,1-Dimetiletil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)-4-pentenoico o ácido (3S)-3-(3-(((2-(1,1-dimetiletil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)-4-pentenoico (19).** El compuesto **19** se sintetizó a partir de **15.4** y **8.10** por medio de un método análogo al usado para preparar el compuesto **7**. ESI (neg.) m/e: 460.7 $(M-H)^+$. ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,61 (1 H, s), 7,30 (1 H, dd, J=7,7, 1,1 Hz), 7,27 (1 H, m), 6,99 - 7,07 (2 H, m), 6,85 - 6,92 (4 H, m), 6,79 (1 H, dd, J=5,9, 3,2 Hz), 5,98 (1 H, m), 5,08 - 5,14 (4 H, m), 3,87 (1 H, m), 3,80 (3 H, s), 2,79 (2 H, t, J=7,5 Hz), 1,25 (9 H, s).

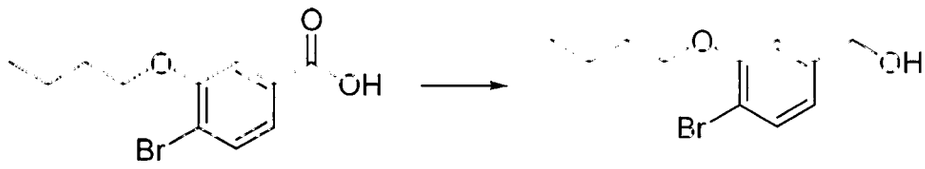
[0342] **Ejemplo 20**



5.1 **20.1**

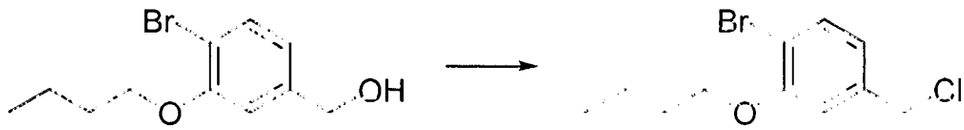
J73

[0343] **Ácido 4-Bromo-3-(butiloxi)benzoico (20,1).** A una solución de **5.1** (0,90 g, 2,7 mmol) en THF/MeOH (2/1) (18 mL), se añadió hidróxido de litio (6,0 mL, 6,0 mmol). La mezcla resultante se agitó durante la noche a 23 °C y luego se neutralizó con HCl 1 N en exceso. La mezcla luego se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron. El residuo crudo se purificó por combiflash (0 a 40% de EtOAc / hexanos) para obtener a **20,1** (0,68 g, 91% de rendimiento).



20.1 **20.2**

[0344] **(4-Bromo-3-(butiloxi)fenil)metanol (20.2).** Una solución de **20.1** (0,68 g, 2490 µmol) en THF (5 mL) se trató con complejo de borano y THF (4979 µL, 4979 µmol) y se agitó durante la noche a 65 °C. La mezcla de reacción se neutralizó con MeOH, se diluyó con EtOAc y se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentraron. El producto crudo se purificó por combiflash (10 a 50% de EtOAc / hexanos) dando como resultado **20.2** (659,3 mg, 102% de rendimiento).

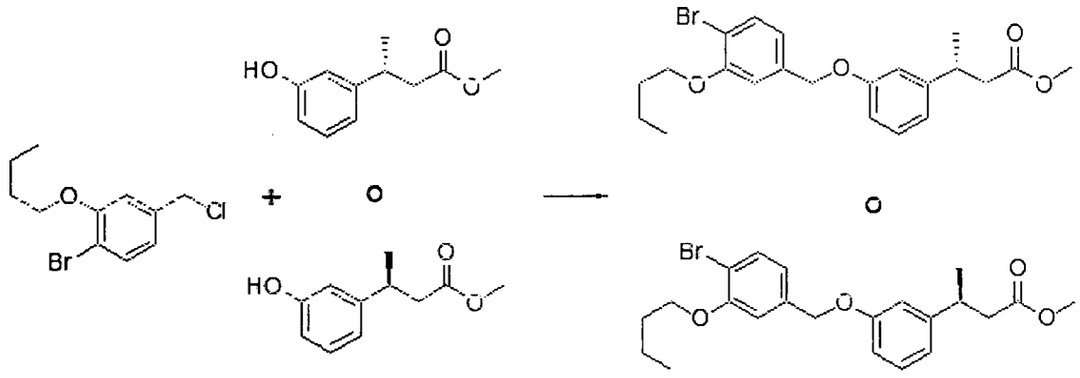


20.2 **20.3**

[0345] **Éster 2-Bromo-5-(clorometil)fenilbutílico (20.3).** A una solución agitada de **20.2** (659,3 mg, 2544 µmol) en DCM (15 mL) a 23 °C, se añadió cloruro de tionilo (371 µL, 5088 µmol). La mezcla resultante se agitó durante la noche. La reacción se

174

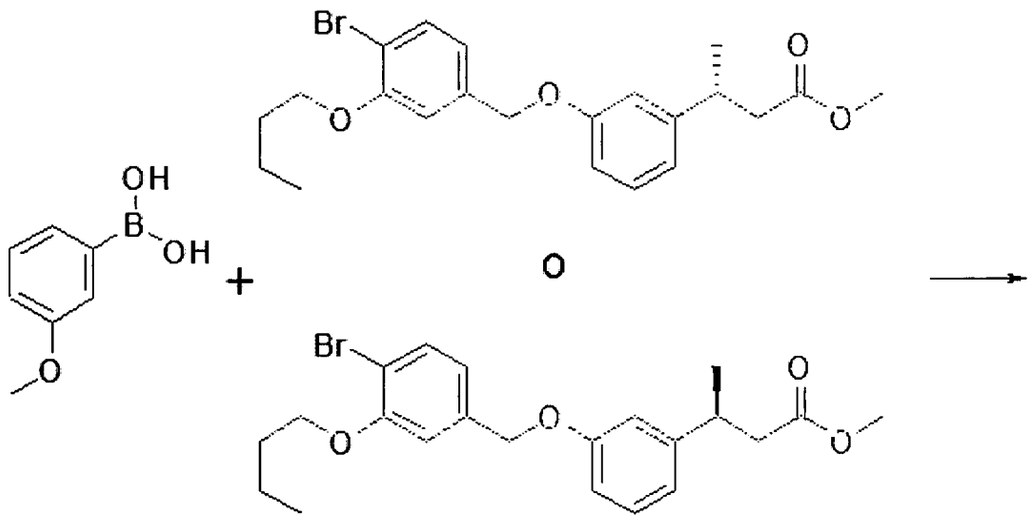
concentró y luego se purificó por combiflash (0 a 10% de EtOAc / hexanos) para dar **20,3** (650 mg, 92,0% de rendimiento).



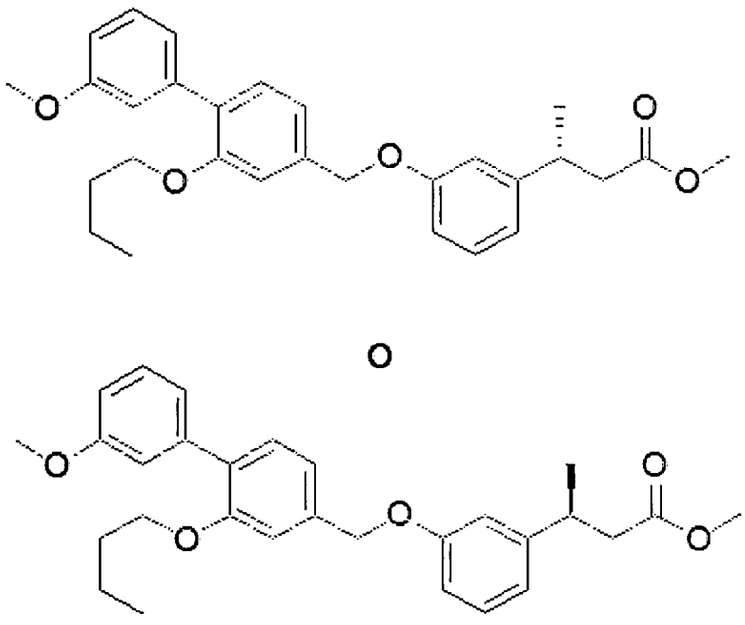
20.3 **5.7** **20.4**

[0346] **(3R)-3-(3-(((4-bromo-3-(butiloxi)fenil)metil)oxi)fenil)butanoato de metilo o (3S)-3-(3-(((4-bromo-3-(butiloxi)fenil)metil)oxi)fenil)butanoato de metilo (20.4).** A un recipiente que contenía **5.7** (125,0 g, 643.6 mmol) y carbonato de cesio (272.6 g, 836,6 mmol) en DMF (1 mL), se añadió **20.3** (214,4 g, 772.3 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante la noche. La reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron, se concentraron y luego se purificaron por combiflash (0 a 20% de EtOAc / hexanos) para dar **20.4.**

175



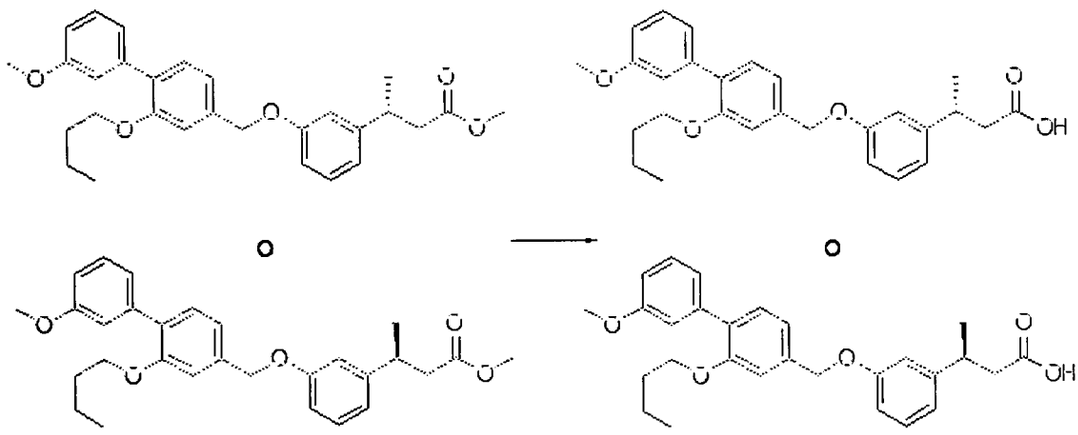
20.4



20.5

[0347] **(3R)-3-(3-(((2-(butiloxi)-3'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)butanoato de metilo o (3S)-3-(3-(((2-(butiloxi)-3'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)butanoato de metilo (20.5).** A un vial de 2 dracmas cargado con **20.4** (25,0 mg, 57,4 µmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (13,3 mg, 11,5 µmol), fluoruro de cesio (10,6 µL, 287 µmol) y ácido 3-metoxibencenoborónico (disponible de Aldrich) (26,2 mg, 172

µmol), se añadió DME (1 mL). La mezcla resultante luego se calentó a 85 °C durante la noche. La reacción se dejó enfriar y luego se filtró y se concentró. El producto crudo se purificó por combiflash (0 a 20% de EtOAc / hexanos) dando como resultado **20.5**.

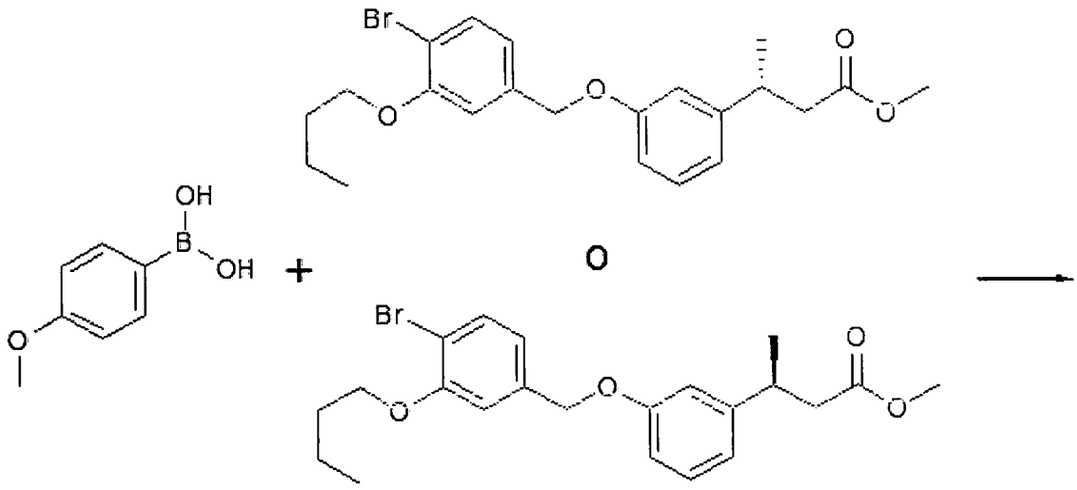


20.5 **20**

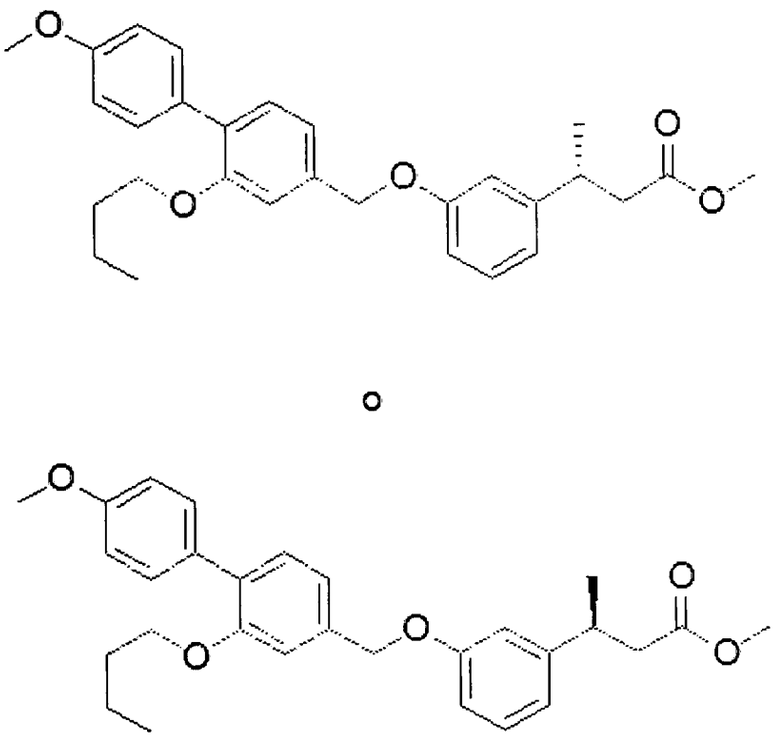
[0348] Ácido (3R)-3-(3-(((2-(Butiloxi)-3'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)butanoico o ácido (3S)-3-(3-(((2-(butiloxi)-3'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)butanoico (20). A una solución de **20.5** (26,6 mg, 57,4 µmol) en THF/MeOH (2/1) (1,5 mL), se añadió hidróxido de litio (0,500 mL, 500 µmol). La mezcla resultante se agitó durante la noche a 23 °C, se neutralizó con HCl 1 N en exceso y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron. El residuo crudo se purificó por combiflash (0 a 40% de EtOAc / hexanos) para obtener **20** (16,2 mg, 62,9% de rendimiento). ESI (neg.) m/e: 446,8 $(M-H)^+$. ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,34 (2 H, m), 7,23 - 7,26 (1 H, m), 7,13 - 7,15 (2 H, m), 7,07 - 7,09 (2 H, m), 6,89 - 6,91 (2 H, m), 6,85 - 6,88 (2 H, m), 5,07 (2 H, s), 4,00 (2 H, t, J=6,5 Hz), 3,85 (3 H, s), 3,24 - 3,31 (1 H, m), 2,67 - 2,72 (1 H, m), 2,56 - 2,62 (1 H, m), 1,70 - 1,76 (2 H, m), 1,41 - 1,48 (2 H, m), 1,34 (3 H, d, J=7,1 Hz), 0,93 (3 H, t, J=7,3 Hz).

177

[0349] **Ejemplo 21**



20.4



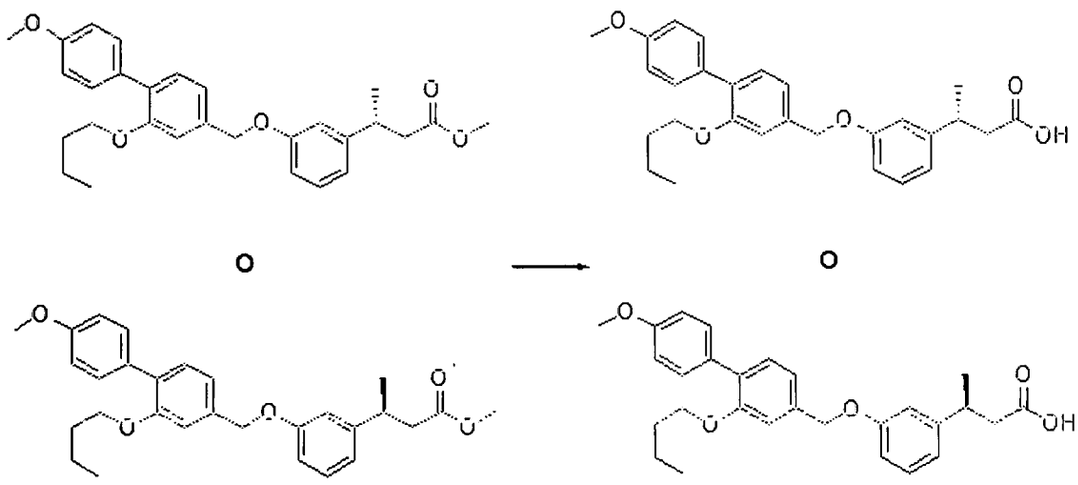
o

21.1

[0350] **(3R)-3-(3-(((2-(butiloxi)-4'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)butanoato de metilo o (3S)-3-(3-(((2-(butiloxi)-4'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)butanoato de metilo (21.1).** A un vial de 2 dracmas cargado con **20.4** (25,0 mg, 57,4 µmol),

178

tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (13,3 mg, 11,5 µmol), fluoruro de cesio (10,6 µL, 287 µmol) y ácido 4-metoxifenilborónico (disponible de Aldrich) (26,2 mg, 172 µmol), se añadió DME (1 mL). La mezcla resultante luego se calentó a 85 °C durante la noche. La reacción se dejó enfriar y luego se filtró y se concentró. El producto crudo se purificó por combiflash (0 a 20% de EtOAc / hexanos) dando como resultado **21.1**.



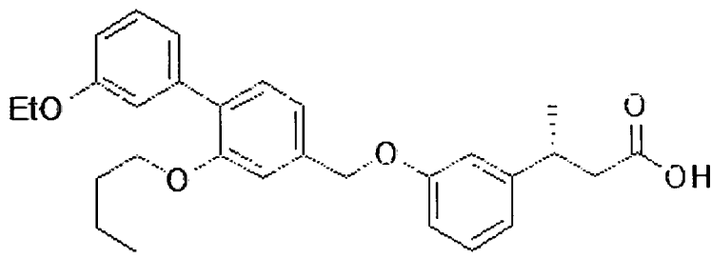
21.1 **21**

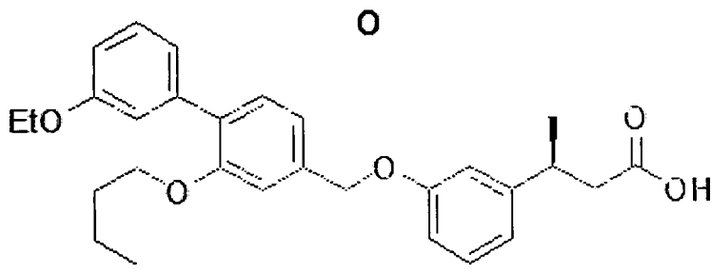
[0351] Ácido (3R)-3-(3-(((2-(Butiloxi)-4'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)butanoico o ácido (3S)-3-(3-(((2-(butiloxi)-4'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)butanoico (21). A una solución de **21.1** (26,6 mg, 57,4 µmol) en THF/MeOH (2/1) (1,5 mL) se añadió hidróxido de litio (0,500 mL, 500 µmol). La mezcla resultante se agitó durante la noche a 23 °C, se neutralizó con HCl 1 N en exceso y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron. El residuo crudo se purificó por combiflash (5 a 25% de EtOAc / hexanos) para obtener **21** (19,3 mg, 75.0% de rendimiento). ESI (neg.) m/e: 446,8 $(M-H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,49 - 7,53 (2 H, m), 7,33 (1 H, d, J=8,2 Hz), 7,23 - 7,26 (1 H, m), 7,05 - 7,08 (2 H, m), 6,85 - 6,98 (5 H, m), 5,06 (2 H, s),

179

4,00 (2 H, t, J=6,5 Hz), 3,86 (3 H, s), 3,23 - 3,32 (1 H, m), 2,68 (1 H, m), 2,55 - 2,62 (1 H, m), 1,69 - 1,76 (2 H, m), 1,40 - 1,49 (2 H, m), 1,34 (3 H, d, J=7,0 Hz), 0,94 (3 H, t, J=7,3 Hz).

[0352] **Ejemplo 22**

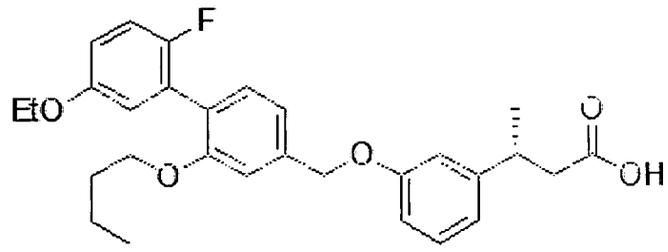




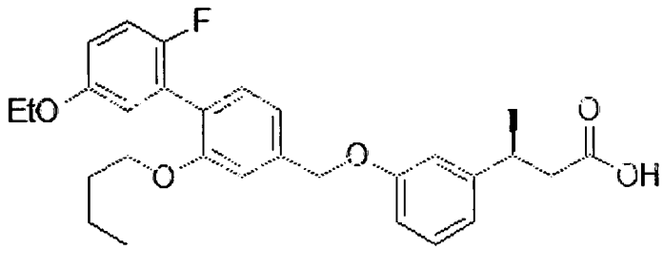
22

[0353] **Ácido (3R)-3-(3-(((2-(Butiloxi)-3'-(etiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)butanoico o ácido (3S)-3-(3-(((2-(butiloxi)-3'-(etiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)butanoico (22).** El compuesto **22** se sintetizó a partir de **20.4** por medio de un método análogo al usado para preparar el compuesto **21**. El ácido 3-etoxifenilborónico está disponible de Aldrich. ESI (neg.) m/e: 460.7 $(M-H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,36 - 7,39 (1 H, m), 7,25 - 7,34 (2 H, m), 7,08 - 7,16 (4 H, m), 6,87 - 6,93 (4 H, m), 5,09 (2 H, s), 4,10 (2 H, q, J=7,0 Hz), 4,01 (2 H, t, J=6,5 Hz), 3,25 - 3,33 (1 H, m), 2,68 - 2,74 (1 H, m), 2,57 - 2,64 (1 H, m), 1,70 - 1,78 (2 H, m), 1,41 - 1,50 (5 H, m), 1,35 (3 H, d, J=6,8 Hz), 0,94 (3 H, t, J=7,4 Hz).

[0354] **Ejemplo 23**



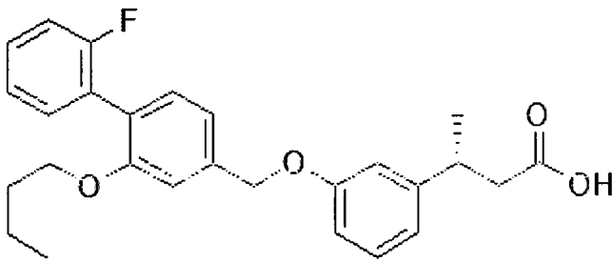
o

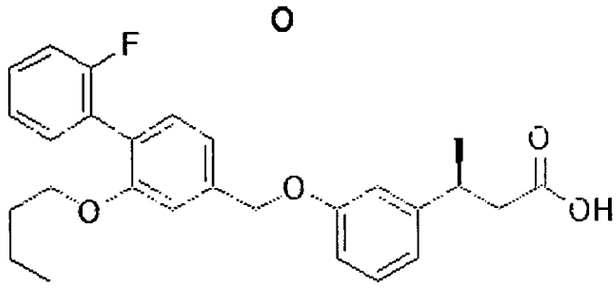


23

[0355] Ácido (3R)-3-(3-(((2-(Butiloxi)-5'-(etiloxi)-2'-fluoro-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)butanoico o ácido (3S)-3-(3-(((2-(butiloxi)-5'-(etiloxi)-2'-fluoro-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)butanoico (23). El compuesto **23** se sintetizó a partir de **20.4** por medio de un método análogo al usado para preparar el compuesto **21**. ESI (neg.) m/e: 478.7 $(M-H)^+$. ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,23 - 7,31 (3 H, m), 7,00 - 7,09 (3 H, m), 6,82 - 6,91 (5 H, m), 5,08 (2 H, s), 3,98 - 4,05 (4 H, m), 3,24 - 3,31 (1 H, m), 2,66 - 2,72 (1 H, m), 2,56 - 2,62 (1 H, m), 1,65 - 1,70 (2 H, m), 1,36 - 1,43 (5 H, m), 1,34 (3 H, d, J=6,8 Hz), 0,87 - 0,92 (3 H, m).

[0356] <u>Ejemplo 24</u>



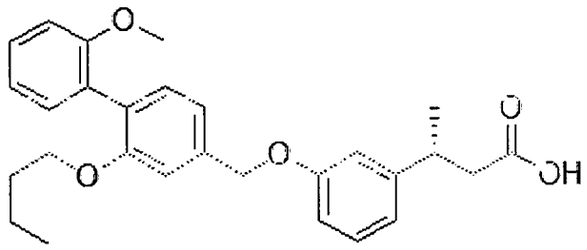


24

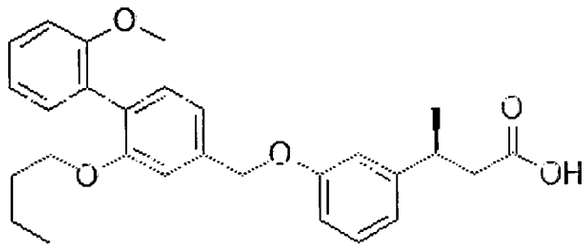
[0357] Ácido (3R)-3-(3-(((2-(Butiloxi)-2'-fluoro-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)butanoico o ácido (3S)-3-(3-(((2-(butiloxi)-2'-fluoro-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)butanoico (24). El compuesto **24** se sintetizó a partir de **20.4** por medio de un método análogo al usado para preparar el compuesto **21**. El ácido 2-fluorofenilborónico está disponible de Aldrich. ESI (neg.) m/e: 434,8 $(M-H)^+$. ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,29 - 7,38 (3 H, m), 7,24 - 7,27 (2 H, m), 7,18 (1 H, td, J=7,5, 1,1 Hz), 7,07 - 7,14 (3 H, m), 6,89 (2 H, m), 6,87 (1 H,m), 5,08 (2 H, s), 4,00 (2 H, t, J=6,4 Hz), 3,24 - 3,32 (1 H, m), 2,66 - 2,72 (1 H, m), 2,55 - 2,62 (1 H, m), 1,63 - 1,69 (2 H, m), 1,32 - 1,40 (5 H, m), 0,89 (3 H, t, J=7,3 Hz).

182

[0358] **Ejemplo 25**



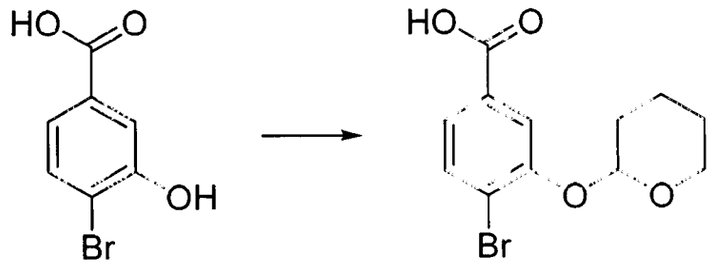
O



25

[0359] **Ácido (3R)-3-(3-(((2-(Butiloxi)-2'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)butanoico o ácido (3S)-3-(3-(((2-(butiloxi)-2'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)butanoico (25).** El compuesto **25** se sintetizó a partir de **20.4** por medio de un método análogo al usado para preparar el compuesto **21**. El ácido 2-metoxifenilborónico está disponible de Aldrich. ESI (neg.) m/e: 446,8 $(M-H)^+$.

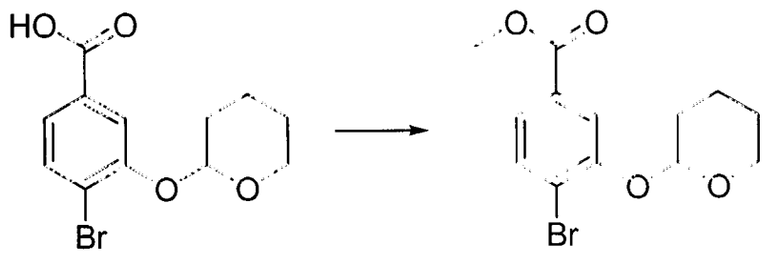
[0360] **Ejemplo 26**



26.1

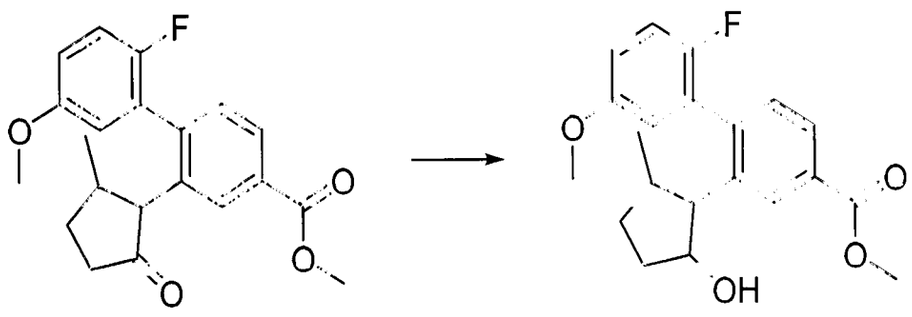
[0361] **Ácido 4-Bromo-3-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)benzoico o ácido 4-bromo-3-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)benzoico (26.1).** A una solución de ácido 4-bromo-3-

hidroxibenzoico (disponible de Combi-Blocks Inc.)(2,50 g, 11,5 mmol) en DCM (100 mL) a 23 °C, se añadió 3,4-dihidro-2H-pirano (disponible de Aldrich) (2,10 mL, 23,0 mmol) seguido de PPTS (0,289 g, 1,15 mmol). La reacción dio una mezcla del compuesto protegido con bis THP y **26.1**.



26.1 **26.2**

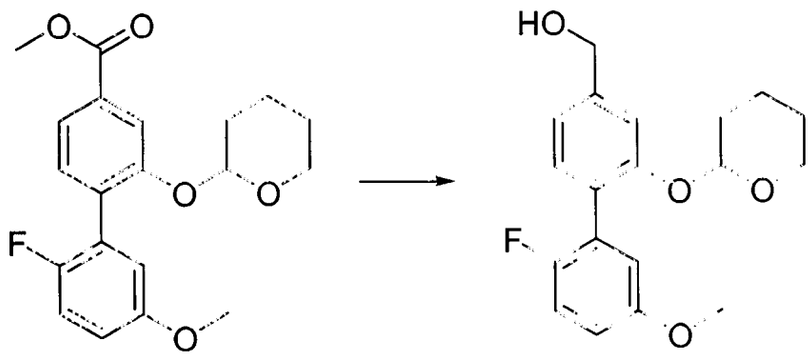
[0362] 4-bromo-3-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)benzoato de metilo (26.2). A un recipiente que contenía **26.1** (2,15 g, 7,14 mmol) y carbonato de cesio (3,95 g, 12,1 mmol) en acetona (50 mL), se añadió yodometano (0,667 mL, 10,7 mmol). La mezcla resultante se agitó durante la noche. La reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron, se concentraron y luego se purificaron por combiflash (0 a 20% de EtOAc / hexanos) para dar metilo **26.2** (2,25 g, 99% de rendimiento).



26.2 **26.3**

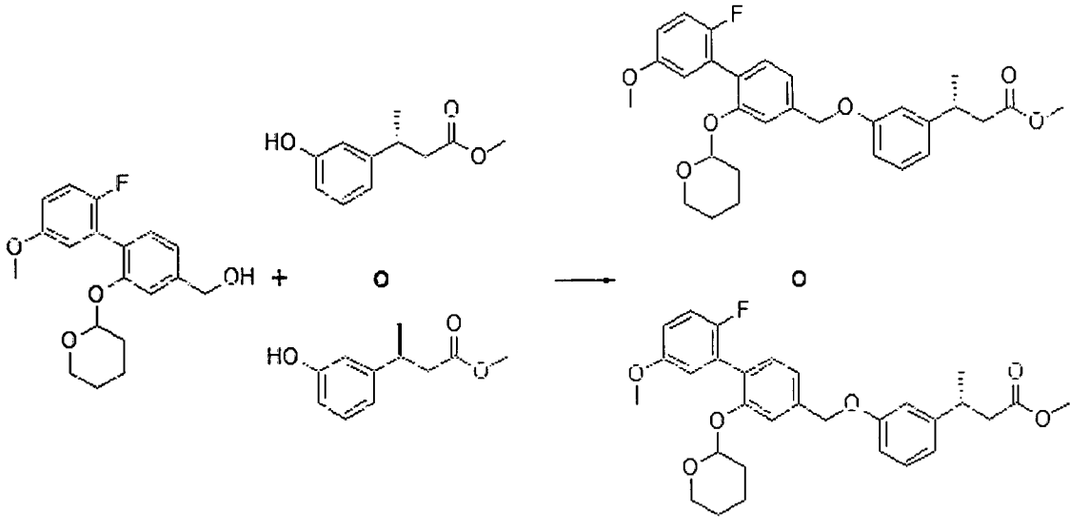
[0363] 2'-fluoro-5'-(metiloxi)-2-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)-1,1'-bifenil-4-carboxilato de metilo (26.3). A un vial de 2 dracmas cargado con ácido 2-fluoro-5-metoxifenilborónico

(disponible de Aldrich) (3,17 g, 18,7 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,719 g, 0,622 mmol), fluoruro de cesio (1,15 mL, 31,1 mmol) y **26.2** (1,96 g, 6,22 mmol), se añadió DME (20 mL). La mezcla de reacción luego se calentó a 90 °C durante la noche. La reacción se dejó enfriar y luego se filtró y se concentró. El producto crudo se purificó por combiflash (0 a 10% de EtOAc / hexanos) dando como resultado **26.3** (1,61 g, 71.8% de rendimiento).



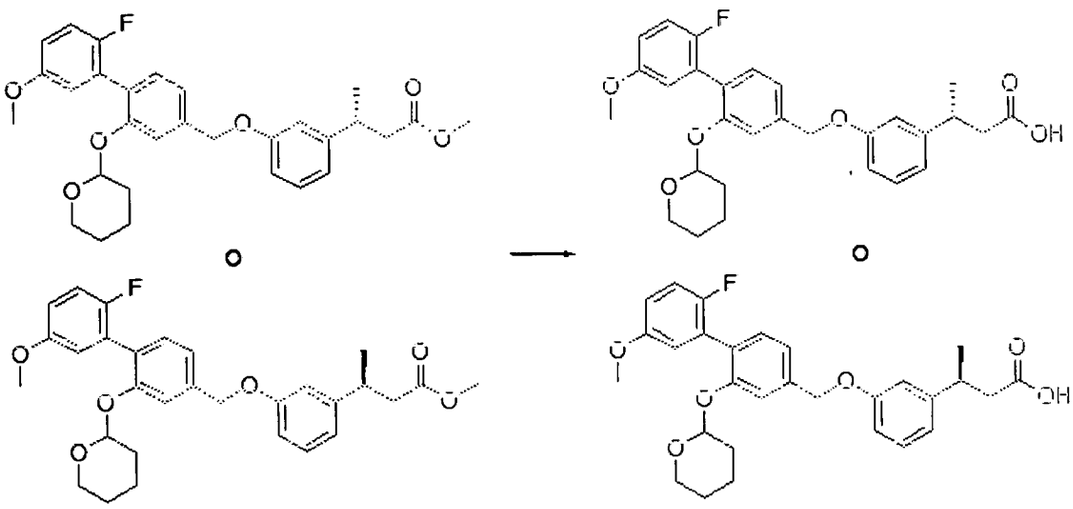
26.3 **26.4**

[0364] (2'-Fluoro-5'-(metiloxi)-2-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metanol (26.4). A **26.3** (1,61 g, 4,47 mmol) en THF (10 mL) a 0 °C, se añadió LAH (solución 1,0 M en THF, 6,70 mL, 6,70 mmol). La reacción se agitó durante una hora y luego se diluyó cuidadosamente con agua, se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para dar **26.4** (0,990 g, 66.7% de rendimiento).



26.4 **5.7** **26.5**

[0365] **(3R)-3-(3-(((2'-fluoro-5'-(metiloxi)-2-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)butanoato de metilo o (3S)-3-(3-(((2'-fluoro-5'-(metiloxi)-2-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)butanoato de metilo (26.5).** A un recipiente que contenía **5.7** (150,0 mg, 772.3 µmol), **26.4** (308,0 mg, 926,8 µmol) y trifenilfosfina soportada con polímero (386.1 mg, 1158 µmol) en DCM (3 mL) se añadió azodicarboxilato de dietilo (182,4 µL, 1158 µmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. La reacción se concentró y luego se purificó por combiflash (0 a 20% de EtOAc / hexanos) para dar **26.5** (253,9 mg, 64,64% de rendimiento).

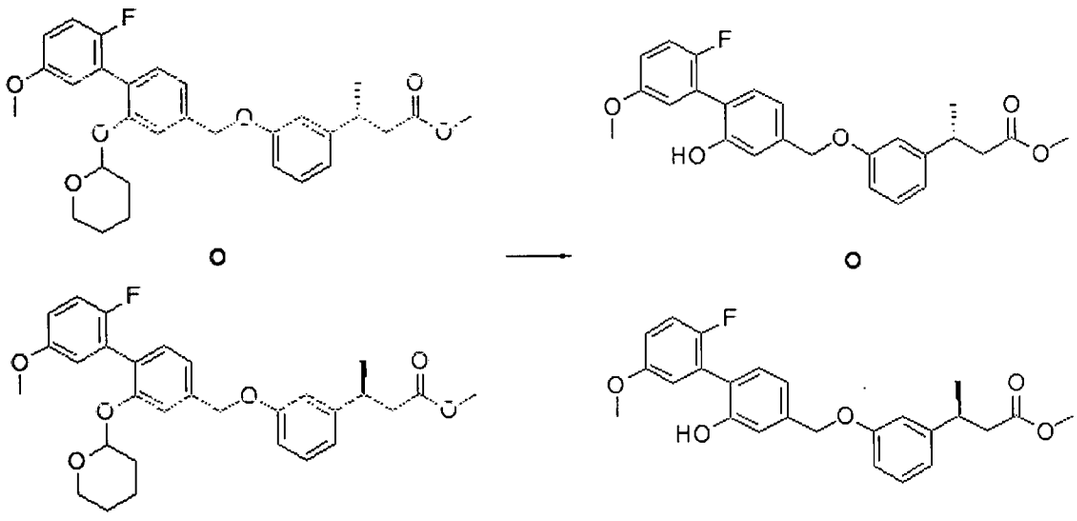


26.5 26

[0366] **Ácido (3R)-3-(3-(((2'-Fluoro-5'-(metiloxi)-2-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)butanoico o ácido (3S)-3-(3-(((2'-fluoro-5'-(metiloxi)-2-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)butanoico (26).** A una solución de **26.5** (20,0 mg, 39,3 µmol) en THF/MeOH (2/1) (1,5 mL) se añadió hidróxido de litio (0,500 mL, 500 µmol). La mezcla resultante se agitó durante la noche a 23 °C, se neutralizó con HCl 1 N en exceso y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron. El residuo crudo se purificó por combiflash (0 a 40% de EtOAc / hexanos) para obtener **26** (16,0 mg, 82,3% de rendimiento). ESI (neg.) m/e: 493.1 $(M-H)^+$.

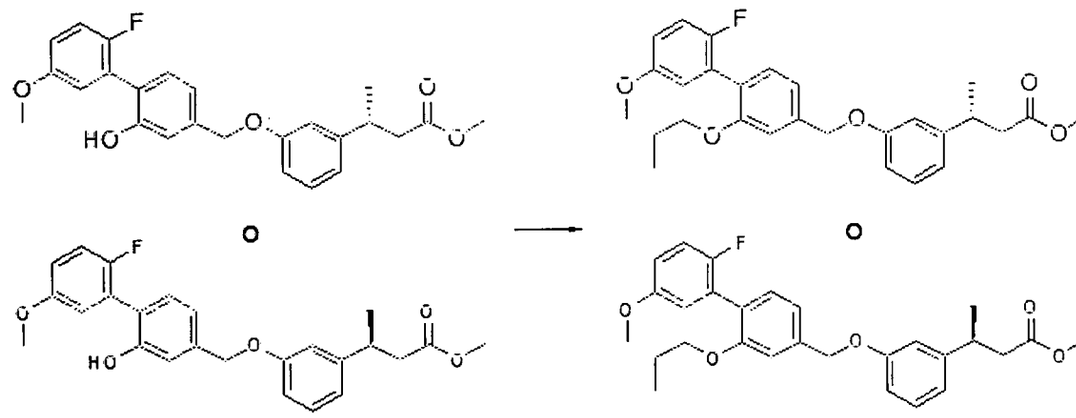
187

[0367] **Ejemplo 27**



26.5 27.1

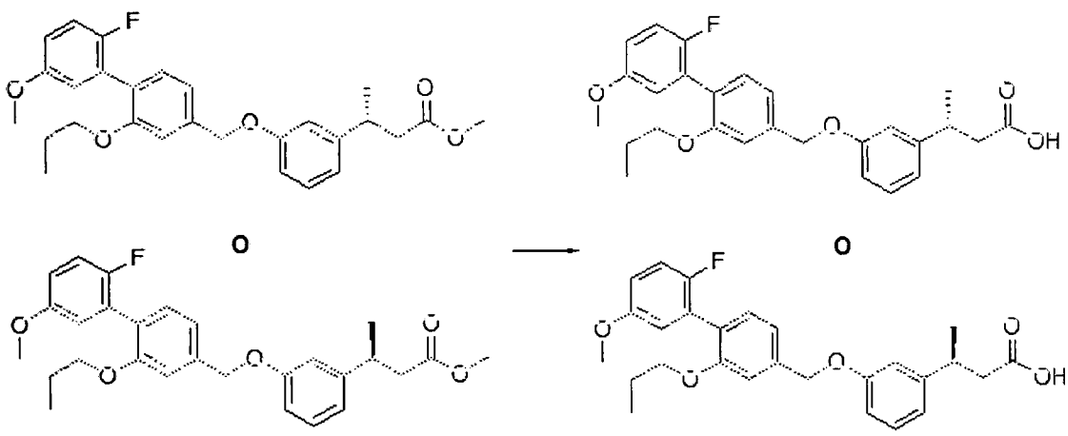
[0368] **(3R)-3-(3-(((2'-fluoro-2-hidroxi-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)butanoato de metilo o (3S)-3-(3-(((2'-fluoro-2-hidroxi-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)butanoato de metilo (27).** A una solución de **26.5** (250 mg, 492 µmol) en MeOH (2,5 mL), se añadió PPTS (12,4 mg, 49,2 µmol) a temperatura ambiente. La mezcla se calentó durante la noche, se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y salmuera, se secó ($MgSO_4$) y se concentraron. El producto crudo se purificó por cromatografía flash en gel de sílice (0-25% de EtOAc / hexano) para obtener **27.1** (179.1 mg, 85.8% de rendimiento) en forma de un aceite incoloro.



188

27.1 27.2

[0369] (3R)-3-(3-(((2'-fluoro-5'-(metiloxi)-2-(propiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)butanoato de metilo o (3S)-3-(3-(((2'-fluoro-5'-(metiloxi)-2-(propiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)butanoato de metilo (27.2). A un recipiente que contenía **27.1** (15,0 mg, 35,3 µmol) y carbonato de cesio (23,0 mg, 70.7 µmol) en DMF (1 mL), se añadió 1-bromopropano (5,78 µL, 63,6 µmol) y la mezcla resultante se agitó durante la noche. La reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron, se concentraron y luego se purificaron por combiflash (0 a 20% de EtOAc / hexanos) para dar **27.2.**

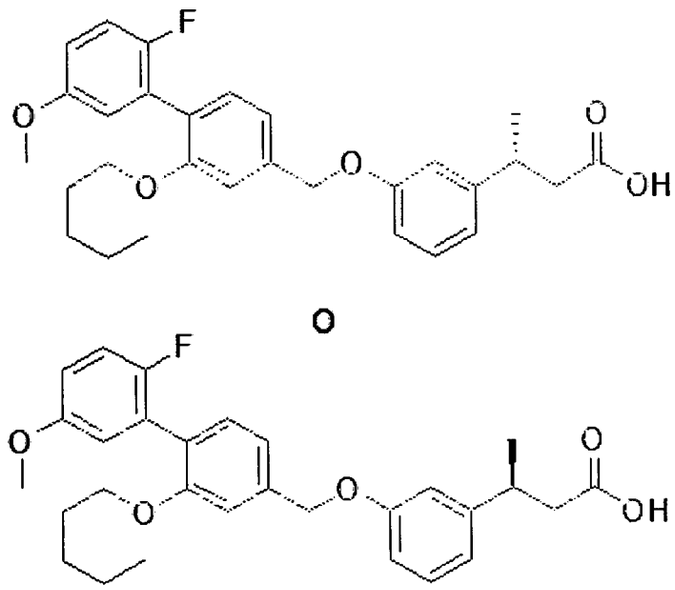


27.2 27

[0370] Ádico (3R)-3-(3-(((2'-Fluoro-5'-(metiloxi)-2-(propiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)butanoico o ácido (3S)-3-(3-(((2'-fluoro-5'-(metiloxi)-2-(propiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)butanoico (27). A una solución de **27.2** (16,5 mg, 35,3 µmol) en THF/MeOH (2/1) (1,5 mL) se añadió hidróxido de litio (0,500 mL, 500 µmol). La mezcla resultante se agitó durante la noche a 23 °C, se neutralizó con HCl 1 N en exceso y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron. El residuo crudo se purificó por combiflash (5 a 25% de EtOAc /

hexanos) para obtener a **27** (12,5 mg, 78.3% de rendimiento). ESI (neg.) m/e: 451,1 $(M-H)^+$.

[0371] **Ejemplo 28**

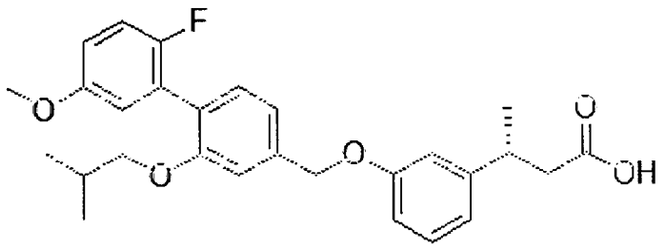


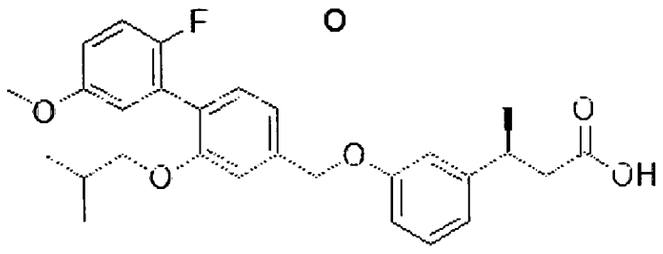
28

[0372] **Ácido (3R)-3-(3-(((2'-Fluoro-5'-(metiloxi)-2-(pentiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)butanoico o ácido (3S)-3-(3-(((2'-fluoro-5'-(metiloxi)-2-(pentiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)butanoico (28).** El compuesto **28** se sintetizó a partir de **27.1** por medio de un método análogo al usado para preparar el compuesto **27**. ESI (neg.) m/e: 479.2 $(M-H)^+$.

[0373] **Ejemplo 29**

190

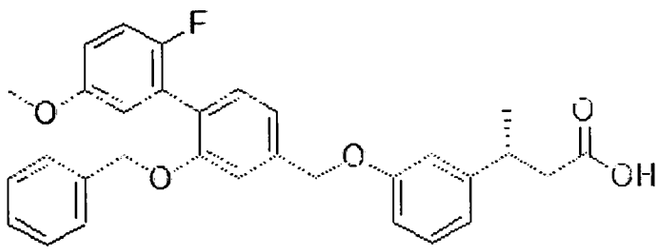


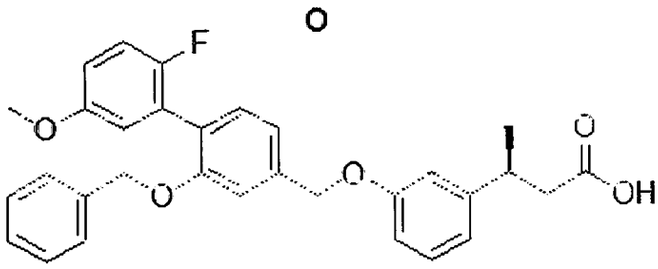


29

[0374] **Ácido (3R)-3-(3-(((2'-Fluoro-5'-(metiloxi)-2-((2-metilpropil)oxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)butanoico o ácido (3S)-3-(3-(((2'-fluoro-5'-(metiloxi)-2-((2-metilpropil)oxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)butanoico (29).** El compuesto **29** se sintetizó a partir de **27.1** por medio de un método análogo al usado para preparar el compuesto **27**. ESI (neg.) m/e: 465,2 $(M-H)^+$.

[0375] **Ejemplo 30**



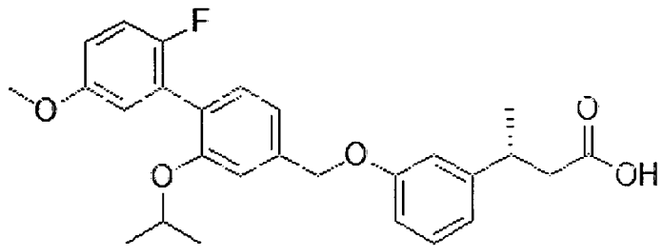


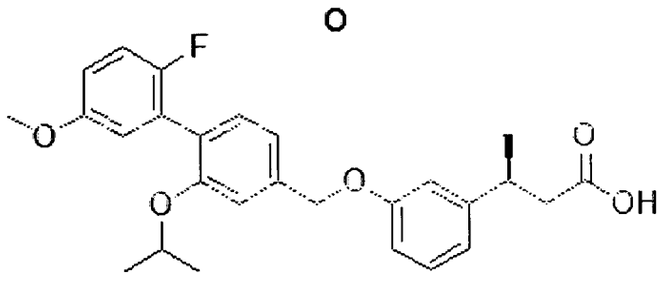
30

191

[0376] **Ácido (3R)-3-(3-(((2'-Fluoro-5'-(metiloxi)-2-((fenilmetil)oxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)butanoico o ácido (3S)-3-(3-(((2'-fluoro-5'-(metiloxi)-2-((fenilmetil)oxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)butanoico (30).** El compuesto **30** se sintetizó a partir de **27.1** usando un método análogo al usado para preparar el compuesto **27**. ESI (neg.) m/e: 499.1 $(M-H)^+$.

[0377] **Ejemplo 31**

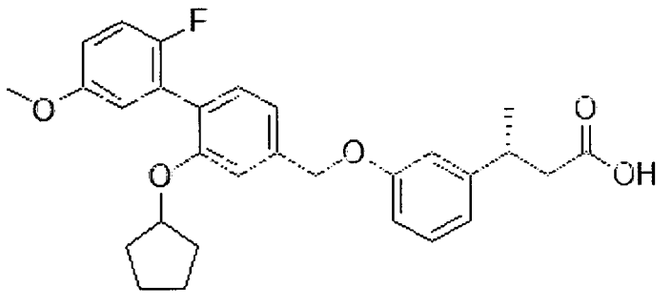


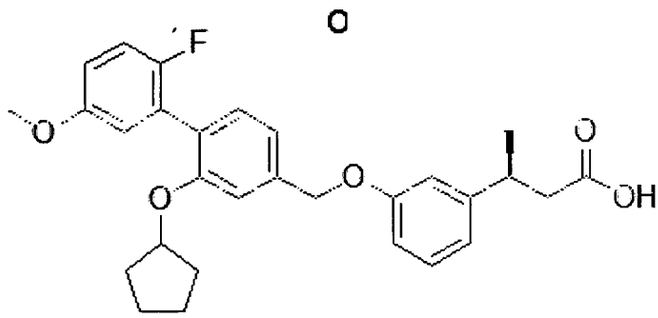


31

[0378] **Ácido (3R)-3-(3-(((2'-Fluoro-2-((1-metiletil)oxi)-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)butanoico o ácido (3S)-3-(3-(((2'-fluoro-2-((1-metiletil)oxi)-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)butanoico (31).** El Ejemplo **31** se sintetizó a partir de **27.1** por medio de un método análogo al usado para preparar el compuesto **27**. ESI (neg.) m/e: 451,1 $(M-H)^+$.

[0379] **Ejemplo 32**

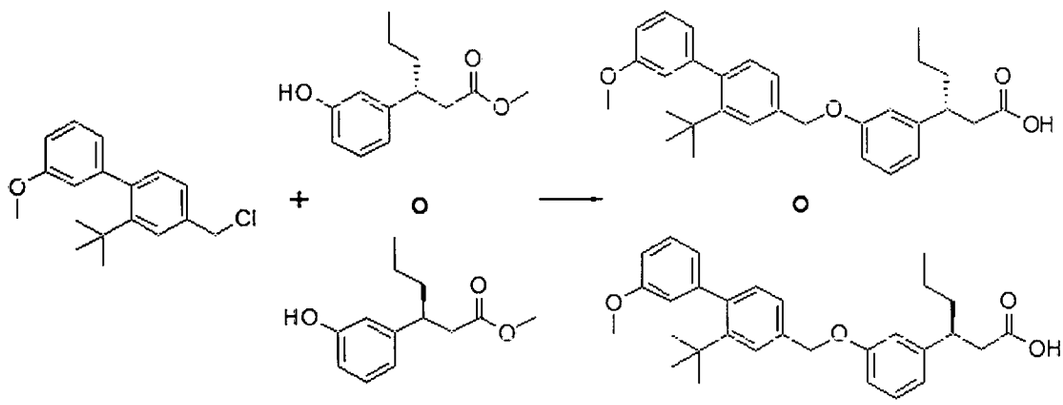




32

[0380] **Ácido (3R)-3-(3-(((2-(Ciclopentiloxi)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)butanoico o ácido (3S)-3-(3-(((2-(ciclopentiloxi)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)butanoico (32).** El Ejemplo **32** se sintetizó a partir de 27.**1** por medio de un método análogo al usado para preparar el compuesto **27**. ESI (neg.) m/e: 477.2 $(M-H)^+$.

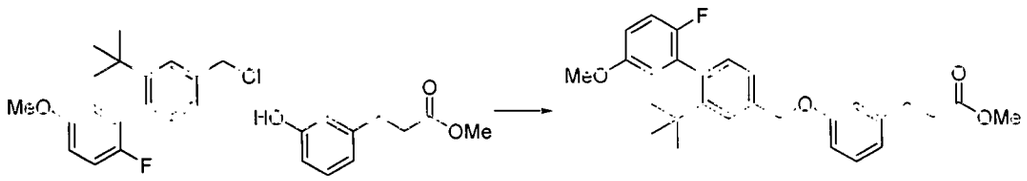
[0381] **Ejemplo 33**



12.4 **43.6** **33**

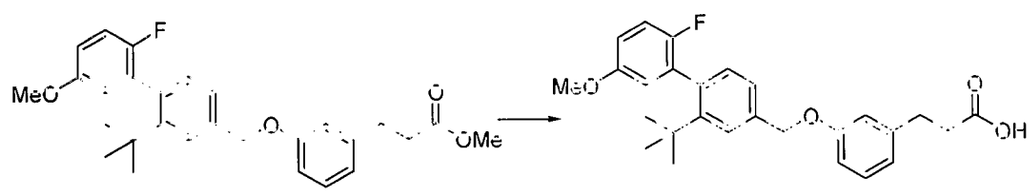
[0382] **Ácido (3R)-3-(3-(((2-(1,1-Dimetiletil)-3'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)hexanoico o ácido (3S)-3-(3-(((2-(1,1-dimetiletil)-3'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)hexanoico (33).** El compuesto **43.6** (0,015 g, 0,067 mmol) se acopló con **12.4** (0,021 g, 0,074 mmol) de acuerdo con el método descrito para la preparación de **42** para obtener **33** (0,025 g, 81%) en forma de un aceite incoloro. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,57 (d, 1H), 7,24 (m, 3H), 7,05 (d, 1H), 6,87 (m, 4H), 6,82 (m, 2H), 5,06 (s, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,08 (m, 1H), 2,63 (m, 2H), 1,61 (m, 2H), 1,22 (s, 9H), 1,19 (m, 2H), 0,86 (t, 3H).

[0383] **Ejemplo 34**



8.10 **34.1**

[0384] **3-(3-(((2-(1,1-dimetiletil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)propanoato de metilo (34.1).** 3-(3-hidroxifenil)propanoato de metilo (asequible en comercios de Aagile Labs Division of Tiger Scientific) (0,025 g, 0,14 mmol) se alquiló por reacción con el compuesto **8.10** (0,043 g, 0,14 mmol) de acuerdo con el método dado en el Ejemplo **1** para dar el compuesto **34.1** en forma de un aceite claro (0,052 g, 83% de rendimiento). MS ESI (pos.) m/e: 473,2 $(M+Na)^+$, 468.2 $(M+H_2O)^+$.

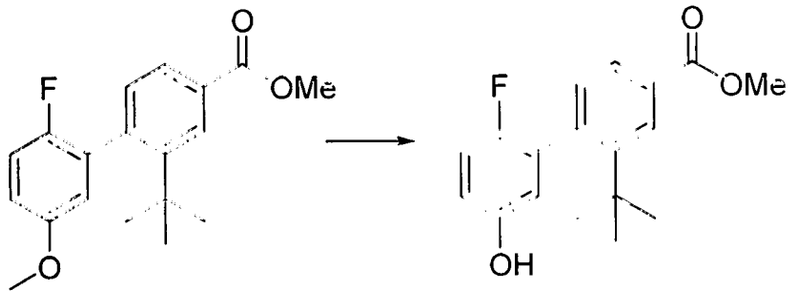


34,1 **34**

194

[0385] Ácido 3-(3-(((2-(1,1-Dimetiletil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)propanoico (34). El compuesto **34.1** (0,052 g, 0,12 mmol) se hidrolizó de acuerdo con el método informado para el Ejemplo **1** para dar el compuesto **34** en forma de un aceite claro (0,0376 g, 75% de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,61 (1 H, d, J=1,6 Hz), 7,31 - 7,23 (2 H, m), 7,06 (1 H, d, J= 8,2 Hz), 7,00 (1 H, t, J= 8,6 Hz), 6,91 - 6,83 (4 H, m), 6,78 (1 H, dd, J=5,9, 3,1 Hz), 5,08 (2 H, s), 3,79 (3 H, s), 2,97 (2 H, t, J=7,8 Hz), 2,71 (2 H, t, J=7,8 Hz), 1,24 (9 H, s). MS ESI (neg.) m/e: 871.5 $(2M-H)^+$, 543.2 $(M-H)^+$.

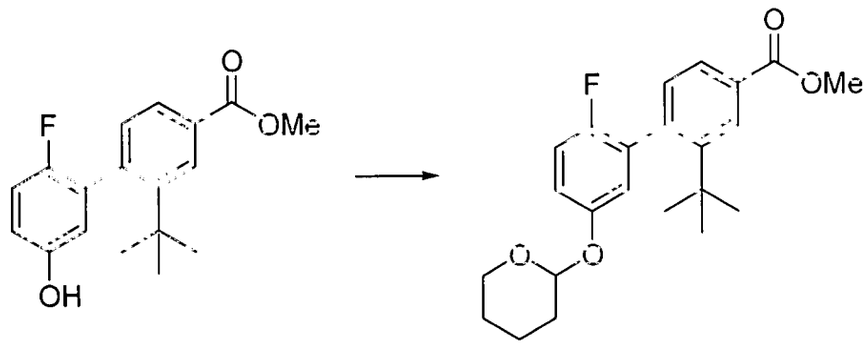
[0386] Ejemplo 35



8.8 **35.1**

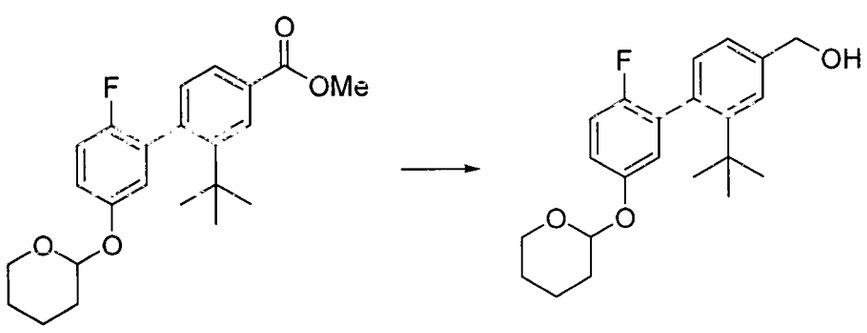
[0387] 2-(1,1-dimetiletil)-2'-fluoro-5'-hidroxi-1,1'-bifenil-4-carboxilato de metilo (35.1). A una solución enfriada de **8.8** (0,500 g, 2,00 mmol) en DCM seco (32,0 mL) a 0 °C se añadió tribromuro de boro (7,00 mL, 7,00 mmol). Se continuó agitando durante 6 horas y la reacción se controló con TLC y LCMS. Una vez completa, se añadió buffer de pH 7 a la mezcla a 0 °C. La solución resultante se extrajo con DCM (3 × 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo luego se purificó por flash cromatografía (gel SiO_2 60, eluido con 0%-20% de EtOAc en hexanos). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron para dar

35.1 en forma de un aceite incoloro (0,29 g, 61%). MS ESI (pos.) m/e: 335,1 $(M+Na)^+$, 320,1 $(M+H_2O)^+$, 303,1 $(M+H)^+$.



35.1 **35.2**

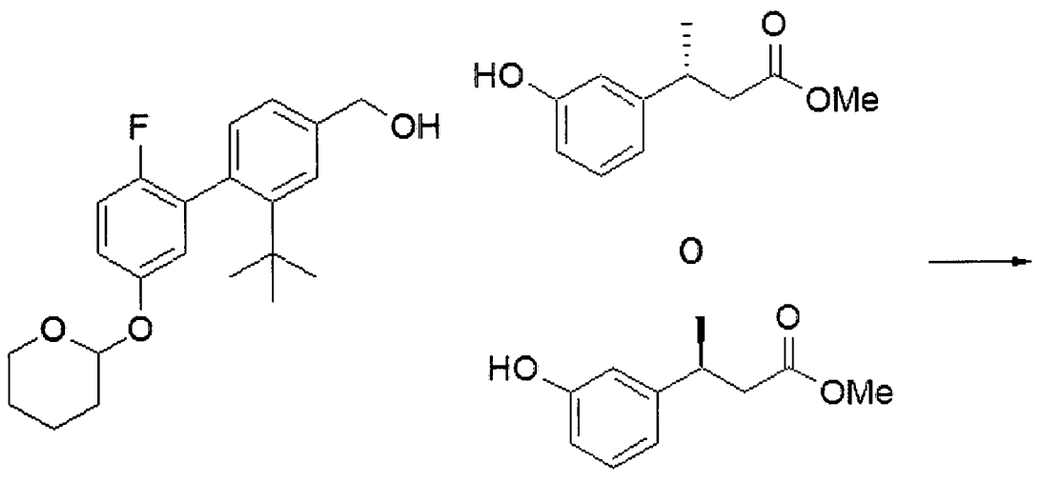
[0388] **2-(1,1-dimetiletil)-2'-fluoro-5'-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)-1,1'-bifenil-4-carboxilato de metilo (35.2).** A una solución agitada de **35.1** (0,080 g, 0,30 mmol) en DCM seco (1,00 mL) a 23 °C, se añadió 3,4-dihidro-2H-pirano (disponible de Aldrich) (0,04 g, 0,50 mmol), seguido de PPTS (0,007 g, 0,03 mmol). Se continuó agitando durante 14 horas. La solución resultante se concentró al vacío. Se añadió agua y la mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 × 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo luego se purificó por flash cromatografía (gel SiO_2 60, eluido con 0%-20% de EtOAc en hexanos). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron para dar **35.2** en forma de un aceite incoloro (0,100 g, 100%). MS ESI (pos.) m/e: 795,4 $(2M+Na)^+$.



196

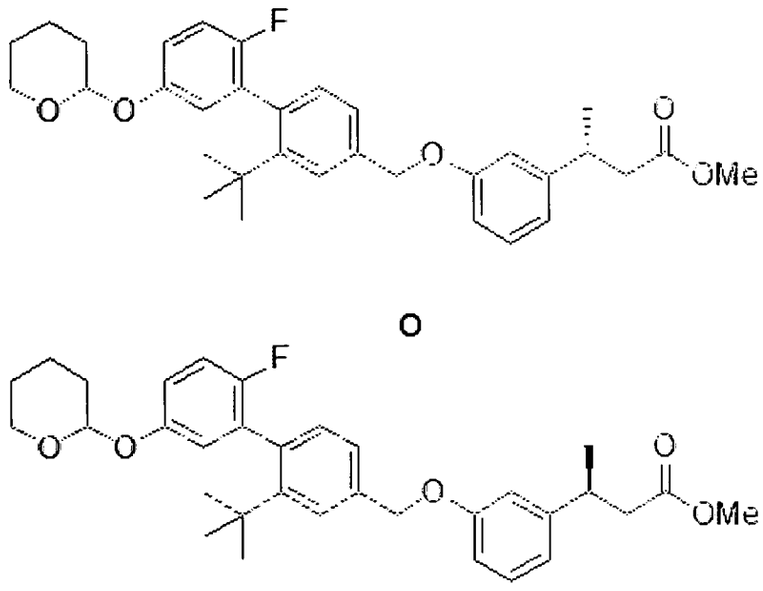
35.2 **35.3**

[0389] **(2-(1,1-Dimetiletil)-2'-fluoro-5'-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metanol (35,3).** A una solución enfriada de **35.2** (0,080 g, 0,30 mmol) en THF (3,00 mL) a 0 °C, se añadió LAH (solución 1,0 M en THF, 0,60 mL, 0,60 mmol). Se continuó agitando durante 1 hora. NaOH 1 N (5 mL) se añadió cuidadosamente para neutralizar la reacción. La solución resultante se extrajo con EtOAc (3 × 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo luego se purificó por flash cromatografía (gel de SiO_2 60, eluido con 0%-30% de EtOAc en hexanos). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron para dar **35.3** en forma de un aceite incoloro (0,055 g, 54%). MS ESI (pos.) m/e: 739,3 $(2M+Na)^+$, 376.1 $(M+H_2O)^+$.



35.3 **5.7**

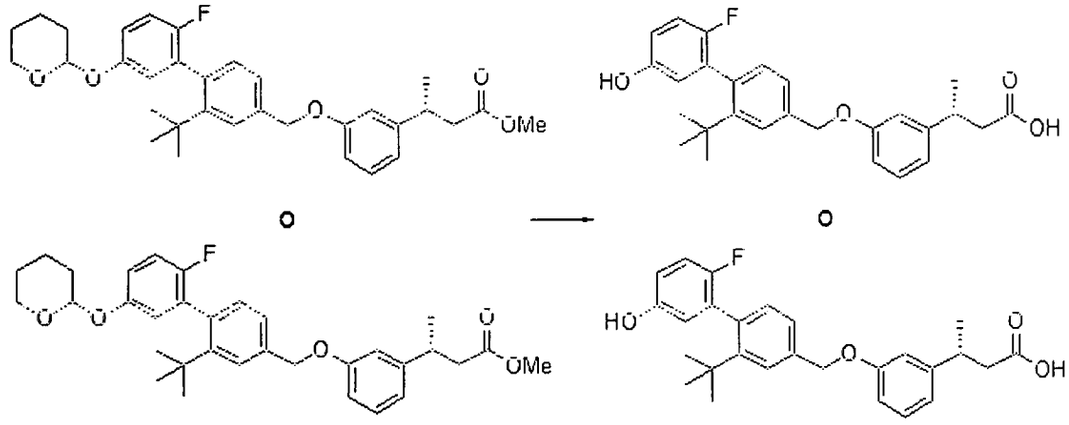
197



35.4

[0390] (3R)-3-(3-(((2-(1,1-dimetiletil)-2'-fluoro-5'-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil) butanoato de metilo o (3S)-3-(3-(((2-(1,1-dimetiletil)-2'-fluoro-5'-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil) butanoato de metilo (35.4). A una solución agitada de compuesto **5.7** (0,015 g, 0,077 mmol) en THF (0,77 mL) a 0 °C, se añadió **35.3** (0,030 g, 0,085 mmol) y trifenilfosfina a base de polímero (0,030 g, 0,12 mmol) seguido de azodicarboxilato de dietilo (0,018 mL, 0,12 mmol). Se continuó agitando a 23 °C durante 19 horas. Se agregó agua (5 mL) para neutralizar la reacción y la solución resultante se extrajo con EtOAc (3 × 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo luego se purificó por flash cromatografía (gel de SiO_2 60, eluido con 0%-20% de EtOAc en hexanos). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron para dar **35.4** en forma de un aceite incoloro (0,028 g, 68%). MS ESI (pos.) m/e: 557,3 $(M+Na)^+$.

198

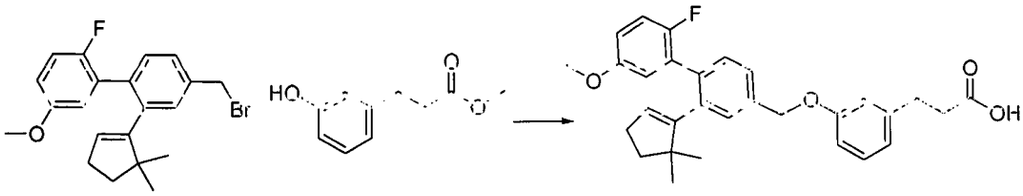


35.4 **35**

[0391] **Ácido (3R)-3-(3-(((2-(1,1-Dimetiletil)-2'-fluoro-5'-hidroxi-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)butanoico o ácido (3S)-3-(3-(((2-(1,1-dimetiletil)-2'-fluoro-5'-hidroxi-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)butanoico (35).** A una solución agitada del compuesto **35.4** (0,028 g, 0,052 mmol) en THF (2,00 mL) y EtOH (2,00 mL) a 23 °C se añadió una solución de hidróxido de litio (1 N, 1,00 mL). Se continuó agitando durante 16 horas. La mezcla resultante se concentró al vacío. HCl 1 N (5 mL) se añadió a la solución y se continuó agitando durante 24 horas. La mezcla se extrajo con EtOAc (3 × 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo luego se purificó por flash cromatografía (gel de SiO_2 60, eluido con 0%-40% de EtOAc en hexanos). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron para dar el compuesto **35** en forma de un aceite incoloro (0,010 g, 45%). ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,60 (1 H, d, J=1,6 Hz), 7,30 - 7,23 (2 H, m), 7,04 (1 H, dd, J=7,8, 1,3Hz), 6,95 (1 H, t, J=8,8Hz), 6,89-6,85 (3H, m), 6,79 (1 H, m), 6,71 (1 H, dd, J=5,9, 3,1 Hz), 5,08 (2 H, s), 3,27 (1 H, m), 2,71 - 2,65 (1 H, dd, J=15,4, 6,6, 2,0 Hz), 2,61 - 2,55 (1 H, dd, J=15,4, 8,1 Hz), 1,33 (3H, d, J=7,0Hz), 1,24 (9 H, s). MS ESI (pos.) m/e: 871.3 $(2M-H)^+$, 435,1 $(M-H)^+$.

199

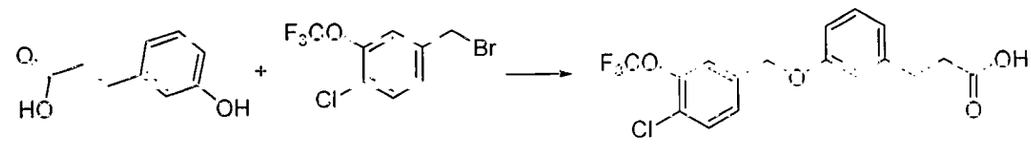
[0392] **Ejemplo 36**



14.4 **36**

[0393] **Ácido 3-(3-(((2-(5,5-Dimetil-1-ciclopenten-1-il)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)propanoico (36)**. Una mezcla de reacción del compuesto **14.4** (36,0 mg, 0,093 mmol), 3-(3-hidroxifenil)propanoato de metilo asequible en comercios (disponible de Aagile Labs Division of Tiger Scientific) (18,3 mg, 0,093 mmol) y carbonato de cesio (60.3 mg, 0,185 mmol) en DMSO (1,0 mL) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Los resultados de LC-MS indicaron que la reacción de bencilación estaba completa. MS ESI (pos.) m/e: 511,1 $(M+Na)^+$. Se añadieron hidróxido de litio (18,0 mg, 0,74 mmol, 0,3 mL, 3,33 M en agua) y DMSO (1. mL). Se continuó agitando durante la noche. Luego se añadió HCl 1 N para alcanzar un pH de aproximadamente 3. La mezcla de reacción se purificó por HPLC (fase inversa) para dar el compuesto del título **36**. ^1H RMN (400 MHz, CD_3CN) δ ppm 7,44 (dd, 1H), 7,30 - 7,38 (m, 2H), 7,24 (t, 1H), 7,05 (t, 1H), 6,85 - 6,94 (m, 5H), 5,54 (s, 1H), 5,16 (s, 2H), 3,77(s, 3H), 2,89 (t, 2H), 2,62 (t, 2H), 2,22 - 2,31 (m, 2H), 1,66 - 1,71 (m, 2H), 0,87(s, 6H) MS ESI (neg.) m/e: 473,2 $(M-H)^+$.

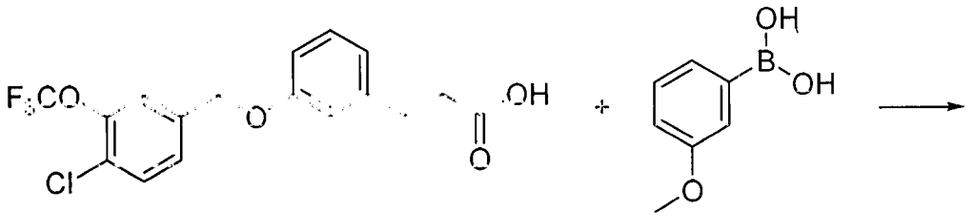
[0394] **Ejemplo 37**



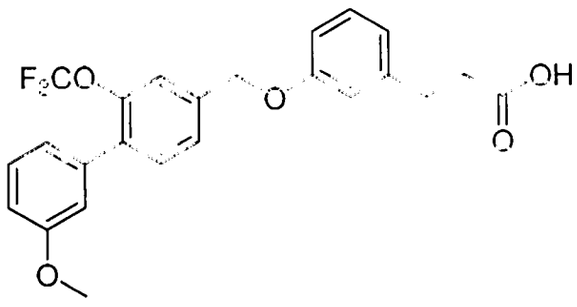
200

37.1 **37.2** **37.3**

[0395] Ácido 3-(3-(4-Cloro-3-(trifluorometoxi)benciloxi)fenil)-propanoico (37.3). El compuesto **37.3** se sintetizó usando el procedimiento de alquilación e hidrólisis del Ejemplo **13** anterior usando los compuestos **37.1 y 37.2**. 3-(3-Hidroxifenil)propanoico está disponible de Alfa Aesar Avocado y Lancaster). 4-(Bromometil)-1-cloro-2-(trifluorometoxi)benceno está disponible de Alfa Aesar, Lancaster y Avocado. MS ESI (neg.) m/e: 373 (M-H).



37.3 **37.4**

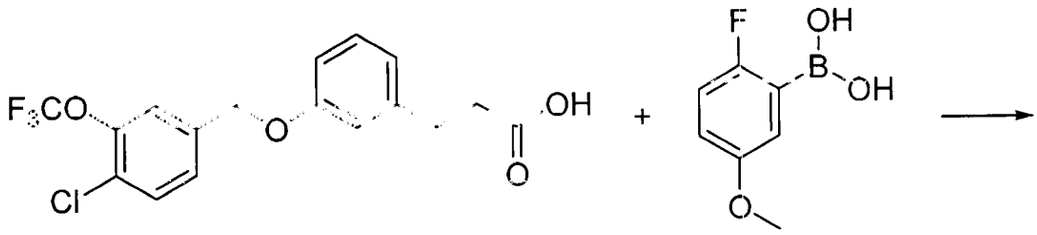


37

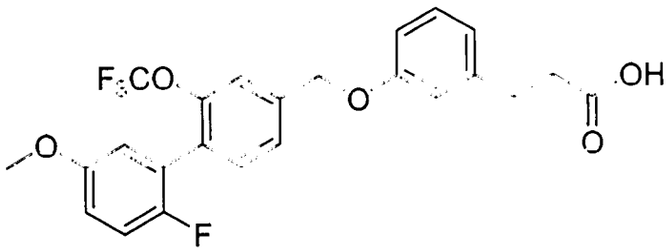
[0396] Ácido 3-[3-(3'-Metoxi-2-trifluorometoxi-bifenil-4-ilmetoxi)-fenil]-propiónico (37). El compuesto **37** se sintetizó usando el procedimiento anterior para preparar **13.3** usando el compuesto **37.3** y ácido 3-metoxifenilborónico **37.4** (disponible de Aldrich). MS ESI (neg.) m/e: 445 (M-H). ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3CN) δ ppm 7,51 (3 H, s), 7,38 (1 H, s), 7,22 (1 H, s), 7,05 (2 H, s), 6,98 (1 H, s), 6,87 (3 H, s), 5,15 (2 H, s), 3,81 (3 H, s), 2,86 (2 H, s), 2,59 (2 H, s).

201

[0397] **Ejemplo 38**



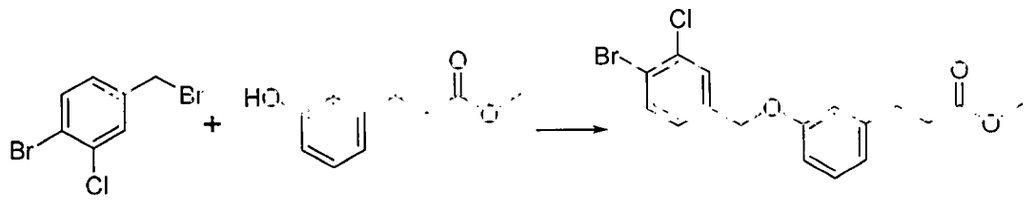
37.3 38.1



38

[0398] **Ácido 3-[3-(2'-Fluoro-5'-metoxi-2-trifluorometoxi-bifenil-4-ilmetoxi)-fenil]-propiónico (38).** El compuesto **38** se sintetizó usando el procedimiento descrito con anterioridad para preparar **13.3** usando el compuesto **37.3** y ácido 2-fluoro-5-metoxifenilborónico **38,1** (disponible de Aldrich). MS ESI (neg.) m/e: 463 (M-H). ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3CN) δ ppm 7,47 - 7,54 (3 H, m), 7,22 (1 H, t, J=7,8 Hz), 7,12 - 7,17 (1 H, m), 6,98 (1 H, dt, J=9,0, 3,5 Hz), 6,90 - 6,93 (2 H, m), 6,85 (2 H, dd, J=8,0, 2,2 Hz), 5,16 (2 H, s), 3,79 (3 H, s), 2,86 (2 H, s), 2,56 - 2,62 (2 H, m).

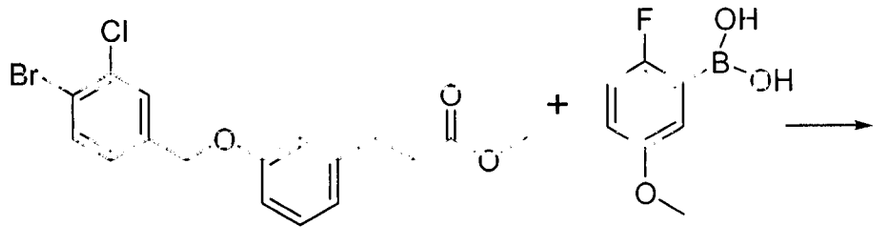
[0399] **Ejemplo 39**



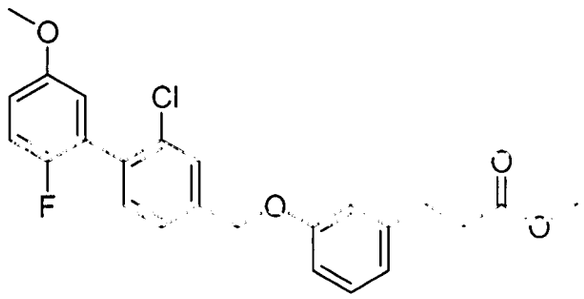
39.1 39.2 39.3

[0400] **3-(3-(4-bromo-3-clorobenciloxi)fenil)propanoato de metilo (39,3).** El compuesto **39.3** se sintetizó usando el

procedimiento descrito con anterioridad para preparar **1.1** usando 1-bromo-4-(bromometil)-2-clorobenceno **39.1** (disponible de Metina AB) y 3-(3-hidroxifenil)propanoato de metilo **39.2** (disponible de Aagile Labs Division of Tiger Scientific). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,63 (1 H, d, J=8,2 Hz), 7,55 (1 H, d, J=2,0 Hz), 7,17 - 7,24 (2 H, m), 6,78 - 6,85 (3 H, m), 4,99 (2 H, s), 3,68 (3 H, s), 2,94 (2 H, t, J=7,8 Hz), 2,64 (2 H, t, J=7,8 Hz).

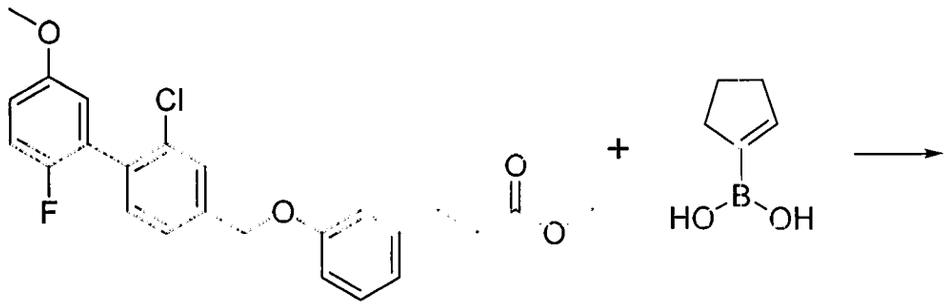


39.3 **38.1**

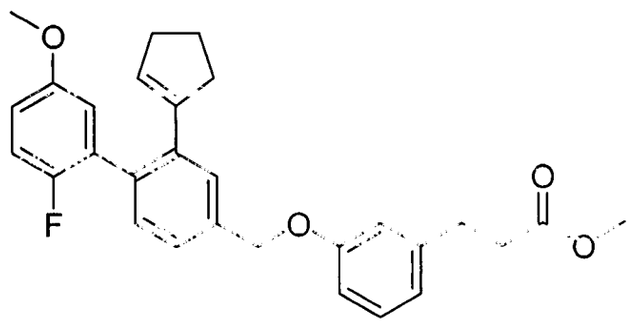


39.4

[0401] **Éster metílico de ácido 3-[3-(2-Cloro-2'-fluoro-5'-metoxi-bifenil-4-ilmetoxi)-fenil]-propiónico (39.4).** El compuesto **39.4** se sintetizó usando el procedimiento descrito con anterioridad para preparar **13.2** usando el compuesto **39.3 y 38.1.** MS ESI (pos.) m/e: 451 (M+Na).

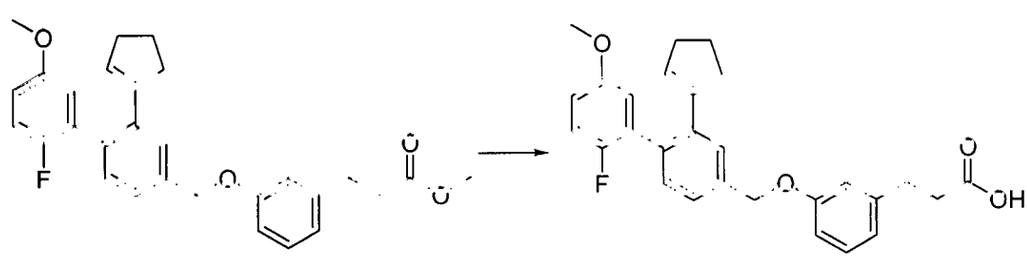


39.4 **39.5**



39.6

[0402] **Éster metílico del ácido 3-[3-(2-Ciclopent-1-enil-2'-fluoro-5'-metoxi-bifenil-4-ilmetoxi)-fenil]-propiónico (39.6).** El compuesto **39.6** se sintetizó usando el procedimiento descrito con anterioridad para preparar **13.3** usando el compuesto **39.4 y 39.5.** MS ESI (pos.) m/e: 483 (M+Na).



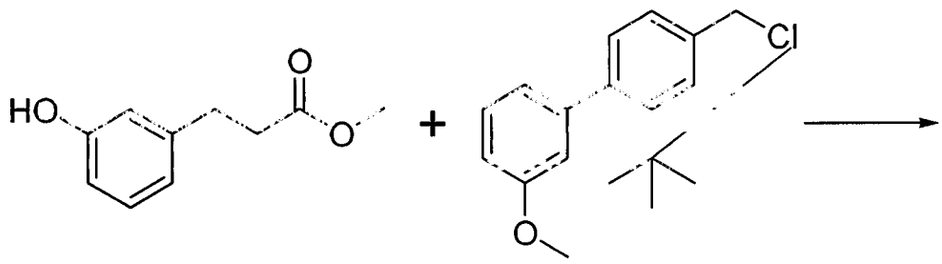
39.6 **39**

[0403] **Ácido 3-[3-(2-Ciclopent-1-enil-2'-fluoro-5'-metoxi-bifenil-4-ilmetoxi)-fenil]-propiónico (39).** El compuesto **39** se sintetizó usando el procedimiento descrito con anterioridad para preparar el Ejemplo **1** usando el compuesto **39.6.** MS ESI (neg.) m/e: 445 (M-H). ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3CN) δ ppm 7,45 (1 H, s), 7,37 (1 H, dd, J=7,8, 2,0 Hz), 7,27 (1 H, d, J=7,8 Hz),

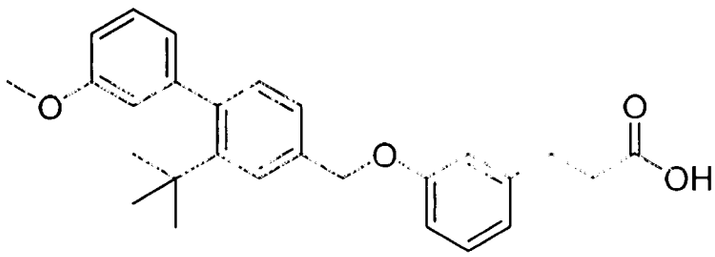
204

7,18 - 7,23 (1 H, m), 7,03 (1 H, t, J=9,2 Hz), 6,82 - 6,90 (4 H, m), 6,82 (1 H, d, J=3,5 Hz), 5,46 (1 H, t, J=2,2 Hz), 5,10 (2 H, s), 3,75 (3 H, s), 2,85 (2 H, t, J=7,6 Hz), 2,58 (2 H, t, J=7,8 Hz), 2,34 - 2,38 (2 H, m), 2,34 (1 H, d, J=2,0 Hz), 2,27 (2 H, ddd, J=9,9, 5,0, 2,3 Hz), 1,76 - 1,84 (2 H, m).

Ejemplo 40



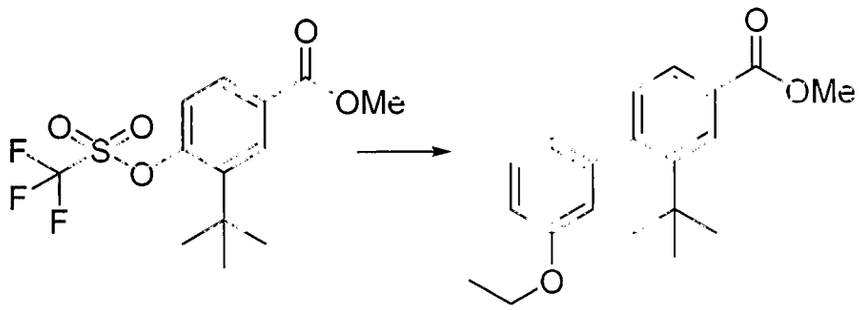
12.3



40

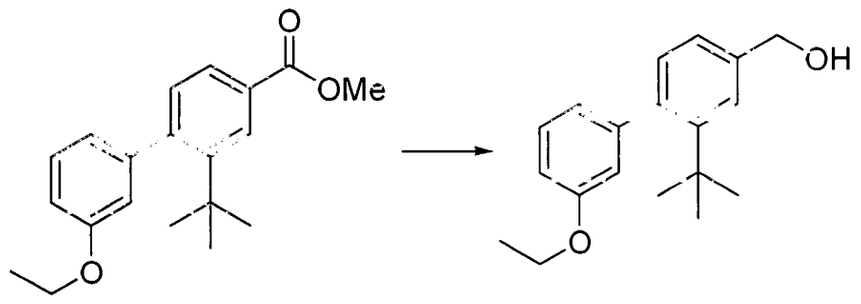
[0404] **Ácido 3-(3-(((2-(1,1-Dimetiletil)-3'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)propanoico (40).** El compuesto **40** se preparó a partir de 3-(3-hidroxifenil)propanoato de metilo asequible en comercios (disponible de Aagile Labs Division of Tiger Scientific) y **12.3** por medio de un método basado en el informado en US 2006/0004012. (MS ESI (neg.) m/e: 417,1 (M-H). ^{1}H RMN (400 MHz) ($CDCl_3$) δ ppm 7,59 (1 H, d, J=1,6 Hz), 7,29 (3 H, m), 7,07 (1 H, d, J=7,8 Hz), 6,92 (6 H, m), 5,08 (2 H, s), 3,83 (3 H, s), 2,98 (2 H, t, J=7,8 Hz), 2,75 (2 H, m), 1,24 (9 H, s).

[0405] **Ejemplo 41**



8.7 **41.1**

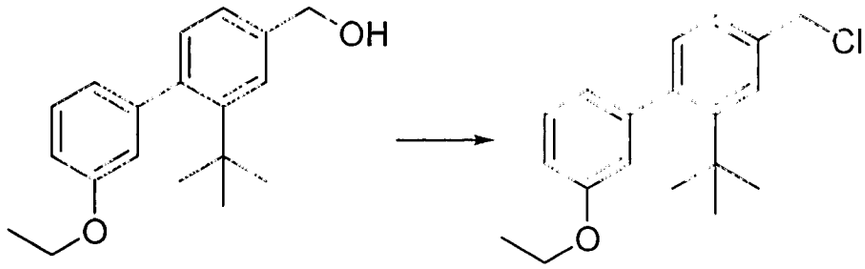
[0406] **2-(1,1-dimetiletil)-3'-(etiloxi)-1,1'-bifenil-4-carboxilato de metilo (41.1).** Un recipiente de base redonda seco que contenía **8.7** (1,13 g, 3,31 mmol), ácido 3-etoxifenilborónico (disponible de Aldrich) (1,10 g, 6,63 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0,39 g, 0,340 mmol) y carbonato de potasio (1,41 g, 10,20 mmol) se evacuó y se rellenó tres veces con argón. DMF seca (10,000 mL) luego se añadió por medio de una jeringa bajo argón. La mezcla luego se calentó a 80 °C y se controló con TLC. Después de 20 horas, la reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con agua. La mezcla se extrajo tres veces con EtOAc y luego se concentró a presión reducida. El residuo luego se purificó por flash cromatografía (gel de SiO_2 60, eluido con 0%-25% de EtOAc en hexanos). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron para dar **41.1** en forma de un aceite incoloro (0,87. 84%). MS ESI (pos.) m/e: 313,1 $(M+H)^+$.



41.1 **41.2**

[0407] **(2-(1,1-Dimetiletil)-3'-(etiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metanol (41.2).** A una solución enfriada de **41.1** (0,87 g, 2,79 mmol) en THF seco (10,0 mL) a 0 °C, se añadió LAH

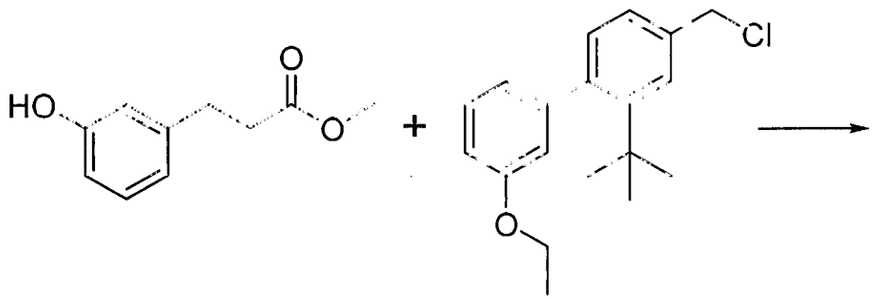
(solución 1,0 M en THF (5,5 mL, 5,5 mmol)). Después de completar la adición, la reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se controló con TLC y LCMS. Una vez completa, NaOH 1 N (5 mL) se añadió cuidadosamente para neutralizar la reacción. La solución resultante se extrajo con EtOAc (3 × 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo luego se purificó por flash cromatografía (gel de SiO_2 60, eluido con 0%-40% de EtOAc en hexanos). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron para dar **41.2** en forma de un aceite incoloro (0,72. 91%). ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,53 (1 H, d, J= 1,5 Hz), 7,26 (1 H, m), 7,19 (1 H, dd, J= 7,7, 1,8 Hz), 7,04 (1 H, d, J=7,6 Hz), 6,89 (3H, m), 4,74 (2 H, d, J= 3,2 Hz), 4,08 (2H, m), 1,71 (1H, s), 1,42 (3H, t, J= 7,0 Hz),1,23 (9 H, s).



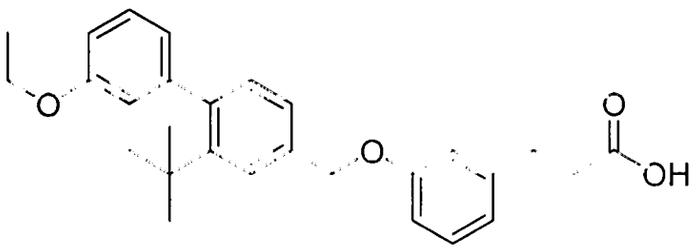
41.2 **41.3**

[0408] 4-(Clorometil)-2-(1,1-dimetiletil)-3'-(etiloxi)-1,1'-bifenilo (41.3). Un recipiente de base redonda seco que contenía **41.2** (0,72 g, 2,53 mmol) y DCM (9,0 mL) se enfrió hasta 0 °C. Después de 15 minutos, se añadió cloruro de tionilo (1,0 mL, 13,7 mmol) cuidadosamente gota a gota a 0 °C. Después de completar la adición de cloruro de tionilo, la mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Después de 20 horas, la reacción se concentró a presión reducida. El residuo luego se purificó por flash cromatografía (gel de SiO_2 60, eluido con 0%-15% de EtOAc en hexanos). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron para dar **41.3** en forma de un

aceite incoloro (0,57, 74%). ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,54 (1 H, d, J= 2,0 Hz), 7,25 (2H, m), 7,04 (1 H, d, J= 7,4 Hz), 6,90 (3H, m), 4,65 (2 H, s), 4,05 (2H, m), 1,43 (3H, t, J= 7,0 Hz), 1,24 (9H, s).



41.3

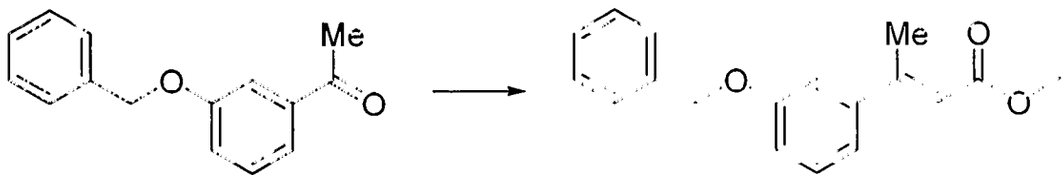


41

[0409] **Ácido 3-(3-(((2-(1,1-Dimetiletil)-3'-(etiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)propanoico (41).** El compuesto **41** se preparó a partir de 3-(3-hidroxifenil)propanoato de metilo asequible en comercios (disponible de Aagile Labs Division of Tiger Scientific) y **41.3** por medio de un método basado en el informado en el documento US 2006/0004012. (MS ESI (neg.) m/e: 431,2 (M-H). ^{1}H RMN (400 MHz) ($CDCl_3$) δ ppm 7,62 (1 H, d, J=1,6 Hz), 7,32 (3 H, m), 7,09 (1 H, d, J=7,8 Hz), 6,95 (5 H, m), 6,87 (1 H, s), 5,10 (2 H, s), 4,07 (2 H, dd, J=6,5, 4,5 Hz), 3,00 (2 H, t, J=7,8 Hz), 2,74 (2 H, t, J=7,8 Hz), 1,45 (3 H, t, J=6,8 Hz), 1,30 (9 H, s).

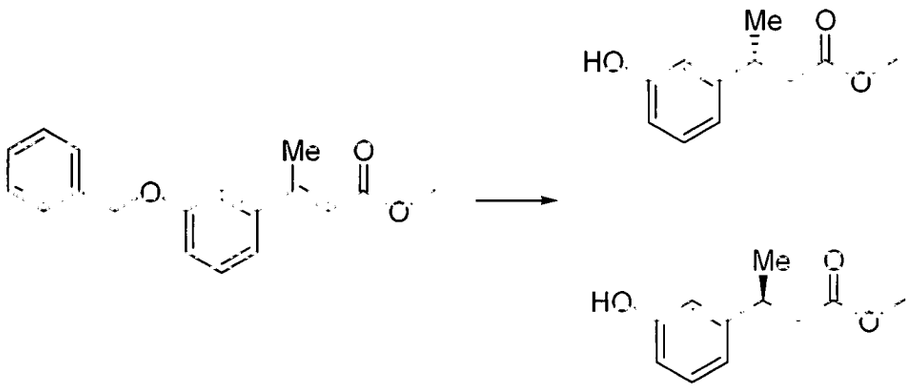
[0410] **Ejemplo 42**

208



42.1

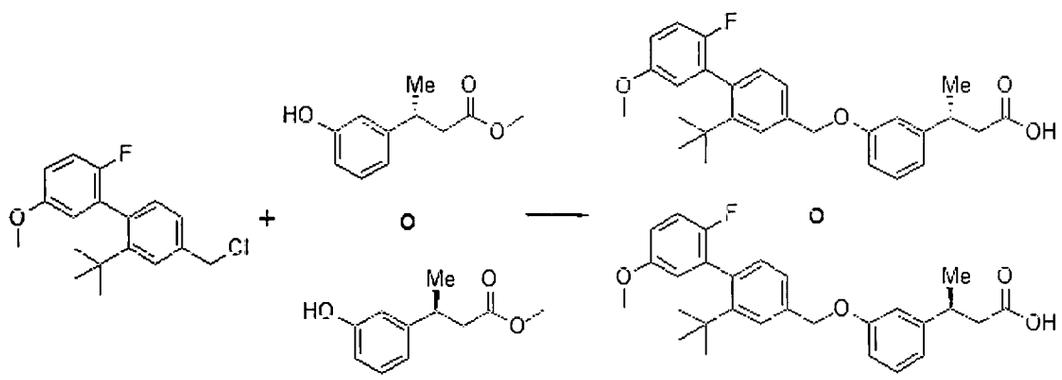
[0411] (2E)-3-(3-((fenilmetil)oxi)fenil)-2-butenoato de metilo (42.1). A una suspensión de cloruro de litio (0,28 g, 6,6 mmol) en MeCN (9 mL), se añadieron fosfonoacetato de trimetilo (disponible de Aldrich) (0,76 mL, 5,3 mmol), DBU (0,79 mL, 5,3 mmol) y 3-benciloxiacetofenona (disponible de Aldrich) (1,00 g, 4,4 mmol). La mezcla se agitó durante la noche a reflujo (100 °C), se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y salmuera, se secó ($MgSO_4$) y se concentraron. El producto crudo se cromatografió en gel de sílice (0-10% de EtOAc / hexano) para obtener **42.1** (0,45 g, 36%) en forma de un aceite incoloro.



42.1 **5.7 y 5.8**

[0412] (3R)-3-(3-hidroxifenil)butanoato de metilo (5.7) y (3S)-3-(3-hidroxifenil)butanoato de metilo (5.8). A una solución de **42.1** (0,44 g, 1,56 mmol) en 1:1 EtOAc/MeOH (10,0 mL) se añadió Pd/C al 10% (0,25 g, 0,23 mmol) bajo una camisa de N_2. La mezcla se salpicó con H_2, se agitó durante la noche bajo un balón de H_2, se filtró a través de gel de sílice (EtOAc) y se concentró. El racemato resultante se resolvió por HPLC quiral (columna Chiralcel OD, 3% de IPA/hexano, 220 nm)

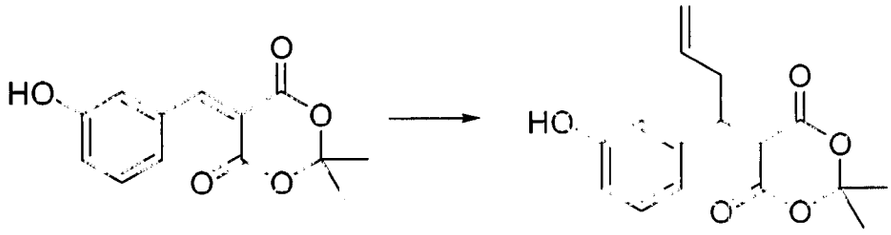
para obtener **5.7** (0,14 g, 22,7 minutos) y **5.8** (0,14 g, 36,1 minutos) en forma de aceites de color amarillo pálido.



8.10 **5.7** **42**

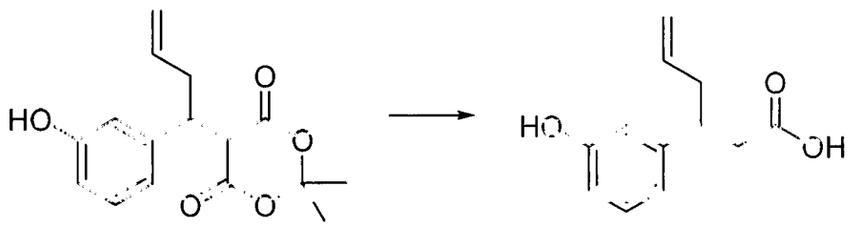
[0413] **Ácido (3R)-3-(3-(((2-(1,1-Dimetiletil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)butanoico o ácido (3S)-3-(3-(((2-(1,1-dimetiletil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)butanoico (42).** Un vial con tapa a rosca se cargó con **5.7** (0,010 g, 0,051 mmol), **8.10** (0,017 g, 0,057 mmol), carbonato de cesio (0,025 g, 0,077 mmol) y DMF (1,0 mL). La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron y el residuo se cromatografió en gel de sílice (0-15% de EtOAc / hexano) para obtener un aceite incoloro. El aceite se disolvió en 2:1 THF/MeOH (1,5 mL) y se añadió LiOH 1 N (0,5 mL). La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente, se neutralizó con HCl 1 N (0,6 mL) y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron. El producto crudo se cromatografió en gel de sílice (0-30% de EtOAc / hexano) para obtener **42** (0,019 g, 83%) en forma de un aceite incoloro. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,60 (d, 1H), 7,29 (dd, 1H), 7,25 (t, 1H), 7,05 (d, 1H), 6,99 (t, 1H), 6,86 (m, 4H), 6,77 (dd, 1H), 5,07 (s, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,27 (m, 1H), 2,68 (dd, 1H), 2,58 (dd, 1H), 1,32 (d, 3H), 1,23 (s, 9H).

[0414] **Ejemplo 43**



8.1 **43.1**

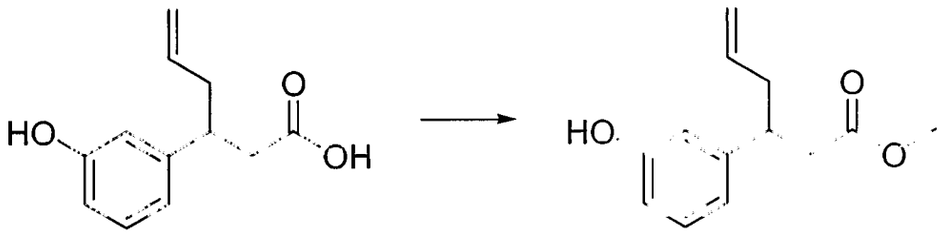
[0415] **5-(1-(3-Hidroxifenil)-3-butenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxan-4,6-diona (43.1).** A una solución de **8.1** (8,00 g, 32 mmol) en THF (100 mL) se añadió cloruro de alilmagnesio (disponible de Aldrich) (2,0 M en THF) (97 mL, 193 mmol) gota a gota a 0 °C durante 1 hora. Una vez completa la adición, la reacción se neutralizó con HCl 1 N y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron. El producto crudo se cromatografió en gel de sílice (20-30% de EtOAc / hexano) para obtener **43.1** (3,4 g, 36%) en forma de un aceite amarillo pálido.



43.1 **43.2**

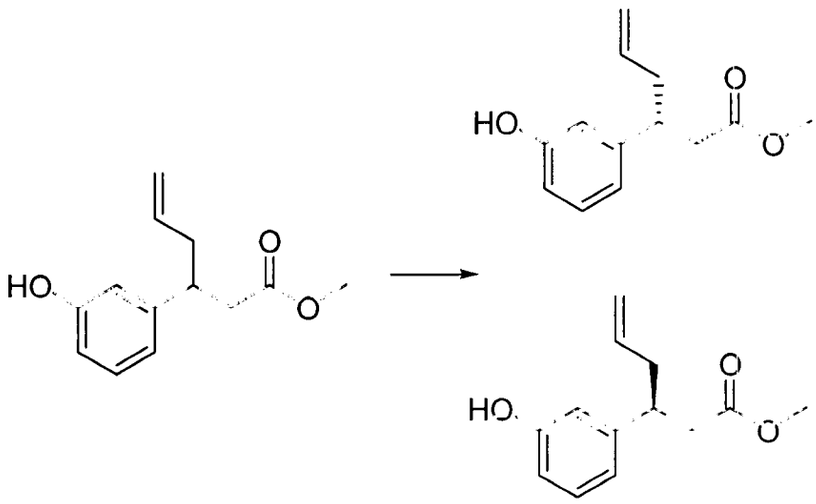
[0416] **Ácido 3-(3-Hidroxifenil)-5-hexenoico (43.2).** Una solución de **43.1** (3,4 g, 12 mmol) en 10:1 DMF/agua (48 mL) se agitó durante la noche a 90 °C. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc, se lavó con HCl 1 N y salmuera, se secó ($MgSO_4$) y se concentró para obtener **43.2** (2,4 g) as un aceite rosado. El producto crudo se usó sin ulterior purificación.

211



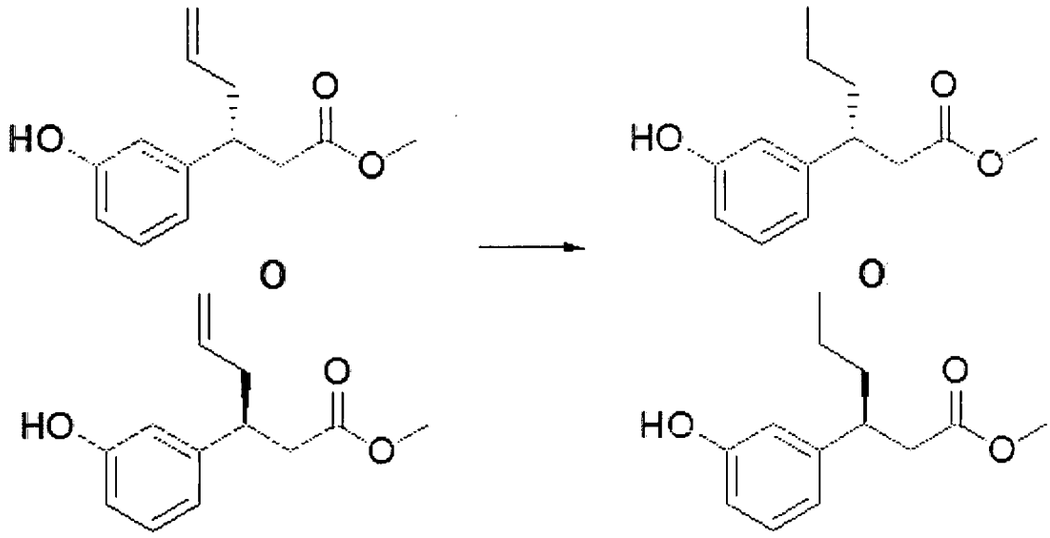
43.2 43.3

[0417] **3-(3-hidroxifenil)-5-hexenoato de metilo (43.3).** A una solución de **43.2** (2,4 g, 12 mmol) en MeOH (25 mL) se añadieron cinco gotas de ácido sulfúrico. La mezcla se agitó durante la noche a reflujo, se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y salmuera, se secó ($MgSO_4$) y se concentró. El producto crudo se cromatografió en gel de sílice (0-25% de EtOAc / hexano) para obtener **43.3** (2,2 g, 84%) en forma de un aceite incoloro.



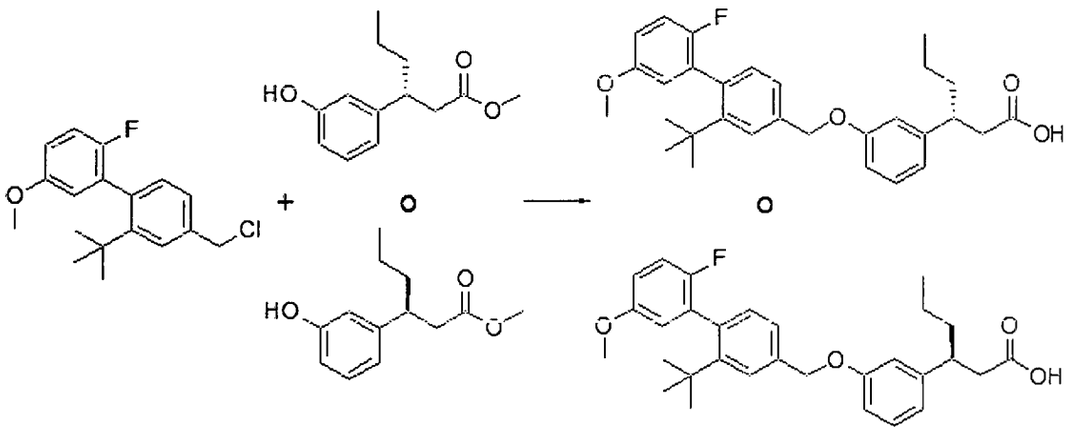
43.3 43.4 y 43.5

[0418] **(3R)-3-(3-hidroxifenil)-5-hexenoato de metilo y (3S)-3-(3-hidroxifenil)-5-hexenoato de metilo (43.4 y 43.5).** El racemato **43.3** (2,16 g, 9,81 mmol) se resolvió por HPLC quiral (columna Chiralcel OD, 3% de IPA/hexano, 220 nm) para obtener **43.4** (1,04 g, 17,8 minutos) y **43.5** (1,00 g, 26,2 minutos) en forma de aceites incoloros.



43.4 **43.6**

[0419] **(3R)-3-(3-hidroxifenil)hexanoato de metilo o (3S)-3-(3-hidroxifenil)hexanoato de metilo (43.6).** A una solución de **43.4** (0,47 g, 2,1 mmol) en EtOAc (10 mL) se añadió Pd/C al 10% (0,11 g, 0,11 mmol) bajo una camisa de N_2. La mezcla se salpicó con H_2, se agitó durante la noche bajo un balón de H_2, se filtró a través de gel de sílice (EtOAc) y se concentraron para obtener **43.6** (0,47 g, 99%) en forma de un aceite incoloro.



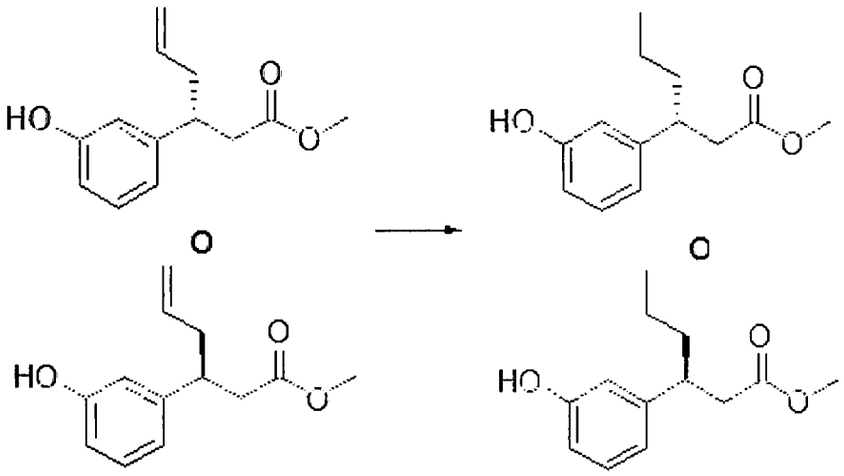
8.10 **43.6** **43**

[0420] **Ácido (3R)-3-(3-(((2-(1,1-Dimetiletil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)hexanoico o ácido (3S)-3-(3-(((2-(1,1-dimetiletil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-**

213

bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)hexanoico (43). El compuesto **43.6** (0,010 g, 0,045 mmol) se acopló con **8.10** (0,015 g, 0,049 mmol) de acuerdo con el método descrito para la preparación de **42** para obtener **43** (0,018 g, 84%) en forma de un aceite incoloro. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,60 (d, 1H), 7,29 (dd, 1H), 7,23 (t, 1H), 7,05 (d, 1H), 6,99 (t, 1H), 6,85 (m, 4H), 6,77 (dd, 1H), 5,07 (s, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,08 (m, 1H), 2,63 (m, 2H), 1,61 (m, 2H), 1,23 (s, 9H), 1,19 (m, 2H), 0,86 (t, 3H).

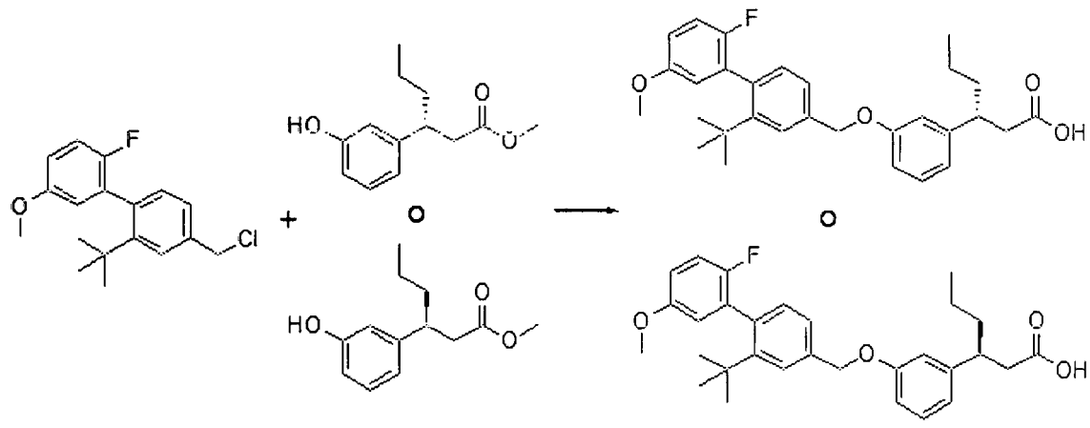
[0421] **Ejemplo 44**



43.5 **44.1**

[0422] **(3S)-3-(3-hidroxifenil)hexanoato de metilo o (3R)-3-(3-hidroxifenil)hexanoato de metilo (44.1)**. El compuesto **43.5** (0,47 g, 2,1 mmol) se hidrogenó de acuerdo con el método descrito para la preparación de **43.6** para obtener **44.1** (0,47 g, 99%) en forma de un aceite incoloro.

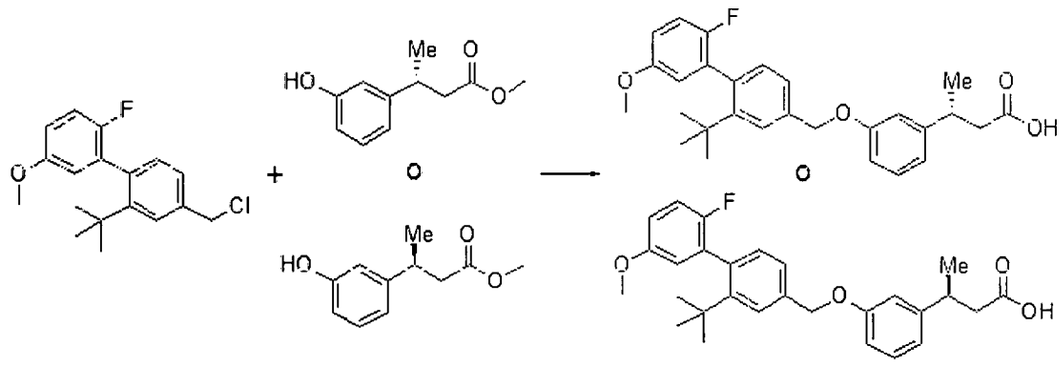
214



8.10 **44.1** **44**

[0423] **Ácido (3S)-3-(3-(((2-(1,1-Dimetiletil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)hexanoico o ácido (3R)-3-(3-(((2-(1,1-dimetiletil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)hexanoico (44).** El compuesto **44.1** (0,010 g, 0,045 mmol) se acopló con **8.10** (0,015 g, 0,049 mmol) de acuerdo con el método descrito para la preparación de **42** para obtener **44** (0,020 g, 93%) en forma de un aceite incoloro. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,60 (bs, 1H), 7,29 (d, 1H), 7,23 (t, 1H), 7,05 (d, 1H), 6,99 (t, 1H), 6,84 (m, 4H), 6,77 (dd, 1H), 5,07 (s, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,08 (m, 1H), 2,63 (m, 2H), 1,61 (m, 2H), 1,23 (s, 9H), 1,19 (m, 2H), 0,85 (t, 3H).

[0424] **Ejemplo 45**



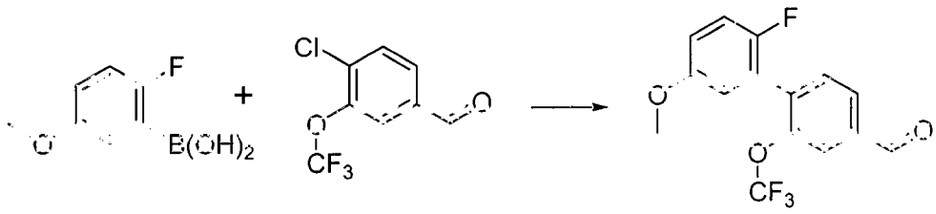
8.10 **5.8** **45**

[0425] **Ácido (3S)-3-(3-(((2-(1,1-Dimetiletil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)butanoico o ácido**

215

(3R)-3-(3-(((2-(1,1-dimetiletil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)butanoico (45). El compuesto **5.8** (0,010 g, 0,051 mmol) se acopló con **8.10** (0,017 g, 0,057 mmol) de acuerdo con el método descrito para la preparación de **42** para obtener **45** (0,022 g, 96%) en forma de un aceite incoloro. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,60 (d, 1H), 7,29 (dd, 1H), 7,25 (t, 1H), 7,05 (d, 1H), 7,00 (t, 1H), 6,86 (m, 4H), 6,77 (dd, 1H), 5,07 (s, 2H), 3,78 (t, 3H), 3,27 (m, 1H), 2,68 (dd, 1H), 2,58 (dd, 1H), 1,33 (d, 3H), 1,24 (s, 9H).

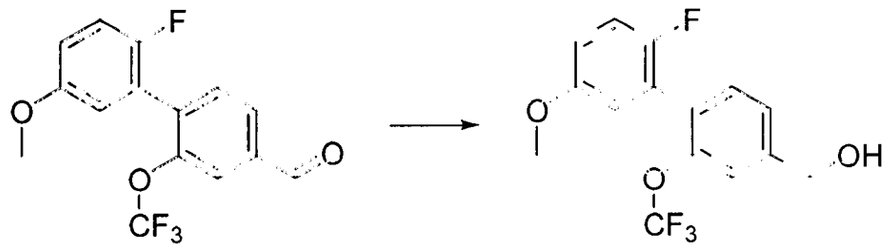
[0426] **Ejemplo 46**



46.1

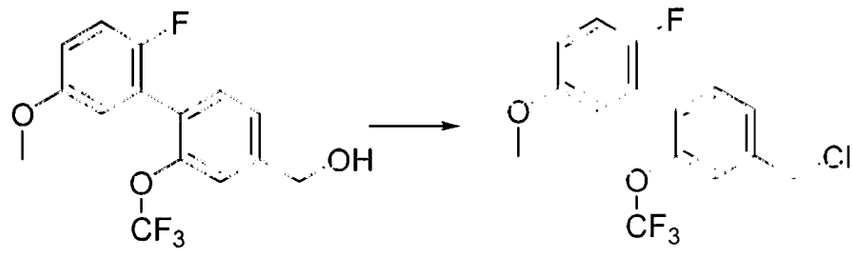
[0427] **2'-Fluoro-5'-(metiloxi)-2-((trifluorometil)oxi)-1,1'-bifenil-4-carbaldehído (46.1)**. Un vial con tapa a rosca se cargó con 4-cloro-3-(trifluorometoxi)benzaldehído (disponible de Alfa Aesar, Avocado, Lancaster) (0,184 g, 0,82 mmol), ácido 2-fluoro-5-metoxifenilborónico (disponible de Aldrich) (0,278 g, 1,64 mmol), fosfato de potasio (0,522 g, 2,46 mmol), 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo (0,101 g, 0,25 mmol), acetato de paladio (II) (0,018 g, 0,082 mmol) y 5:1 THF/DMF (3,6 mL). La mezcla se agitó durante la noche a 40 °C, se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y salmuera, se secó ($MgSO_4$) y se concentró. El producto crudo se cromatografió en gel de sílice (0-10% de EtOAc / hexano) para obtener **46.1** (165 mg, 64%) en forma de un aceite incoloro.

216



46.1 **46.2**

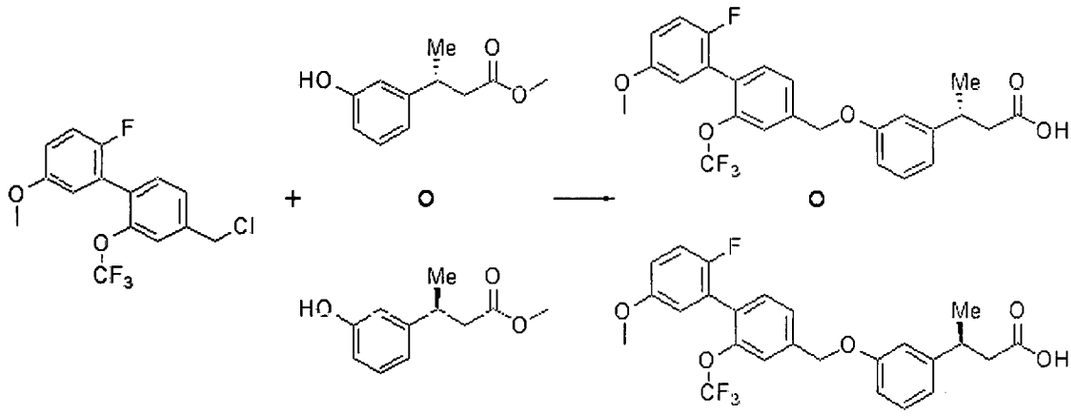
[0428] **(2'-Fluoro-5'-(metiloxi)-2-((trifluorometil)oxi)-1,1'-bifenil-4-il)metanol (46.2).** A una solución de **46.1** (0,165 g, 0,53 mmol) en MeOH (6 mL) se añadió borhidruro de sodio (0,040 g, 1,05 mmol) en una porción a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 30 minutos, se neutralizó con HCl 1 N y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron. El producto crudo se cromatografió en gel de sílice (0-30% de EtOAc / hexano) para obtener **46.2** (0,164 g, 99%) en forma de un aceite incoloro.



46.2 **46.3**

[0429] **4-(Clorometil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-2-((trifluorometil)oxi)-1,1'-bifenilo (46.3).** A una solución de **46.2** (0,164 g, 0,52 mmol) en DCM (5 mL) se añadió cloruro de tionilo (76 µL, 1,04 mmol) en una porción a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante la noche y se concentró. El producto crudo se cromatografió en gel de sílice (0-10% de EtOAc / hexano) para obtener **46.3** (0,009 g, 5%) en forma de un aceite incoloro.

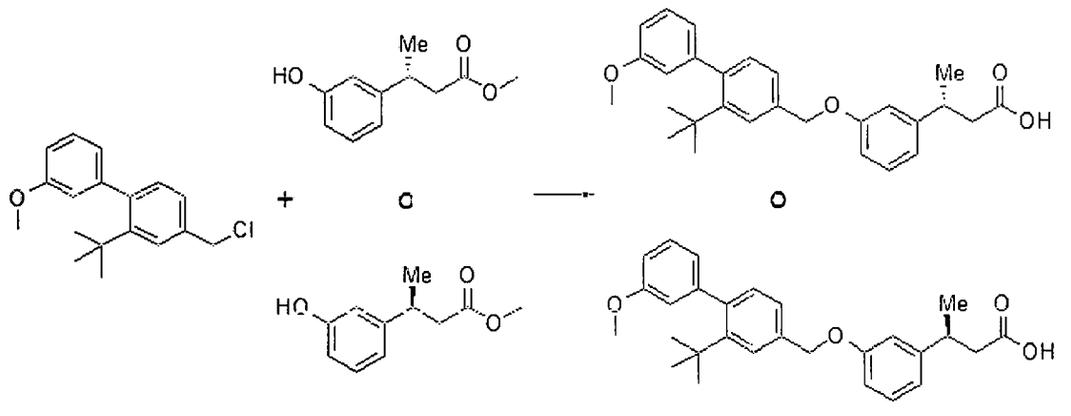
217



46,3 **5.7** **46**

[0430] **Ácido (3R)-3-(3-(((2'-Fluoro-5'-(metiloxi)-2-((trifluorometil)oxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)butanoico o ácido (3S)-3-(3-(((2'-fluoro-5'-(metiloxi)-2-((trifluorometil)oxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)butanoico (46).** El compuesto **5.7** (0,006 g, 0,029 mmol) se acopló con **46.3** (0,009 g, 0,026 mmol) de acuerdo con el método descrito para la preparación de **42** para obtener **46** (0,009 g, 69%) en forma de un aceite incoloro. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,44 (m, 3H), 7,25 (t, 1H), 7,07 (t, 1H), 6,86 (m, 5H), 5,11 (s, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,27 (m, 1H), 2,68 (dd, 1H), 2,58 (dd, 1H), 1,32 (d, 3H).

[0431] **Ejemplo 47**

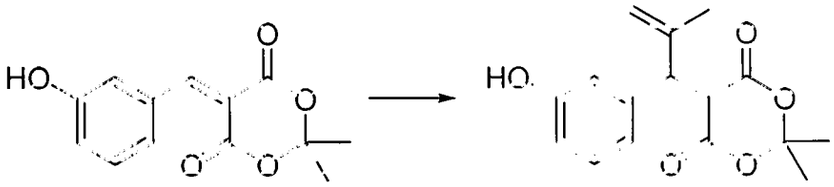


12,3 **5.7** **47**

218

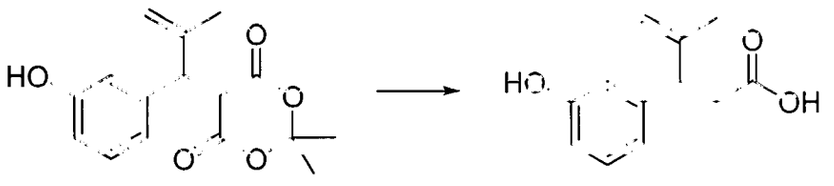
[0432] **Ácido (3R)-3-(3-(((2-(1,1-Dimetiletil)-3'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)butanoico o ácido (3S)-3-(3-(((2-(1,1-dimetiletil)-3'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)butanoico (47).** El compuesto **5.7** (0,021 g, 0,11 mmol) se acopló con **12.3** (0,034 g, 0,12 mmol) de acuerdo con el método descrito para la preparación de **42** para obtener **47** (0,042 g, 90%) en forma de un aceite incoloro. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,58 (d, 1H), 7,25 (t, 3H), 7,06 (d, 1H), 6,87 (m, 6H), 5,07 (s, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,27 (m, 1H), 2,69 (dd, 1H), 2,58 (dd, 1H), 1,33 (d, 3H), 1,22 (s, 9H).

[0433] **Ejemplo 48**



8.1 **48.1**

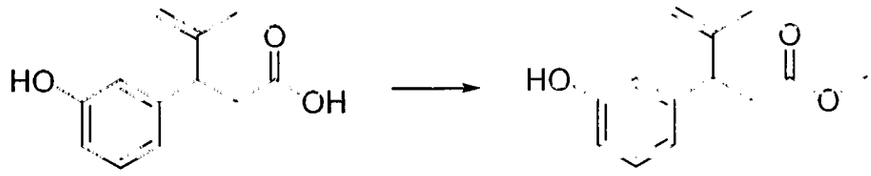
[0434] **5-(1-(3-Hidroxifenil)-2-metil-2-propenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxan-4,6-diona (48.1).** El compuesto **8.1** (2,00 g, 8,1 mmol) se trató con bromuro de isopropenilmagnesio (disponible de Aldrich) (0,5 M en THF) (97 mL, 48 mmol) de acuerdo con el método descrito para la preparación de **43.1** para obtener **48.1** (0,88 g, 38%) en forma de un aceite amarillo.



48.1 **48.2**

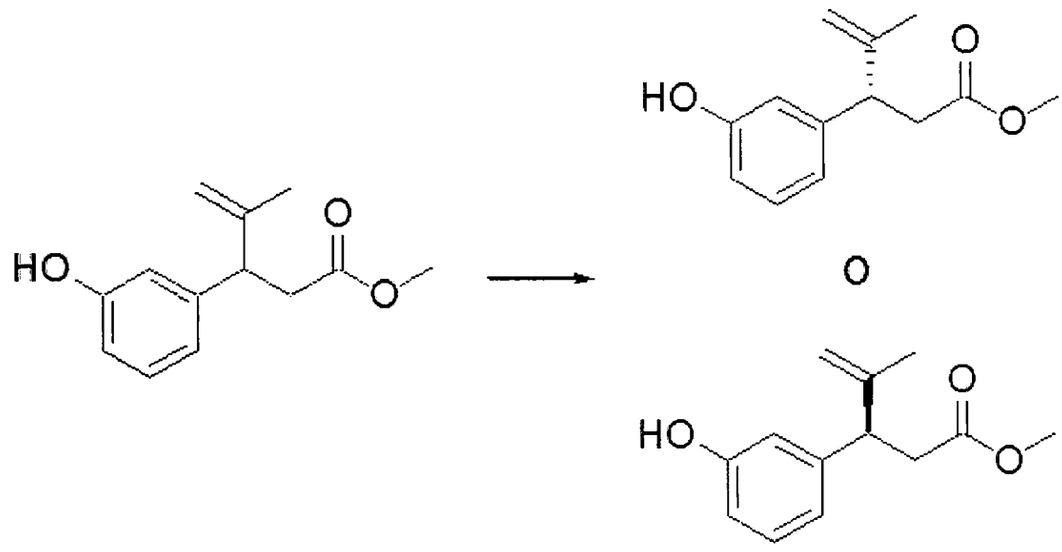
[0435] **Ácido 3-(3-Hidroxifenil)-4-metil-4-pentenoico (48,2).** El compuesto **48.1** (0,88 g, 3,0 mmol) se hidrolizó de acuerdo con el método descrito para la preparación de **43.2** para obtener **48.2** (0,63 g).

219



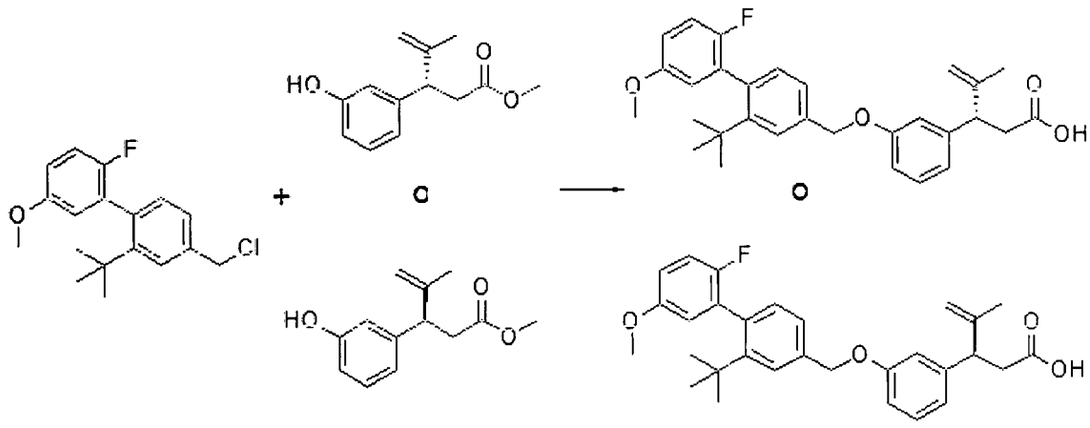
48.2 48.3

[0436] 3-(3-hidroxifenil)-4-metil-4-pentenoato de metilo (48.3). El compuesto **48.2** (0,63 g, 3,1 mmol) se esterificó de acuerdo con el método descrito para la preparación de **43.3** para obtener **48,3** (0,56 g, 83%) en forma de un aceite incoloro.



48.3 48.4 y 48.5

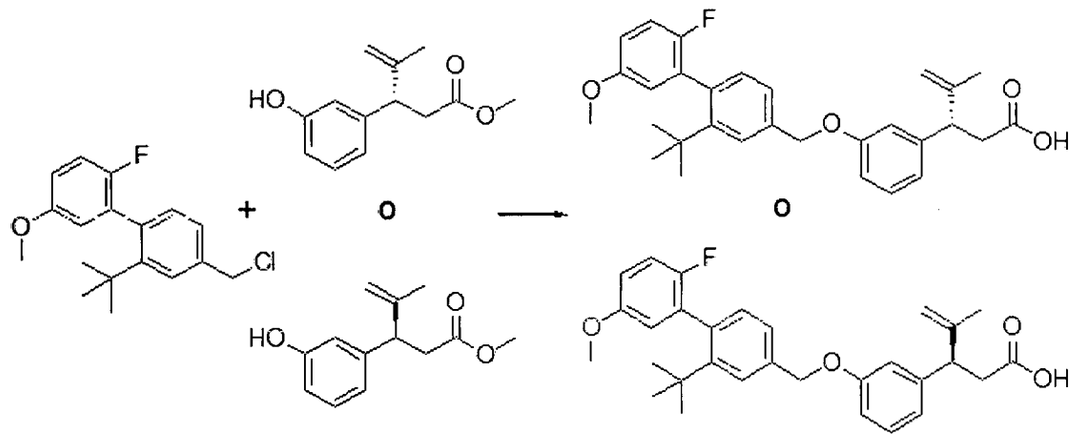
[0437] (3S)-3-(3-hidroxifenil)-4-metil-4-pentenoato de metilo y (3R)-3-(3-hidroxifenil)-4-metil-4-pentenoato de metilo (48.4 y 48.5). El racemato **48.3** (0,56 g, 2,5 mmol) se resolvió por HPLC quiral (columna Chiralcel OD, 3% de IPA/hexano, 220 nm) para obtener **48.4** (0,25 g, 19,0 minutos) y **48.5** (0,26 g, 23,8 minutos) en forma de aceites incoloros.



8,10 **48.5** **48**

[0438] **Ácido (3R)-3-(3-(((2-(1,1-Dimetiletil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)-4-metil-4-pentenoico o ácido (3S)-3-(3-(((2-(1,1-dimetiletil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)-4-metil-4-pentenoico (48).** El compuesto **48.5** (0,015 g, 0,068 mmol) se acopló con **8.10** (0,023 g, 0,075 mmol) de acuerdo con el método descrito para la preparación de **42** para obtener **48** (0,032 g, 99%) en forma de un aceite incoloro. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppn 7,59 (d, 1H), 7,28 (dd, 1H), 7,24 (t, 1H), 7,04 (d, 1H), 6,99 (t, 1H), 6,86 (m, 4H), 6,76 (dd, 1H), 5,07 (s, 2H), 4,93 (s, 1H), 4,90 (bt, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,76 (t, 1H), 2,89 (dd, 1H), 2,75 (dd, 1H), 1,62 (s, 3H), 1,23 (s, 9H).

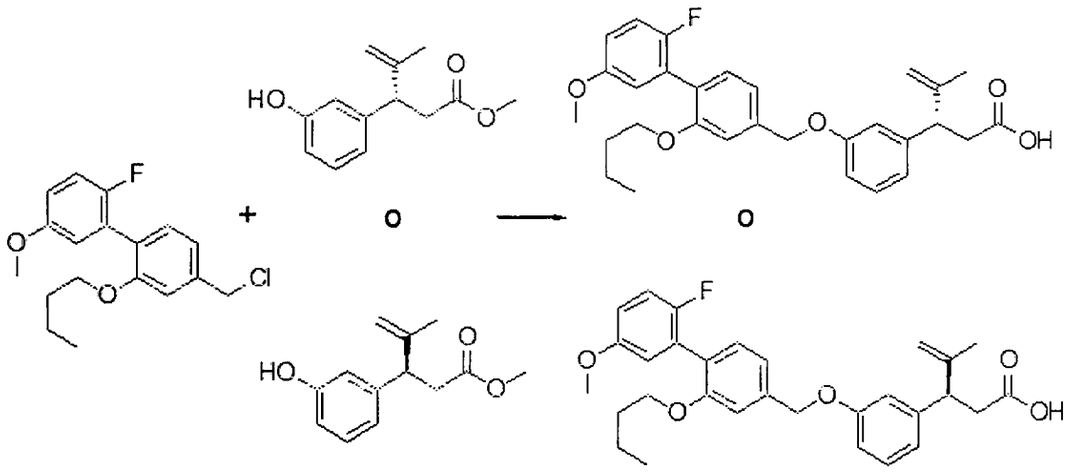
[0439] **Ejemplo 49**



8,10 **48.4** **49**

[0440] **Ácido (3S)-3-(3-(((2-(1,1-Dimetiletil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)-4-metil-4-pentenoico o ácido (3R)-3-(3-(((2-(1,1-dimetiletil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)-4-metil-4-pentenoico (49)**. El compuesto **48.4** (0,015 g, 0,068 mmol) se acopló con **8.10** (0,023 g, 0,075 mmol) de acuerdo con el método descrito para la preparación de **42** para obtener **49** (0,024 g, 74%) en forma de un aceite incoloro. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,59 (d, 1H), 7,28 (dd, 1H), 7,24 (t, 1H), 7,04 (d, 1H), 6,99 (t, 1H), 6,86 (m, 4H), 6,76 (dd, 1H), 5,07 (s, 2H), 4,93 (s, 1H), 4,90 (bt, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,76 (t, 1H), 2,89 (dd, 1H), 2,75 (dd, 1H), 1,62 (s, 3H), 1,23 (s, 9H).

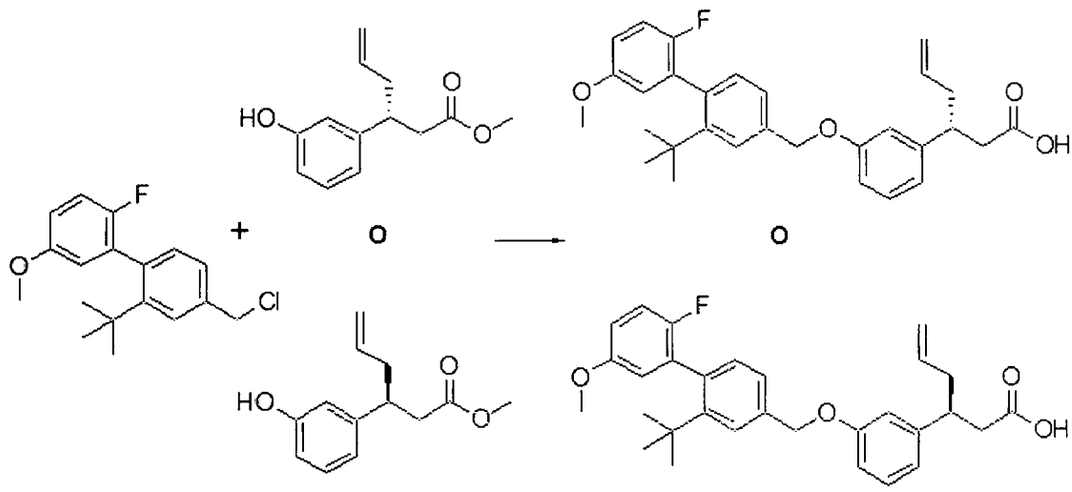
[0441] **Ejemplo 50**



5.4 **48.4** **50**

[0442] **Ácido (3S)-3-(3-(((2-(Butiloxi)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)-4-metil-4-pentenoico o ácido (3R)-3-(3-(((2-(butiloxi)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)-4-metil-4-pentenoico (50)**. El compuesto **48.4** (0,014 g, 0,064 mmol) se acopló con **5.4** (0,023 g, 0,070 mmol) de acuerdo con el método descrito para la preparación de **42** para obtener **50** (0,027 g, 87%) en forma de un aceite incoloro. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,28 (d, 1H), 7,23 (t, 1H), 7,06 (m, 2H), 7,02 (t, 1H), 6,85 (m, 5H), 5,06 (s, 2H), 4,93 (s, 1H), 4,90 (s, 1H), 3,98 (t, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,76 (t, 1H), 2,88 (dd, 1H), 2,75 (dd, 1H), 1,66 (m, 2H), 1,62 (s, 3H), 1,37 (m, 2H), 0,88 (t, 3H).

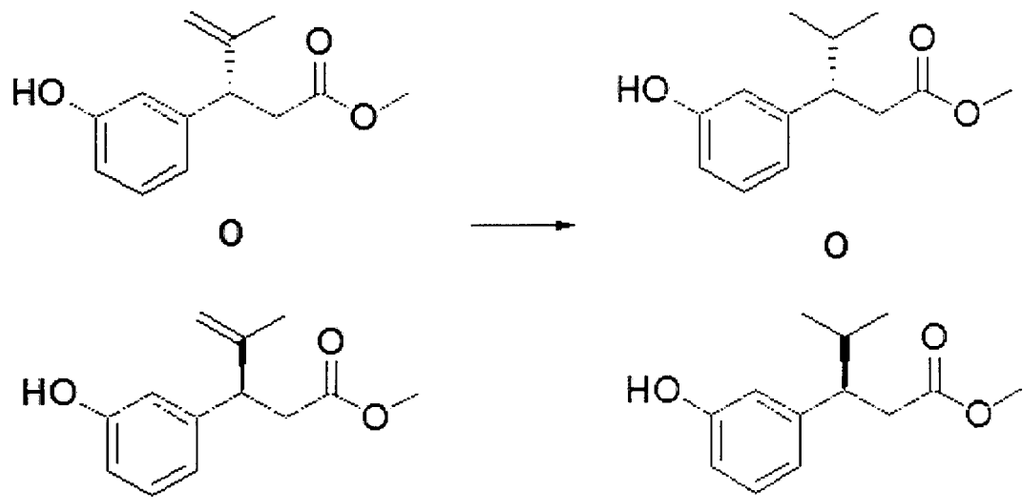
[0443] **Ejemplo 51**



8,10 **43.4** **51**

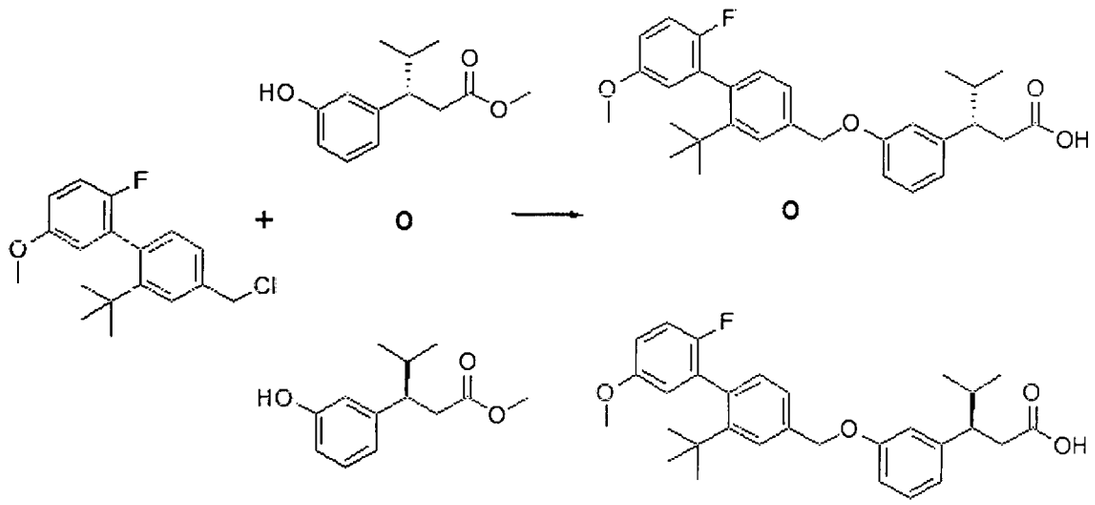
[0444] **Ácido (3R)-3-(3-(((2-(1,1-Dimetiletil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)-5-hexenoico o ácido (3S)-3-(3-(((2-(1,1-dimetiletil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)-5-hexenoico (51).** El compuesto **43.4** (0,015 g, 0,068 mmol) se acopló con **8.10** (0,023 g, 0,075 mmol) de acuerdo con el método descrito para la preparación de **42** para obtener **51** (0,029 g, 89%) en forma de un aceite incoloro. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,60 (d, 1H), 7,29 (dd, 1H), 7,24 (t, 1H), 7,05 (d, 1H), 7,00 (t, 1H), 6,84 (m, 4H), 6,77 (dd, 1H), 5,65 (m, 1H), 5,07 (s, 2H), 5,00 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,19 (m, 1H), 2,72 (dd, 1H), 2,61 (dd, 1H), 2,39 (t, 2H), 1,23 (s, 9H).

[0445] **Ejemplo 52**



48.4 **52.1**

[0446] **(3S)-3-(3-hidroxifenil)-4-metilpentanoato de metilo o (3R)-3-(3-hidroxifenil)-4-metilpentanoato de metilo (52.1).** El compuesto **48.4** (0,10 g, 0,45 mmol) se hidrogenó de acuerdo con el método descrito para la preparación de **43.6** para obtener **52.1** (0,10 g, 99%) en forma de un aceite incoloro.

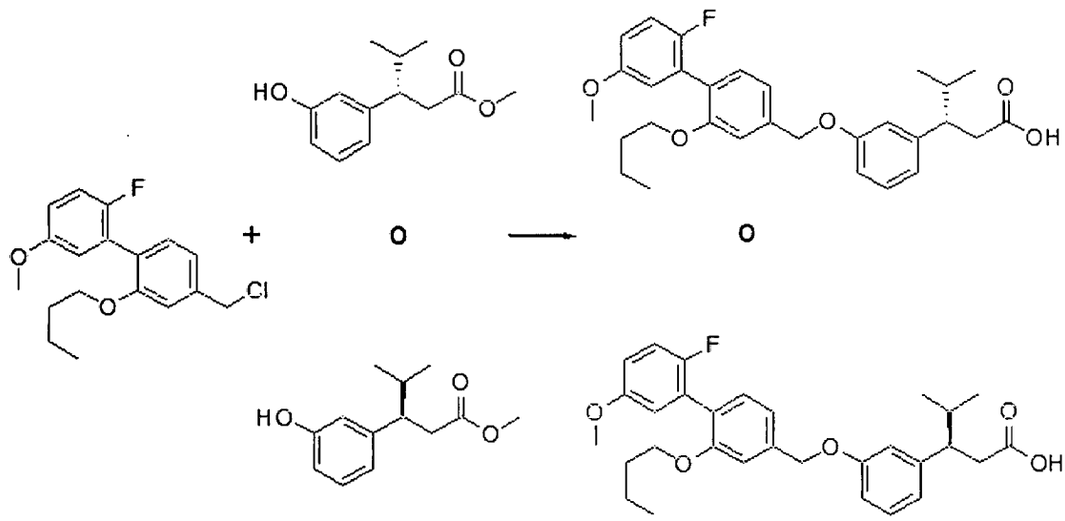


8.10 **52.1** **52**

[0447] **El compuesto (52).** El compuesto **52.1** (0,015 g, 0,067 mmol) se acopló con **8.10** (0,023 g, 0,074 mmol) de acuerdo con el método descrito para la preparación de **42** para obtener **52** (0,028 g, 87%) en forma de un aceite incoloro. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,60 (d, 1H), 7,29 (dd, 1H), 7,21 (t, 1H), 7,04 (d, 1H), 6,99 (t, 1H), 6,85 (m, 2H), 6,78 (m, 3H), 5,07 (s,

2H), 3,78 (s, 3H), 2,86 (m, 1H), 2,79 (dd, 1H), 2,62 (dd, 1H), 1,84 (m, 1H), 1,23 (s, 9H), 0,93 (d, 3H), 0,76 (d, 3H).

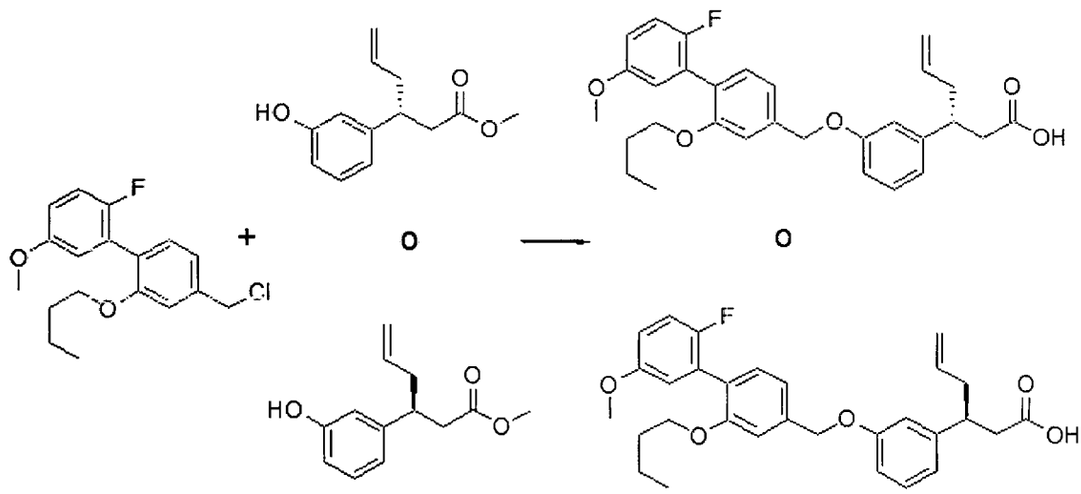
[0448] **Ejemplo 53**



5.4 **52.1** **53**

[0449] **Ácido (3S)-3-(3-(((2-(1,1-Dimetiletil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)-4-metilpentanoico o ácido (3R)-3-(3-(((2-(1,1-dimetiletil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)-4-metilpentanoico (53).** El compuesto **52.1** (0,015 g, 0,067 mmol) se acopló con **5.4** (0,024 g, 0,074 mmol) de acuerdo con el método descrito para la preparación de **42** para obtener **53** (0,028 g, 83%) en forma de un aceite incoloro. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,28 (d, 1H), 7,21 (t, 1H), 7,06 (m, 2H), 7,02 (t, 1H), 6,82 (m, 5H), 5,06 (s, 2H), 3,98 (t, 2H), 3,79 (s, 3H), 2,86 (m, 1H), 2,79 (dd, 1H), 2,61 (dd, 1H), 1,85 (m, 1H), 1,66 (m, 2H), 1,37 (m, 2H), 0,93 (d, 3H), 0,88 (t, 3H), 0,76 (d, 3H).

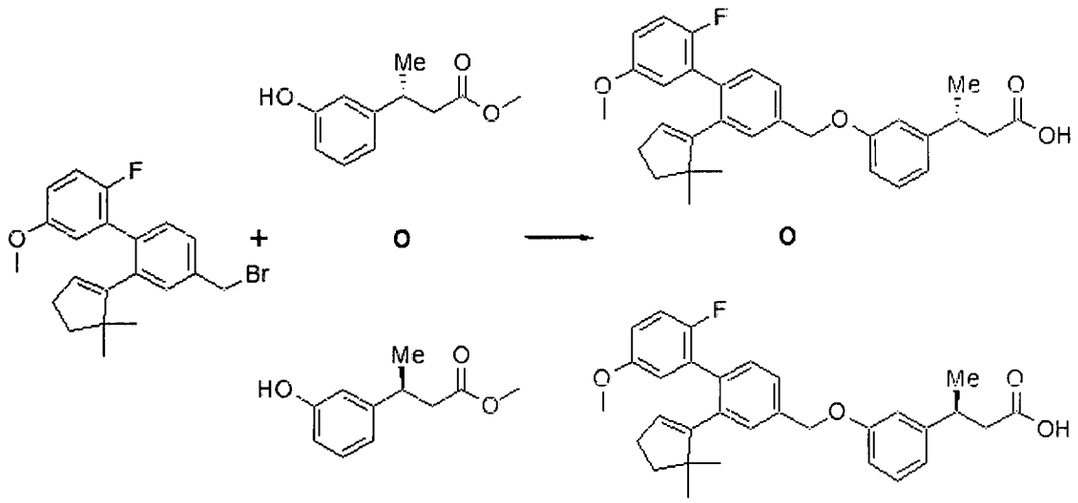
[0450] **Ejemplo 54**



5.4 **43.4** **54**

[0451] **Ácido (3R)-3-(3-(((2-(Butiloxi)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)-5-hexenoico o ácido (3S)-3-(3-(((2-(butiloxi)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)-5-hexenoico (54).** El compuesto **43.4** (0,015 g, 0,068 mmol) se acopló con **5.4** (0,024 g, 0,075 mmol) de acuerdo con el método descrito para la preparación de **42** para obtener **54** (0,026 g, 79%) en forma de un aceite incoloro. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,29 (d, 1H), 7,23 (t, 1H), 7,06 (m, 2H), 7,02 (t, 1H), 6,85 (m, 5H), 5,65 (m, 1H), 5,06 (s, 2H), 5,00 (m, 2H), 3,99 (t, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,18 (m, 1H), 2,72 (dd, 1H), 2,60 (dd, 1H), 2,39 (t, 2H), 1,66 (m, 2H), 1,37 (m, 2H), 0,88 (t, 3H).

[0452] **Ejemplo 55**

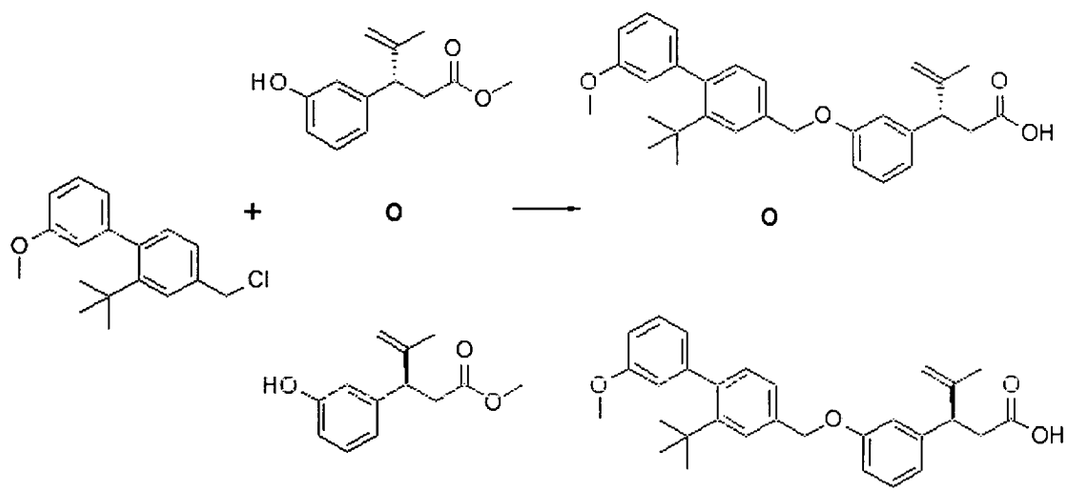


14.4 **5.7** **55**

[0453] **Ácido (3R)-3-(3-(((2-(5,5-Dimetil-1-ciclopenten-1-il)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)butanoico o ácido (3S)-3-(3-(((2-(5,5-dimetil-1-ciclopenten-1-il)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)butanoico (55).** El compuesto **5.7** (0,012 g, 0,062 mmol) se acopló con **14.4** (0,026 g, 0,068 mmol) de acuerdo con el método descrito para la preparación de **42** para obtener **55** (0,021 g, 71%) en forma de un aceite incoloro. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,39 (dd, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,29 (bd, 1H), 7,24 (t, 1H), 6,96 (t, 1H), 6,86 (m, 3H), 6,79 (m, 2H), 5,52 (bt, 1H), 5,08 (s, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,26 (m, 1H), 2,68 (dd, 1H), 2,57 (dd, 1H), 2,24 (dt, 2H), 1,65 (t, 2H), 1,32 (d, 3H), 0,85 (s, 6H).

[0454] **Ejemplo 56**

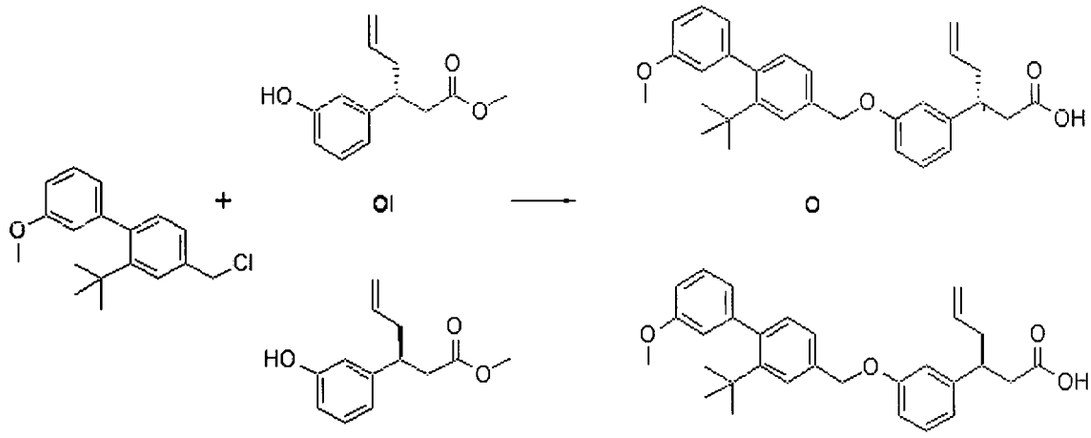
228



12.3 **48.4** **56**

[0455] **Ácido (3S)-3-(3-(((2-(1,1-Dimetiletil)-3'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)-4-metil-4-pentenoico o ácido (3R)-3-(3-(((2-(1,1-dimetiletil)-3'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)-4-metil-4-pentenoico (56).** El compuesto **48.4** (0,015 g, 0,068 mmol) se acopló con **12.3** (0,022 g, 0,075 mmol) de acuerdo con el método descrito para la preparación de **42** para obtener **56** (0,028 g, 89%) en forma de un aceite incoloro. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,56 (d, 1H), 7,24 (m, 3H), 7,05 (d, 1H), 6,86 (m, 6H), 5,06 (s, 2H), 4,93 (s, 1H), 4,90 (bt, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,76 (t, 1H), 2,89 (dd, 1H), 2,75 (dd, 1H), 1,62 (s, 3H), 1,22 (s, 9H).

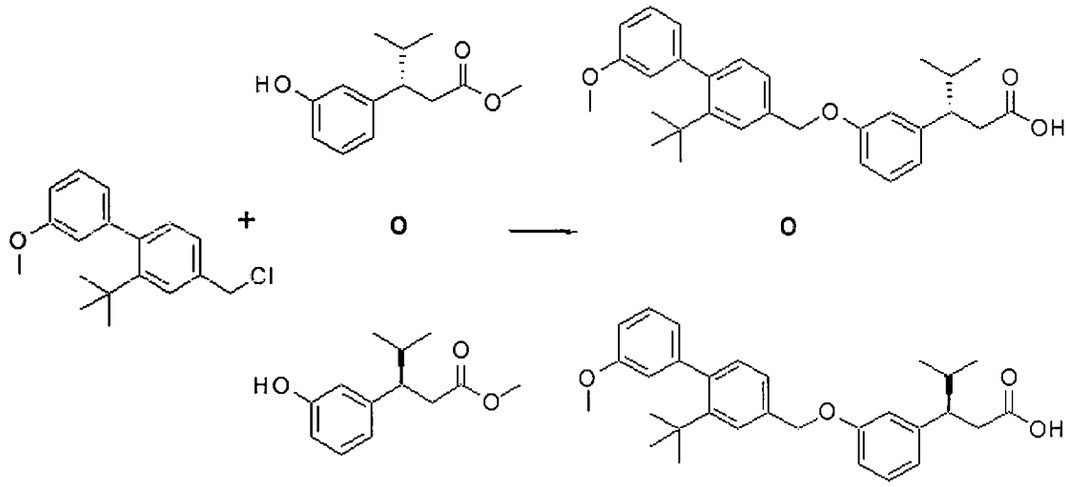
[0456] **Ejemplo 57**



12.3 **43.4** **57**

[0457] **Ácido (3R)-3-(3-(((2-(1,1-dimetiletil)-3'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)-5-hexenoico o ácido (3S)-3-(3-(((2-(1,1-dimetiletil)-3'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)-5-hexenoico (57).** El compuesto **43.4** (0,015 g, 0,068 mmol) se acopló con **12.3** (0,022 g, 0,075 mmol) de acuerdo con el método descrito para la preparación de **42** para obtener **57** (0,027 g, 88%) en forma de un aceite incoloro. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,57 (d, 1H), 7,24 (m, 3H), 7,05 (d, 1H), 6,87 (m, 4H), 6,82 (m, 2H), 5,65 (m, 1H), 5,06 (s, 2H), 5,00 (m, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,19 (m, 1H), 2,72 (dd, 1H), 2,61 (dd, 1H), 2,39 (t, 2H), 1,22 (s, 9H).

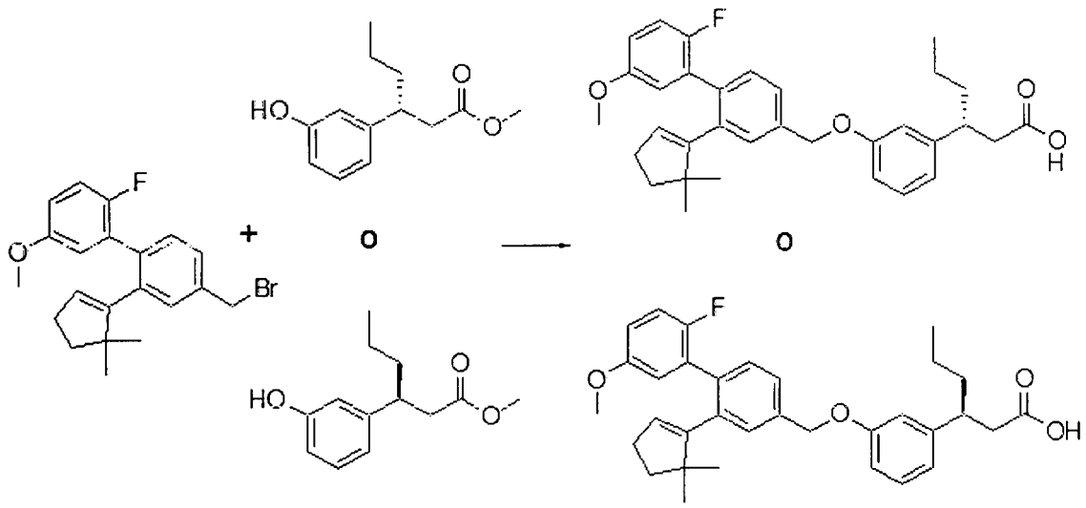
[0458] **Ejemplo 58**



12.3 **52.1** **58**

[0459] **Ácido (3S)-3-(3-(((2-(1,1-Dimetiletil)-3'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)-4-metilpentanoico o ácido (3R)-3-(3-(((2-(1,1-dimetiletil)-3'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)-4-metilpentanoico (58).** El compuesto **52.1** (0,015 g, 0,067 mmol) se acopló con **12.3** (0,021 g, 0,074 mmol) de acuerdo con el método descrito para la preparación de **42** para obtener **58** (0,028 g, 91%) en forma de un aceite incoloro. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,57 (d, 1H), 7,25 (m, 2H), 7,21 (t, 1H), 7,04 (d, 1H), 6,87 (m, 3H), 6,81 (m, 2H), 6,77 (d, 1H), 5,06 (s, 2H), 3,81 (s, 3H), 2,87 (m, 1H), 2,79 (dd, 1H), 2,62 (dd, 1H), 1,85 (m, 1H), 1,21 (s, 9H), 0,93 (d, 3H), 0,76 (d, 3H).

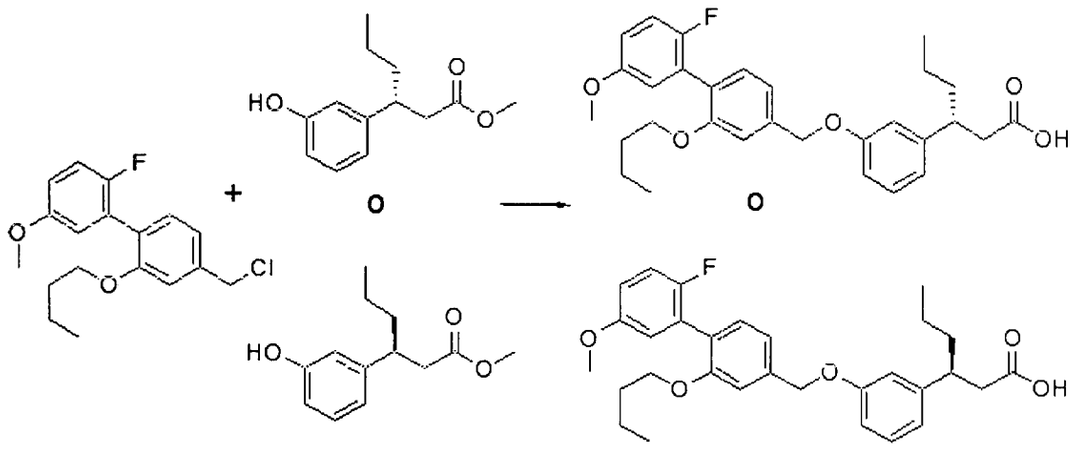
[0460] **Ejemplo 59**



14.4 **43.6** **59**

[0461] **Ácido (3R)-3-(3-(((2-(5,5-Dimetil-1-ciclopenten-1-il)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)hexanoico o ácido (3S)-3-(3-(((2-(5,5-dimetil-1-ciclopenten-1-il)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)hexanoico (59)**. El compuesto **43.6** (0,015 g, 0,067 mmol) se acopló con **14.4** (0,029 g, 0,074 mmol) de acuerdo con el método descrito para la preparación de **42** para obtener **59** (0,020 g, 58%) en forma de un aceite incoloro. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,39 (dd, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,29 (d, 1H), 7,22 (t, 1H), 6,96 (t, 1H), 6,82 (m, 5H), 5,52 (bt, 1H), 5,08 (s, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,07 (m, 1H), 2,62 (m, 2H), 2,24 (dt, 2H), 1,65 (t, 2H), 1,60 (m, 2H), 1,18 (m, 2H), 0,85 (m, 9H).

[0462] **Ejemplo 60**



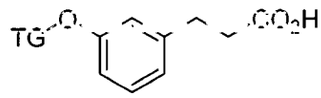
5.4 **43.6** **60**

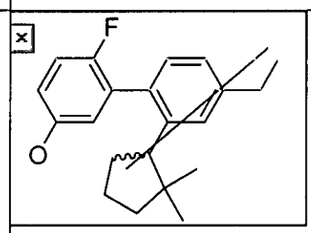
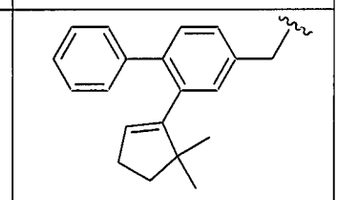
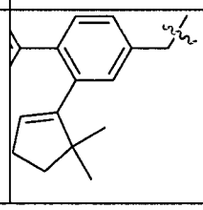
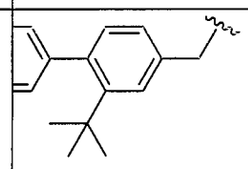
[0463] **Ácido (3R)-3-(3-(((2-(Butiloxi)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)hexanoico o ácido (3S)-3-(3-(((2-(butiloxi)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)hexanoico (60).** El compuesto **43.6** (0,015 g, 0,067 mmol) se acopló con **5.4** (0,024 g, 0,074 mmol) de acuerdo con el método descrito para la preparación de **42** para obtener **60** (0,027 g, 83%) en forma de un aceite incoloro. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,29 (d, 1H), 7,23 (t, 1H), 7,06 (m, 2H), 7,02 (t, 1H), 6,84 (m, 5H), 5,07 (s, 2H), 3,99 (t, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,08 (m, 1H), 2,63 (m, 2H), 1,65 (m, 2H), 1,61 (m, 2H), 1,37 (m, 2H), 1,18 (m, 2H), 0,88 (t, 3H), 0,85 (t, 3H).

[0464] **Ejemplo 61**

[0465] Los siguientes compuestos se prepararon a partir de 3-(3-hidroxifenil)propanoato de metilo asequible en comercios (disponible de Aagile Labs Division of Tiger Scientific) y el compuesto apropiado de halometilo o hidroximetilo de acuerdo con los métodos descritos en la presente.

Tabla 1



Compuesto	TG	Compuesto	
61.1		61.2	
61.3		61.4	

[0466] **Ácido 3-(3-(((2-(2,2-Dimetilciclopentil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)propanoico (61.1).** MS ESI (neg.) m/e: 475.1 (M-H).

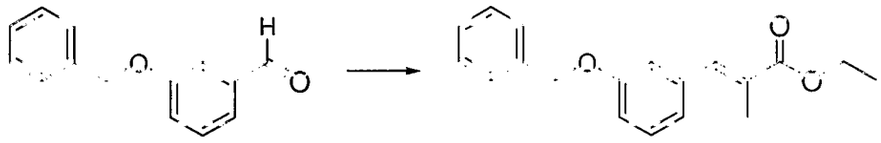
[0467] **Ácido 3-(3-(((2-(2,2-Dimetilciclopentil)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)propanoico (61.2).** MS ESI (neg) m/e: 425,2 (M-H).

[0468] **Ácido 3-(3-(((2-(2,2-Dimetilciclopentil)-3'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)propanoico (61,.).** MS ESI (neg.) m/e: 455,3 (M-H).

[0469] **Ácido 3-(3-(((2-(1,1-Dimetiletil)-3'-(metilsulfanil)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)propanoico (61.4).** MS ESI (neg.) m/e: 433,1 (M-H).

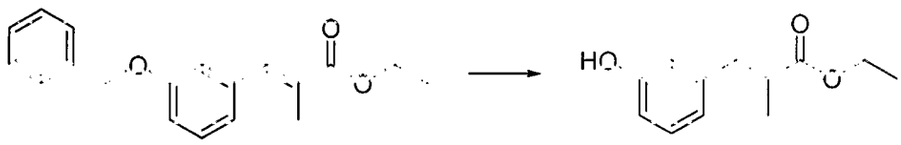
[0470] **Ejemplo 62**

[0471] **Síntesis de (2R)-3-(3-hidroxifenil)-2-metilpropanoato de metilo (62) y (2S)-3-(3-hidroxifenil)-2-metilpropanoato de metilo (63).**



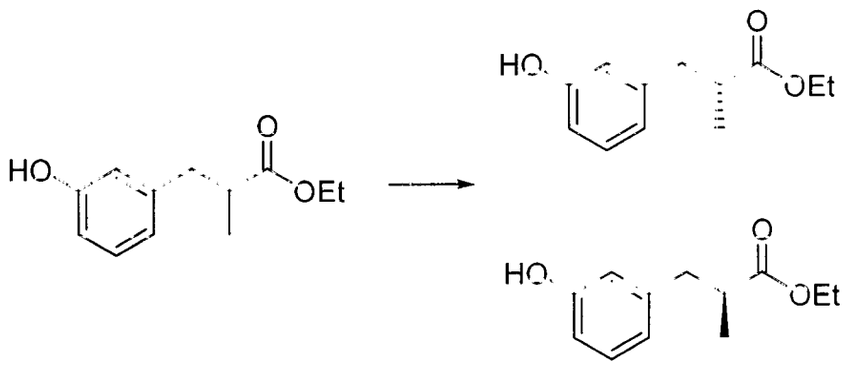
62.A **62.B**

[0472] **3-(3-(benciloxi)fenil)-2-metilacrilato de (E)-etilo (62.B).** A una solución de (carbetoxietiliden)trifenilfosforano (disponible de Aldrich) (5,50 g, 15,2 mmol) en THF (25 mL) se añadió 3-(benciloxi)benzaldehído (disponible de Aldrich) (2,93 g, 13,8 mmol) en THF (10 mL) bajo nitrógeno a -78 °C. La reacción se dejó calentar lentamente hasta temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. EtOAc (100 mL) se añadió y la mezcla se lavó con salmuera (30 x 2 mL). La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$. El solvente se eliminó por evaporación. El producto crudo se purificó por pasaje a través de una columna corta de gel de sílice, eluyendo con hexano/EtOAc (85/15) para dar 3-(3-(benciloxi)fenil)-2-metilacrilato de (E)-etilo **62.B.**



62.B **62.C**

[0473] **3-(3-hidroxifenil)-2-metilpropanoato de etilo (62.C).** Una mezcla de 3-(3-(benciloxi)fenil)-2-metilacrilato de (E)-etilo **62.B** (0,93 g, 3,1 mmol) y paladio sobre carbón (10%, 0,1 g) en EtOH (25,0 mL) se inundó con hidrógeno tres veces. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2-3 horas. El catalizador se filtró y el solvente se eliminó. El residuo, 3-(3-hidroxifenil)-2-metilpropanoato de etilo **62.C** se usó en la siguiente etapa sin ulterior purificación.



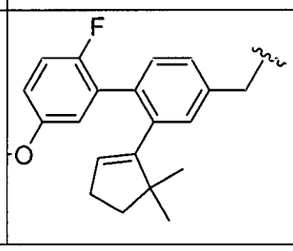
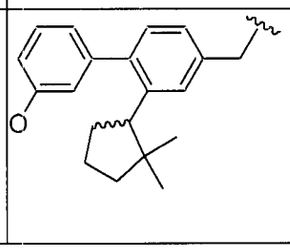
62.C 62 y 63

[0474] **(2R)-3-(3-hidroxifenil)-2-metilpropanoato de metilo (62) y (2S)-3-(3-hidroxifenil)-2-metilpropanoato de metilo (63).** El 3-(3-hidroxifenil)-2-metilpropanoato de etilo racémico **62.C** (0,40 g) se separó por columna ChiralPak OJ-H, eluido con 10% isopropanol en hexano para dar los enantiómeros separados; 3-(3-hidroxifenil)-2-metilpropanoato de (R)-etilo y 3-(3-hidroxifenil)-2-metilpropanoato de (S)-etilo **62** y **63**. MS ESI (pos.) m/e: 209,1 $(M+H)^+$.

[0475] Los siguientes compuestos se prepararon a partir de **62** y el compuesto apropiado de halometilo o hidroximetilo de acuerdo con los métodos descritos en la presente. Ambos compuestos en la siguiente tabla se prepararon usando el mismo enantiómero del fenol.

Tabla 2



Compuesto	TG	Compuesto	TG
62.1		62.2	

[0476] **Ácido (2R)-3-(3-(((2-(5,5-Dimetil-1-ciclopenten-1-il)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-**

236

il)metil)oxi)fenil)-2-metilpropanoico o ácido (2S)-3-(3-(((2-(5,5-dimetil-1-ciclopenten-1-il)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)-2-metilpropanoico (62.1). MS ESI (neg.) m/e: 487.1 (M-H).

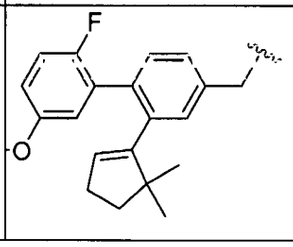
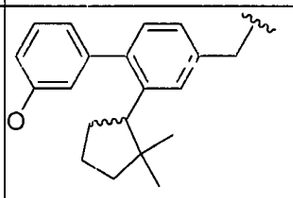
[0477] Ácido (2R)-3-(3-(((2-(2,2-Dimetilciclopentil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)-2-metilpropanoico o ácido (2S)-3-(3-(((2-(2,2-dimetilciclopentil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)-2-metilpropanoico (62.2). MS ESI (neg.) m/e: 489.2 (M-H).

[0478] Ejemplo 63

Los siguientes compuestos se prepararon a partir de **63** y el compuesto apropiado de halometilo o hidroximetilo de acuerdo con los métodos descritos en la presente. Ambos compuestos en la siguiente tabla se prepararon usando el mismo enantiómero del fenol.

Tabla 3



Compuesto	TG	Compuesto	TG
63.1		63.2	

[0479] Ácido (2S)-3-(3-(((2-(5,5-Dimetil-1-ciclopenten-1-il)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)-2-metilpropanoico o ácido (2R)-3-(3-(((2-(5,5-dimetil-1-ciclopenten-1-il)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)-2-metilpropanoico (63,1). MS ESI (neg.) m/e: 487.1 (M-H).

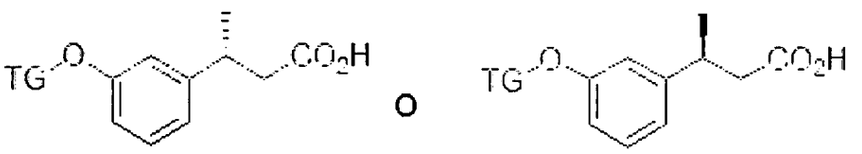
237

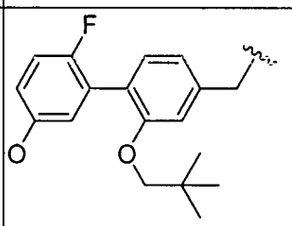
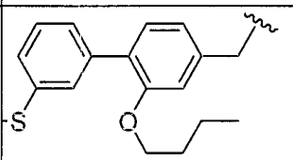
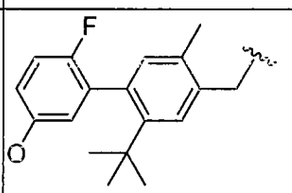
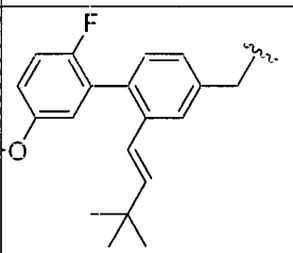
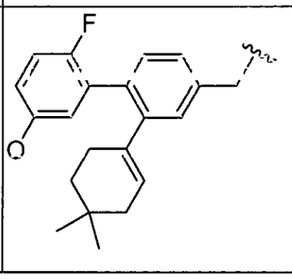
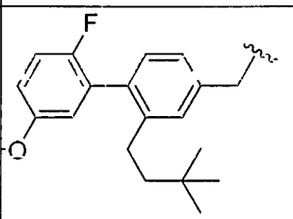
[0480] **Ácido (2S)-3-(3-(((2-(2,2-Dimetilciclopentil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)-2-metilpropanoico o ácido (2R)-3-(3-(((2-(2,2-dimetilciclopentil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)-2-metilpropanoico (63,2).** MS ESI (neg.) m/e: 489.2 (M-H).

[0481] **Ejemplo 64**

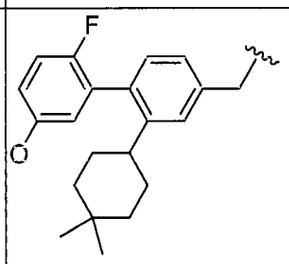
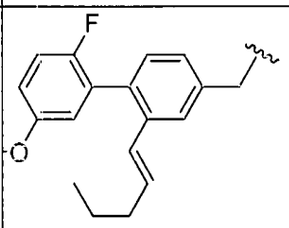
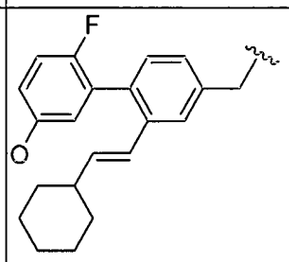
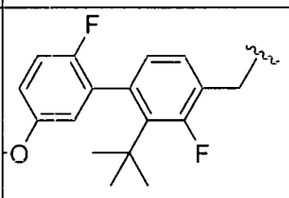
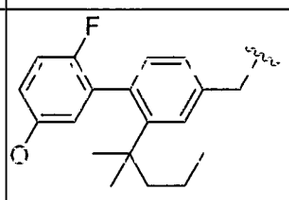
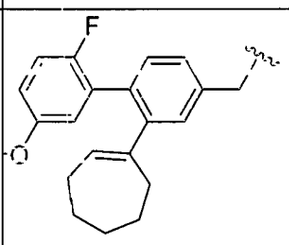
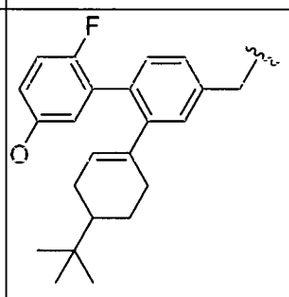
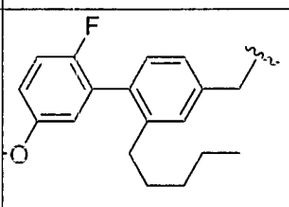
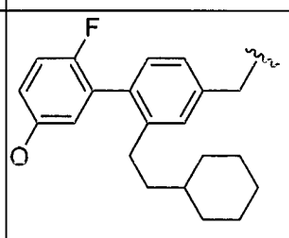
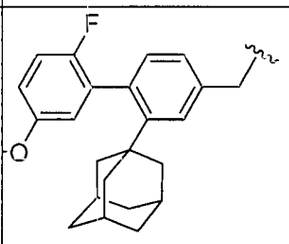
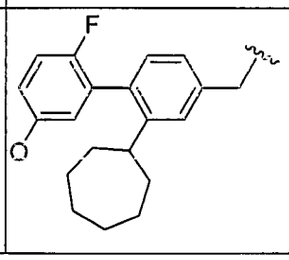
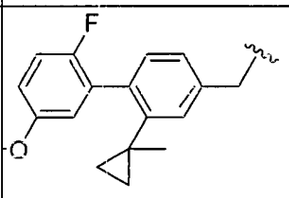
[0482] Los siguientes compuestos se prepararon a partir de **5,7** y el compuesto apropiado de halometilo o hidroximetilo de acuerdo con los métodos descritos en la presente. Cada uno de los compuestos en la siguiente tabla se prepararon usando el mismo enantiómero del fenol.

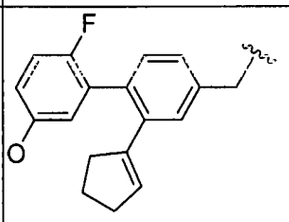
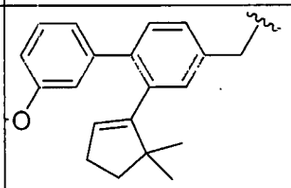
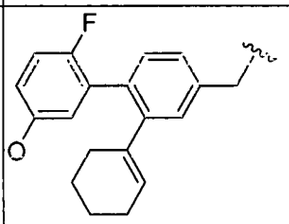
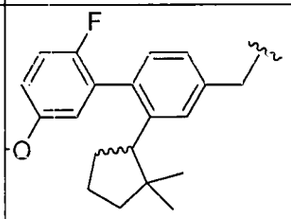
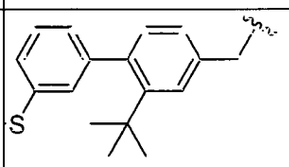
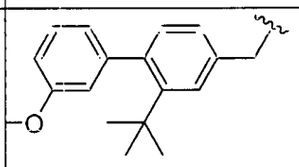
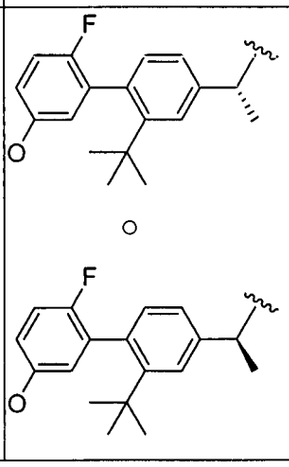
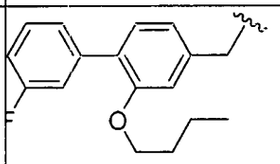
Tabla 4



Compuesto	TG	Compuesto	TG
64.1		64.2	
64.3		64.4	
64.5		64.6	

238

Compuesto	TG	Compuesto	TG
64.7		64.8	
64.9		64.10	
64.11		64.12	
64.13		64.14	
64.15		64.16	
64.17		64.18	

Compuesto	TG	Compuesto	TG
64.19		64.20	
64.21		64.22	
64.23		64.24	
64.25		64.26	

[0483] **Ácido (3R)-3-(3-(((2-((2,2-Dimetilpropil)oxi)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)butanoico o ácido (3S)-3-(3-(((2-((2,2-dimetilpropil)oxi)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)butanoico (64.1).** El Ejemplo **64.1** se sintetizó a partir de **27.1** por medio de un método análogo al usado para preparar el compuesto **27** usando 1-bromo-2,2-dimetilpropano (asequible en comercios de Aldrich). MS ESI (neg.) m/e: 479.2 (M-H).

[0484] **Ácido (3R)-3-(3-(((2-(Butiloxi)-3'-(metilsulfanil)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)butanoico o ácido (3S)-3-(3-**

240

(((2-(butiloxi)-3'-(metilsulfanil)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)butanoico (64.2). El Ejemplo **64.2** se sintetizó a partir de **20.4** por medio de un método análogo al usado para preparar el compuesto **21** usando ácido 3-(metiltio)fenilborónico (asequible en comercios de Aldrich). MS ESI (neg.) m/e: 463,1 (M-H).

[0485] Ácido (3R)-3-(3-(((2-(1,1-Dimetiletil)-2'-fluoro-5-metil-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)butanoico o ácido (3S)-3-(3-(((2-(1,1-dimetiletil)-2'-fluoro-5-metil-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)butanoico (64.3). MS ESI (neg.) m/e: 463,1 (M-H).

[0486] Ácido (3R)-3-(3-(((2-((1E)-3,3-Dimetil-1-butenil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)butanoico o ácido (3S)-3-(3-(((2-((1E)-3,3-dimetil-1-butenil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)butanoico (64.4). MS ESI (neg.) m/e: 951,4 $(2M-H)^+$, 475.1 $(M-H)^+$.

[0487] Ácido (3R)-3-(3-(((2-(4,4-Dimetil-1-ciclohexen-1-il)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)butanoico o ácido (3S)-3-(3-(((2-(4,4-dimetil-1-ciclohexen-1-il)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)butanoico (64.5). MS ESI (neg.) m/e: 501,2 $(M-H)^+$.

[0488] Ácido (3R)-3-(3-(((2-(3,3-Dimetilbutil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)butanoico o ácido (3S)-3-(3-(((2-(3,3-dimetilbutil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)butanoico (64.6). MS ESI (neg.) m/e: 955,5 $(2M-H)^+$, 477.2 $(M-H)^+$.

[0489] Ácido (3R)-3-(3-(((2-(4,4-Dimetilciclohexil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)butanoico o ácido (3S)-3-(3-(((2-(4,4-dimetilciclohexil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-

241

il)metil)oxi)fenil)butanoico (64.7). MS ESI (neg.) m/e: 503,2 $(M-H)^+$.

[0490] Ácido (3R)-3-(3-(((2'-Fluoro-5'-(metiloxi)-2-((1E)-1-pentenil)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)butanoico o ácido (3S)-3-(3-(((2'-fluoro-5'-(metiloxi)-2-((1E)-1-pentenil)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)butanoico (64.8). MS ESI (neg.) m/e: 923,3 $(2M-H)^+$, 461,2 $(M-H)^+$.

[0491] Ácido (3R)-3-(3-(((2-((E)-2-Ciclohexiletenil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)butanoico o ácido (3S)-3-(3-(((2-((E)-2-ciclohexiletenil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)butanoico (64.9). MS ESI (neg.) m/e: 501,1 $(M-H)^+$.

[0492] Ácido (3R)-3-(3-(((2-(1,1-Dimetiletil)-2',3-difluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)butanoico o ácido (3S)-3-(3-(((2-(1,1-dimetiletil)-2',3-difluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)butanoico (64.10). MS ESI (neg.) m/e: 935,3 $(2M-H)^+$, 467.2 $(M-H)^+$.

[0493] Ácido (3R)-3-(3-(((2-(1,1-Dimetilbutil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)butanoico o ácido (3S)-3-(3-(((2-(1,1-dimetilbutil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)butanoico (64.11). MS ESI (neg.) m/e: 955,5 $(2M-H)^+$, 477.2 $(M-H)^+$.

[0494] Ácido (3R)-3-(3-(((2-(1-Ciclohepten-1-il)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)butanoico o ácido (3S)-3-(3-(((2-(1-ciclohepten-1-il)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)butanoico (64.12). MS ESI (neg.) m/e: 975.4 $(2M-H)^+$, 487.2 $(M-H)^+$.

[0495] Ácido (3R)-3-(3-(((2-(4-(1,1-Dimetiletil)-1-ciclohexen-1-il)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)butanoico o ácido (3S)-3-(3-(((2-(4-(1,1-dimetiletil)-1-ciclohexen-1-il)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-

bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)butanoico (64.13). MS ESI (neg.) m/e: 529,3 $(M-H)^+$.

[0496] **Ácido (3R)-3-(3-(((2'-Fluoro-5'-(metiloxi)-2-pentil-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)butanoico o ácido (3S)-3-(3-(((2'-fluoro-5'-(metiloxi)-2-pentil-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)butanoico (64.14)**. MS ESI (neg.) m/e: 927,4 $(2M-H)^+$, 463,1 $(M-H)^+$.

[0497] **Ácido (3R)-3-(3-(((2-(2-Ciclohexiletil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)butanoico o ácido (3S)-3-(3-(((2-(2-ciclohexiletil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)butanoico (64.15)**. MS ESI (neg.) m/e: 503,2 $(M-H)^+$.

[0498] **Ácido (3R)-3-(3-(((2'-Fluoro-5'-(metiloxi)-2-triciclo[3,3,1,1~3,7~]dec-1-il-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)butanoico o ácido (3S)-3-(3-(((2'-fluoro-5'-(metiloxi)-2-triciclo[3,3,1,1~3,7~]dec-1-il-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)butanoico (64.16)**. MS ESI (neg.) m/e: 527,2 $(M-H)^+$.

[0499] **Ácido (3R)-3-(3-(((2-Cicloheptil-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)butanoico o ácido (3S)-3-(3-(((2-cicloheptil-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)butanoico (64.17)**. MS ESI (neg.) m/e: 979.5 $(2M-H)^+$, 489.2 $(M-H)^+$.

[0500] **Ácido (3R)-3-(3-(((2'-Fluoro-2-(1-metilciclopropil)-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)butanoico o ácido (3S)-3-(3-(((2'-fluoro-2-(1-metilciclopropil)-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)butanoico (64.18)**. MS ESI (neg.) m/e: 895,5 $(2M-H)^+$, 447,3 $(M-H)^+$.

[0501] **Ácido (3R)-3-(3-(((2-(1-Ciclopenten-1-il)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)butanoico o ácido (3S)-3-(3-(((2-(1-ciclopenten-1-il)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)butanoico (64.19)**. MS ESI (neg.) m/e: 459,1 (M-H).

[0502] **Ácido (3R)-3-(3-(((2-(5,5-Dimetil-1-ciclopenten-1-il)-3'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)butanoico o ácido (3S)-3-(3-(((2-(5,5-dimetil-1-ciclopenten-1-il)-3'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)butanoico (64.20).** MS ESI (neg.) m/e: 469.3 (M-H).

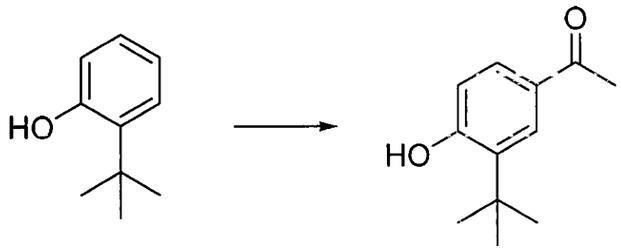
[0503] **Ácido (3R)-3-(3-(((2-(1-Ciclohexen-1-il)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)butanoico o ácido (3S)-3-(3-(((2-(1-ciclohexen-1-il)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)butanoico (64.21).** MS ESI (neg.) m/e: 473,2 (M-H).

[0504] **Ácido (3R)-3-(3-(((2-(2,2-Dimetilciclopentil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)butanoico o ácido (3S)-3-(3-(((2-(2,2-dimetilciclopentil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)butanoico (64.22).** MS ESI (neg.) m/e: 489.2 (M-H).

[0505] **Ácido (3R)-3-(3-(((2-(1,1-Dimetiletil)-3'-(metilsulfanil)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)butanoico o ácido (3S)-3-(3-(((2-(1,1-dimetiletil)-3'-(metilsulfanil)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)butanoico (64.23).** MS ESI (neg.) m/e: 447,1 (M-H). ^{1}H RMN (500 MHz) ($CDCl_3$) δ ppm 7,62 (1 H, d, J=1,2 Hz), 7,32 (4 H, m), 7,20 (1 H, s), 7,10 (2 H, m), 6,95 (2 H, m), 6,89 (1 H, d, J=7,6 Hz), 5,11 (2 H, s), 3,35 (1 H, m), 2,76 (1 H, m), 2,65 (1 H, m), 2,51 (3 H, s), 1,36 (3 H, d, J=7,1 Hz), 1,25 (9 H, s).

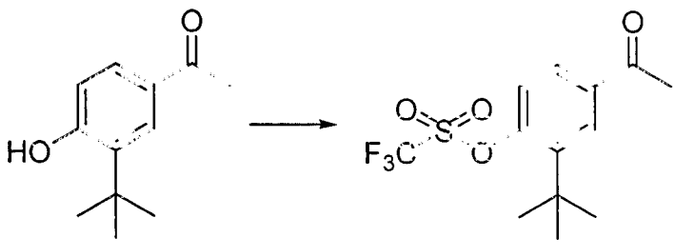
[0506] **Ácido (3R)-3-(3-(((2-(1,1-Dimetiletil)-3'-(etiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)butanoico o ácido (3S)-3-(3-(((2-(1,1-dimetiletil)-3'-(etiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)butanoico (64.24).** MS ESI (neg.) m/e: 445,1 (M-H). ^{1}H RMN (500 MHz) ($CDCl_3$) δ ppm 7,60 (1 H, d, J=1,2 Hz), 7,29 (3 H, m), 7,07 (1 H, d, J=7,8 Hz), 6,93 (5 H, m), 6,84 (1 H, d, J=1,7 Hz), 5,09 (2 H, s), 4,06 (2 H, ddd, J=13,4, 6,6, 6,4 Hz), 3,33 (1 H, m), 2,74 (1 H, m), 2,63 (1 H, m), 1,44 (3 H, t, J=7,0 Hz), 1,35 (3 H, d, J=7,1 Hz), 1,25 (9 H, s).

[0507] **Ejemplo 64,25**



64.25A

[0508] **1-(3-(1,1-Dimetiletil)-4-hidroxifenil)etanona (64.25 A)**. A un recipiente de base redonda seco se añadió cloruro de aluminio (4,402 g, 33,0 mmol). El recipiente luego se enfrió hasta -45 °C. Después de 10 minutos, se añadió tolueno seco (80 mL) seguido de la adición gota a gota de 2-ter-butilfenol (5,00 mL, 32,7 mmol) (asequible en comercios de Aldrich). La mezcla se agitó y se mantuvo a -4 °C. Después de 1,5 horas, se añadió cloruro de acetilo (2,40 mL, 33,8 mmol) cuidadosamente gota a gota. La mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se controló con TLC y LC-MS. Después de 18 horas, la mezcla se vertió lentamente en hielo picado. Esta mezcla se agitó a temperatura ambiente y los cristales se recogieron por filtración. El sólido amarillo claro se identificó como **64.25 A** (4,2589 g, 68%). MS ESI (pos.) m/e: 193.1 $(M+H)^+$.

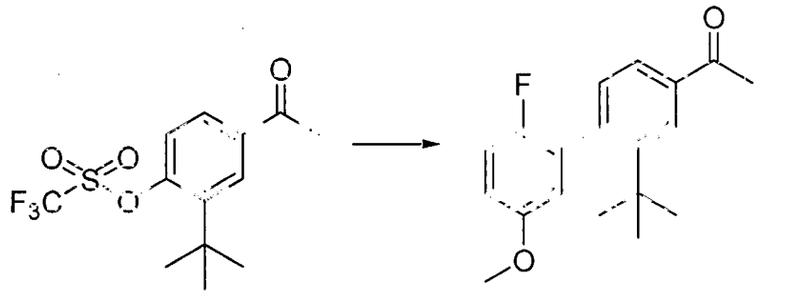


64.25 A **64.25 B**

[0509] **Trifluorometansulfonato de 4-Acetil-2-(1,1-dimetiletil)fenilo (64.25 B)**. A una solución agitada de **64.25 A** (2,0006 g, 10,41 mmol) en DCM seco (37 mL) se añadió TEA (3,0 mL, 21,57 mmol) y DMAP (0,1309 g, 1,071 mmol). Después de 20 minutos, la N-feniltrifluorometansulfonimida (5,5846 g, 15,63 mmol) se añadió en porciones. Después de completar la

245

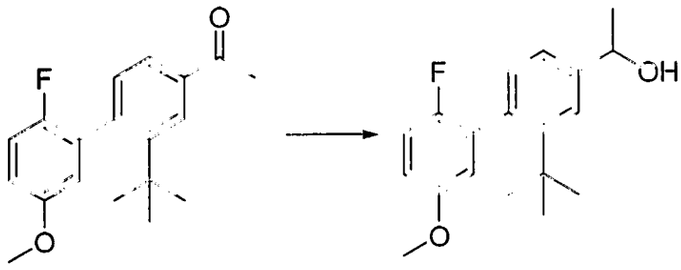
adición, la solución se agitó a temperatura ambiente y se controló con TLC y LC-MS. Después de 4,5 horas, la reacción se diluyó con salmuera y se extrajo tres veces con DCM. Después de secar sobre sulfato de magnesio anhidro y filtrar, el solvente se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía flash en gel de sílice (0-20% de EtOAc / hexano) para obtener **64.25 B** (3,0227 g, 90 % de rendimiento). MS ESI (pos.) m/e: 325,1 $(M+H)^+$.



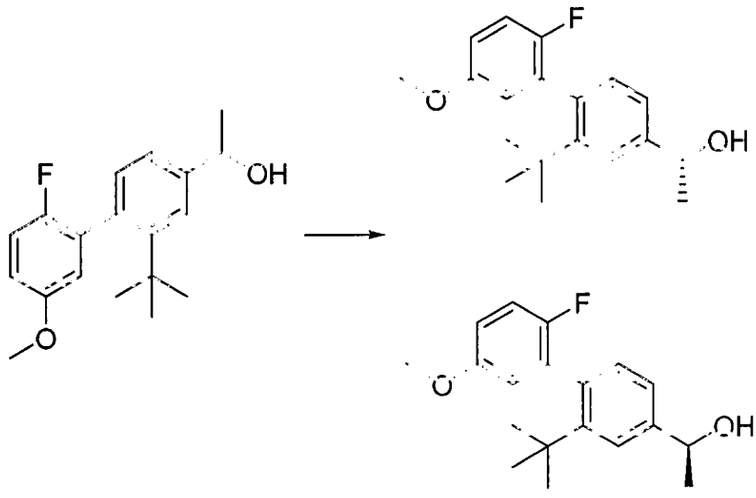
64.25 B **64.25 C**

[0510] 1-(2-(1,1-Dimetiletil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)etanona (64.25 C). Un recipiente de base redonda seco que contenía **64.25 B** (3,0227 g, 9,3202 mmol), ácido 2-fluoro-5-metoxifenilborónico (2,4005 g, 14,125 mmol) (asequible en comercios de Aldrich), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (1,0853 g, 0,93920 mmol) y carbonato de potasio (3,9996 g, 28,940 mmol) se evacuó y se rellenó tres veces con argón. DMF seca (25 mL) se añadió por medio de una jeringa bajo argón, luego la mezcla se calentó hasta 100 °C y se controló con TLC. Después de 3 horas, la reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, luego se diluyó con agua. La mezcla se extrajo tres veces con EtOAc, luego se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía flash en gel de sílice (0-15% de EtOAc / hexano) para obtener **64.25 C** (2,6053 g, 93 % de rendimiento). MS ESI (pos.) m/e: 301,1 $(M+H)^+$.

2446



64.25 C **64.25 D**

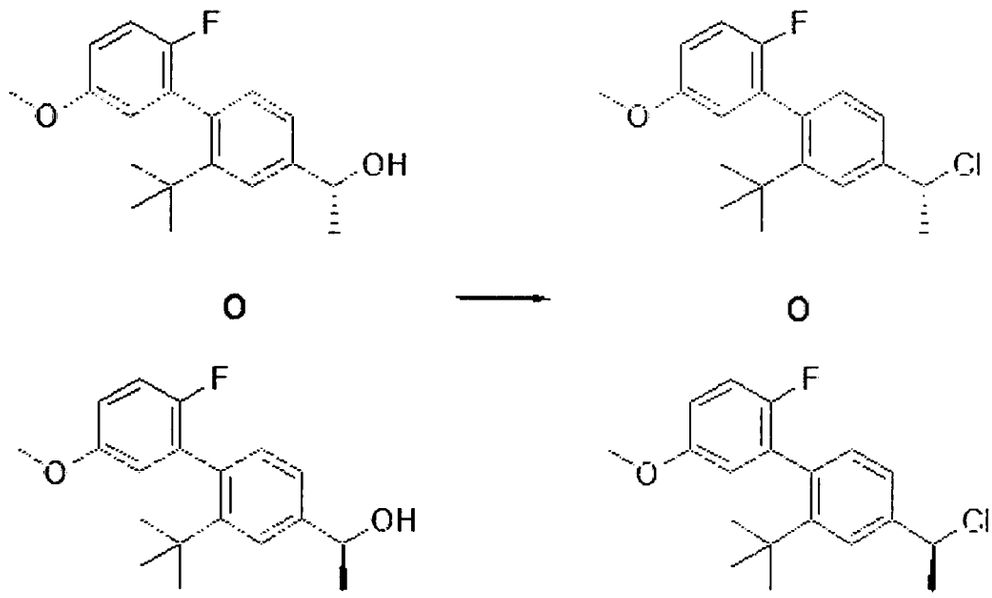


64.25 D **64.25 E y 64.25 F**

[0511] 1-(2-(1,1-Dimetiletil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)etanol (64.25 D). A un recipiente de base redonda seco que contenía **64.25 C** (2,5921 g, 8,630 mmol) se añadió una solución premezclada de MeOH seco (10 mL) y DCM seco (10 mL). Después de agitar a 0 °C durante ~15 minutos, el borhidruro de sodio (0,6632 g, 17,53 mmol) se añadió cuidadosamente a 0 °C. Después de completar la adición, la reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente. Después de 2 horas, la reacción se enfrió en un baño de hielo, luego se neutralizó cuidadosamente con agua y se extrajo tres veces con DCM. Después de secar sobre sulfato de magnesio anhidro y filtrar, el solvente orgánico se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía flash en gel de sílice (0-15% de EtOAc / hexano) para obtener **64.25 D** (2,5329 g, 97 % de rendimiento). MS ESI (pos.) m/e: 285.1 $(M-H_2O)^+$. La separación quiral de **64.25 D** se realizó usando SFC con 9 g/min MeOH (0,6% DEA) + 81 g/min CO_2 en una columna 250 x 30 mm OD-H. La presión de salida

247

del sistema se fijó en 140 bar, temperatura a 25 °C y la longitud de onda del detector era de 220 nm. La muestra se disolvió hasta 54 mg/mL en MeOH y se realizaron separaciones en inyecciones de 13,5 mg a una velocidad de una inyección por 1,65 minutos para dar **64.25 E** (pico 1) y **64.25 F** (pico 2). Ambos enantiómeros se usaron para sintetizar los compuestos de ejemplo y ambos enantiómeros dieron compuestos activos.

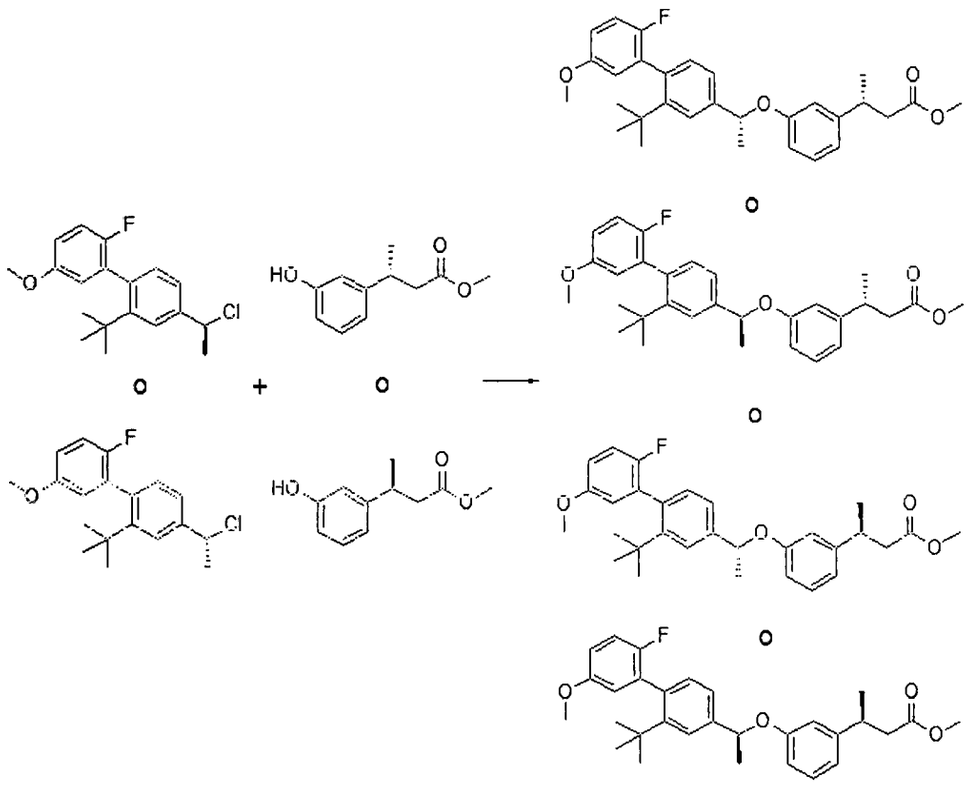


64.25 F **64.25 G**

[0512] 4-((1S)-1-Cloroetil)-2-(1,1-dimetiletil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenilo o 4-((1R)-1-cloroetil)-2-(1,1-dimetiletil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenilo (64.25 G). Un recipiente de base redonda seco que contenía **64.25 F** (1,0221 g, 3,380 mmol) se evacuó y se rellenó con argón. DCM seca (14 mL) se añadió bajo argón y la solución homogénea se enfrió hasta 0 °C. Después de 15 minutos, el cloruro de tionilo (1,0 mL, 13,71 mmol) se añadió cuidadosamente gota a gota a 0 °C. Después de completar la adición de cloruro de tionilo, la mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Después de 2,5 horas, la reacción se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por

248

cromatografía flash en gel de sílice (0-15% de EtOAc / hexano) para obtener **64.25 G** (744,7 mg, 69 % de rendimiento). MS ESI (pos.) m/e: 338,2 $(M+H_2O)^+$.

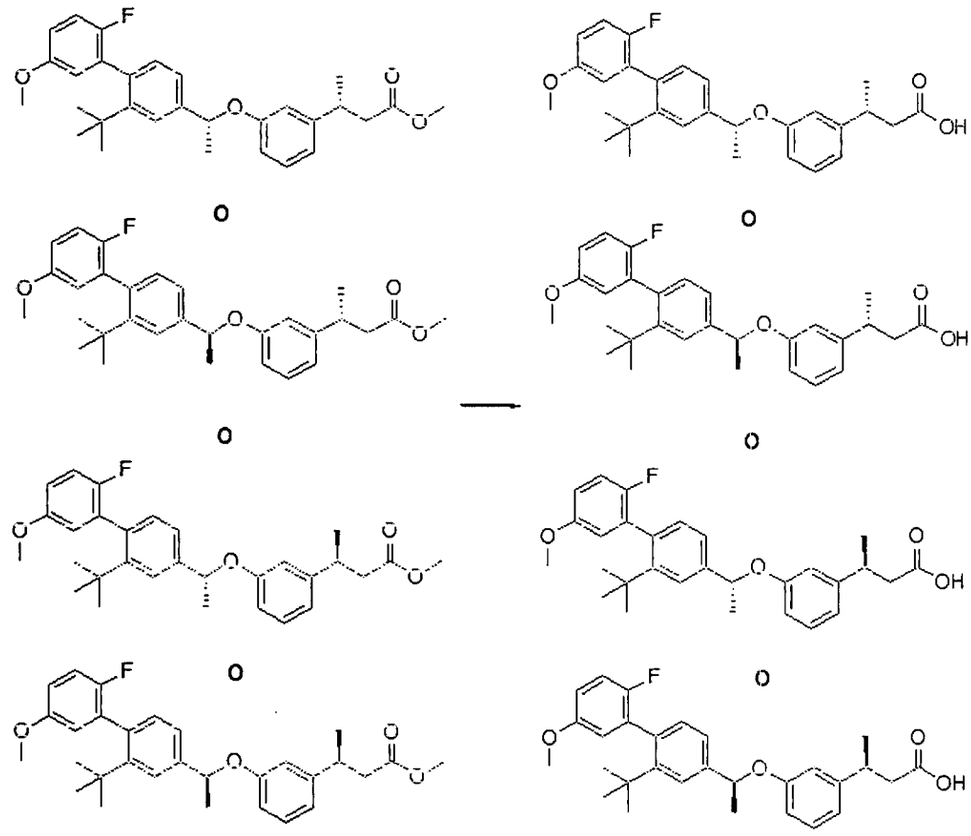


64.25 G **5,7** **64.25 H**

[0513] **Metil (3R)-3-(3-(((1R)-1-(2-(1,1-dimetiletil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)etil)oxi)fenil)butanoato de metilo o (3R)-3-(3-(((1S)-1-(2-(1,1-dimetiletil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)etil)oxi)fenil)butanoato de metilo o (3S)-3-(3-(((1R)-1-(2-(1,1-dimetiletil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)etil)oxi)fenil)butanoato de metilo o (3S)-3-(3-(((1S)-1-(2-(1,1-dimetiletil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)etil)oxi)fenil)butanoato de metilo (64.25 H).** A un recipiente de base redonda que contenía **5.7** (0,0276 g, 0,142 mmol) en 2,0 mL de DMF seca se añadió carbonato de cesio (0,0510 g, 0,157 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos, luego se añadió **64.25 G** (0,0508 g, 0,158 mmol). Después de 18 horas, la reacción se diluyó con

249

agua, luego se extrajo cinco veces con EtOAc. La extracción orgánica luego se lavó una vez con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El sólido se filtró y el solvente se concentró. El residuo se purificó por cromatografía flash en gel de sílice (0-40 % de EtOAc / hexano) para obtener **64.25 H** (41,5 mg, 61 % de rendimiento). MS ESI (pos.) m/e: 501,2 $(M+Na)^+$.



64.25 H **64,25**

[0514] Ácido (3R)-3-(3-(((1R)-1-(2-(1,1-Dimetiletil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)etil)oxi)fenil)butanoico, ácido (3R)-3-(3-(((1S)-1-(2-(1,1-dimetiletil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)etil)oxi)fenil)butanoico, ácido (3S)-3-(3-(((1R)-1-(2-(1,1-dimetiletil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)etil)oxi)fenil)butanoico o ácido (3S)-3-(3-(((1S)-1-(2-(1,1-dimetiletil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)etil)oxi)fenil)butanoico (64.25). Una solución premezclada

250

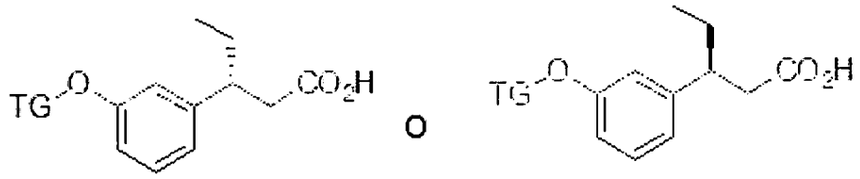
de hidróxido de sodio 2 M (1 mL, 2,0 mmol), MeOH (1 mL) y THF (1 mL, 0,087 mmol) se añadió a un recipiente de base redonda que contenía **64.25 H** (0,0415 g, 0,087 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente y se controló con TLC y LC-MS. Después de 24 horas, la mezcla se diluyó con agua y se acidificó con HCl 2 M hasta un pH de 6. La mezcla luego se extrajo cinco veces con EtOAc. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro,, luego se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía flash en gel de sílice (0-100 % de EtOAc / hexano) para obtener **64.25** (31,1 mg, 77 % de rendimiento). (MS ESI (neg.) m/e: 445,1 (M-H). ^{1}H RMN (500 MHz) ($CDCl_3$) δ ppm 7,60 (1 H, d, *J*=1,2 Hz), 7,29 (3 H, m), 7,07 (1 H, d, *J*=7,8 Hz), 6,93 (5 H, m), 6,84 (1 H, d, *J*=1,7 Hz), 5,09 (2 H, s), 4,06 (2 H, ddd, *J*=13,4, 6,6, 6,4 Hz), 3,33 (1 H, m), 2,74 (1 H, m), 2,63 (1 H, m), 1,44 (3 H, t, *J*=7,0 Hz), 1,35 (3 H, d, *J*=7,1 Hz), 1,25 (9 H, s).

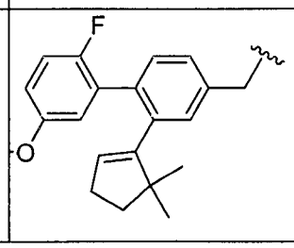
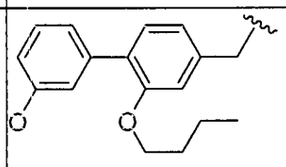
[0515] Ácido (3R)-3-(3-(((2-(butiloxi)-3'-fluoro-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)butanoico o ácido (3S)-3-(3-(((2-(butiloxi)-3'-fluoro-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)butanoico (64.26). El Ejemplo **64.26** se sintetizó a partir de **20.4** por medio de un método análogo al usado para preparar el compuesto **21** usando ácido 3-fluorofenilborónico (asequible en comercios de Aldrich). MS ESI (neg.) m/e: 435,2 (M-H).

[0516] Ejemplo 65

[0517] Los siguientes compuestos se prepararon a partir de **17.1** y el compuesto apropiado de halometilo o hidroximetilo de acuerdo con los métodos descritos en la presente. Ambos compuestos en la siguiente tabla se prepararon usando el mismo enantiómero del fenol.

Tabla 5



Compuesto	TG	Compuesto	TG
65.1		65.2	

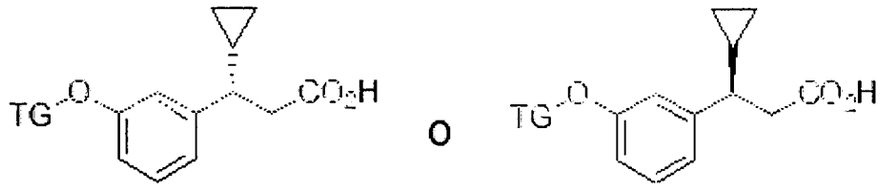
[0518] **Ácido (3R)-3-(3-(((2-(5,5-Dimetil-1-ciclopenten-1-il)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)pentanoico o ácido (3S)-3-(3-(((2-(5,5-dimetil-1-ciclopenten-1-il)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)pentanoico (65.1).** MS ESI (neg.) m/e: 501,2 (M-H).

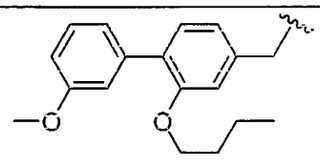
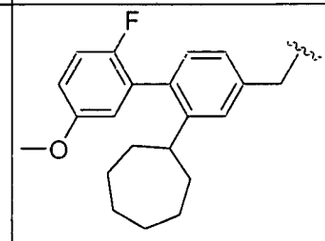
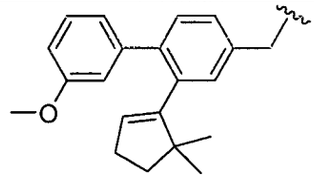
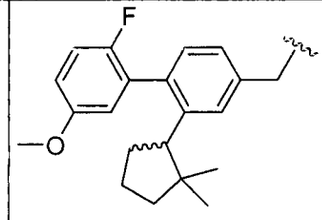
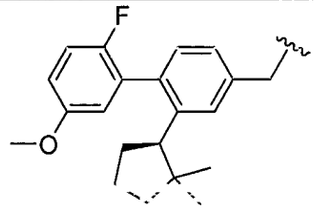
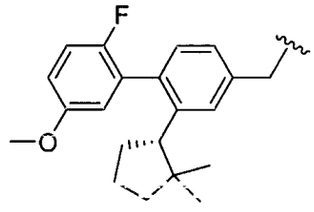
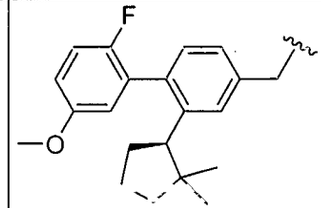
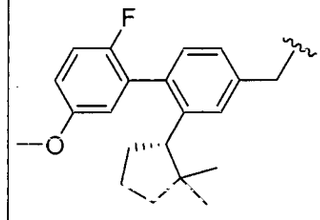
[0519] **Ácido (3R)-3-(3-(((2-(Butiloxi)-3'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)pentanoico o ácido (3S)-3-(3-(((2-(butiloxi)-3'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)pentanoico (65.2).** MS ESI (neg.) m/e: 461,2 (M-H).

[0520] **Ejemplo 66**

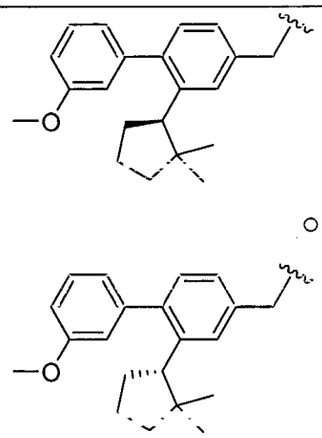
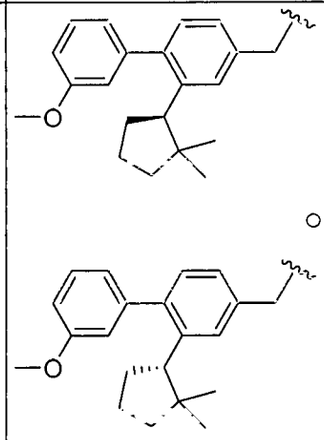
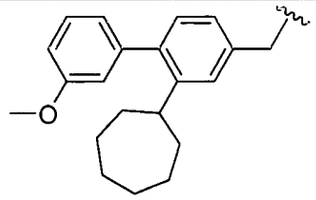
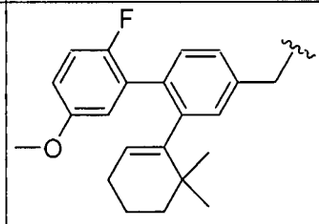
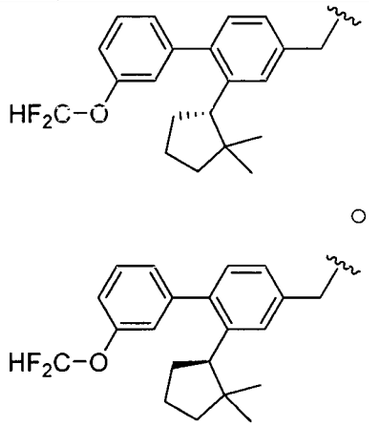
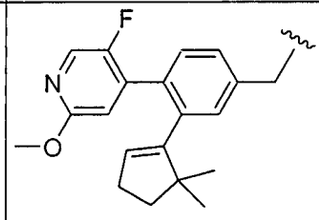
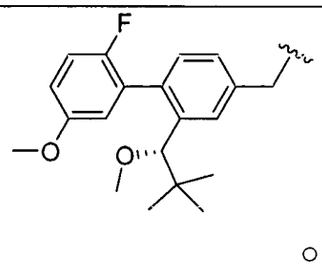
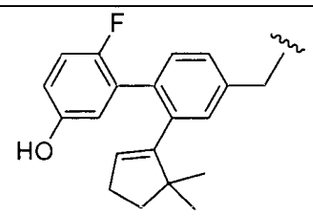
[0521] Los siguientes compuestos se prepararon a partir de **8.4** o **66.6X y** el compuesto apropiado de halometilo o hidroximetilo de acuerdo con los métodos descritos en la presente. Cada uno de los compuestos en la siguiente tabla se prepararon usando el mismo enantiómero del fenol.

Tabla 6

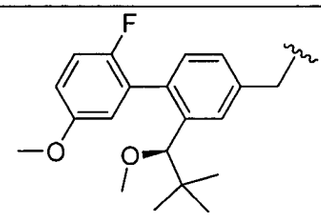
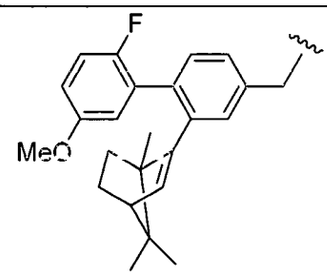
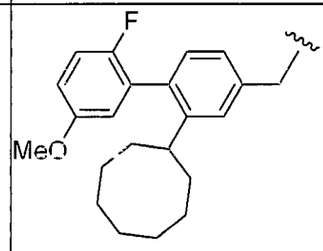
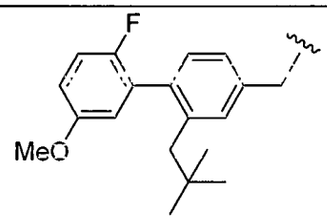
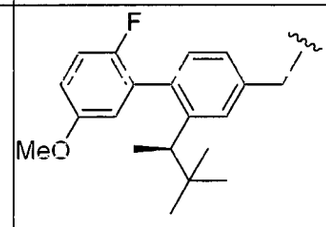
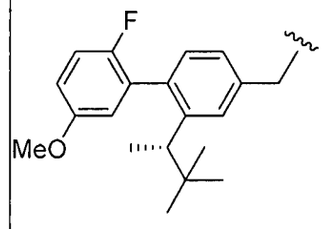
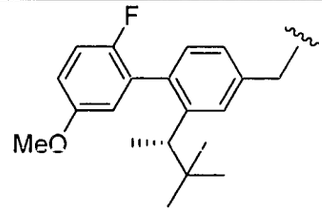
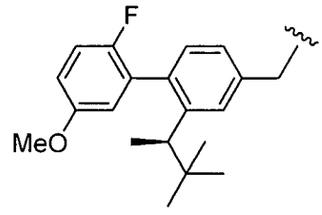
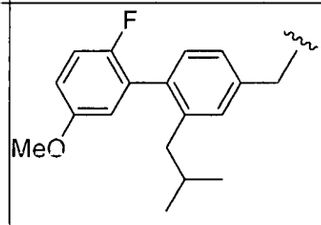


ompuesto	TG	Compuesto	TG
66.		66.2	
66.3		66.4	
66.5	 o 	66.6	 o  pero no igual que

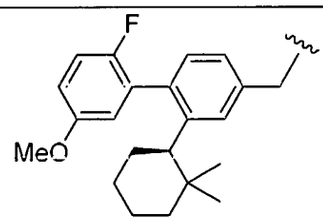
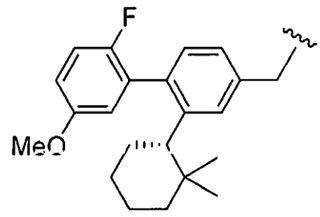
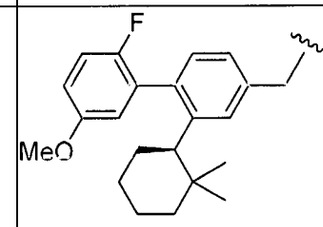
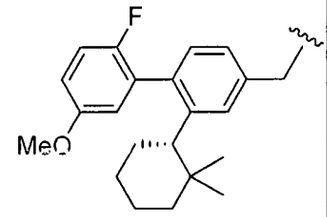
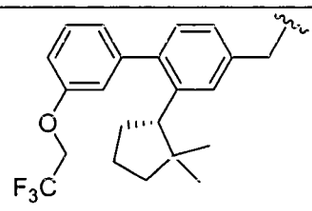
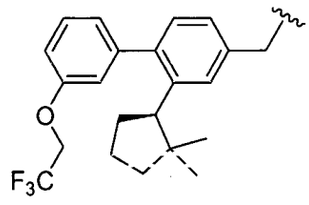
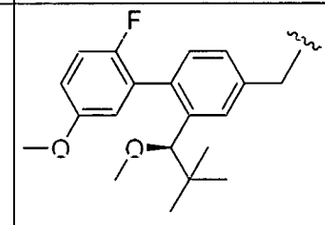
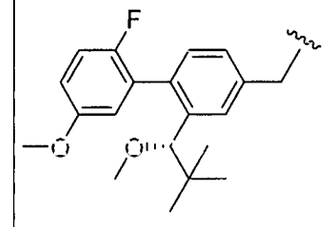
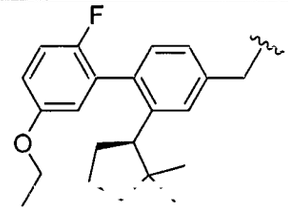
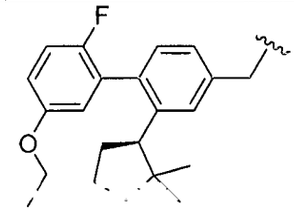
253

ompuesto	TG	Compuesto	TG
			66.5
66.7		66.8	 pero no igual que 66.7
66.9		66.10	
66.11		66.12	
66.13		66.14	

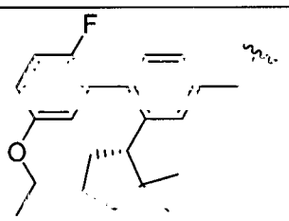
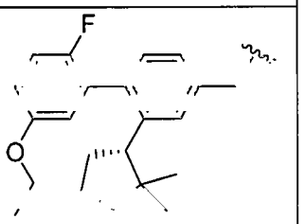
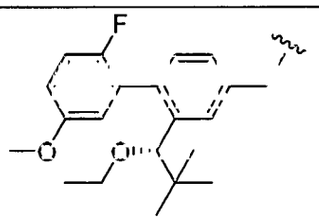
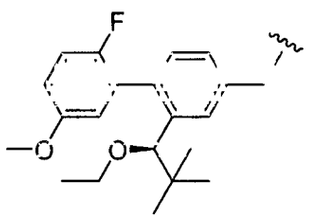
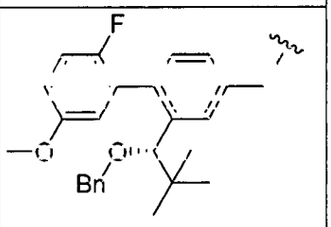
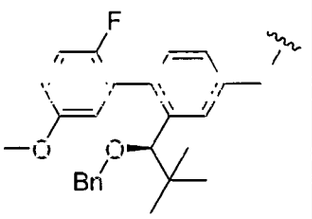
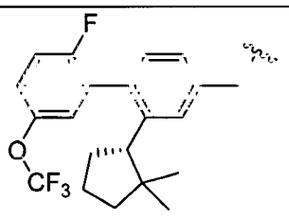
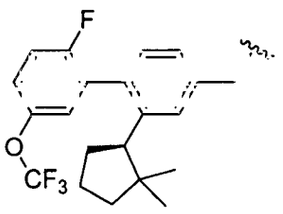
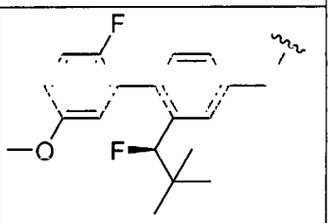
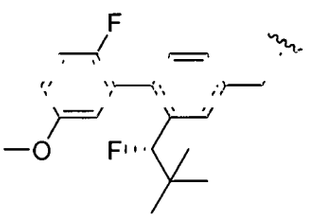
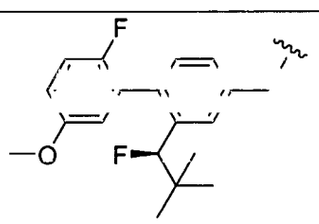
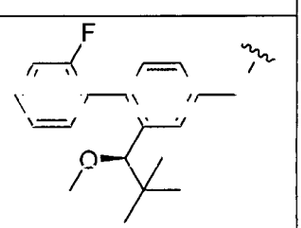
254

ompuesto	TG	Compuesto	TG
			
66.15		66.16	
66.17		66.18	 o 
66.19	 o  to no igual que 66.18	66.20	

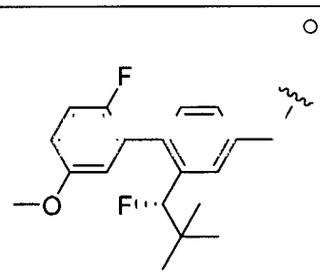
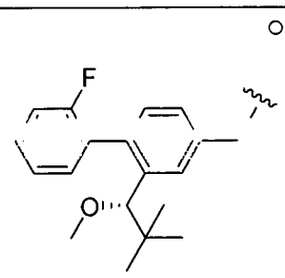
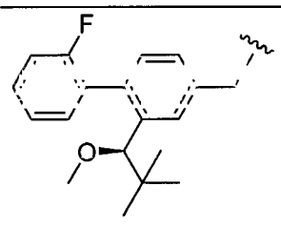
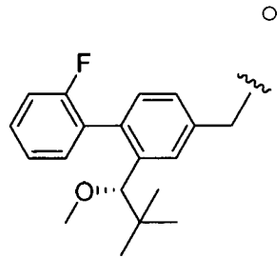
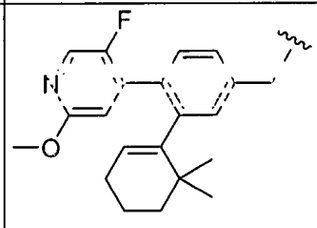
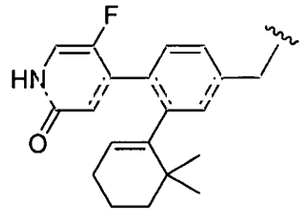
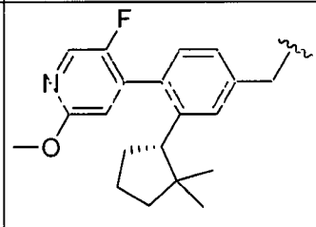
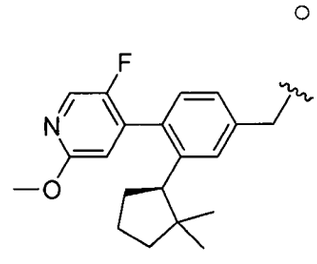
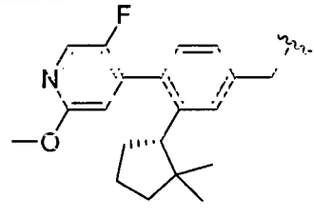
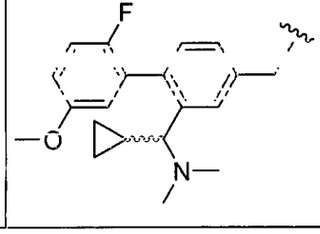
955

ompuesto	TG	Compuesto	TG
66.21	 o 	66.22	 o  pero no igual que 66.21
66.23	 o 	66.24	 o  pero no igual que 66.13
66.25	 o	66.26	 o

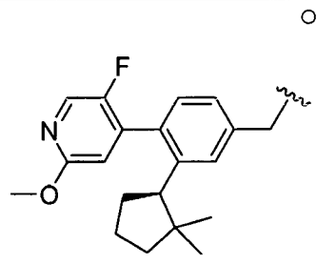
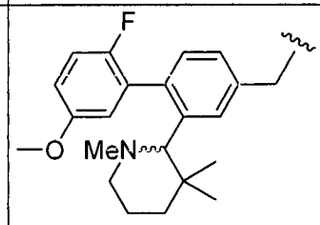
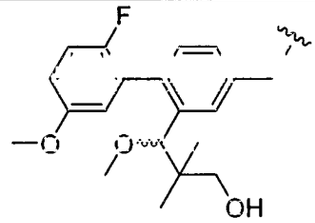
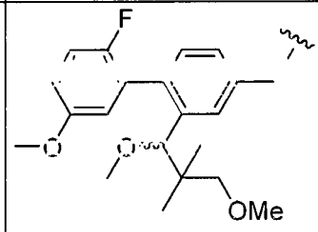
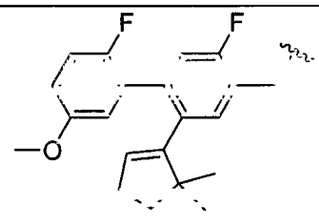
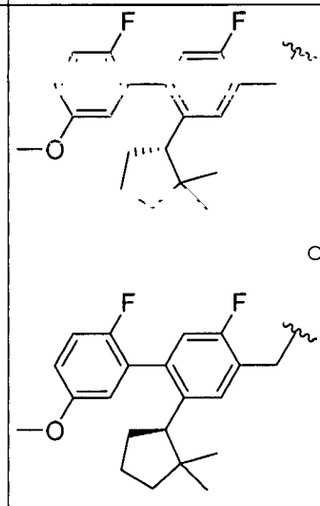
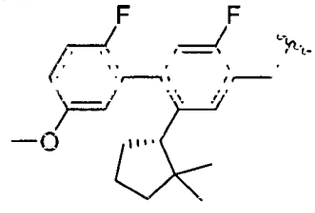
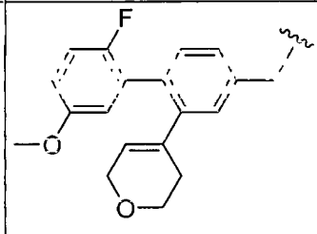
256

ompuesto	TG	Compuesto	TG
			 pero no igual que 66.25
66.27	 o 	66.28	 o  Bn = bencilo
66.29	 o 	66.30	 o 
66.31		66.32	

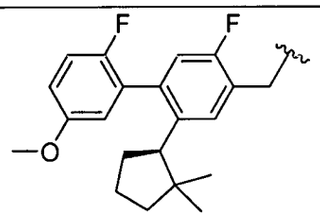
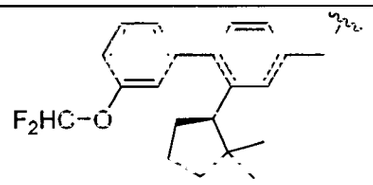
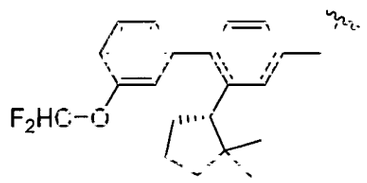
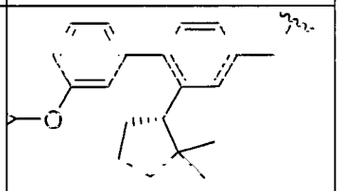
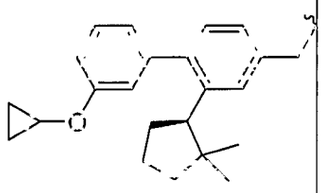
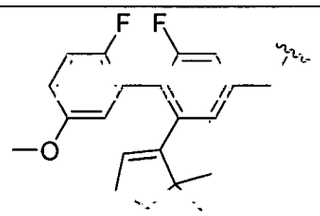
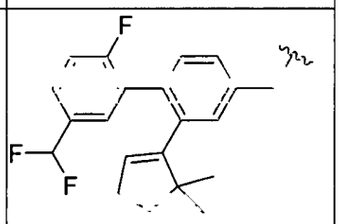
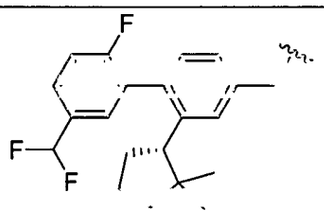
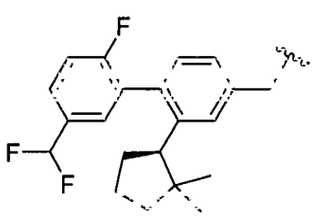
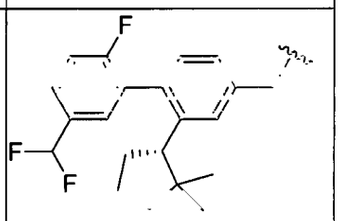
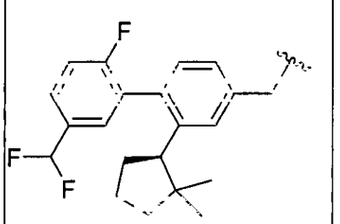
257

ompuesto	TG	Compuesto	TG
	 to no igual que 66.30		
66.33	  to no igual que 66.32	66.34	
66.35		66.36	 
66.37		66.38	

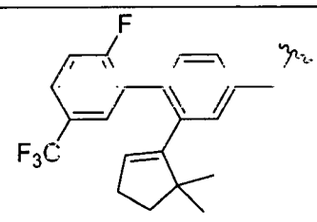
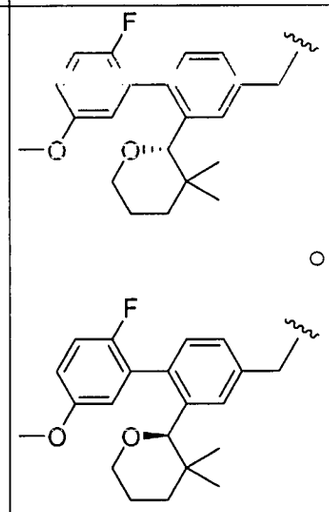
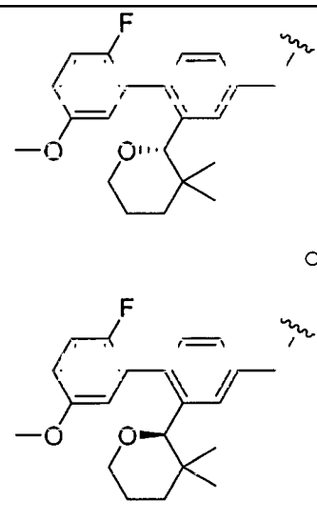
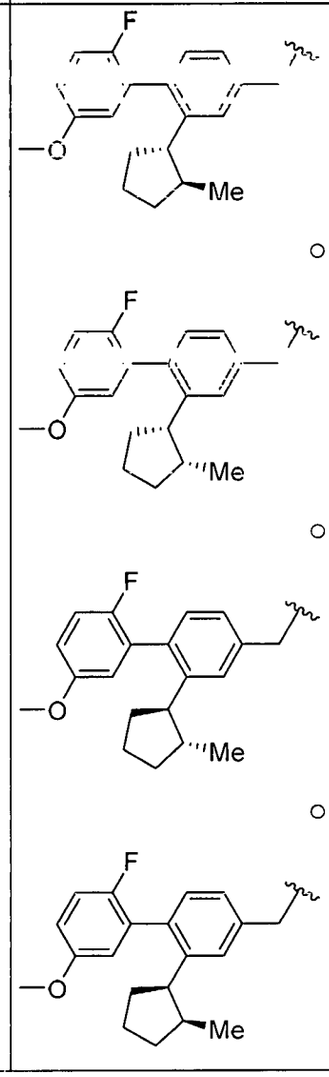
258

ompuesto	TG	Compuesto	TG
	 pero no igual que 66.36		
66.39	Ningún compuesto asociado con este número	66.40	
66.41		66.42	
66.43		66.44	
66.45		66.46	

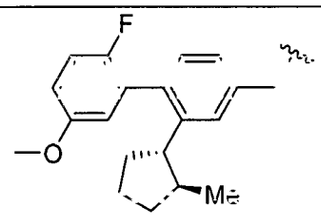
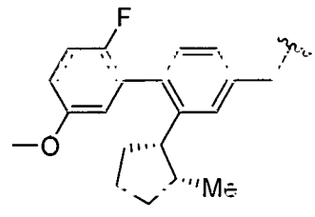
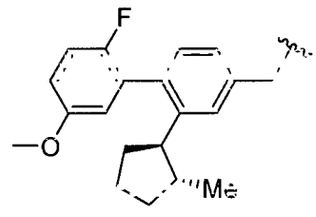
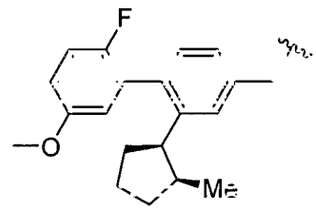
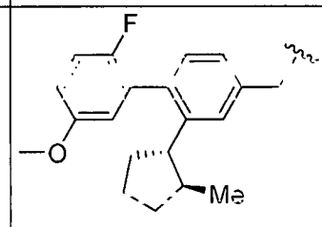
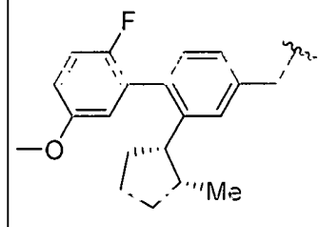
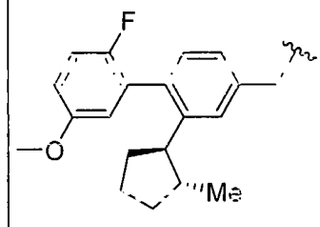
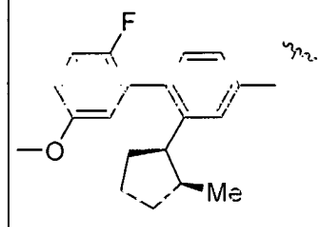
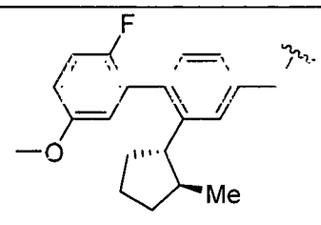
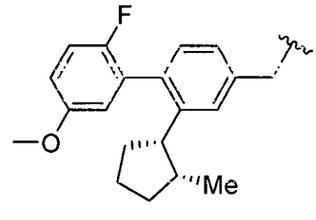
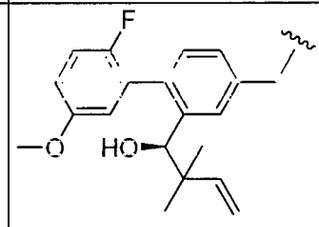
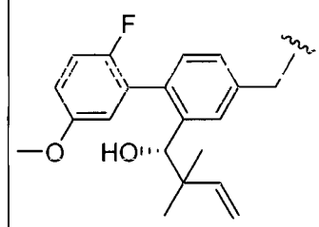
259

ompuesto	TG	Compuesto	TG
	 :o no igual que 66.44		
66.47	 o  :o no igual que 66.11	66.48	 o 
66.49		66.50	
66.51	 o 	66.52	 o  pero no igual que 66.51

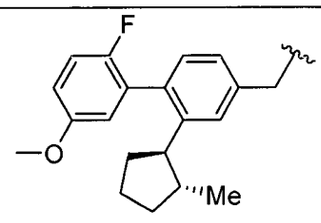
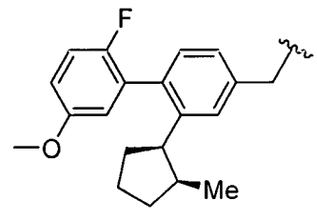
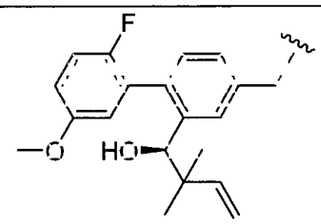
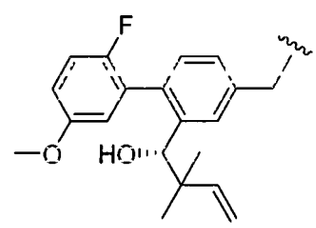
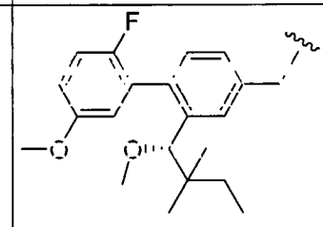
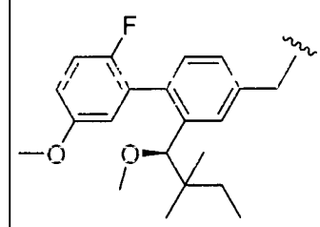
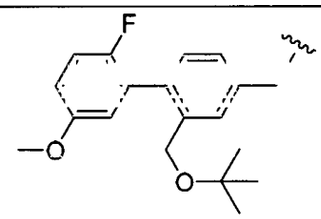
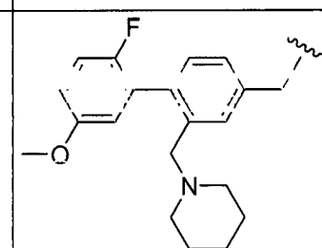
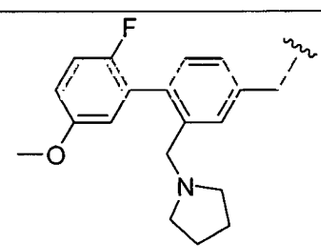
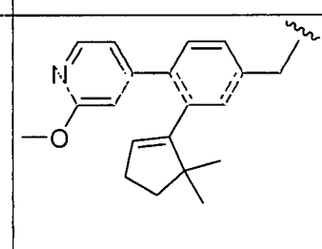
260

ompuesto	TG	Compuesto	TG
66.53		66.54	
66.55	 to no igual que 66.54	66.56	

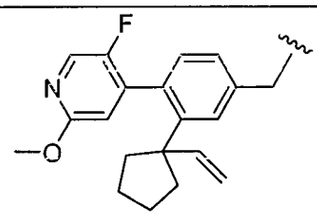
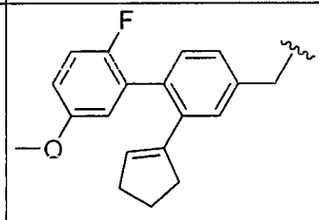
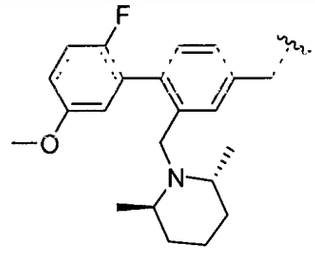
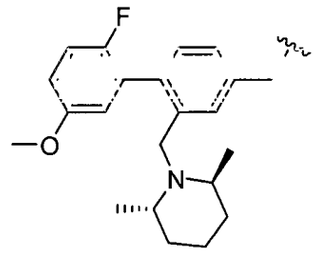
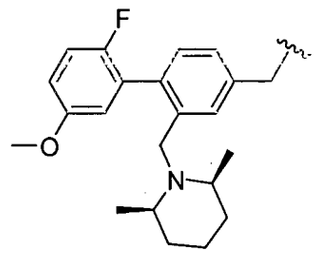
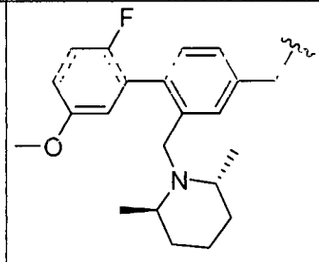
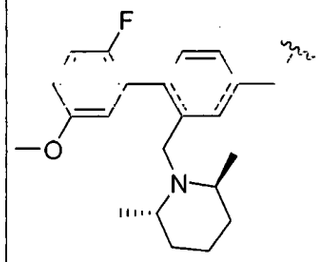
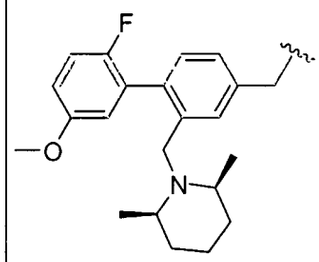
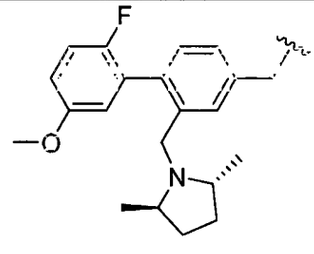
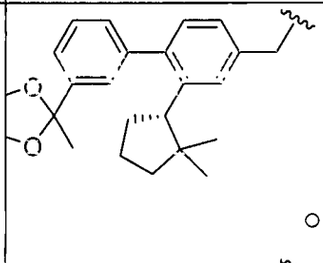
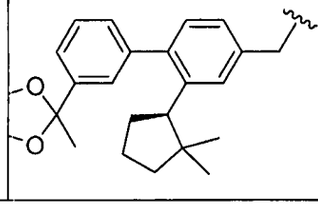
261

ompuesto	TG	Compuesto	TG
66.57	 o  o  o  o no igual que 66.56	66.58	 o  o  o  pero no igual que 66.56 o 66.57
66.59	 o  o	66.60	 o 

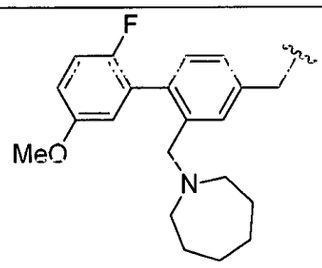
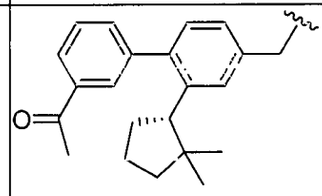
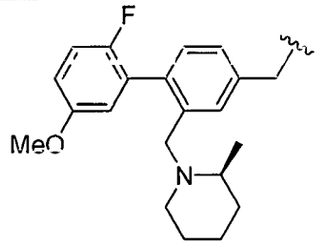
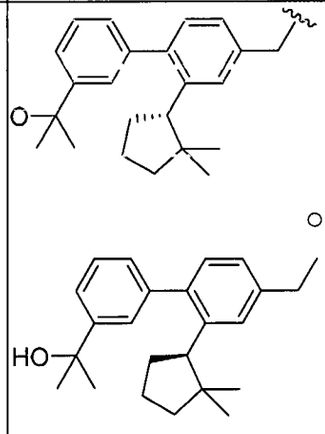
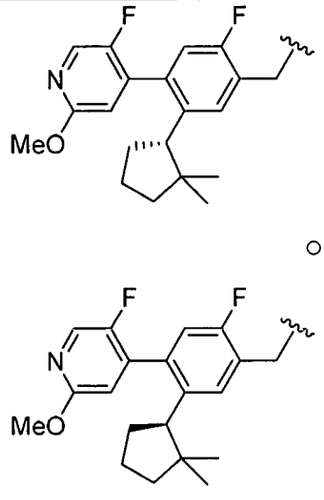
262

ompuesto	TG	Compuesto	TG
	 o  no igual que 66.56, 66.57 o 66.58		
66.61	 o  o no igual que 66.60	**66.62**	 o 
66.63		**66.64**	
66.65		**66.66**	

263

ompuesto	TG	Compuesto	TG
66.67		66.68	
66.69	 y  o 	66.70	 y  o  pero no igual que 66.69
66.71		66.72	 o 

264

ompuesto	TG	Compuesto	TG
66.73		66.74	
66.75		66.76	
66.77			

[0522] **Ácido (3S)-3-(3-(((2-(Butiloxi)-3'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)-3-ciclopropilpropanoico o ácido (3R)-3-(3-(((2-(butiloxi)-3'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)-3-ciclopropilpropanoico (66.1).** MS ESI (neg.) m/e: 473,2 (M-H).

[0523] **Ácido (3S)-3-(3-(((2-Cicloheptil-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)-3-ciclopropilpropanoico o ácido (3R)-3-(3-(((2-cicloheptil-2'-**

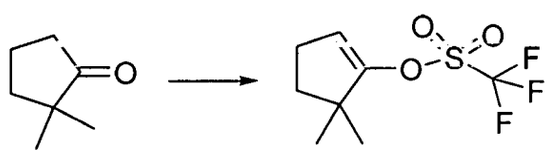
fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)-3-ciclopropilpropanoico (66.2). MS ESI (neg.) m/e: 515,2 $(M-H)^+$.

[0524] **Ácido (3S)-3-Ciclopropil-3-(3-(((2-(5,5-dimetil-1-ciclopenten-1-il)-3'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)propanoico o ácido (3R)-3-ciclopropil-3-(3-(((2-(5,5-dimetil-1-ciclopenten-1-il)-3'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)propanoico (66.3).** MS ESI (neg.) m/e: 991,5 $(2M-H)^+$, 495,2 $(M-H)^+$.

[0525] **Ácido (3S)-3-Ciclopropil-3-(3-(((2-(2,2-dimetilciclopentil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)propanoico o ácido (3R)-3-ciclopropil-3-(3-(((2-(2,2-dimetilciclopentil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)propanoico (66.4).** MS ESI (neg.) m/e: 515,3 (M-H).

[0526] **Ácido (3S)-3-Ciclopropil-3-(3-(((2-((1R)-2,2-dimetilciclopentil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)propanoico o ácido (3S)-3-ciclopropil-3-(3-(((2-((1S)-2,2-dimetilciclopentil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)propanoico o ácido (3R)-3-ciclopropil-3-(3-(((2-((1R)-2,2-dimetilciclopentil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)propanoico o ácido (3R)-3-ciclopropil-3-(3-(((2-((1S)-2,2-dimetilciclopentil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)propanoico (66.5).** MS ESI (neg.) m/e: 515,3 $(M-H)^+$.

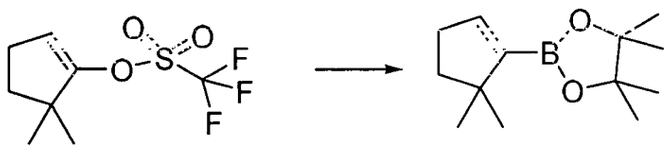
[0527] **<u>Ejemplo 66.6</u>**



66.6A **66.6B**

[0528] **Trifluorometansulfonato de 5,5-Dimetilciclopent-1-enilo (66.6B).** A una solución de 2,2-dimetilciclopentanona

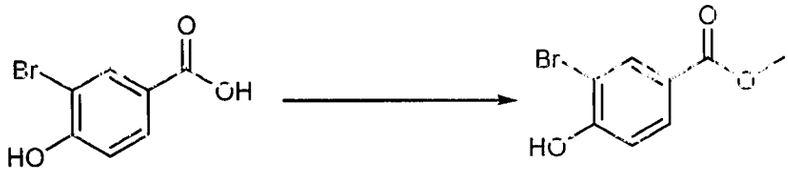
66.6A (disponible de ChemSampCo) (3,00 g, 26,75 mmol) en THF (100 mL), se añadió lentamente LDA (14,7 mL, 2,0 M, en heptano) a -78 °C. La mezcla resultante se agitó a -78 °C durante 1 hora. Una solución de N-feniltriflimida (10,00 g, 28,00 mmol) se añadió a la mezcla a -78 °C y se continuó agitando a 0 °C durante 2 horas y luego a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se extrajo con hexano (80× 2 mL). La capa orgánica se lavó con Na_2CO_3 saturado (30 mL), salmuera (20 mL) y se secó con $MgSO_4$. El solvente se eliminó y el producto crudo se purificó por CombiFlash (el eluyente era EtOAc y hexano) para dar **66.6B**. ^1H RMN ($CDCl_3$) δ ppm 1,16 (s, 6 H), 1,86 (t, J = 7,1 Hz, 2 H), 2,36 (t, J = 7,1 Hz, 2 H), 5,56 (m, 1 H).



66.6B **66.6C**

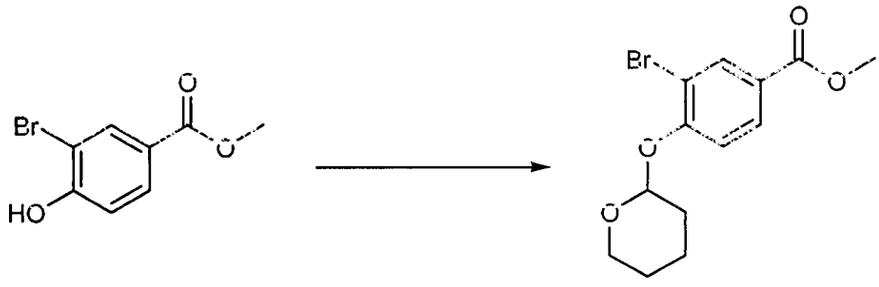
[0529] 2-(5,5-Dimetilciclopent-1-enil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (66.6C). KOPh se preparó disolviendo fenol asequible en comercios (100 g, 1063 mmol) en MeOH (300 mL) y luego añadiendo una mezcla de hidróxido de potasio (20 mL, 1052 mmol) disuelto en MeOH (80 mL) y agua (80 mL). La solución resultante se mezcló bien y se inundó con nitrógeno. El solvente luego se eliminó por evaporador rotativo a 50-60 °C. El producto resultante se trituró a polvos finos y se bombeó a alto vacío a 60 °C durante 1 hora para dar KOPh en forma de un sólido blanquecino. $PdCl_2(PPh_3)_2$ (0,56 g, 0,80 mmol), PPh_3 (0,63 g, 2,40 mmol), bis(pinacolato)diborono (6,80 g, 26,75 mmol) y KOPh (polvo fino, 5,30 g, 40,10 mmol) se añadieron a un recipiente. El recipiente se inundó con nitrógeno y se cargó con tolueno (100 mL) y con **66.6B** (6,53 g, 26,75 mmol). La mezcla se agitó a 50 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se trató con agua a temperatura ambiente y

se extrajo con benceno (60× 2 mL). La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$. El producto luego se purificó por CombiFlash para dar el intermediario **66.6C**. ^1H RMN ($CDCl_3$) δ ppm 1,04 (s, 6 H), 1,18 (s, 12 H), 1,57 (t, J = 7,1 Hz, 2 H), 2,29 (t, J = 7,1 Hz, 2 H), 6,29 (m, 1 H).



66.6D **66.6E**

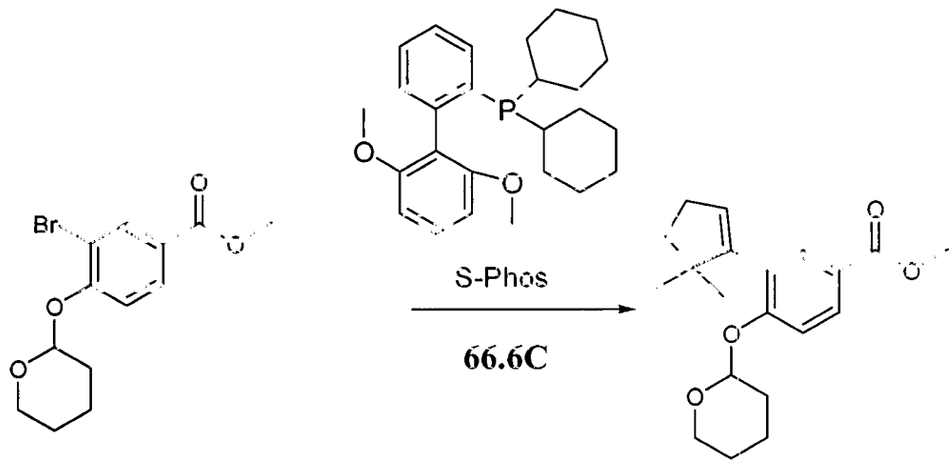
[0530] **3-bromo-4-hidroxibenzoato de metilo (66.6E).** A una solución agitada de ácido 3-bromo-4-hidroxibenzoico (**66.6D**) (disponible de Alfa Aesar, Avocado, Lancaster) (50,0 g, 231 mmol) en MeOH (300 mL) se añadió una solución fría de ácido sulfúrico (2,50 mL, 47 mmol). La mezcla se calentó hasta 80 °C y se controló con TLC. Después de 16,5 horas, el solvente se eliminó y la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc. La fase orgánica se lavó cuidadosamente dos veces con $NaHCO_3$ acuoso saturado, una vez con salmuera y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de filtrar, el solvente orgánico se eliminó al vacío para obtener **66.6E** en forma de un sólido blanco (rendimiento del 100%) que se usó sin purificación.



66.6E **66.6F**

[0531] **Metil 3-bromo-4-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)benzoato de (66.6F).** A una solución agitada de **66.6E** (38 g, 164 mmol) y 3,4-dihidro-2H-pirano (45 mL, 493 mmol) en DCM (355 mL,) se añadió ácido 4-metilbencensulfónico hidratado

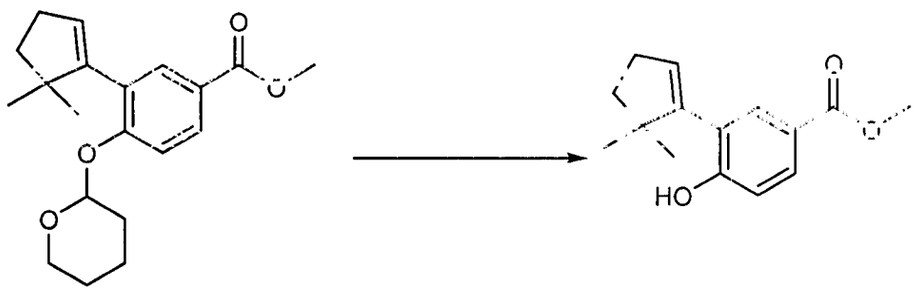
(0,63 g, 3,30 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente y se controló con TLC. Después de 2 horas, la solución se lavó con una solución acuosa mixta de bicarbonato de sodio acuoso saturado/salmuera/agua (1:1:2). La capa acuosa se extrajo tres veces con éter. Después de secar sobre sulfato de sodio anhidro y luego filtrar, el solvente orgánico se eliminó a presión reducida. El crudo material se purificó en gel de sílice (0-10% de EtOAc en hexanos) para obtener un sólido blanco. El producto se recristalizó en MeOH para dar **66.6F** (rendimiento del 90%). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8,24 (1 H, d, J=2,0 Hz), 7,93 (1 H, dd, J=8,6, 2,0 Hz), 7,17 (1 H, d, J=8,6 Hz), 5,62 (1 H, t, J=2,5 Hz), 3,90 (3 H, s), 3,83 (1 H, td, J=11,1, 2,9 Hz), 3,66 (1 H, m), 2,18 (1 H, m), 2,04 (1 H, m), 1,94 (1 H, m), 1,79 (2 H, m), 1,67 (1 H, m).)



66.6F **66.6G**

[0532] 3-(5,5-dimetilciclopent-1-enil)-4-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)benzoato de metilo (66.6G). Una mezcla agitada de **66.6F** (10,1 g, 31,9 mmol), S-Phos molido (2,62 g, 6,39 mmol), acetato de paladio (0,72 g, 3,2 mmol) y fosfato de potasio, tribásico (17,0 g, 80.2 mmol) en DMF (70 mL) y agua (3,5 mL) se purgó tres veces con argón y se colocó bajo vacío tres veces. Antes de calentar, se añadió 2-(5,5-dimetilciclopent-1-enil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (**66.6C**)(8,50 g, 38,3 mmol) por medio de una

jeringa. La mezcla resultante luego se calentó hasta 75 °C. Después de 21 horas (solución negra), la reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo tres veces con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron dos veces con salmuera. Después de secar sobre sulfato de sodio anhidro y filtrar, el solvente orgánico se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó en gel de sílice (0-20% de EtOAc en hexanos) para obtener **66.6G** en forma de un aceite incoloro que se solidificó (rendimiento del 80%). ^{1}H RMN (400 MHz) ($CDCl_3$) δ ppm 7,91 (1 H, dd, J=8,6, 2,3 Hz), 7,74 (1 H, d, J=2,3 Hz), 7,15 (1 H, d, J=8,6 Hz), 5,55 (1 H, t, J=2,3 Hz), 5,49 (1 H, t, J=2,9 Hz), 3,88 (3 H, s), 3,82 (1 H, td, J=11,1, 2,9 Hz), 3,64 (1 H, m), 2,43 (2 H, td, J=7,0, 2,3 Hz), 1,92 (5 H, m), 1,69 (1 H, m), 1,61 (2 H, m), 1,09 (6 H, d, J=13,7 Hz).

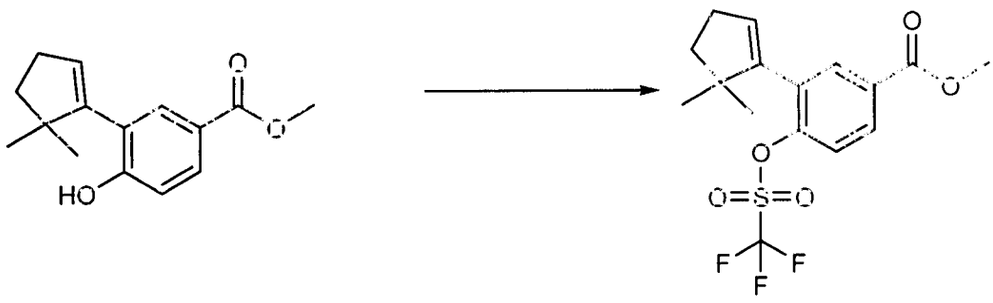


66.6G **66.6H**

[0533] 3-(5,5-dimetilciclopent-1-enil)-4-hidroxibenzoato de metilo (66.6H). A una solución agitada de **66.6G** (19,0 g, 57,6 mmol) en MeOH (150 mL) se añadió PPTS (1,46 g, 5,80 mmol). La mezcla se calentó hasta 50 °C y se controló con TLC. Después de 19 horas, el solvente orgánico se eliminó a presión reducida y el producto luego se purificó en gel de sílice (0-15% de EtOAc en hexanos) para obtener **66.6H** en forma de un sólido blanco (rendimiento del 90%). ^{1}H RMN (400 MHz) ($CDCl_3$) δ ppm 7,89 (1 H, dd, J=8,6, 2,0 Hz), 7,79 (1 H, d, J=2,3 Hz), 6,97 (1 H, d, J=8,6 Hz), 5,87 (1 H, s), 5,81 (1 H, t, J=2,3

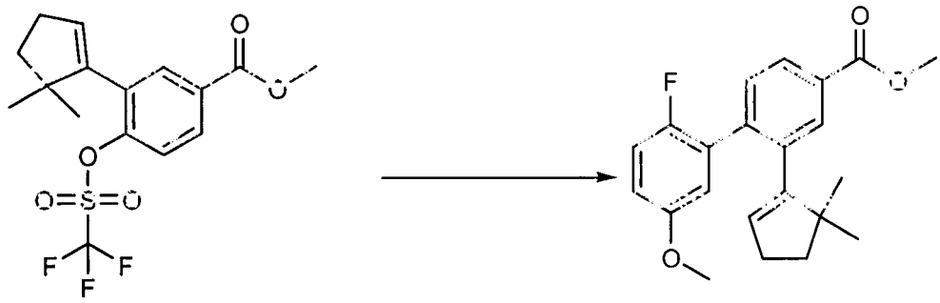
270

Hz), 3,89 (3 H, s), 2,51 (2 H, td, J=7,1, 2,5 Hz), 1,94 (2 H, t, J=7,0 Hz), 1,12 (6 H, s).



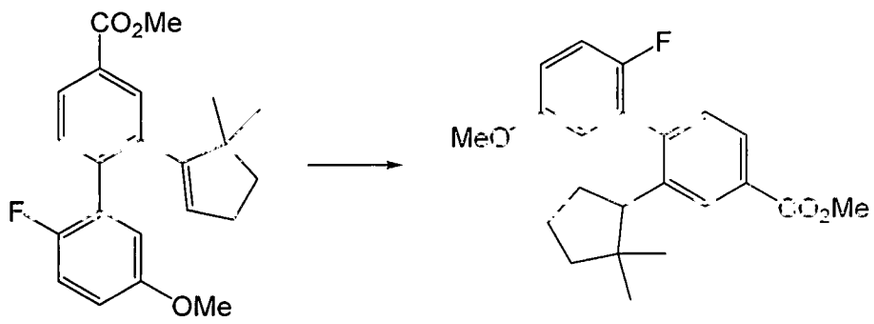
66.6H **66.6I**

[0534] **3-(5,5-dimetilciclopent-1-enil)-4-(trifluorometilsulfoniloxi)benzoato de metilo (66.6I).** A una solución agitada de **66.6H** (6,00 g, 24,4 mmol) en DCM seco (35 mL) se añadió TEA (6,80 mL, 48,9 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (0,30 g, 2,5 mmol). Después de aproximadamente 20 minutos, se añadió N-fenil bis-trifluorometansulfonimida (10,5 g, 29,3 mmol) en porciones. Después de completar la adición, la solución se agitó a temperatura ambiente y se controló con TLC. Después de 3 horas, la reacción se diluyó con salmuera y se extrajo tres veces con DCM. Después de secar sobre sulfato de magnesio anhidro y filtrar, el solvente orgánico se eliminó a presión reducida y el producto luego se purificó en gel de sílice (0-10% de EtOAc en hexanos) para obtener **66.6I** en forma de un aceite incoloro (rendimiento del 88%). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8,02 (1 H, dd, J=8,6, 2,0 Hz), 7,94 (1 H, d, J=2,0 Hz), 7,35 (1 H, d, J=8,6 Hz), 5,80 (1 H, t, J=2,5 Hz), 3,94 (3 H, s), 2,48 (2 H, td, J=7,0, 2,3 Hz), 1,91 (2 H, t, J=7,0 Hz), 1,09 (6 H, s).



66.6I **66.6J**

[0535] **Síntesis de 66.6J.** A una solución agitada de **66.6I** (8,71 g, 23,0 mmol) en DMF (20 mL) a 23 °C se añadió ácido 2-fluoro-5-metoxifenilborónico (7,84 g, 46,1 mmol) y carbonato de potasio (9,56 g, 69.1 mmol) seguido de tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (2,67 g, 2,31 mmol). La mezcla se calentó hasta 90 °C. Después de 15 horas, la LCMS mostró que la reacción estaba completa. La mezcla luego se enfrió hasta temperatura ambiente y luego se diluyó con agua. Después de extraer tres veces con EtOAc, la mezcla se concentró al vacío y luego se purificó en gel de sílice (0%-10% de EtOAc / hexano) para dar **66.6J** en forma de un aceite claro que se solidificó (rendimiento del 91%). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,98 (1 H, dd, J=8,0, 1,8 Hz), 7,91 (1 H, d, J=2,0 Hz), 7,40 (1 H, d, J=7,8 Hz), 6,98 (1 H, t, J=8,8 Hz), 6,85 (2 H, m), 5,55 (1 H, s), 3,95 (3 H, s), 3,77 (3 H, s), 2,27 (2 H, td, J=7,0, 2,7 Hz), 1,68 (2 H, t, J=7,0 Hz), 0,87 (6 H, s).

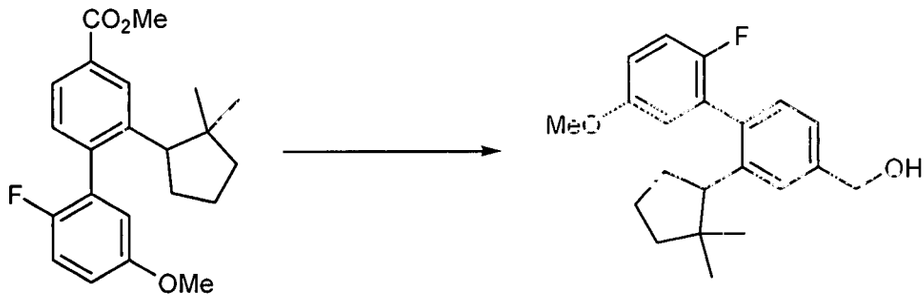


66.6J **66.6K**

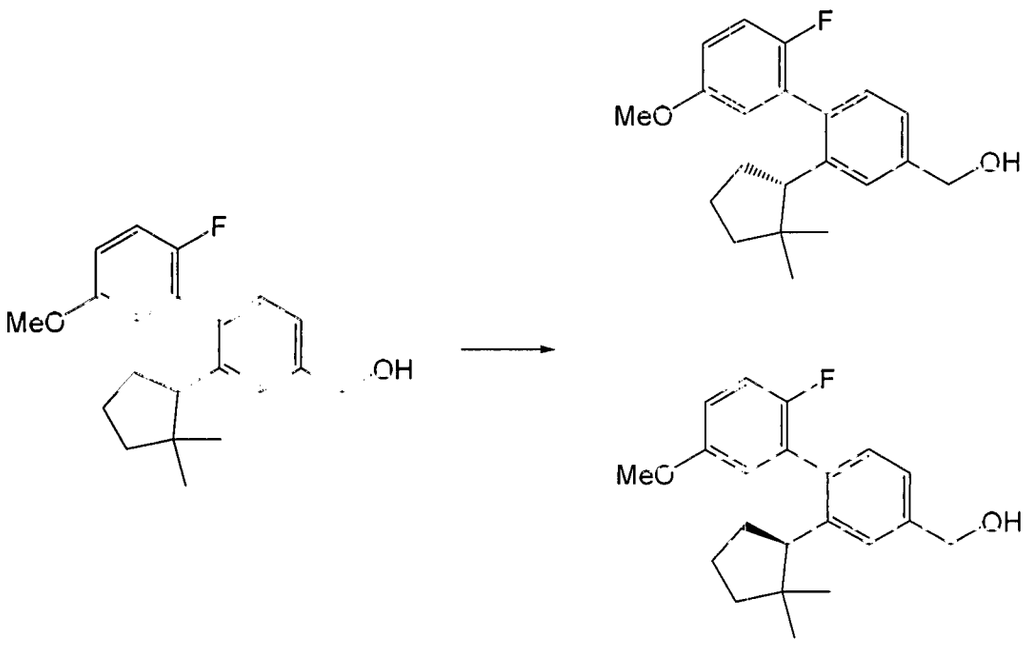
[0536] **Síntesis de 66.6K.** A una solución agitada de **66.6J** (0,660 g, 1,86 mmol) en MeOH (20,00 mL, 1,86 mmol) a 23 °C se

272

añadió Pd/C (0,0198 g, 0,186 mmol). La reacción se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno (0,00375 g, 1,86 mmol) durante 16 horas. La mezcla de reacción luego se filtró y se concentró al vacío para dar **66.6K** en forma de un aceite claro (0,600 g, 90.4% de rendimiento).



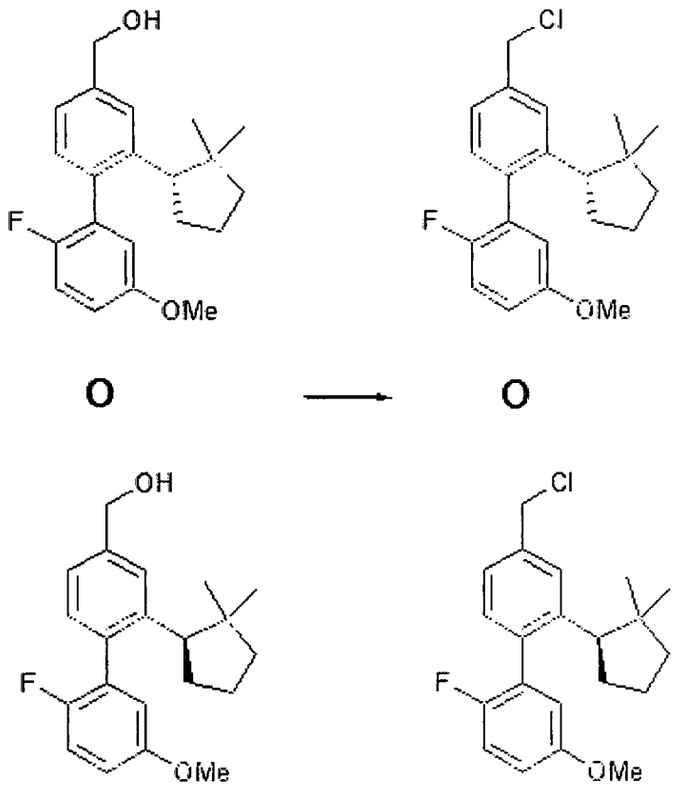
66.6K **66.6L**



66.6L **66.6M y 66.6N**

[0537] Síntesis de **66.6L, 66.6M y 66.6N**. A una solución agitada de **66.6K** (0,500 g, 1,4 mmol) en THF (7,0 mL, 1,4 mmol) a 0 °C se añadió LAH (1,4 mL, 1,4 mmol). Después de la adición, la reacción se agitó durante 1,5 horas. NaOH 1 N (ac) luego se añadió para neutralizar la reacción y la mezcla luego

se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto resultante luego se purificó en gel de sílice (0%-20% de EtOAc / hexano) para dar **66.6L** (0,442 g, 96% de rendimiento). La separación quiral de **66.6L** se realizó en Chiracel-OD (3% de IPA en hexano) para dar **66.6M** y **66.6N**. Ambos enantiómeros se usaron para sintetizar los compuestos de ejemplo y ambos enantiómeros dieron compuestos de ejemplo activos. Sin embargo, el enantiómero correspondiente al pico 2 dio los compuestos de ejemplo más activos. La columna analítica (Chiracel-OD (2% de IPA en hexano, 45 min de corrida) pico 1-15,5 min, pico 2-38,0 min). [1]

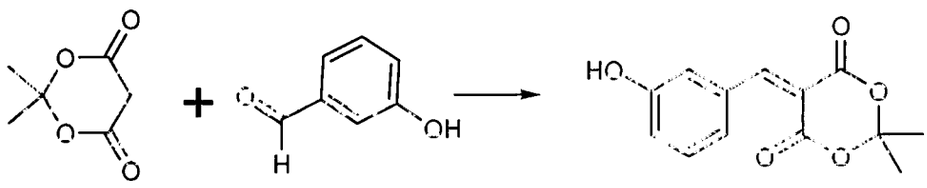


66.6M o 66.6N **66.6O o 66.6P**

[0538] 4-(Clorometil)-2-((1R)-2,2-dimetilciclopentil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenilo (66.6O) o 4-(clorometil)-2-((1S)-2,2-dimetilciclopentil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenilo (66.6P). Cloruro de tionilo (1,5 mL, 20 mmol) se añadió a una solución agitada de **66.6M** o **66.6N** (3,280 g, 10,0

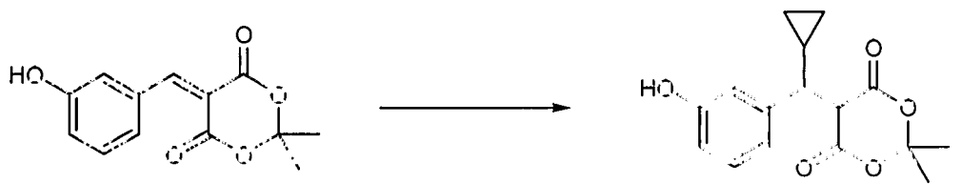
274

mmol) en DCM (100 mL, 10,0 mmol) y DMF (0,77 mL, 10,0 mmol) a 0 °C. Se continuó agitando a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción luego se concentró al vacío y se purificó en gel de sílice (0-10% de EtOAc en hexano) para dar el producto deseado **66.6O o 66.6P** (3,00 g, 87 % de rendimiento) en forma de un aceite claro.



66.6Q 66.6R **66.6S**

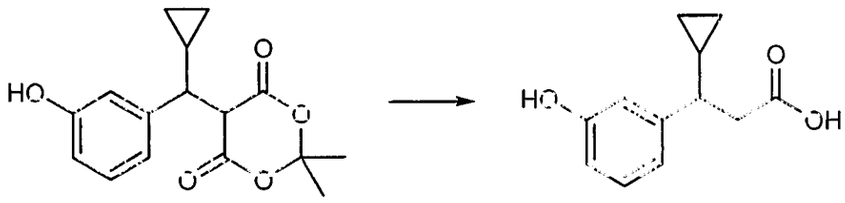
[0539] 5-(3-Hidroxibenciliden)-2,2-dimetil-1,3-dioxan-4,6-diona (66.6S). 2,2-Dimetil-1,3-dioxan-4,6-diona **66.6Q** (disponible de Aldrich) (28,8 g, 200 mmol) se añadió a una mezcla de 3-hidroxibenzaldehído **66.6R** (disponible de Aldrich) (24,4 g, 200 mmol) en agua (1000 mL) a 85 °C. La mezcla resultante se agitó a 85 °C durante 2 horas. La reacción se dejó enfriar y luego se filtró para dar 5-(3-hidroxibencilidene)-2,2-dimetil-1,3-dioxan-4,6-diona **66.6S** (41,4 g, 83% de rendimiento) en forma de un sólido amarillo.



66.6S **66.6T**

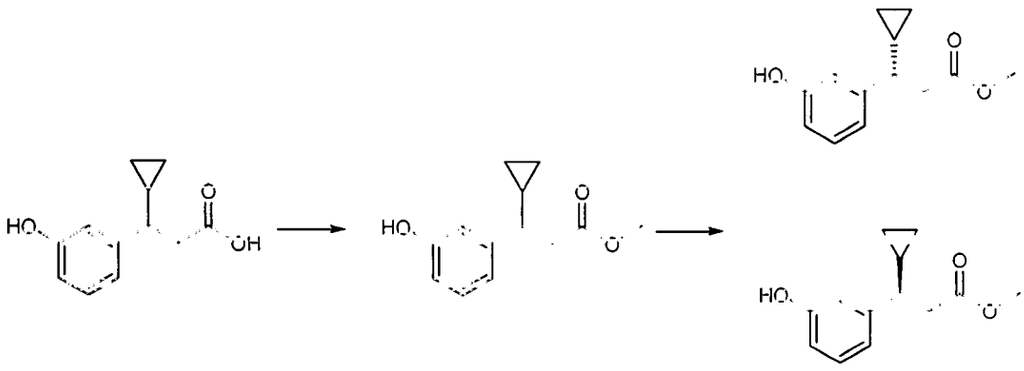
[0540] 5-(Ciclopropil(3-hidroxifenil)metil)-2,2-dimetil-1,3-dioxan-4,6-diona (66.6T). A una solución de 5-(3-hidroxibencilidene)-2,2-dimetil-1,3-dioxan-4,6-diona **66.6S** (2,00 g, 8,06 mmol) en THF (25 mL) se añadió bromuro de ciclopropilmagnesio (disponible de Aldrich) (0,5 M, 96,7 mL, 48,3 mmol) por medio de una cánula a 0 °C. La mezcla heterogénea resultante se calentó hasta temperatura ambiente,

se agitó durante 30 minutos y se neutralizó con HCl acuoso 1 N. La capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía flash en gel de sílice (10-35% de EtOAc / hexano) para obtener 5-(ciclopropil(3-hidroxifenil)metil)-2,2-dimetil-1,3-dioxan-4,6-diona **66.6T** (2,04 g, 87% de rendimiento) en forma de un aceite amarillo.



66.6T **66.6U**

[0541] Ácido 3-Ciclopropil-3-(3-hidroxifenil)propanoico (66.6U). 5-(Ciclopropil(3-hidroxifenil)metil)-2,2-dimetil-1,3-dioxan-4,6-diona **66.6T** (14,64 g, 50,43 mmol) en DMF/agua (10/1) (220 mL) se calentó a 90 °C durante la noche. La reacción luego se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron para dar **66.6U** en forma de un aceite claro (10,40 g, 100%).

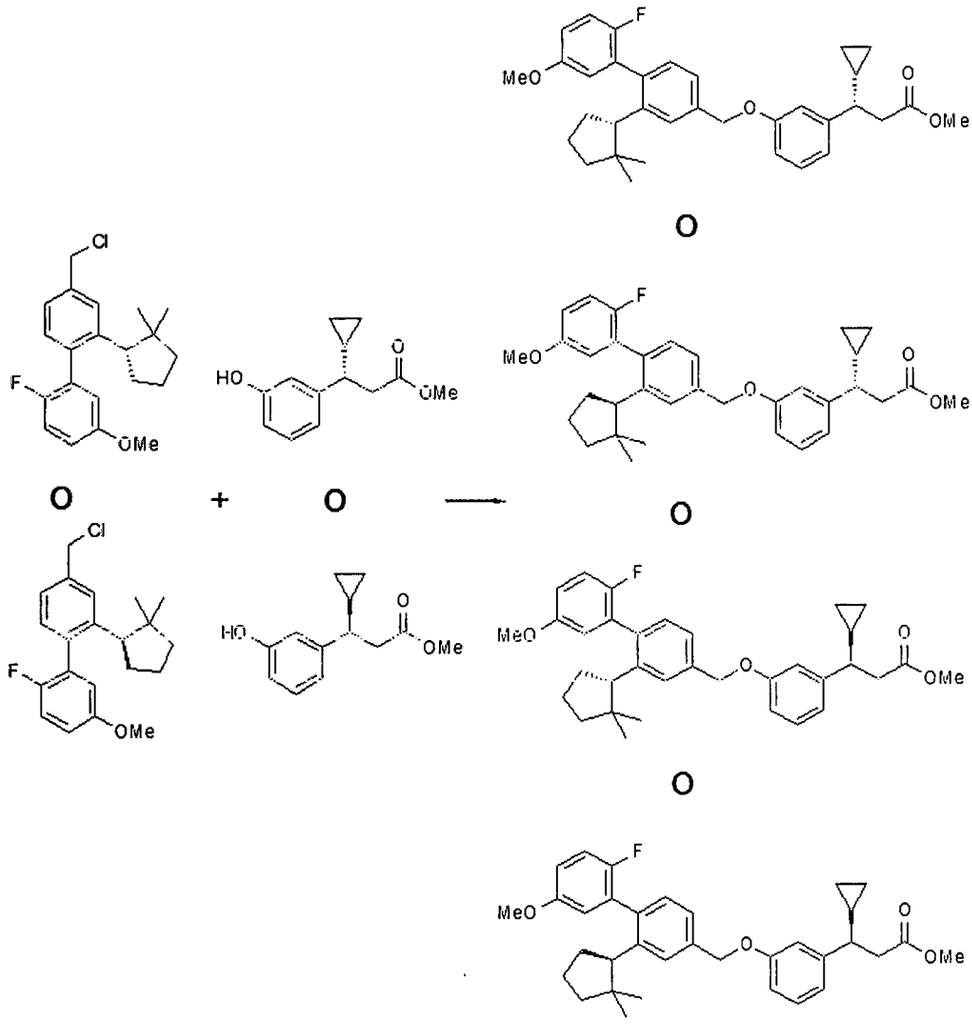


66.6V **66.6W** **66.6X y 66.6Y**

[0542] 3-ciclopropil-3-(3-hidroxifenil)propanoato de metilo (66.6W, 66.6X y 66.6Y). A un recipiente que contenía ácido 3-

276

ciclopropil-3-(3-hidroxifenil)propanoico **66.6V** (1,2 g, 5,8 mmol) en MeOH (15 mL) se añadió H_2SO_4 (0,31 mL, 5,8 mmol). La mezcla resultante se agitó a reflujo durante la noche. La reacción se concentró y se purificó por cromatografía Combiflash (0 a 30% de EtOAc/Hexanos) para dar 3-ciclopropil-3-(3-hidroxifenil)propanoato de metilo **66.6W** (1,2 g, 94%). La separación quiral se realizó en Chiracel-OD (3% de IPA en hexano) para dar **66.6X** y **66.6Y**. El pico 1 era el enantiómero deseado. La columna analítica (Chiracel-OD (2% de IPA en hexano-45 min de corrida) pico 1-22,5 min, pico 2-34,0 min).

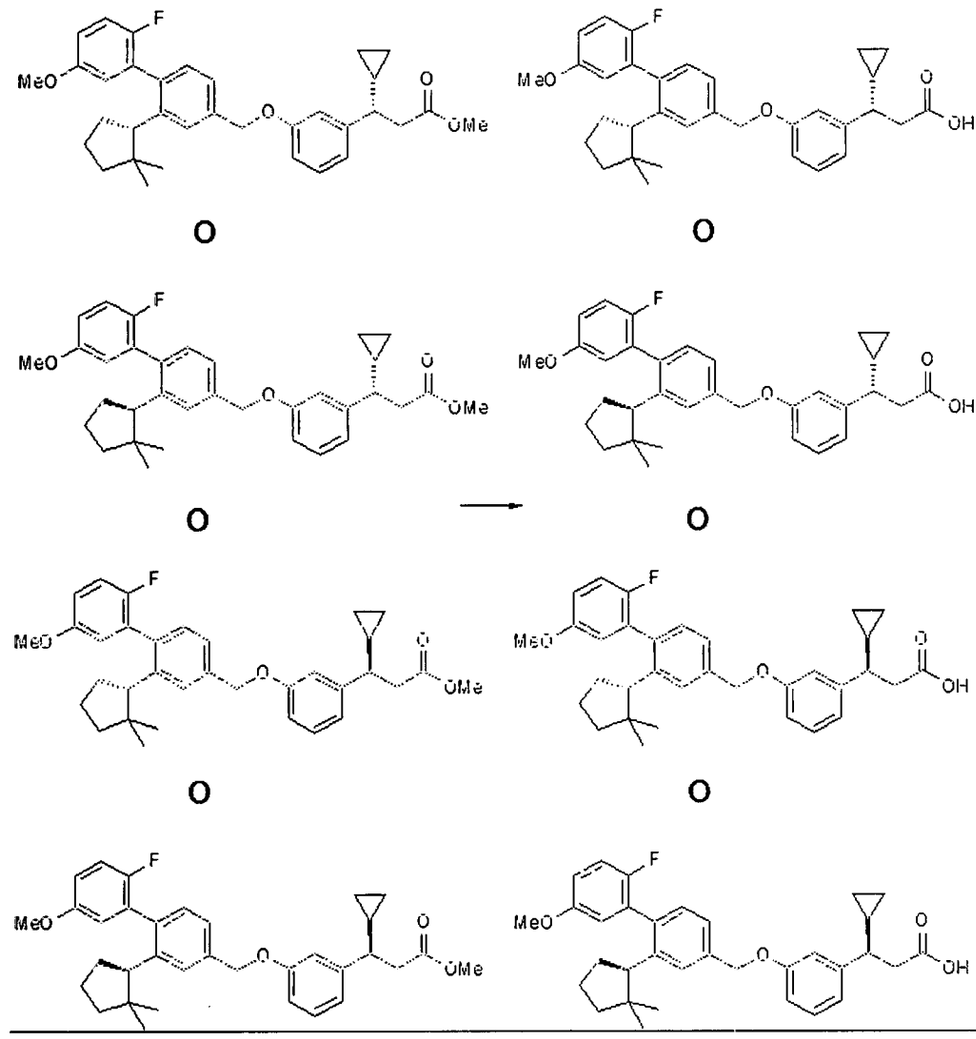


66.6O o 66.6P **66.6X** **66.6Z**

[0543] (3S)-3-ciclopropil-3-(3-(((2-((1S)-2,2-dimetilciclopentil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-

277

il)metil)oxi)fenil)propanoato de metilo o (3S)-3-ciclopropil-3-(3-(((2-((1R)-2,2-dimetilciclopentil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)propanoato de metilo o (3R)-3-ciclopropil-3-(3-(((2-((1S)-2,2-dimetilciclopentil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)propanoato de metilo o (3R)-3-ciclopropil-3-(3-(((2-((1R)-2,2-dimetilciclopentil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)propanoato de metilo (66.6Z). A una solución agitada de **66.6X** (0,350 g, 1,59 mmol) en DMF (20,00 mL, 1,59 mmol) a 23 °C se añadió **66.6O o 66.6P** (0,551 g, 1,59 mmol) seguido de carbonato de cesio (1,04 g, 3,18 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 20 horas. Luego se añadió agua a la reacción y la mezcla resultante se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó en gel de sílice (0%-20% de EtOAc / hexano) para dar el producto **66.6Z** (0,843 g, 100.0% de rendimiento).



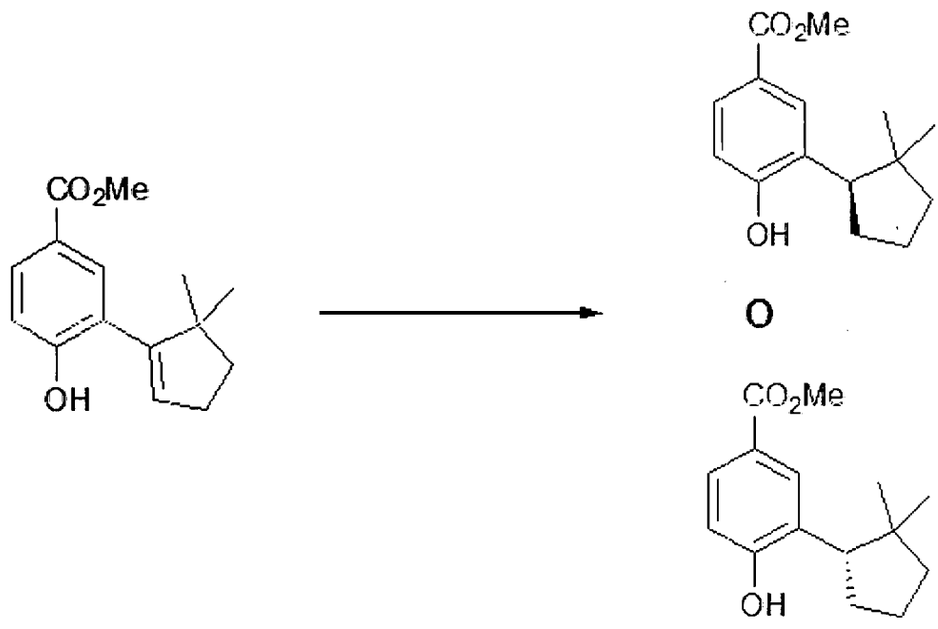
66.6Z 66.6

[0544] **Ácido (3S)-3-Ciclopropil-3-(3-(((2-((1S)-2,2-dimetilciclopentil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)propanoico o ácido (3S)-3-ciclopropil-3-(3-(((2-((1R)-2,2-dimetilciclopentil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)propanoico o ácido (3R)-3-ciclopropil-3-(3-(((2-((1S)-2,2-dimetilciclopentil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)propanoico o ácido (3R)-3-ciclopropil-3-(3-(((2-((1R)-2,2-dimetilciclopentil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)propanoico (66.6).** A una solución agitada de **66.6Z** (0,843 g, 1,6 mmol) en THF (25,00 mL, 305 mmol) y EtOH (25,00 mL, 1,6 mmol) a 23 °C se añadió LiOH (1,6 mL, 1,6 mmol). La mezcla se agitó a 23 °C durante 16 horas. La mezcla

279

de reacción se concentró al vacío. Luego se añadió HCl 1 N a la mezcla y la mezcla resultante se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó en gel de sílice (0%-30% de EtOAc / hexano) para dar **66.6** (0,7422 g, 90% de rendimiento). MS ESI (neg.) m/e: 515,2 $(M-H)^+$. El compuesto **66.5** es un diastereómero de **66.6** porque se usó el mismo grupo principal para sintetizarlo que se usó para preparar **66.6**, pero los grupos de cola eran diferentes.

[0545] **Síntesis asimétrica de 66.6O o 66.6P.** Se usaron los siguientes procedimientos para sintetizar **66.6O** o **66.6P** usando un procedimiento altamente enantioselectivo para hidrogenar **66.6H** para formar **66.6AA** o **66.6AB**.

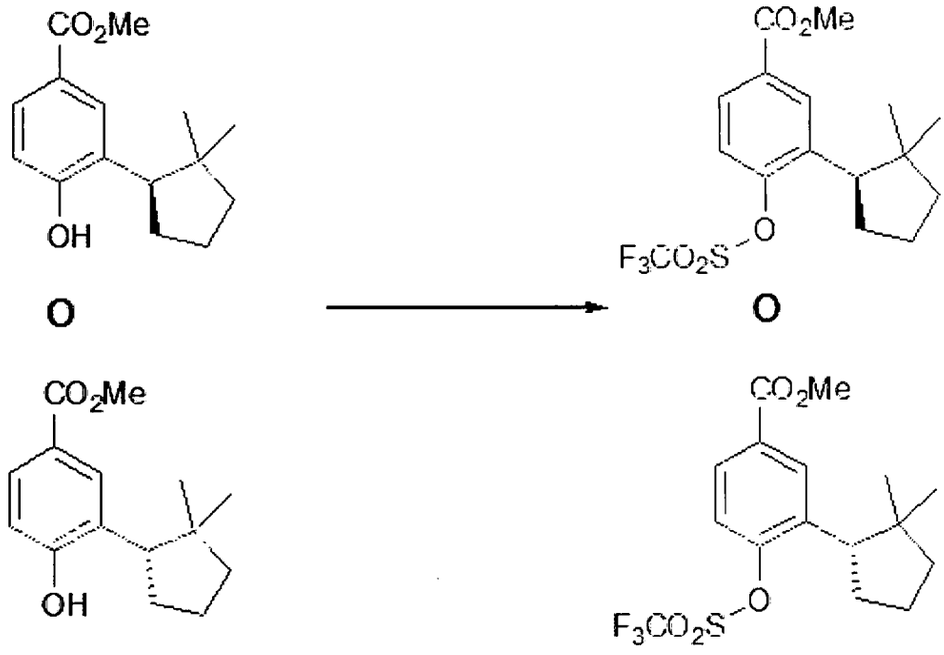


66.6H **66.6AA o 66.6AB**

[0546] **3-(2,2-dimetilciclopentil)-4-hidroxibenzoato de (R)-metilo (66.6AA) o 3-(2,2-dimetilciclopentil)-4-hidroxibenzoato de (S)-metilo (66.6AB).** Una mezcla de $Rh(COD)_2BF_4$ (Stern Chemical, 35138-22-8, 137,2 mg, 0,338 mmol) y (R)-1-[(S)-2-(R)-(ditertbutilfosfino)ferrocenil]etil-bis-(3,5-

280

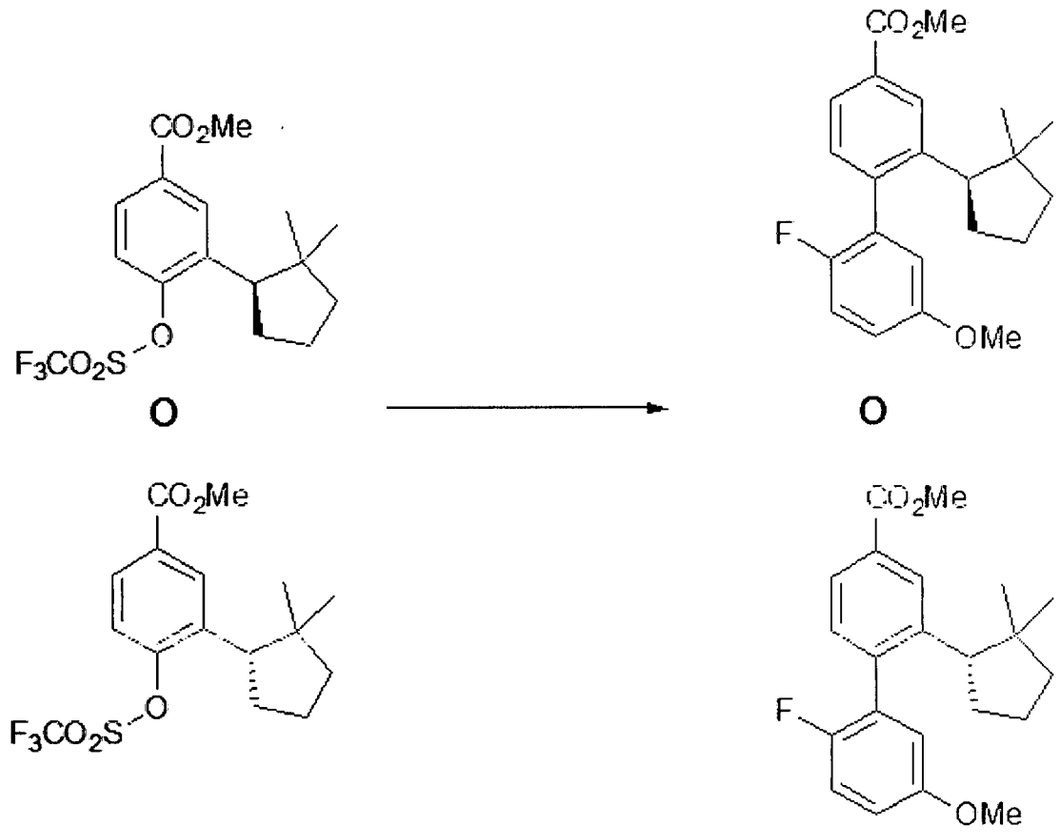
bistrifluorometilfenil)fosfina (Solvias, SL-J210-1, 302 mg, 0,3718 mmol) se agitó en THF (300 mL) bajo N_2 durante 60 minutos y se formó una solución roja oscura. A la solución resultante se añadió 3-(5,5-dimetilciclopent-1-enil)-4-hidroxibenzoato de metilo **66.6H** (41,64 g, 168.98 mmol) y TEA (10% en moles, 2,35 mL, 16,9 mmol). La solución resultante se rellenó con H_2 (200 psi) tres veces y se agitó a temperatura ambiente/200 psi durante 2 horas. La mezcla de reacción luego se pasó a través de un tapón corto de gel de sílice, eluyendo con 1:1 hexano/EtOAc, seguido de concentración dio el producto deseado en forma de un sólido blanco (98.9A% de conversión, 99% de rendimiento (41,6 g), 99% ee).



66.6AA o 66.6AB **66.6AC o 66.6AD**

[0547] 3-(2,2-dimetilciclopentil)-4-(trifluorometilsulfoniloxi)benzoato de (R)-metilo o 3-(2,2-dimetilciclopentil)-4-(trifluorometilsulfoniloxi)benzoato de (S)-metilo (66.6AC o 66.6AD). A una solución agitada de 3-(2,2-dimetilciclopentil)-4-hidroxibenzoato de (R)-metilo o 3-(2,2-dimetilciclopentil)-4-hidroxibenzoato de (S)-metilo

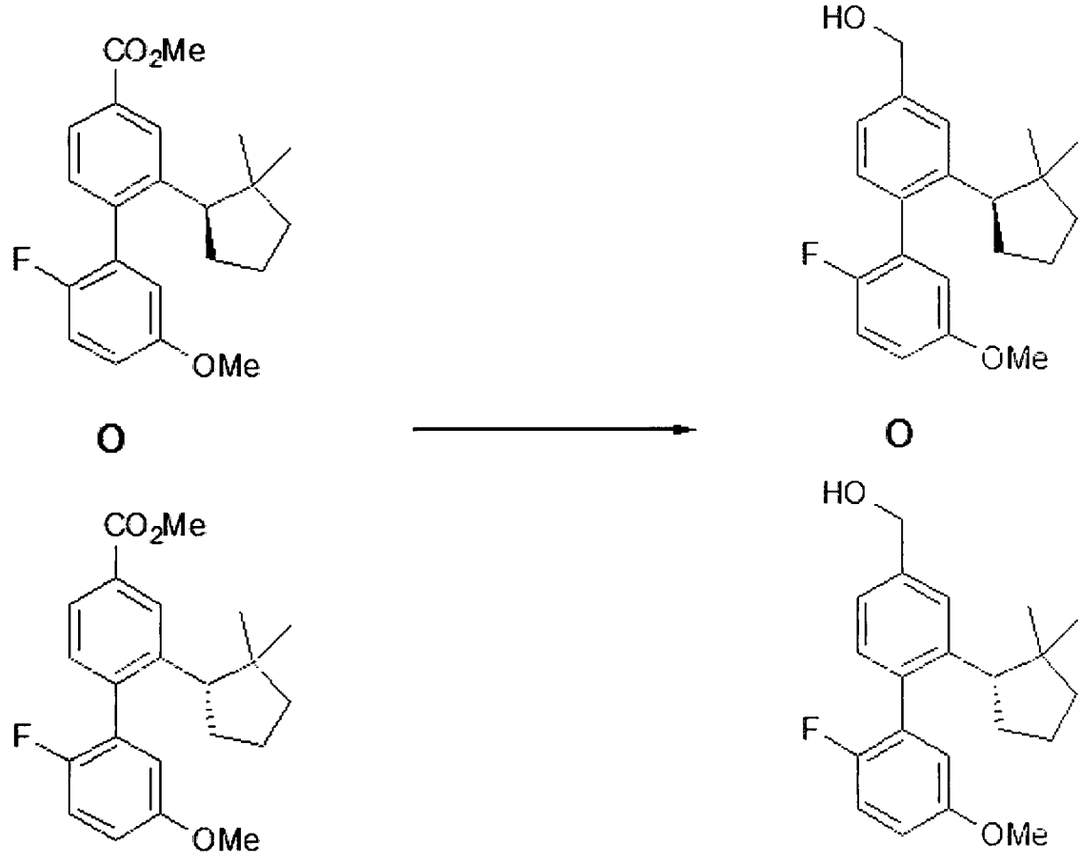
(**66.6AA o 66.6AB**) (18,00 g, 72 mmol) en DCM (181 mL, 72 mmol) a 23 °C se añadió TEA (12 mL, 87 mmol) y una cantidad catalítica de DMAP. N-feniltriflimida (28 g, 80 mmol) luego se añadió a la mezcla y se continuó agitando a temperatura ambiente durante 16 horas. La reacción se concentró al vacío. El residuo se purificó en gel de sílice (0-10% de EtOAc en hexanos) para obtener **66.6AC** o **66.6AD** en forma de un aceite incoloro (27,7 g, 100% de rendimiento). MS ESI (pos.) m/e: 381.1 $(M+H)^+$.



66.6AC o 66.6AD **66.6AE o 66.6AF**

[0548] 2-((1R)-2,2-dimetilciclopentil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-carboxilato de metilo o 2-((1S)-2,2-dimetilciclopentil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-carboxilato de metilo (66.6AE o 66.6AF). A una solución agitada de 3-(2,2-dimetilciclopentil)-4-(trifluorometilsulfoniloxi)benzoato de (S)-metilo o 3-(2,2-dimetilciclopentil)-4-(trifluorometilsulfoniloxi)benzoato de

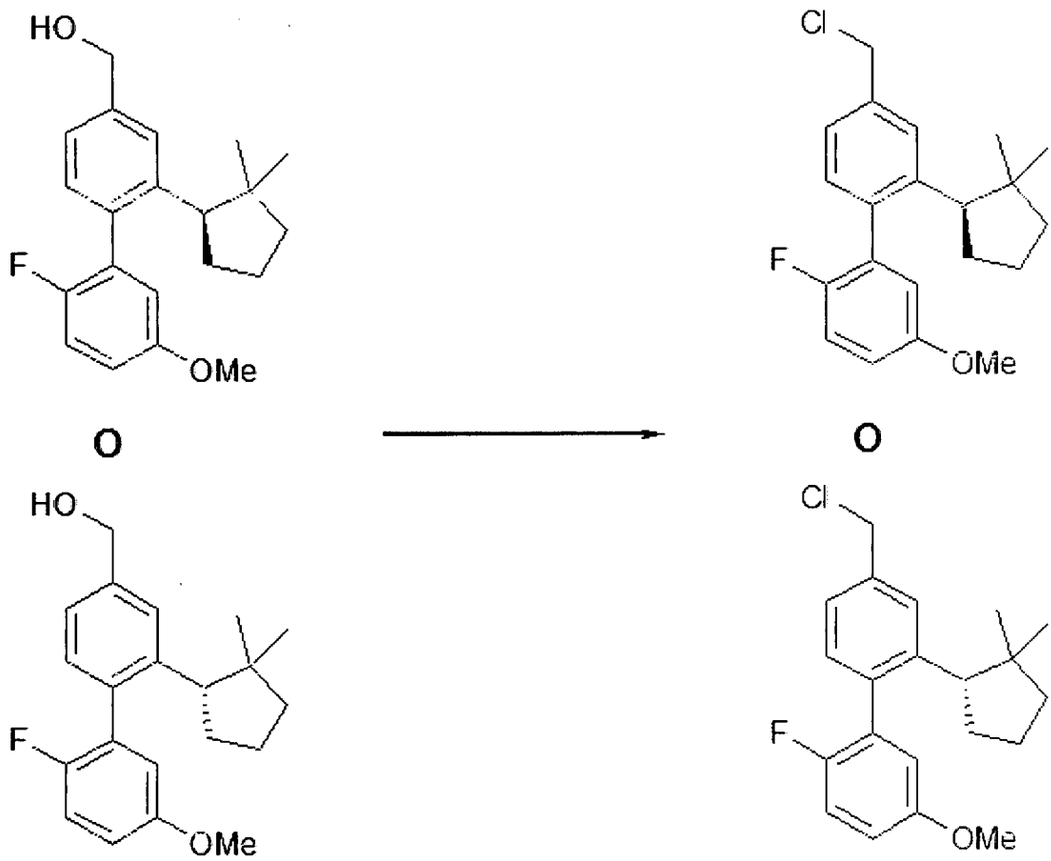
(R)-metilo **(66.6AC o 66.6AD)** (28,5 g, 75 mmol) en DMF (375 mL, 75 mmol) a 23 °C se añadió ácido 2-fluoro-5-metoxifenilborónico (19 g, 112 mmol) (asequible en comercios de Aldrich), carbonato de potasio (31 g, 225 mmol) y luego tetrakis(trifenilfosfina)paladio (4 g, 4 mmol). La mezcla se calentó hasta 90 °C. Se continuó agitando durante 20 horas, tras lo cual la reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo tres veces con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron dos veces con salmuera. Después de secar sobre sulfato de sodio anhidro y filtrar, el solvente orgánico se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó en gel de sílice (0-10% de EtOAc en hexanos) para obtener **66.6AE** o **66.6AF** en forma de un aceite incoloro (25,00 g, 94% de rendimiento). MS ESI (pos.) m/e: 357,1 $(M+H)^+$.



66.6AE o 66.6AF **66.6AG o 66.6AH**

283

[0549] **(2-((1R)-2,2-Dimetilciclopentil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metanol o (2-((1S)-2,2-dimetilciclopentil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metanol (66.6AG o 66.6AF).** A una solución agitada de 2-((1R)-2,2-dimetilciclopentil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-carboxilato de metilo o 2-((1S)-2,2-dimetilciclopentil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-carboxilato de metilo (**66.6AE o 66.6AF**) (29,50 g, 83 mmol) en THF (414 mL, 83 mmol) a 0 °C se añadió LAH (124 mL, 124 mmol). Se continuó agitando durante 2 horas. El NaOH 1 N acuoso luego se añadió para neutralizar la reacción y la mezcla luego se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó en gel de sílice (0-20% de EtOAc en hexanos) para obtener **66.6AG** o **66.6AH** en forma de un aceite incoloro (23,66 g, 87% de rendimiento). MS ESI (pos.) m/e: 346,1 $(M+H_2O)^+$.



284

66.6AG o 66.6AH **66.6O o 66.6P**

[0550] **4-(Clorometil)-2-((1R)-2,2-dimetilciclopentil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenilo o 4-(clorometil)-2-((1S)-2,2-dimetilciclopentil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenilo (66.6O o 66.6P).** A una solución agitada de (2-((1R)-2,2-dimetilciclopentil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metanol o (2-((1S)-2,2-dimetilciclopentil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metanol (**66.6AG o 66.6AH**) (23,66 g, 72 mmol) en DCM (360 mL, 72 mmol) y DMF (0,56 mL, 7,2 mmol) a 0 °C se añadió cloruro de tionilo (11 mL, 144 mmol). Se continuó agitando a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción as luego se concentró al vacío y el residuo se purificó en gel de sílice (0-10% de EtOAc en hexanos) para obtener **66.6O o 66.6P** en forma de un aceite incoloro (23,0 g, 92% de rendimiento). MS ESI (pos.) m/e: 364,1 $(M+H_2O)^+$.

[0551] **Ácido (3S)-3-Ciclopropil-3-(3-(((2-((1R)-2,2-dimetilciclopentil)-3'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)propanoico o ácido (3S)-3-ciclopropil-3-(3-(((2-((1S)-2,2-dimetilciclopentil)-3'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)propanoico o ácido (3R)-3-ciclopropil-3-(3-(((2-((1R)-2,2-dimetilciclopentil)-3'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)propanoico o ácido (3R)-3-ciclopropil-3-(3-(((2-((1S)-2,2-dimetilciclopentil)-3'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)propanoico (66.7).** MS ESI (neg.) m/e: 995,5 $(2M-H)^+$, 497.3 $(M-H)^+$.

[0552] **Diastereómero de 66.7 (66.8).** MS ESI (neg.) m/e: 995,5 $(2M-H)^+$, 497.4 $(M-H)^+$.

[0553] **Ácido (3S)-3-(3-(((2-Cicloheptil-3'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)-3-ciclopropilpropanoico o ácido (3R)-3-(3-(((2-cicloheptil-3'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)-3-ciclopropilpropanoico (66.9).** MS ESI (neg.) m/e: 995,5 $(2M-H)^+$, 497.3 $(M-H)^+$.

[0554] **Ácido (3S)-3-Ciclopropil-3-(3-(((2-(6,6-dimetil-1-ciclohexen-1-il)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-**

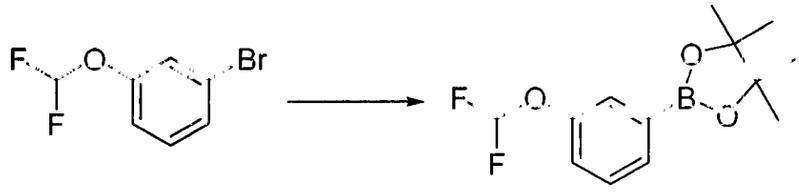
il)metil)oxi)fenil)propanoico o ácido (3R)-3-ciclopropil-3-(3-(((2-(6,6-dimetil-1-ciclohexen-1-il)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)propanoico (66.10). MS ESI (neg.) m/e: 527,2 $(M-H)^+$.

[0555] **Ejemplo 66.11**



66.11A

[0556] **1-Bromo-3-(difluorometoxi)benceno (66.11A).** A una solución de 3-bromofenol (disponible de Sigma Aldrich) (1,28 g, 7,39 mmol) en DMF (12,0 mL) se añadió 2-cloro-2,2-difluoroacetato de sodio (disponible de Sigma Aldrich) (2,82 g, 18,49 mmol) y carbonato de cesio (4,82 g, 14,79 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C. Se liberó gas de la reacción de modo que se debe tener cuidado. Después de 2 horas, la reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, luego se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y luego salmuera y se reextrajo tres veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y luego se filtraron, se concentraron y se purificaron con cromatografía en gel de sílice (0-5% de EtOAc en hexanos) para obtener **66.11A** en forma de un aceite que se usó sin ulterior purificación (rendimiento del 61%).

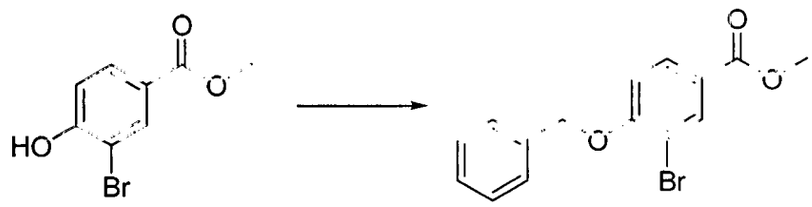


66.11A **66.11B**

[0557] **2-(3-(Difluorometoxi)fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (66.11B).** Una mezcla agitada de **66.11A** (1,00 g, 4,50 mmol), bis(pinacolato)diborono (1,26 g, 4,95 mmol), acetato de potasio (1,34 g, 13,70 mmol) y aducto de

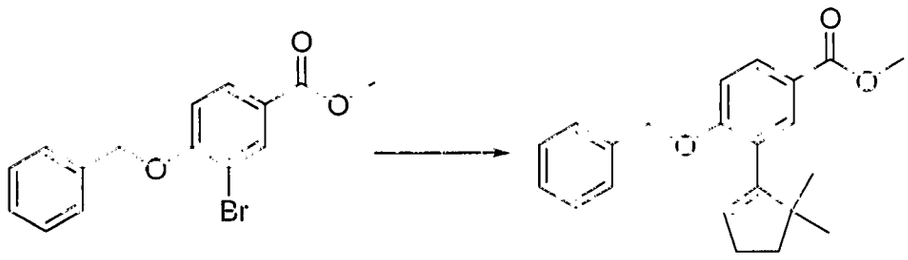
286

dicloruro de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II) y DCM (0,17 g, 0,23 mmol) en 1,4-dioxano seco (10,0 mL) se purgó tres veces con argón y se colocó bajo vacío tres veces. La mezcla se calentó hasta 100 °C y se controló con LC-MS y TLC. Después de 21 horas, la reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y luego se filtró a través de Celite. El solvente orgánico se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó en gel de sílice (0-10% de EtOAc en hexanos) para obtener **66.11B** en forma de un aceite incoloro (0,41 g, 34%). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,67 (1 H, d, J=7,4 Hz), 7,56 (1 H, d, J=2,3 Hz), 7,41 (1 H, m), 7,22 (1 H, dd, J=7,8, 2,3 Hz), 6,73 (1H, t, J= 74 Hz), 1,36 (12 H, s).



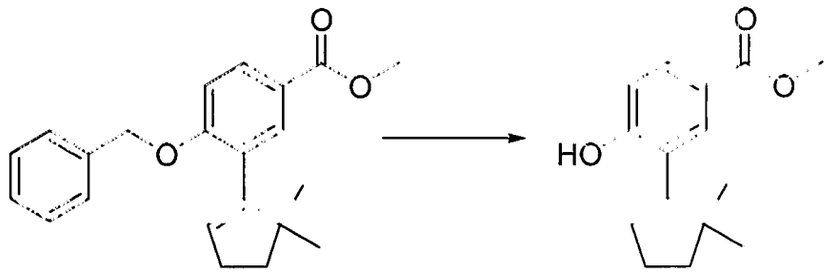
66.6E **66.11C**

[0558] **4-(benciloxi)-3-bromobenzoato de metilo (66.11C).** A una solución de **66.6E** (53,2 g, 230 mmol) en DMSO (45,0 mL) se añadió 1-(bromometil)benceno (35,6 mL, 299 mmol). Después de enfriar en un baño de agua helada, se añadió carbonato de cesio (128 g, 391 mmol) cuidadosamente a la mezcla y la mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente. Después de agitar durante la noche, la mezcla se diluyó con agua y se extrajo tres veces con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron y luego se lavaron con salmuera. Después de secar sobre sulfato de magnesio anhidro y filtrar, el solvente orgánico se eliminó a presión reducida para obtener **66.11C** en forma de un sólido blanco.



66.11C **66.11D**

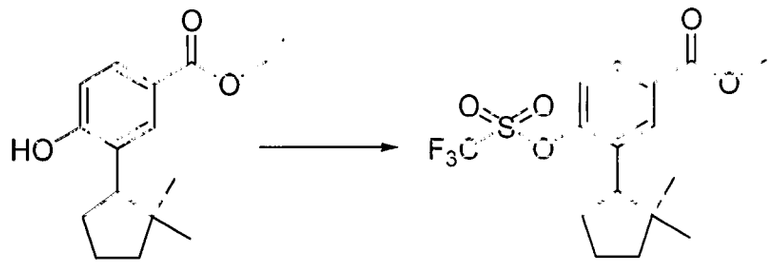
[0559] **4-(benciloxi)-3-(5,5-dimetilciclopent-1-enil)benzoato de metilo (66.11D).** Una mezcla agitada de **66.11C** (3,75 g, 11,66 mmol), S-Phos molido (0,96 g, 2,33 mmol), acetato de paladio (0,26 g, 1,17 mmol) y fosfato de potasio, tribásico (6,19 g, 29,17 mmol) en DMF (28,0 mL) y agua (1,50 mL) se purgó tres veces con argón y se colocó bajo vacío tres veces. Antes de calentar, se añadió 2-(5,5-dimetilciclopent-1-enil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (**66.6C**) (3,11 g, 13,99 mmol) por medio de una jeringa, luego la mezcla se calentó hasta 75 °C. Después de 21 horas (solución negra), la reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo tres veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron dos veces con salmuera. Después de secar sobre sulfato de sodio anhidro y filtrar, el solvente orgánico se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó en gel de sílice (0-10% de EtOAc en hexanos) para obtener **66.11D** en forma de un aceite incoloro (3,03 g, 77%). MS ESI (pos.) m/e: 337,0 $(M+H)^+$.



66.11D **66.11E**

[0560] **3-(2,2-dimetilciclopentil)-4-hidroxibenzoato de metilo (66.11E).** A un recipiente que contenía **66.11D** (3,03 g, 9,0 mmol) en MeOH (25,0 mL) se añadió paladio, al 10% en peso

en carbón activado (0,48 g, 0,45 mmol). Después de purgar, la mezcla se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente. La reacción se controló con TLC y LC-MS. Después de 27,5 horas, la reacción se filtró a través de Celite. Después de concentrar, el residuo se purificó en gel de sílice usando 0-50% de EtOAc en hexanos para obtenar **66.11E** en forma de un aceite incoloro que se solidificó (1,99 g, 89%). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,91 (1 H, d, J=2,3 Hz), 7,79 (1 H, dd, J=8,4, 2,2 Hz), 6,82 (1 H, d, J=8,2 Hz), 5,54 (1 H, s), 3,90 (3 H, s), 3,17 (1 H, dd, J=10,4, 8,0 Hz), 2,17 (1 H, m), 2,04 (1 H, m), 1,92 (1 H, m), 1,81 (1 H, m), 1,68 (2 H, m), 1,06 (3 H, s), 0,72 (3 H, s).

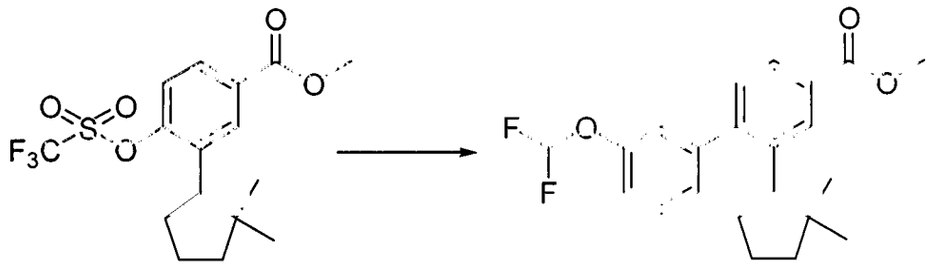


66.11E **66.11F**

[0561] 3-(2,2-dimetilciclopentil)-4-(trifluorometilsulfoniloxi)benzoato de metilo (66.11F). A una solución agitada de **66.11E** (0,93 g, 3,74 mmol) en DCM seco (10,0 mL) se añadió TEA (1,1 mL, 7,89 mmol) y 4-(dimetilamino)piridina (46,2 mg, 0,378 mmol). Después de aproximadamente 20 minutos, se añadió N-fenil-bis(trifluorometansulfonimida) (1,61 g, 4,51 mmol) en porciones. Después de completar la adición, la solución se agitó a temperatura ambiente y se controló con TLC y LC-MS. Después de 3,5 horas, la reacción se diluyó con salmuera y se extrajo tres veces con DCM. Después de secar sobre sulfato de magnesio anhidro y filtrar, el solvente orgánico se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó con cromatografía en gel de sílice usando 0-10% de EtOAc en hexanos para obtener

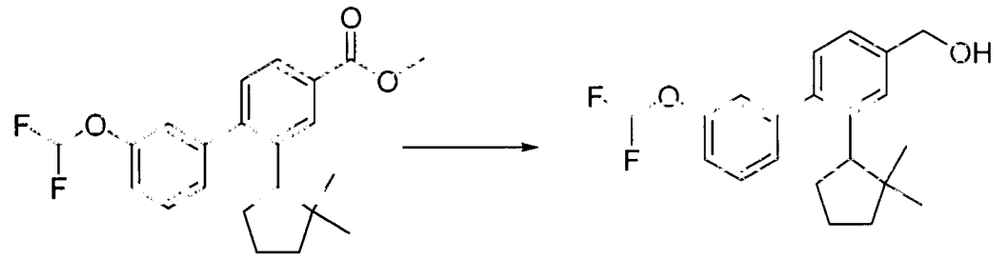
289

66.11F en forma de un aceite incoloro (1,21 g, 85%). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8,08 (1 H, d, J=2,2 Hz), 7,95 (1 H, dd, J=8,6, 2,2 Hz), 7,35 (1 H, d, J=8,6 Hz), 3,95 (3 H, s), 3,21 (1 H, dd, J=9,8, 8,4 Hz), 2,14 (2 H, m), 1,95 (1 H, m), 1,86 (1 H, m), 1,69 (2 H, m), 1,02 (3 H, s), 0,70 (3 H, s).

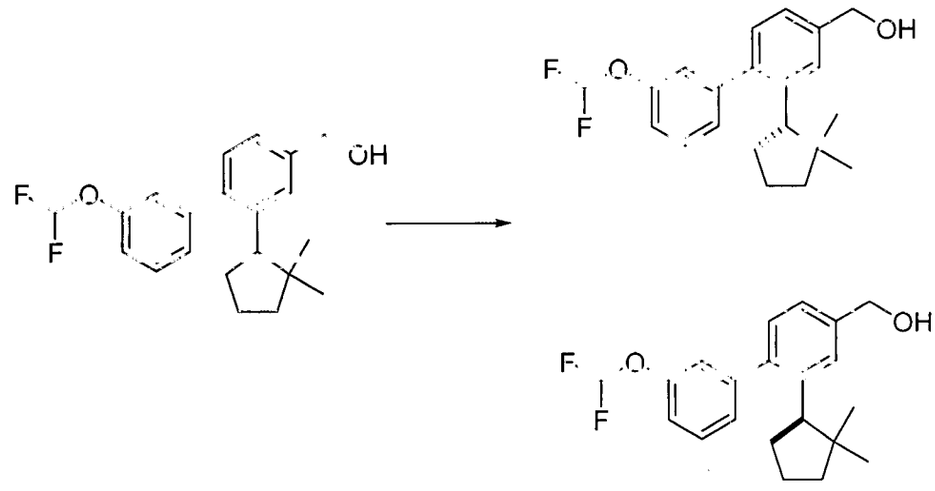


66.11F **66.11G**

[0562] **3'-((difluorometil)oxi)-2-(2,2-dimetilciclopentil)-1,1'-bifenil-4-carboxilato de metilo (66.11G).** Una mezcla agitada de **66.11F** (0,48 g, 1,26 mmol), S-Phos molido (104,8 mg, 0,255 mmol), acetato de paladio (29,1 mg, 0,130 mmol) y fosfato de potasio tribásico (0,6727 g, 3,17 mmol) en DMF seca (5,0 mL) se purgó con argón y se colocó bajo vacío (se repitió tres veces). Antes de calentar, **66.11B** (0,512 g, 1,89 mmol) se añadió por medio de una jeringa y luego la mezcla se calentó hasta 75 °C. Después de 16 horas, la reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo tres veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron dos veces con salmuera. Después de secar sobre sulfato de sodio anhidro y filtrar, el solvente orgánico se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó en gel de sílice (0-20% de EtOAc en hexanos) para obtener **66.11G** en forma de un aceite incoloro (308,9 mg, 65%). ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8,11 (1 H, d, J=1,7 Hz), 7,90 (1 H, dd, J=7,9, 1,8 Hz), 7,44 (1 H, m), 7,28 (1 H, m), 7,16 (2 H, m), 7,07 (1 H, s), 6,57 (1H, t, J = 75 Hz), 3,97 (3 H, s), 3,10 (1 H, t, J=9,4 Hz), 2,13 (2 H, m), 1,90 (1 H, m), 1,73 (1 H, m), 1,61 (1 H, m), 1,38 (1 H, ddd, J=12,6, 9,4, 7,6 Hz), 0,75 (3 H, s), 0,58 (3 H, s).



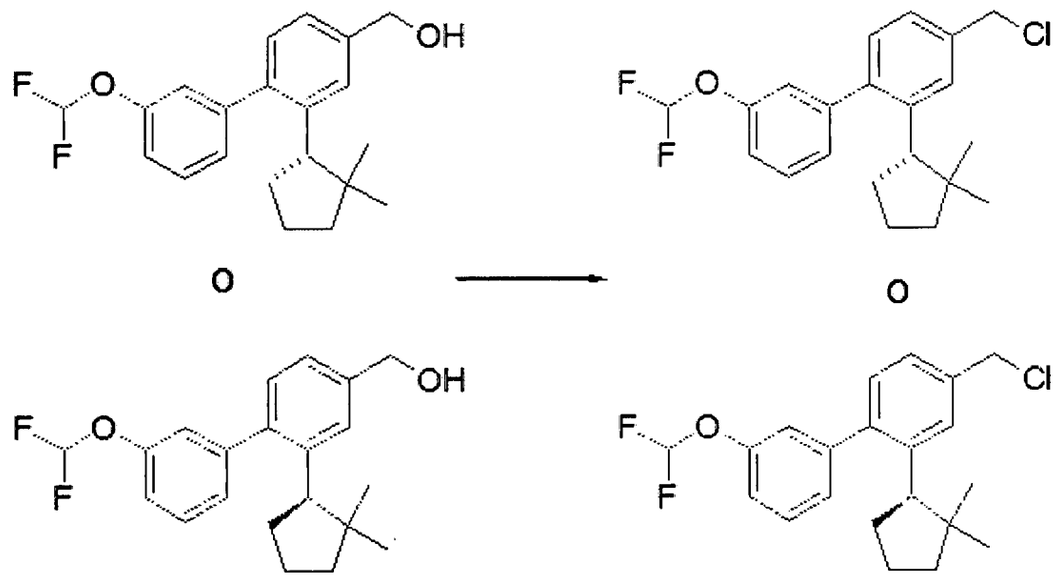
66.11G **66.11H**



66.11H **66.11I y 66.11J**

[0563] **(3'-((Difluorometil)oxi)-2-(2,2-dimetilciclopentil)-1,1'-bifenil-4-il)metanol (66.11H).** A una solución enfriada de **66.11G** (308,9 mg, 0,82 mmol) en THF seco (8,0 mL) a 0 °C se añadió LAH, 1,0 M en THF (1,70 mL, 1,70 mmol) gota a gota. Después de completar la adición, la reacción se mantuvo a 0 °C y se controló con TLC y LCMS. Después de 45 minutos, se añadió NaOH 1 N para neutralizar la reacción. La solución resultante se extrajo tres veces con EtOAc. Después de secar sobre sulfato de magnesio anhidro, filtrar y concentrar, el residuo se purificó por flash cromatografía (gel de SiO_2 60, eluido con 0%-50% de EtOAc en hexanos). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron para obtener **66.11H** en forma de un aceite incoloro (261,6 mg, 92%). ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,41 (2 H, m), 7,26 (1 H, m), 7,21 (1 H, m), 7,14 (2 H, m), 7,05 (1 H, s), 6,55 (1H, t, J = 75 Hz), 4,76 (2 H, m), 3,07 (1 H, dd, J=10,3, 8,6 Hz), 2,10 (2 H, m), 1,86 (1 H, m), 1,71 (1 H, m), 1,55 (1 H, ddd, J=12,7, 8,1, 4,9

Hz), 1,37 (1 H, ddd, J=12,5, 9,5, 7,6 Hz), 0,75 (3 H, s), 0,60 (3 H, s). La separación quiral de **66.11H** se realizó en Chiracel-OD (3% de IPA en hexano) para dar **66.11I** (pico 1) y **66.11J** (pico 2). Ambos enantiómeros se usaron para sintetizar los compuestos de ejemplo y ambos enantiómeros dieron compuestos activos. El enantiómero correspondiente al pico 2 dio el compuesto de ejemplo más activo.

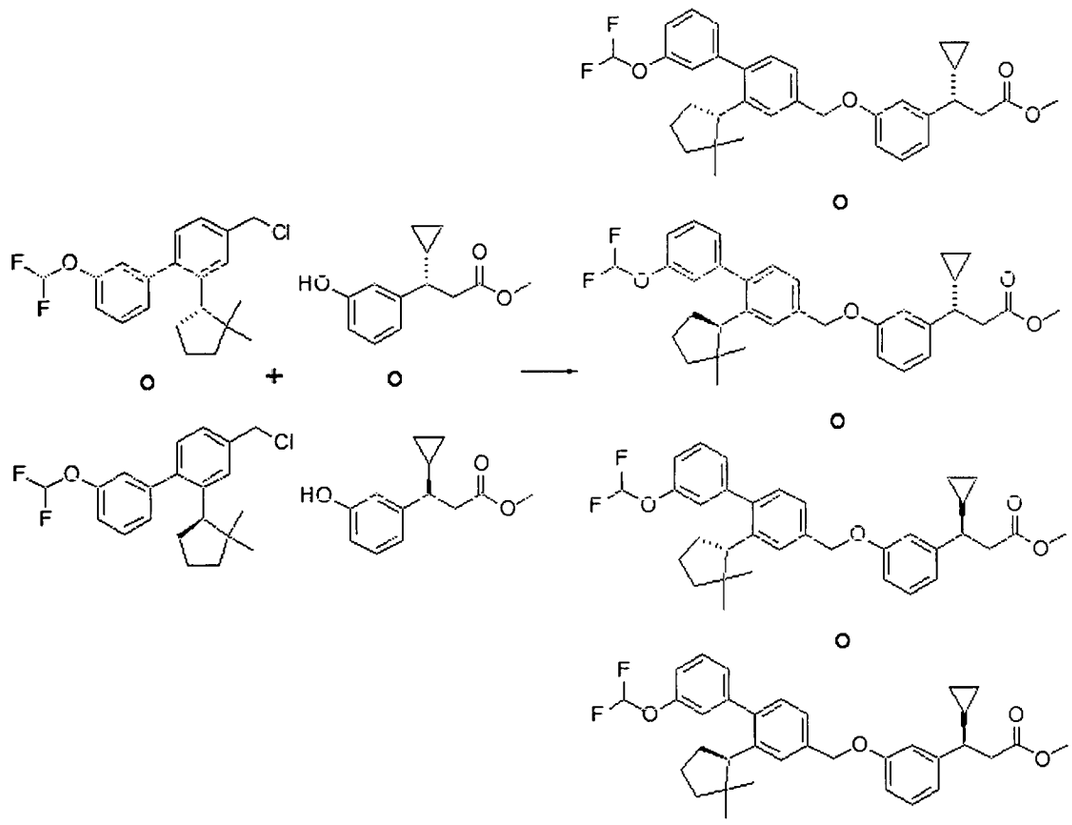


66.11J **66.11K**

[0564] 4-(Clorometil)-3'-((difluorometil)oxi)-2-((1S)-2,2-dimetilciclopentil)-1,1'-bifenilo o 4-(clorometil)-3'-((difluorometil)oxi)-2-((1R)-2,2-dimetilciclopentil)-1,1'-bifenilo (66.11K). A una solución de **66.11J** (112,7 mg, 0,325 mmol) en DCM seco (4,0 mL) y DMF seca (0,03 mL) se añadió cloruro de tionilo (0,06 mL, 0,823 mmol) a 0 °C. La solución resultante se calentó hasta temperatura ambiente y se controló con TLC y LCMS. Después de 45 minutos, la reacción se concentró, luego se purificó por cromatografía flash en gel de sílice (0-5% de EtOAc / hexano) para obtener **66.11K** (99.5 mg, 84 %). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,42 (2 H, m), 7,25 (1 H, d, J=2,0 Hz), 7,19 (1 H, m), 7,11 (2 H, dd, J=7,8, 2,0 Hz),

292

7,03 (1 H, s), 6,54 (1H, t, J= 74 Hz), 4,66 (2 H, m), 3,04 (1 H, dd, J=10,4, 8,4 Hz), 2,14 (2 H, m), 1,88 (1 H, m), 1,73 (1 H, m), 1,54 (2 H, ddd, J=12,7, 8,2, 4,9 Hz), 1,41 (1 H, m), 0,73 (3 H, s), 0,56 (3 H, s).

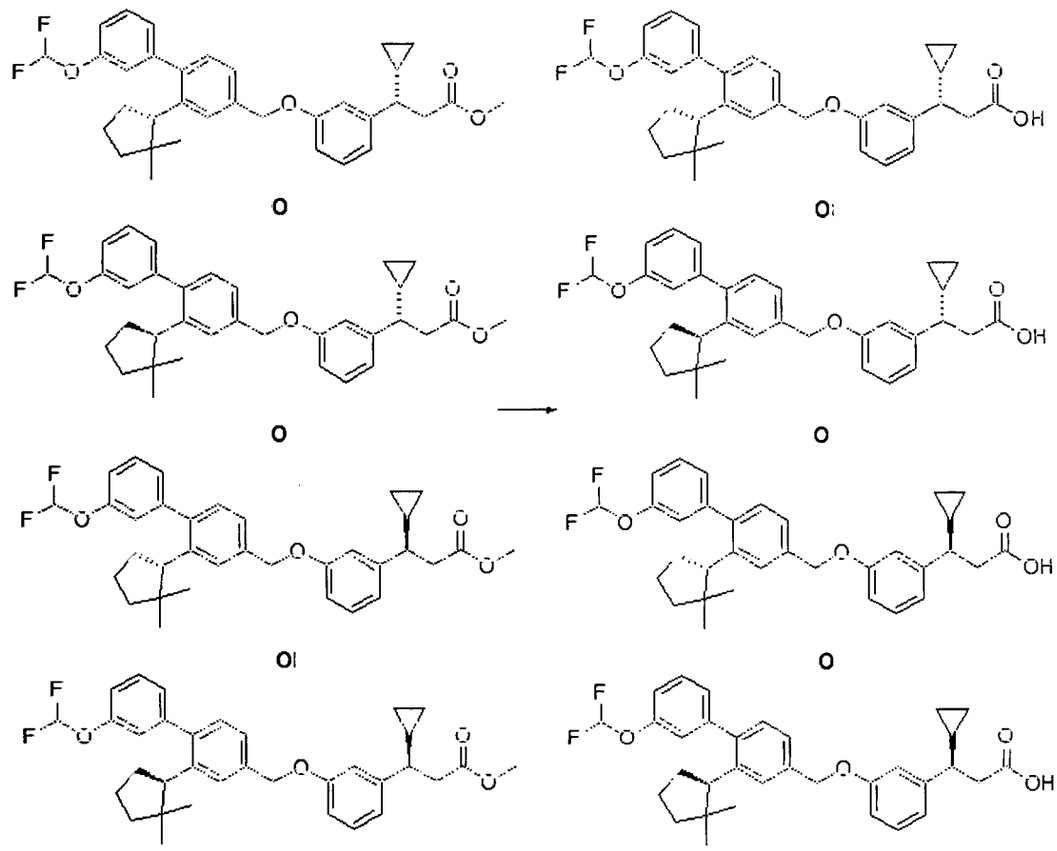


66.11K **66.6X** **66.11L**

[0565] **(3S)-3-ciclopropil-3-(3-(((3'-((difluorometil)oxi)-2-((1S)-2,2-dimetilciclopentil)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)propanoato de metilo o (3S)-3-ciclopropil-3-(3-(((3'-((difluorometil)oxi)-2-((1R)-2,2-dimetilciclopentil)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)propanoato de metilo o (3R)-3-ciclopropil-3-(3-(((3'-((difluorometil)oxi)-2-((1S)-2,2-dimetilciclopentil)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)propanoato de metilo o (3R)-3-ciclopropil-3-(3-(((3'-((difluorometil)oxi)-2-((1R)-2,2-dimetilciclopentil)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)propanoato de metilo (66.11L).** A un vial

293

que contenía **66.6X** (0,0156 g, 0,0708 mmol) en DMF seca (1,0 mL) se añadió carbonato de cesio (0,0299 g, 0,0918 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos, luego se añadió **66.11K** (0,0297 g, 0,0814 mmol). Después de 22 horas, la reacción se diluyó con agua luego se extrajo cinco veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas luego se lavaron una vez con salmuera y se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. El sólido se filtró y el solvente se concentró. El residuo se purificó por cromatografía flash en gel de sílice (0-50% de EtOAc / hexano) para obtener **66.11L** (20,5 mg, 53 %).

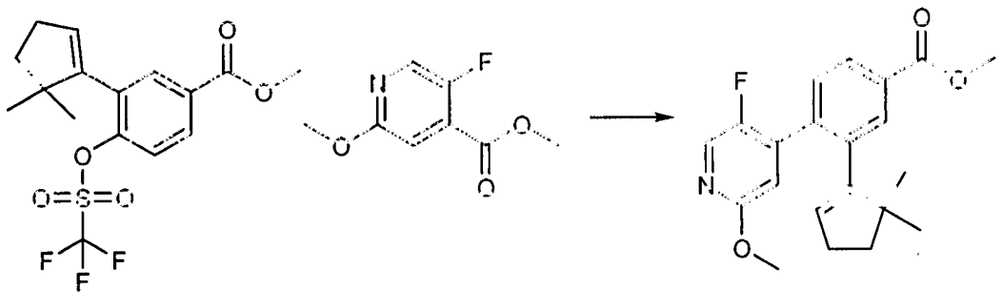


66.11L **66.11**

[0566] **Ácido (3S)-3-Ciclopropil-3-(3-(((3'-((difluorometil)oxi)-2-((1S)-2,2-dimetilciclopentil)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)propanoico o ácido (3S)-3-ciclopropil-3-(3-(((3'-((difluorometil)oxi)-2-((1R)-2,2-dimetilciclopentil)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)propanoico o ácido (3R)-3-ciclopropil-3-(3-(((3'-((difluorometil)oxi)-2-((1S)-2,2-dimetilciclopentil)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)propanoico o ácido (3R)-3-ciclopropil-3-(3-(((3'-((difluorometil)oxi)-2-((1R)-2,2-dimetilciclopentil)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)propanoico (66.11).** Una solución premezclada de NaOH 2 M (0,3 mL), THF (0,5 mL) y MeOH (0,5 mL) se añadió a un vial que contenía **66.11L** (0,0205 g, 0,0374 mmol). Esta solución se agitó a temperatura ambiente y se controló con TLC y LC-MS. Después de 24 horas, la mezcla se diluyó con agua y se acidificó con solución acuosa 1 M de HCl, luego se extrajo cinco veces con EtOAc. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía flash en gel de sílice (0-40% de EtOAc / hexano) para obtener **66.11** (12,8 mg, 64 %). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,45 (2 H, m), 7,32 (1 H, dd, J=7,8, 2,0 Hz), 7,28 (3 H, m), 7,15 (2 H, m), 7,04 (1 H, s), 6,93 (3 H, m), 6,54 (1H, t, J= 78 Hz), 5,10 (2 H, s), 3,05 (1 H, dd, J=10,4, 8,4 Hz), 2,86 (2 H, m), 2,44 (1 H, m), 2,13 (2 H, m), 1,87 (1 H, m), 1,73 (1 H, m), 1,52 (1 H, ddd, J=12,7, 8,2, 4,9 Hz), 1,40 (1 H, m), 1,09 (1 H, m), 0,69 (3 H, s), 0,65 (4 H, m), 0,49 (1 H, m), 0,30 (1 H, dq, J=9,7, 4,8 Hz), 0,16 (1 H, dq, J=9,9, 4,8 Hz). MS ESI (neg.) m/e: 532,9 $(M-H)^+$.

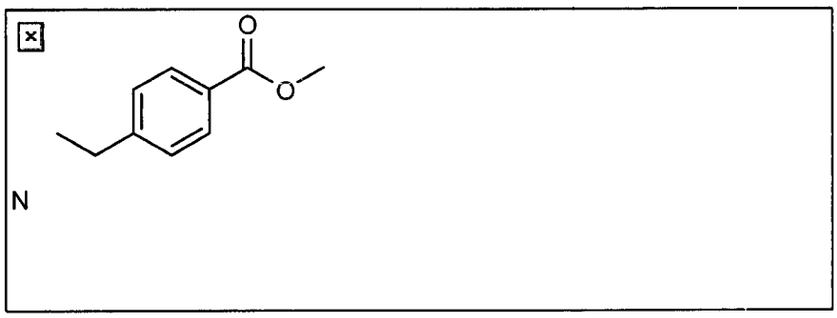
[0567] **Ejemplo 66.12**

195



66.6I **66.12A** **66.12B**

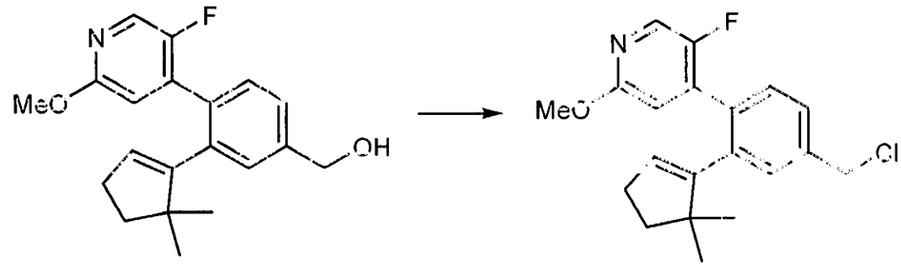
[0568] **3-(5,5-dimetilciclopent-1-enil)-4-(5-fluoro-2-metoxipiridin-4-il)benzoato de metilo (66.12B).** A un recipiente con 3-(5,5-dimetilciclopent-1-enil)-4-(trifluorometilsulfoniloxi)benzoato de metilo **66.6I** (404 mg, 1068 µmol) se añadió $Pd(PPh_3)_4$ (123 mg, 107 µmol), carbonato de potasio (443 mg, 3203 µmol), ácido 5-fluoro-2-metoxipiridin-4-ilborónico **66.12A** (456 mg, 2669 µmol, asequible en comercios de Asymchem). La mezcla luego se desgasificó y se añadió DMF (3 mL). La reacción se agitó durante la noche a 87 °C y se elaboró con EtOAc y agua. La cromatografía en gel de sílice (0-50% de EtOAc/Hexanos) dio como resultado 3-(5,5-dimetilciclopent-1-enil)-4-(5-fluoro-2-metoxipiridin-4-il)benzoato de metilo **66.12B** 295 mg (78%).



66.12B **66.12C**

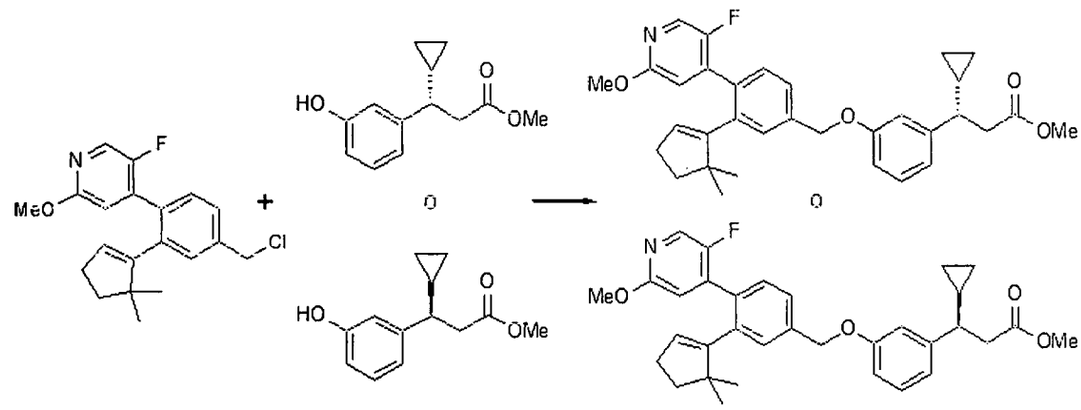
[0569] **(3-(5,5-Dimetilciclopent-1-enil)-4-(5-fluoro-2-metoxipiridin-4-il)fenil)metanol (66.12C).** A 3-(5,5-dimetilciclopent-1-enil)-4-(5-fluoro-2-metoxipiridin-4-il)benzoato de metilo **66.12B** (295 mg, 830 µmol) se añadió THF. La mezcla se enfrió hasta 0 °C y LAH (1660 µL, 1660 µmol) se añadió gota a gota. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y se neutralizó con agua y una pequeña

cantidad de solución de sal de Rochelle. La purificación con cromatografía en gel de sílice dio como resultado (3-(5,5-dimetilciclopent-1-enil)-4-(5-fluoro-2-metoxipiridin-4-il)fenil)metanol **66.12C** (201 mg) en forma de un aceite (74%).



66.12C **66.12D**

[0570] 4-(4-(Clorometil)-2-(5,5-dimetilciclopent-1-enil)fenil)-5-fluoro-2-metoxipiridina (66.12D). A (3-(5,5-dimetilciclopent-1-enil)-4-(5-fluoro-2-metoxipiridin-4-il)fenil)metanol **66.12C** (34,5 mg, 105 µmol) se añadió DCM (1,1 mL) y DMF (8,2 µL, 105 µmol) seguido de cloruro de tionilo (15 µL, 211 µmol) en un baño de hielo. La reacción luego se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se concentró y se purificó directamente en gel de sílice para obtener 4-(4-(clorometil)-2-(5,5-dimetilciclopent-1-enil)fenil)-5-fluoro-2-metoxipiridina **66.12D** (36 mg) en forma de un aceite (99%).

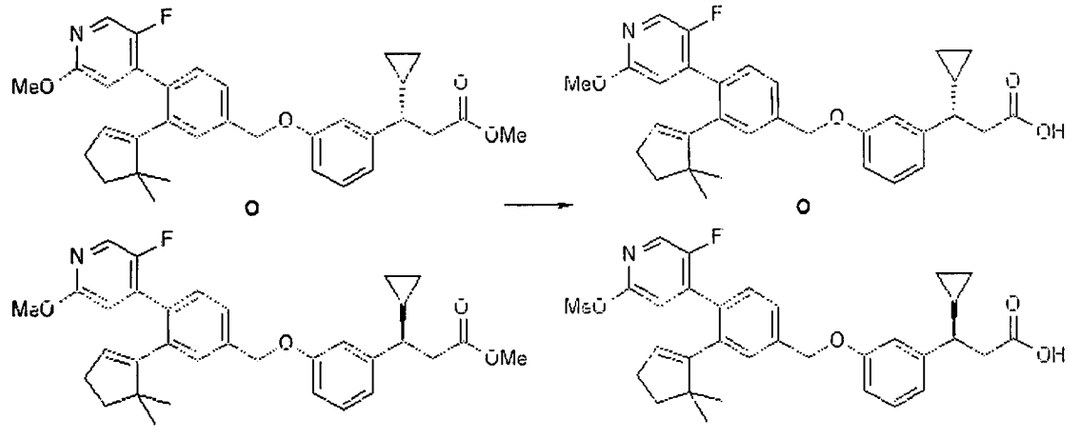


66.12D **66.6X** **66.12E**

[0571] 3-(3-(3-(5,5-dimetilciclopent-1-enil)-4-(5-fluoro-2-metoxipiridin-4-il)benciloxi)fenil)-3-ciclopropilpropanoato de (3S)-metilo o 3-(3-(3-(5,5-dimetilciclopent-1-enil)-4-(5-

297

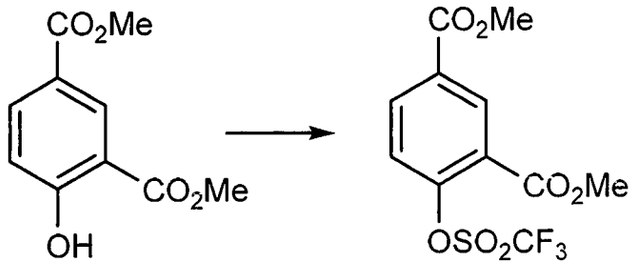
fluoro-2-metoxipiridin-4-il)benciloxi)fenil)-3-ciclopropilpropanoato de (3R)-metilo (66.12E). A un recipiente con 4-(4-(clorometil)-2-(5,5-dimetilciclopent-1-enil)fenil)-5-fluoro-2-metoxipiridina **66.12D** (36 mg, 104 µmol) y carbonato de cesio (41 mg, 125 µmol) se añadió una solución de DMF de **66.6X** (23 mg, 104 µmol). La reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se añadió agua seguido de extracción con EtOAc. El producto se purificó por cromatografía en gel de sílice para obtener **66.12E** 53 mg de un aceite (96%).



66.12E **66.12**

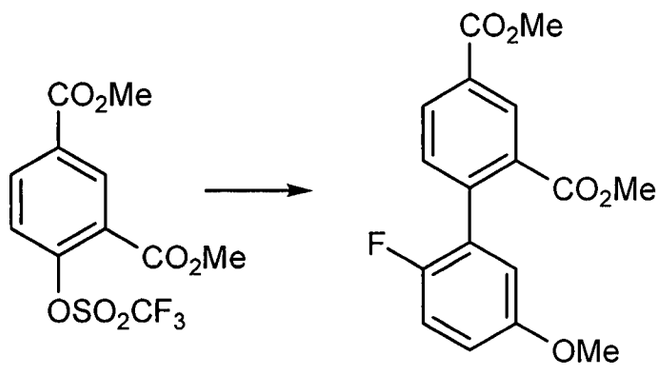
[0572] **Ácido (3S)-3-(3-(3-(5,5-Dimetilciclopent-1-enil)-4-(5-fluoro-2-metoxipiridin-4-il)benciloxi)fenil)-3-ciclopropilpropanoico o ácido (3R)-3-(3-(3-(5,5-dimetilciclopent-1-enil)-4-(5-fluoro-2-metoxipiridin-4-il)benciloxi)fenil)-3-ciclopropilpropanoico (66.12)**. A un recipiente con **66.12E** se añadió 1 mL de THF, 0,5 mL de MeOH y 0,5 mL de LiOH 1 N. La mezcla se agitó durante la noche. Se añadió HCl 1 N para ajustar el pH a aproximadamente 4. La reacción luego se extrajo con EtOAc. El producto se purificó por cromatografía en gel de sílice para obtener **66.12** (46 mg) en forma de un sólido blanco (89%). MS ESI (neg.) m/e: 514,2 $(M-H)^+$.

[0573] **Ejemplo 66.13**



66.13A **66.13B**

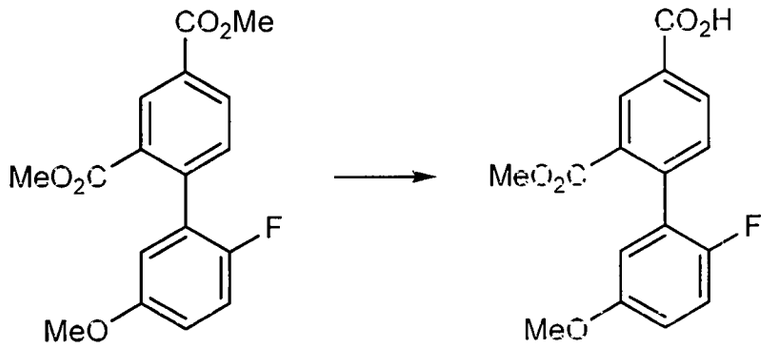
[0574] **4-(trifluorometilsulfoniloxi)isoftalato de dimetilo (66.13B).** A una solución agitada de 4-hidroxiisoftalato de dimetilo **66.13A** (asequible en comercios de Chem Service) (37,7 g, 179 mmol) en DCM (256 mL, 179 mmol) a 23 °C se añadió TEA (30 mL, 215 mmol) y una cantidad catalítica de DMAP. N-feniltriflimida (70 g, 197 mmol) luego se añadió y se continuó agitando a temperatura ambiente durante 21 horas. El solvente se eliminó y el residuo se purificó en gel de sílice (0-10% de EtOAc en hexanos) para obtener **66.13B** 4-(trifluorometilsulfoniloxi)isoftalato de dimetilo en forma de un aceite incoloro (59,00 g, 96% de rendimiento). MS ESI (pos.) m/e: 360.0 $(M+H_2O)^+$, 343.0 $(M+H)^+$.



66.13B **66.13C**

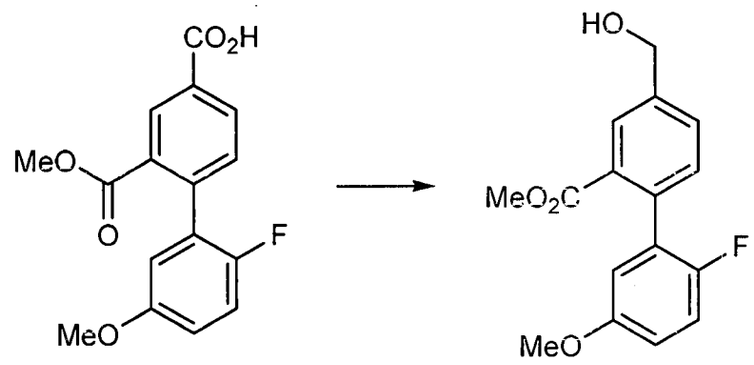
[0575] **2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-2,4-dicarboxilato de dimetilo (66.13C).** A una solución agitada de 4-(trifluorometilsulfoniloxi)isoftalato de dimetilo **66.13B** (39,00 g, 114 mmol) en DMF (228 mL, 114 mmol) a 23 °C se añadió ácido 2-fluoro-5-metoxifenilborónico (29 g, 171 mmol) (asequible en comercios de Aldrich), carbonato de potasio (47

g, 342 mmol), seguido de tetrakis(trifenilfosfina)paladio (9,2 g, 8,0 mmol). La mezcla se calentó hasta 90 °C y se continuó agitando durante 18 horas. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente. Se añadió agua a la reacción y la mezcla resultante se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró. El producto crudo se purificó por cromatografía flash en gel de sílice (0-20% de EtOAc / hexano) para obtener 2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-2,4-dicarboxilato de dimetilo **66.13C** en forma de un aceite claro (32,00 g, 88% de rendimiento). MS ESI (pos.) m/e: 319,1 $(M+H)^+$.



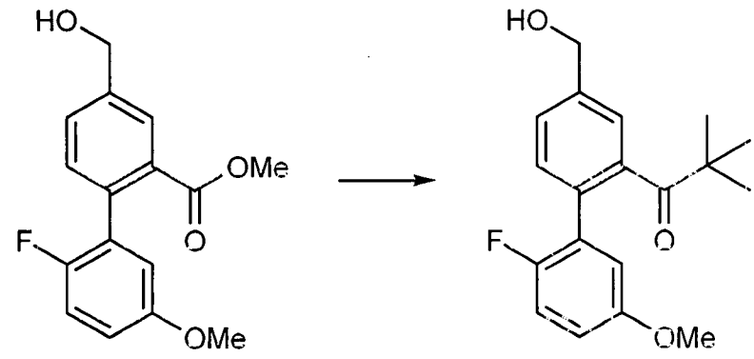
66.13C **66.13D**

[0576] Ácido 2'-Fluoro-5'-(metiloxi)-2-((metiloxi)carbonil)-1,1'-bifenil-4-carboxílico (66.13D). A una solución agitada de **66.13C** (36,50 g, 115 mmol) en THF (70.0 mL, 854 mmol) y MeOH (70.0 mL, 1730 mmol) a 0 °C se añadió hidróxido de potasio (63 mL, 126 mmol) lentamente para mantener la temperatura a menos de 6 °C. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se continuó agitando durante 15 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío. Se añadió HCl 1 N a la fase acuosa y la mezcla resultante se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró al vacío para dar ácido 2'-fluoro-5'-(metiloxi)-2-((metiloxi)carbonil)-1,1'-bifenil-4-carboxílico **66.13D** en forma de un sólido blanco (35,00 g, 100% de rendimiento). MS ESI (pos.) m/e: 322,1 $(M+H_2O)^+$, 305,0 $(M+H)^+$.



66.13D **66.13E**

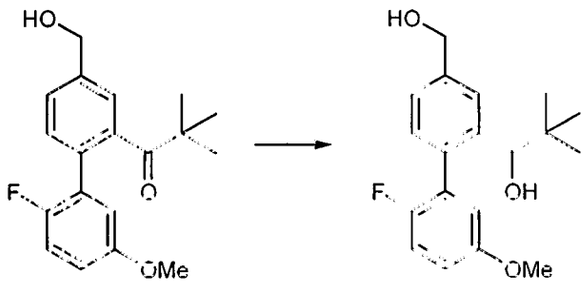
[0577] **2'-fluoro-4-(hidroximetil)-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-2-carboxilato de metilo (66.13E).** A una solución agitada de ácido 2'-fluoro-5'-(metiloxi)-2-((metiloxi)carbonil)-1,1'-bifenil-4-carboxílico **66.13D** (35,60 g, 117 mmol) en THF (1170 mL, 117 mmol) a 0 °C se añadió borano-THF (234 mL, 234 mmol). La reacción se calentó hasta 23 °C y se continuó agitando durante 6 horas. La mezcla luego se concentró al vacío. HCl 1 N se añadió a la reacción y la mezcla se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó en gel de sílice (0-40% de EtOAc en hexano) para dar 2'-fluoro-4-(hidroximetil)-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-2-carboxilato de metilo **66.13E** en forma de un aceite claro (30,00 g, 88% de rendimiento). MS ESI (pos.) m/e: 308,0 $(M+H_2O)^+$, 291,1 $(M+H)^+$.



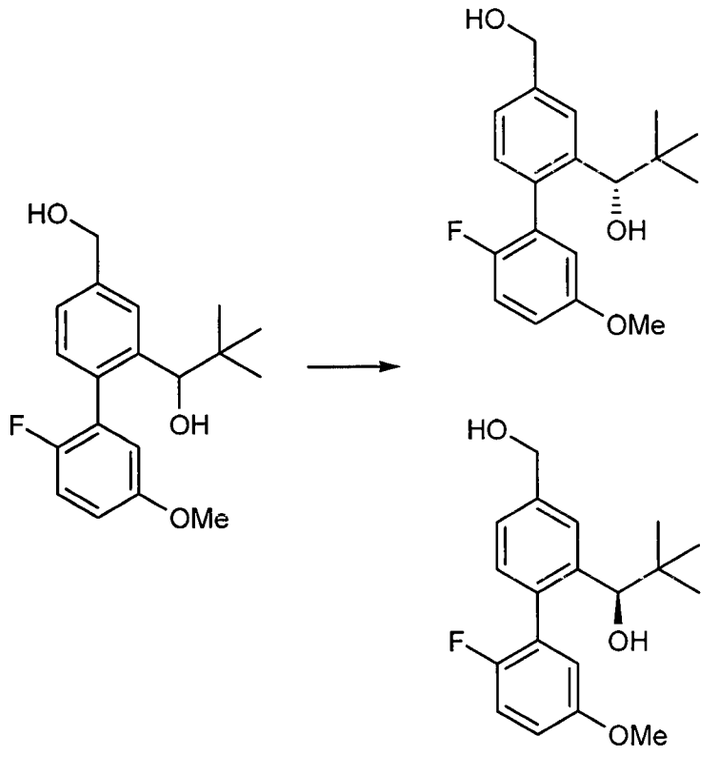
66.13E **66.13F**

[0578] **1-(2'-Fluoro-4-(hidroximetil)-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-2-il)-2,2-dimetil-1-propanona (66.13F).** A una solución

agitada de 2'-fluoro-4-(hidroximetil)-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-2-carboxilato de metilo **66.13E** (2,00 g, 7 mmol) en THF (138 mL, 7 mmol) a -78 °C se añadió t-butil-litio (1,7 M en pentano, 9 mL, 14 mmol). Se continuó agitando durante 3 horas. Una solución saturada de cloruro de amonio se añadió para neutralizar la reacción y la mezcla resultante se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron al vacío para dar el producto crudo. El producto crudo se purificó por cromatografía flash en gel de sílice (0-20% de EtOAc / hexano) para obtener 1-(2'-Fluoro-4-(hidroximetil)-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-2-il)-2,2-dimetil-1-propanona **66.13F** en forma de un aceite claro (2,00 g, 92% de rendimiento). MS ESI (pos.) m/e: 334,1 $(M+H_2O)^+$, 317,2 $(M+H)^+$.



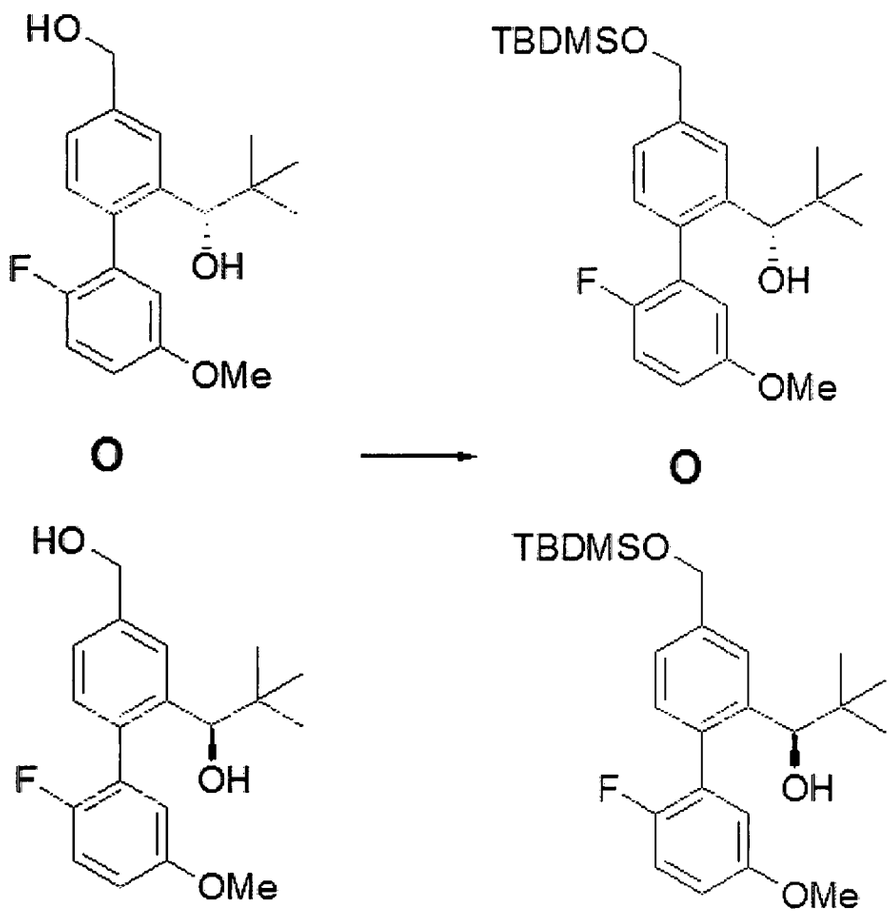
66.13F **66.13G**



66.13G **66.13H y 66.13I**

[0579] **1-(2'-Fluoro-4-(hidroximetil)-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-2-il)-2,2-dimetil-1-propanol (66.13G) y (1R)-1-(2'-fluoro-4-(hidroximetil)-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-2-il)-2,2-dimetil-1-propanol y (1S)-1-(2'-fluoro-4-(hidroximetil)-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-2-il)-2,2-dimetil-1-propanol (66.13H y 66.13I).** A una solución agitada de 1-(2'-fluoro-4-(hidroximetil)-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-2-il)-2,2-dimetil-1-propanona **66.13F** (2,00 g, 6,3 mmol) en THF (63 mL, 6,3 mmol) a 0 °C se añadió LAH (1,0 M en THF, 13 mL, 13 mmol). Se continuó agitando durante 2 horas. Se añadió NaOH 1 N (ac) a la mezcla y la mezcla resultante se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron al vacío para dar el producto crudo. El producto crudo se purificó por cromatografía flash en gel de sílice (0-30% de EtOAc / hexano) para obtener 1-(2'-fluoro-4-(hidroximetil)-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-2-il)-2,2-dimetil-1-propanol **66.13G** (1,50 g, 75% de rendimiento) en forma de un sólido blanco. MS ESI (pos.) m/e: 336,2 $(M+H_2O)^+$. La separación

quiral de **66.13G** se realizó en Chiracel-OD (4% de IPA en hexano) para dar **66.13H** y **66.13I**. Ambos enantiómeros se usaron para sintetizar los compuestos de ejemplo y ambos enantiómeros dieron compuestos de ejemplo activos. Sin embargo, el enantiómero correspondiente al pico 2 dio los compuestos de ejemplo más activos. La columna analítica (Chiracel-OD (4% de IPA en hexano, 45 min de corrida) pico 1-18,5 min, pico 2-24,5 min).

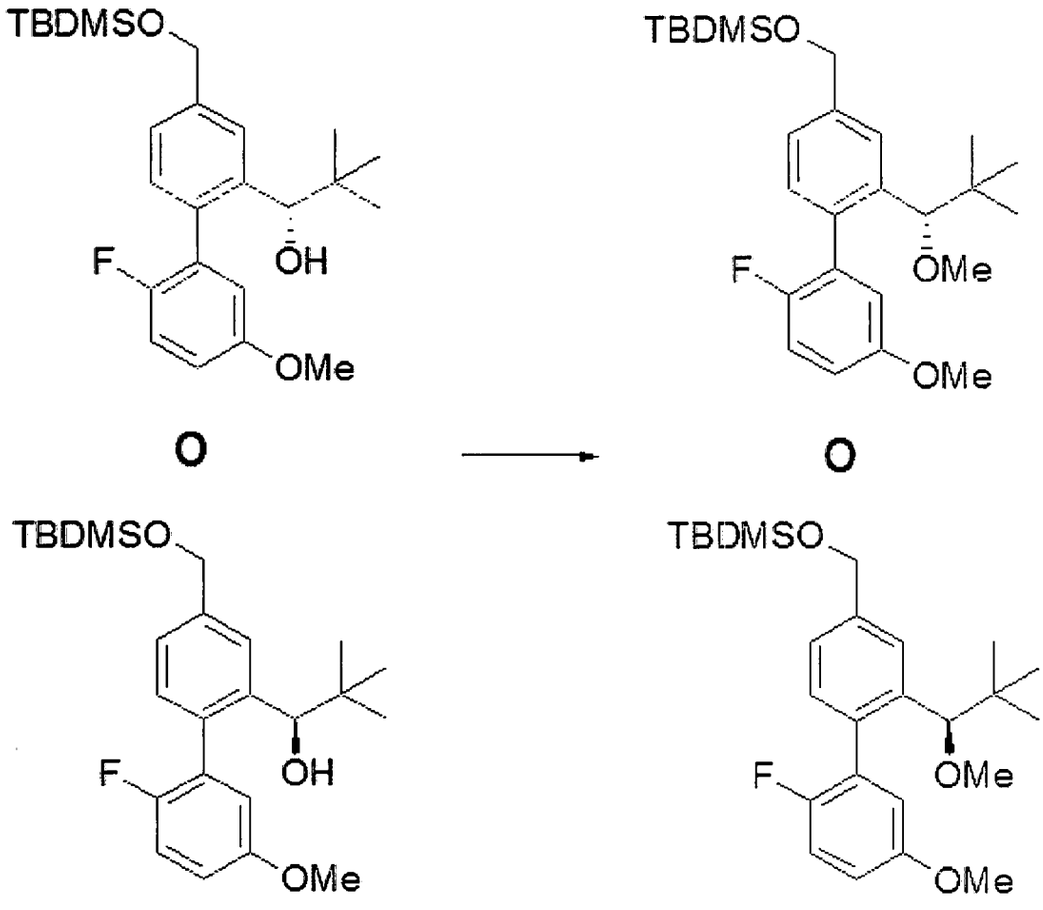


66.13H o 66.13I **66.13J o 66.13K**

[0580] **(1S)-1-(4-((((1,1-Dimetiletil)(dimetil)silil)oxi)metil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-2-il)-2,2-dimetil-1-propanol o (1R)-1-(4-((((1,1-dimetiletil)(dimetil)silil)oxi)metil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-2-il)-2,2-dimetil-1-propanol (66.13J o 66.13K).** A una solución agitada de (1R)-1-(2'-fluoro-4-(hidroximetil)-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-2-il)-2,2-dimetil-1-propanol o (1S)-1-

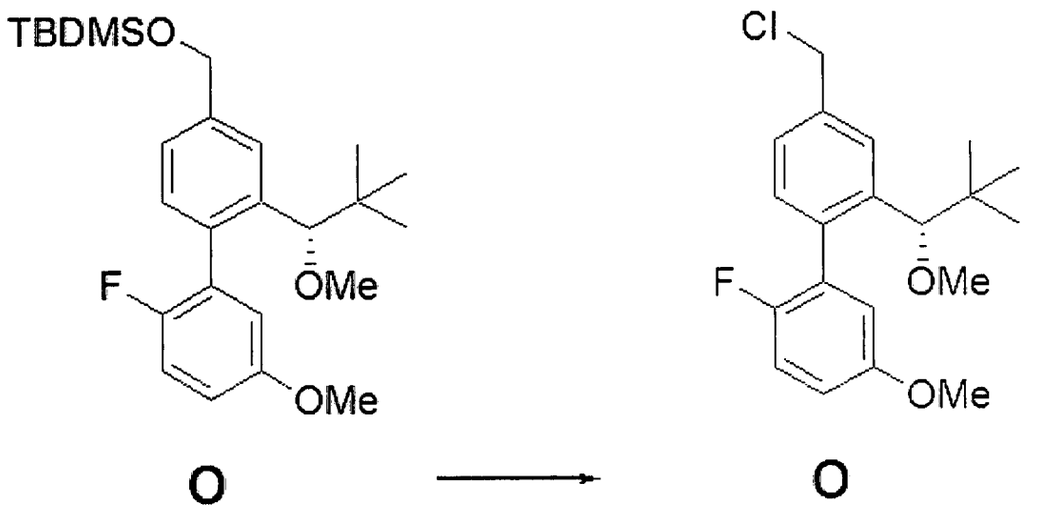
304

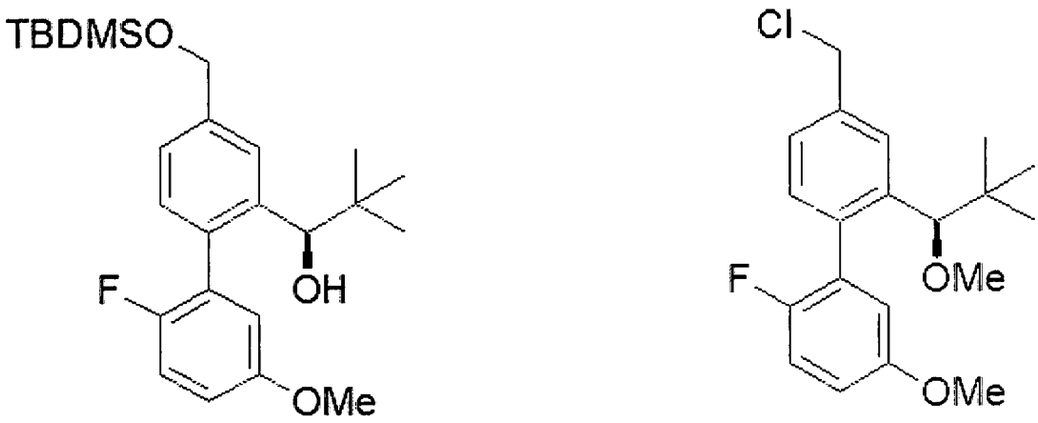
(2'-fluoro-4-(hidroximetil)-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-2-il)-2,2-dimetil-1-propanol (**66.13H o 66.13I**) (0,300 g, 0,9 mmol) en DCM (10,00 mL, 155 mmol) a 23 °C se añadió cloruro de ter-butildimetilsililo (0,2 mL, 1 mmol), seguido de TEA (0,2 mL, 1 mmol) y DMAP (0,01 g, 0,09 mmol). Se continuó agitando durante 16 horas. La mezcla luego se concentró al vacío para dar el producto crudo. El producto crudo se purificó por cromatografía flash en gel de sílice (0-10% de EtOAc / hexano) para obtener (1S)-1-(4-((((1,1-dimetiletil)(dimetil)silil)oxi)metil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-2-il)-2,2-dimetil-1-propanol o (1R)-1-(4-((((1,1-dimetiletil)(dimetil)silil)oxi)metil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-2-il)-2,2-dimetil-1-propanol **66.13J** o **66.13K** (0,375 g, 92% de rendimiento). MS ESI (pos.) m/e: 450,2 $(M+H_2O)^+$.



66.13J o 66.13K **66.13L o 66.13M**

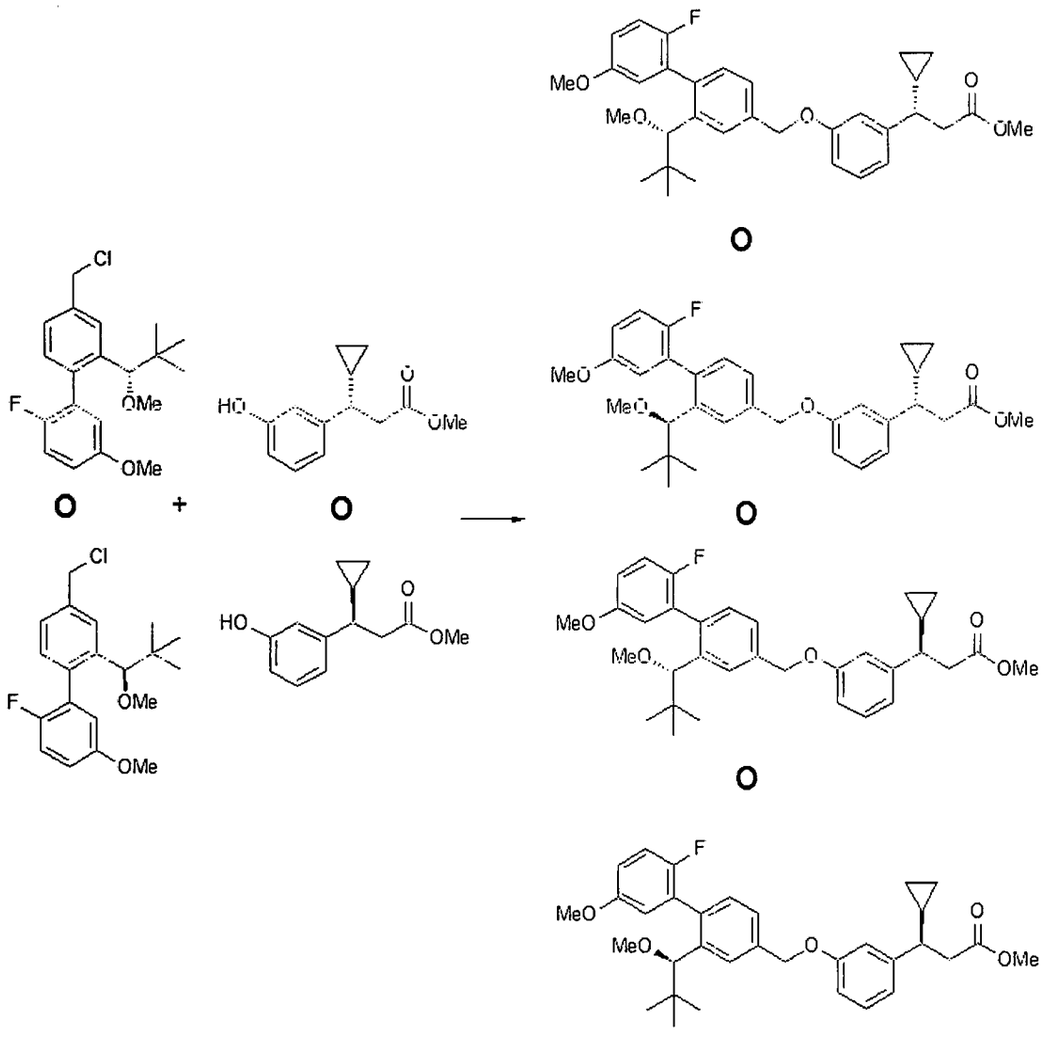
[0581] **(1,1-Dimetiletil)(((2-((1S)-2,2-dimetil-1-(metiloxi)propil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)dimetilsilano o (1,1-dimetiletil)(((2-((1R)-2,2-dimetil-1-(metiloxi)propil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)dimetilsilano (66.13L o 66.13M).** A una solución agitada de **66.13J** o **66.13K** (0,110 g, 0,25 mmol) en DMF (2,00 mL, 26 mmol) a 23 °C se añadió yodometano (0,069 g, 0,50 mmol), seguido de hidruro de sodio (0,012 g, 0,50 mmol). Se continuó agitando a 50 °C durante 21 horas. Se añadió agua a la mezcla y la mezcla resultante se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron al vacío para dar el producto crudo. El producto crudo se purificó por cromatografía flash en gel de sílice (0-5% de EtOAc / hexano) para obtener **66.13L** o **66.13M** (0,051 g, 45% de rendimiento).





66.13L o 66.13M **66.13N o 66.13O**

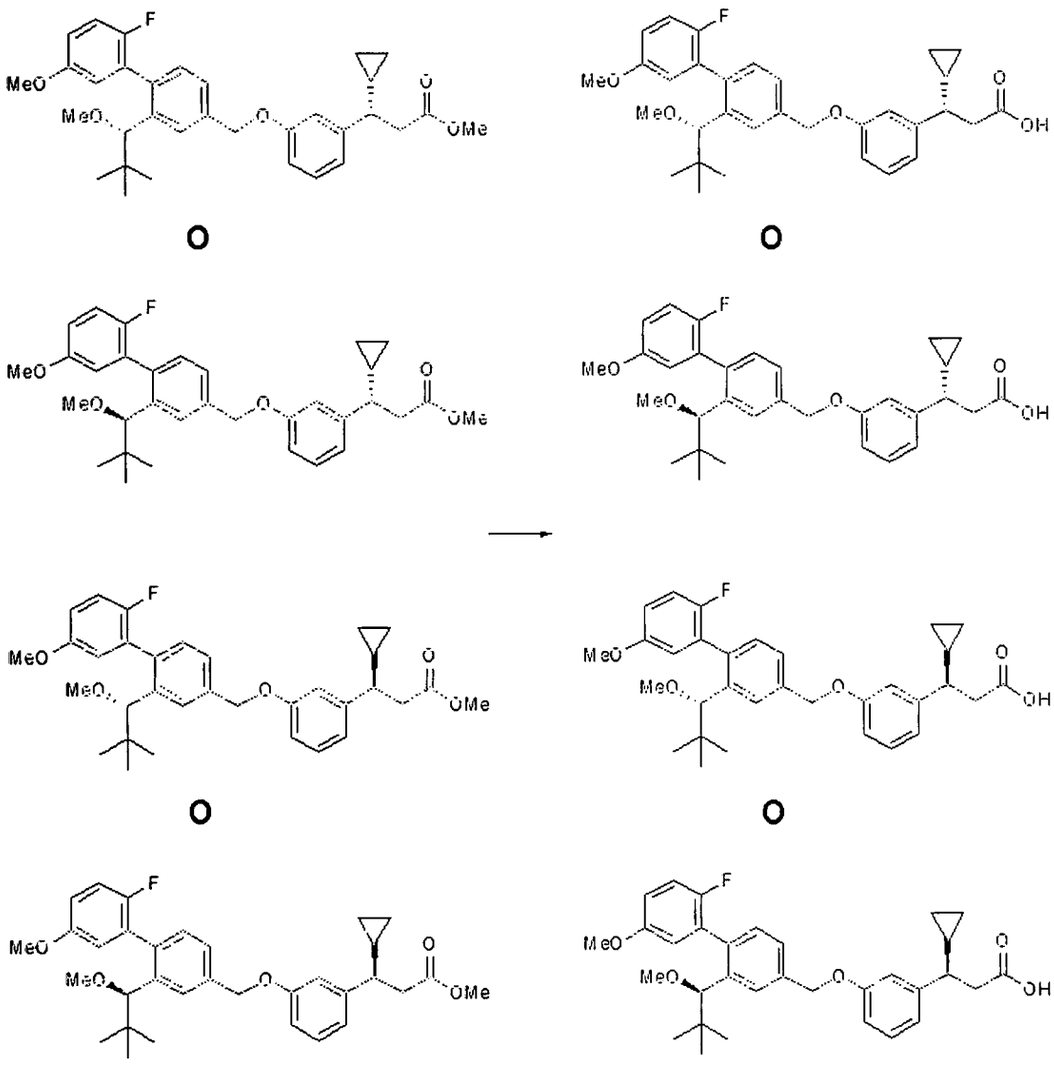
[0582] **4-(Clorometil)-2-((1S)-2,2-dimetil-1-(metiloxi)propil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenilo o 4-(clorometil)-2-((1R)-2,2-dimetil-1-(metiloxi)propil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenilo (66.13N o 66.13O).** A una solución agitada de **66.13L** o **66.13M** (0,082 g, 0,18 mmol) en DCM (2,00 mL, 31 mmol) a 23 °C se añadió DMF (0,0014 mL, 0,018 mmol) seguido de cloruro de tionilo (0,027 mL, 0,37 mmol). Se continuó agitando durante una hora. La mezcla de reacción luego se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía flash en gel de sílice (0-5% de EtOAc / hexano) para obtener **66.13N** o **66.13O** (0,063 g, 98% de rendimiento).



66.13N o 66.13O **66.6X** **66.13P**

[0583] **Síntesis de (3S)-3-ciclopropil-3-(3-(((2-((1S)-2,2-dimetil-1-(metiloxi)propil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)propanoato de metilo o (3S)-3-ciclopropil-3-(3-(((2-((1R)-2,2-dimetil-1-(metiloxi)propil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)propanoato de metilo o (3R)-3-ciclopropil-3-(3-(((2-((1S)-2,2-dimetil-1-(metiloxi)propil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)propanoato de metilo o (3R)-3-ciclopropil-3-(3-(((2-((1R)-2,2-dimetil-1-(metiloxi)propil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)propanoato de metilo (66.13P).** A una solución agitada de **66.6X** (0,020 g, 0,091 mmol) en DMF (2,00 mL, 0,091 mmol) a 23 °C se añadió **66.13N o 66.13O** (0,032 g,

0,091 mmol) seguido de carbonato de cesio (0,059 g, 0,18 mmol). Se continuó agitando durante 16 horas. Se añadió agua a la reacción y la mezcla resultante se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó en gel de sílice (0%-20% de EtOAc / hexano) para dar **66.13P** (0,048 g, 100% de rendimiento). MS ESI (pos.) m/e: 557,3 $(M+Na)^+$.

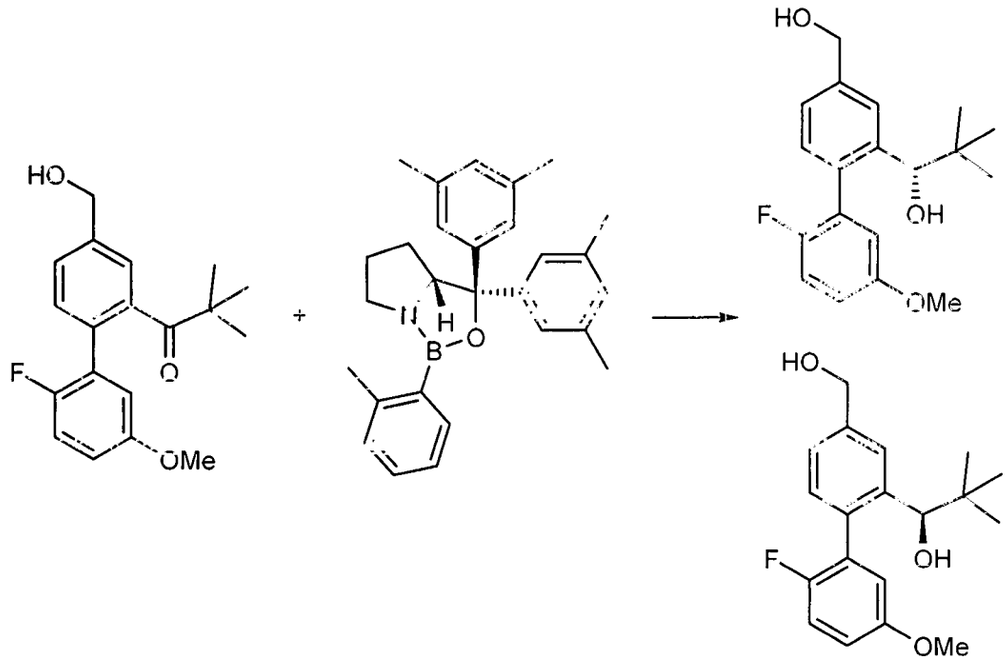


66.13P **66.13**

[0584] Ácido (3S)-3-Ciclopropil-3-(3-(((2-((1S)-2,2-dimetil-1-(metiloxi)propil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)propanoico o ácido (3S)-3-ciclopropil-3-(3-(((2-((1R)-2,2-dimetil-1-(metiloxi)propil)-

2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)propanoico o ácido (3R)-3-ciclopropil-3-(3-(((2-((1S)-2,2-dimetil-1-(metiloxi)propil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)propanoico o ácido (3R)-3-ciclopropil-3-(3-(((2-((1R)-2,2-dimetil-1-(metiloxi)propil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)propanoico (66.13). A una solución agitada de **66.13P** (0,049 g, 0,092 mmol) en THF (2,00 mL, 24 mmol) y EtOH (2,00 mL, 0,092 mmol) a 23 °C se añadió LiOH (0,092 mL, 0,092 mmol). Se continuó agitando a 23 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción luego se concentró al vacío. Se añadió HCl 1 N a la mezcla y la mezcla resultante se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó en gel de sílice (0%-20% de EtOAc / hexano) para dar **66.13** (0,0343 g, 72% de rendimiento). MS ESI (neg.) m/e: 519,2 $(M-H)^+$.

[0585] Síntesis asimétrica de 66.13H o 66.13I

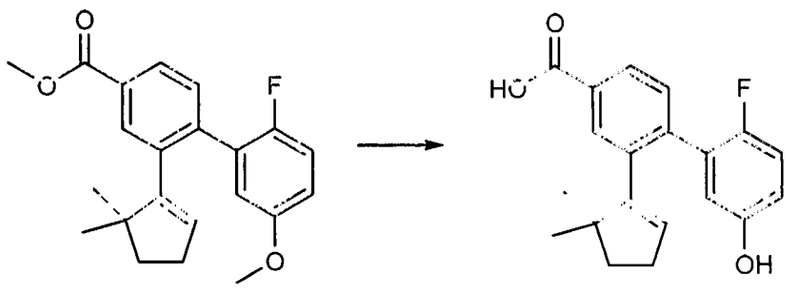


66.13F **66.13H y 66.13I**

[0586] (1R)-1-(2'-Fluoro-4-(hidroximetil)-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-2-il)-2,2-dimetil-1-propanol y (1S)-1-(2'-fluoro-

4-(hidroximetil)-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-2-il)-2,2-dimetil-1-propanol (66.13H y 66.13I). A una solución agitada de **66.13F** (0,050 g, 0,2 mmol) en THF (2 ml, 0,2 mmol) a 0 °C se añadió (R)-3,3-bis(3,5-dimetilfenil)-1-o-tolil-hexahidropirrolo[1,2-c][1,3,2]oxazaborol en tolueno (0,02 ml, 0,02 mmol, 1,0 M, asequible en comercios de Aldrich), seguido de la adición gota a gota de borano en THF (0,2 ml, 0,2 mmol). La reacción luego se agitó a 23 °C durante 4 horas. La reacción luego se neutralizó con HCl 1 N (ac). La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó en gel de sílice (0%-20% de EtOAc / hexano) para obtener **66.13H o 66.13I** (0,045 g, 89% de rendimiento). La HPLC quiral determinó que el producto mayor era el enantiómero más potente deseado con un exceso enantiomérico de. 85%.

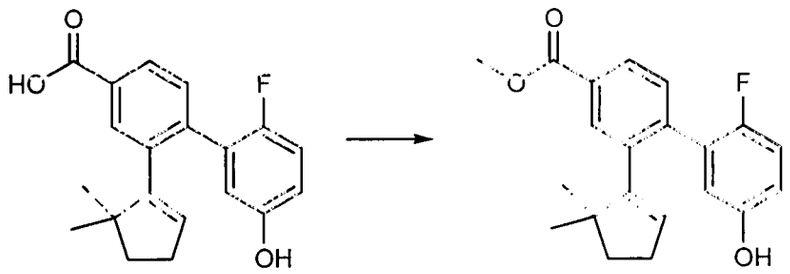
[0587] **Ejemplo 66.14**



66.6J **66.14A**

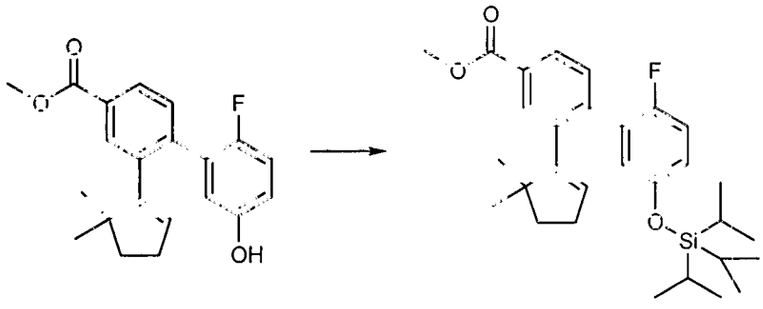
[0588] **2-(5,5-Dimetil-1-ciclopenten-1-il)-2'-fluoro-5'-hidroxi-1,1'-bifenil-4-carboxílico (66.14A).** A una solución agitada de **66.6J** (300,0 mg, 846 µmol) en DCM (10 mL) a 0 °C se añadió tribromuro de boro (3809 µL, 3809 µmol). La reacción se agitó durante dos horas y luego se añadió buffer a pH 7 a la mezcla a 0 °C y la mezcla se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se concentraron al vacío y el residuo se purificó en gel de sílice (0%-20% de EtOAc / hexano) para dar **66.14A.**

311



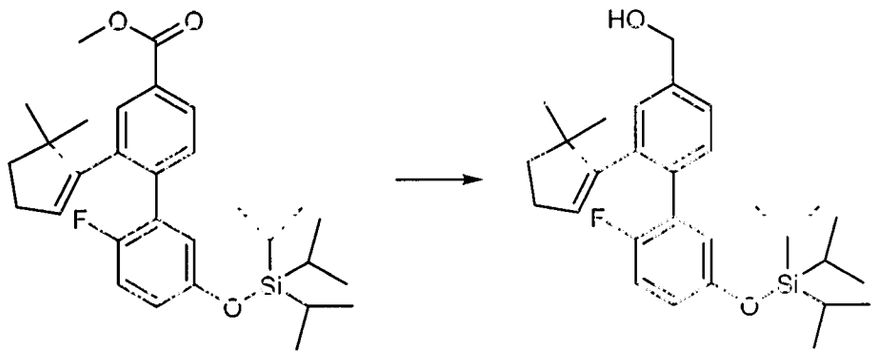
66.14A **66.14B**

[0589] **2-(5,5-dimetil-1-ciclopenten-1-il)-2'-fluoro-5'-hidroxi-1,1'-bifenil-4-carboxilato de metilo (66.14B).** A un recipiente que contenía **66.14A** (75 mg, 230 µmol) en MeOH (2 mL) se añadió ácido sulfúrico (0,61 µL, 11 µmol) y la mezcla se agitó a reflujo durante la noche. La reacción se concentró y luego se purificó por cromatografía en gel de sílice (0 a 30% de EtOAc / hexanos) para dar **66.14B** (77.0 mg, 98% de rendimiento).



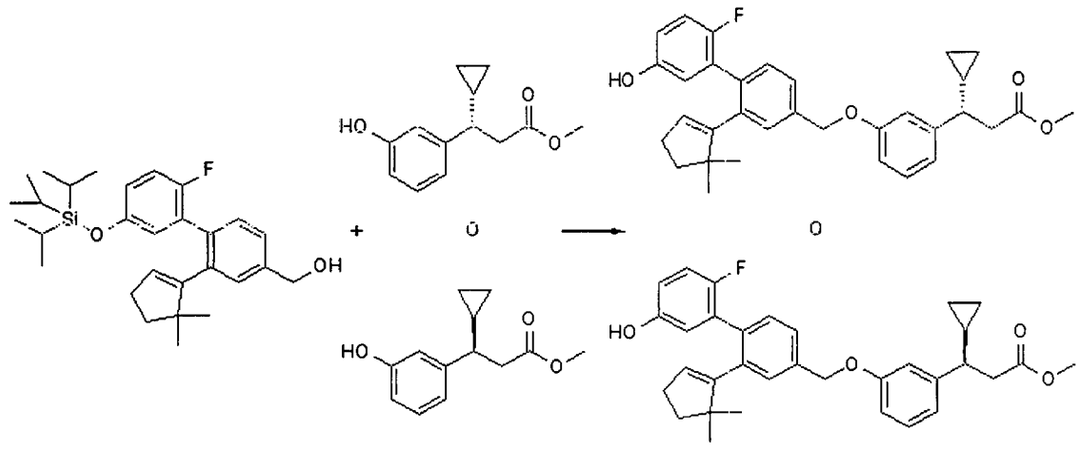
66.14B **66.14C**

[0590] **2-(5,5-dimetil-1-ciclopenten-1-il)-2'-fluoro-5'-((tris(1-metiletil)silil)oxi)-1,1'-bifenil-4-carboxilato de metilo (66.14C).** A **66.14B** (77.0 mg, 226 µmol) en DMF (10 mL) se añadió imidazol (30,8 mg, 452 µmol) y luego cloruro de triisopropilsililo (58,1 µL, 271 µmol). La mezcla resultante luego se agitó durante 4 horas. La reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con HCl 1 N, agua y salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, se concentró y se purificó por cromatografía en gel de sílice (0 a 10% de EtOAc / hexanos) para dar **66.14C** (90.0 mg, 80.1% de rendimiento).



66.14C **66.14D**

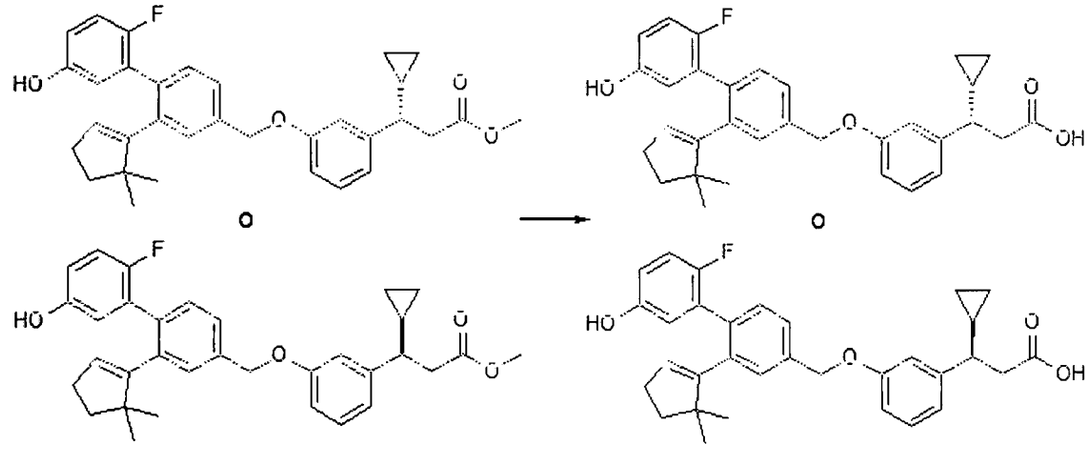
[0591] **(2-(5,5-Dimetil-1-ciclopenten-1-il)-2'-fluoro-5'-((tris(1,1-dimetiletil)silil)oxi)-1,1'-bifenil-4-il)metanol (66.14D).** A **66.14C** (90.0 mg, 167 µmol) en THF (1 mL) a 0 °C se añadió LAH (solución 1,0 M en THF)(251 µL, 251 µmol). La reacción se agitó durante una hora y luego se diluyó cuidadosamente con agua, se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para dar **66.14D** (64,0 mg, 75.0% de rendimiento).



66.14D **8.4** **66.14E**

[0592] **(3S)-3-ciclopropil-3-(3-(((2-(5,5-dimetil-1-ciclopenten-1-il)-2'-fluoro-5'-hidroxi-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)propanoato de metilo o (3R)-3-ciclopropil-3-(3-(((2-(5,5-dimetil-1-ciclopenten-1-il)-2'-fluoro-5'-hidroxi-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)propanoato de metilo (66.14E).** A un recipiente que contenía **8.4** (30,1 mg, 137 µmol), **66.14D** (64,0 mg, 137 µmol) y trifenilfosfina (soportada con polímero) (68.3 mg, 205 µmol) en DCM (1 mL) se añadió

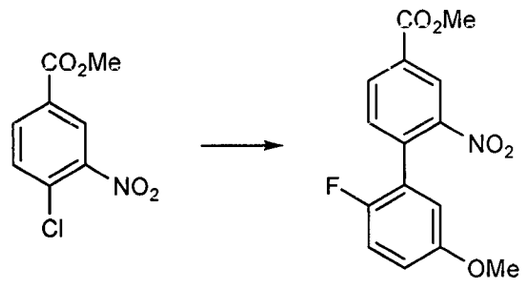
azodicarboxilato de dietilo (32,3 µL, 205 µmol) a 0 °C. La reacción luego se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. La reacción se concentró y luego se purificó por cromatografía en gel de sílice (0 a 20% de EtOAc / hexanos) para dar **66.14E** (66.3 mg, 94.4% de rendimiento).



66.14E **66.14**

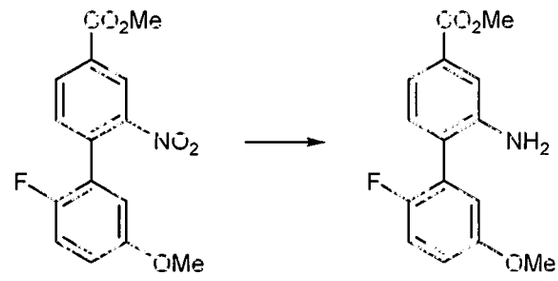
[0593] **Ácido (3S)-3-Ciclopropil-3-(3-(((2-(5,5-dimetil-1-ciclopenten-1-il)-2'-fluoro-5'-hidroxi-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)propanoico o ácido (3R)-3-ciclopropil-3-(3-(((2-(5,5-dimetil-1-ciclopenten-1-il)-2'-fluoro-5'-hidroxi-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)propanoico (66.14).** A una solución de **66.14E** (5,1 mg, 9,9 µmol) en THF/MeOH (2/1) (1,5 mL) se añadió LiOH (0,500 mL, 500 µmol). La mezcla resultante se agitó durante la noche a 23 °C, se neutralizó con HCl 1 N en exceso y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (0 a 40% de EtOAc / hexanos) para obtener a **66.14** (4,5 mg, 91% de rendimiento). MS ESI (neg.) m/e: 499.1 (M-H).

[0594] **Ejemplo 66.15**



66.15A **66.15B**

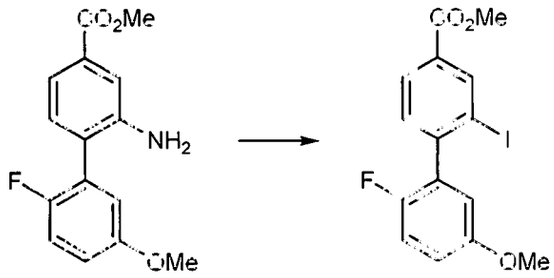
[0595] **2'-fluoro-5'-(metiloxi)-2-nitro-1,1'-bifenil-4-carboxilato de metilo (66.15B).** A una solución agitada de 4-cloro-3-nitrobenzoato de metilo (10,00 g, 46 mmol) (asequible en comercios de Aldrich) en DMF (15,00 mL, 194 mmol) a 23 °C se añadió ácido 2-fluoro-5-metoxifenilborónico (12 g, 70 mmol) (asequible en comercios de Aldrich) y carbonato de potasio (19 g, 139 mmol). Tetrakis(trifenilfosfina)paladio (2,1 g, 1,9 mmol) luego se añadió a la mezcla y la mezcla se calentó a 90 °C durante 18 horas. La mezcla luego se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con salmuera y se extrajo tres veces con EtOAc. Después de secar sobre sulfato de magnesio anhidro y filtrar, el solvente orgánico se eliminó a presión reducida y el producto se purificó en gel de sílice (0-40% de EtOAc en hexanos) para obtener **66.15B** en forma de un aceite incoloro (14,00 g, 99% de rendimiento).



66.15B **66.15C**

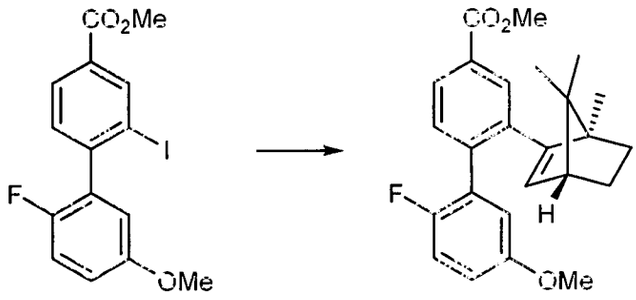
[0596] **2-amino-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-carboxilato de metilo (66.15C).** A una solución agitada de **66.15B** (1,00 g, 3,3 mmol) en ácido acético (2,00 mL, 35 mmol) a 23 °C se añadió DME (15,00 mL, 144 mmol), EtOH (10,00 mL), seguido de cloruro de estaño (II) (4,7 g, 25 mmol). La mezcla

se calentó a 60 °C durante 17 horas. Después de ello, la reacción se enfrió hasta temperatura ambiente. La reacción se diluyó con agua y se extrajo tres veces con EtOAc. Después de secar sobre sulfato de magnesio anhidro y filtrar, el solvente orgánico se eliminó a presión reducida para dar el producto **66.15C** (0,90 g, 100% de rendimiento).



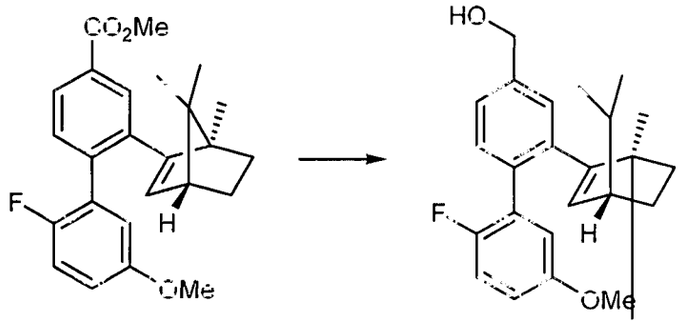
66.15C **66.15D**

[0597] 2'-fluoro-2-yodo-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-carboxilato de metilo (66.15D). A una solución agitada de **66.15C** (1,00 g, 3,6 mmol) en DME (10,00 mL, 96 mmol) a 23 °C se añadió ácido sulfúrico (0,19 mL, 3,6 mmol) en agua (8 mL), seguido de la adición gota a gota de una solución de nitrito de sodio (0,38 g, 5,4 mmol) en agua (2 mL) a 0 °C durante 30 minutos. La reacción luego se agitó durante 20 minutos. A la mezcla se añadió una solución de yoduro de sodio (3,0 g, 20 mmol) en agua (7 mL) a 0 °C. La mezcla resultante luego se agitó durante 1 hora. La reacción se neutralizó con tiosulfato de sodio y se extrajo tres veces con éter dietílico. Después de secar sobre sulfato de magnesio anhidro y filtrar, el solvente orgánico se eliminó a presión reducida y el producto se purificó en gel de sílice (0-40% de EtOAc en hexanos) para obtener un sólido incoloro **66.15D** (0,820 g, 58% de rendimiento).



66.15D **66.15E**

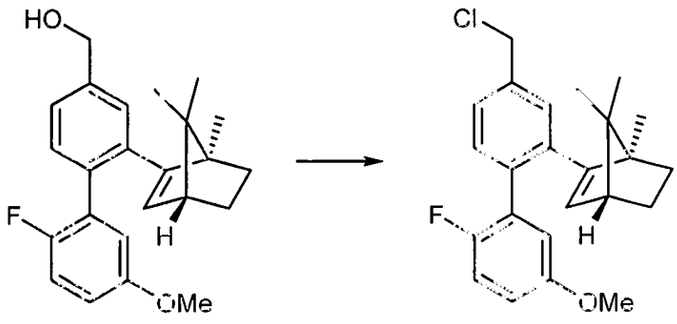
[0598] **2'-fluoro-5'-(metiloxi)-2-((1R,4R)-1,7,7-trimetilbiciclo[2,2,1]hept-2-en-2-il)-1,1'-bifenil-4-carboxilato de metilo (66.15E).** A una solución agitada de **66.15D** (0,200 g, 0,52 mmol) en DMF (4,00 mL, 52 mmol) a 23 °C se añadió ácido (1S,4R)-1,7,7-trimetilbiciclo[2,2,1]hept-2-en-2-ilborónico (0,19 g, 1,0 mmol, asequible en comercios de Combi-Blocks, Cat. N.° BB-2567), carbonato de potasio (0,21 g, 1,6 mmol) y luego tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0,060 g, 0,052 mmol). La mezcla se calentó a 90 °C durante 19 horas y luego se enfrió hasta temperatura ambiente. La reacción se diluyó con salmuera y se extrajo tres veces con EtOAc. Después de secar sobre sulfato de magnesio anhidro y filtrar, el solvente orgánico se eliminó a presión reducida y el producto se purificó en gel de sílice (0-10% de EtOAc en hexanos) para obtener **66.15E** en forma de un aceite incoloro (0,165 g, 81% de rendimiento).



66.15E **66.15F**

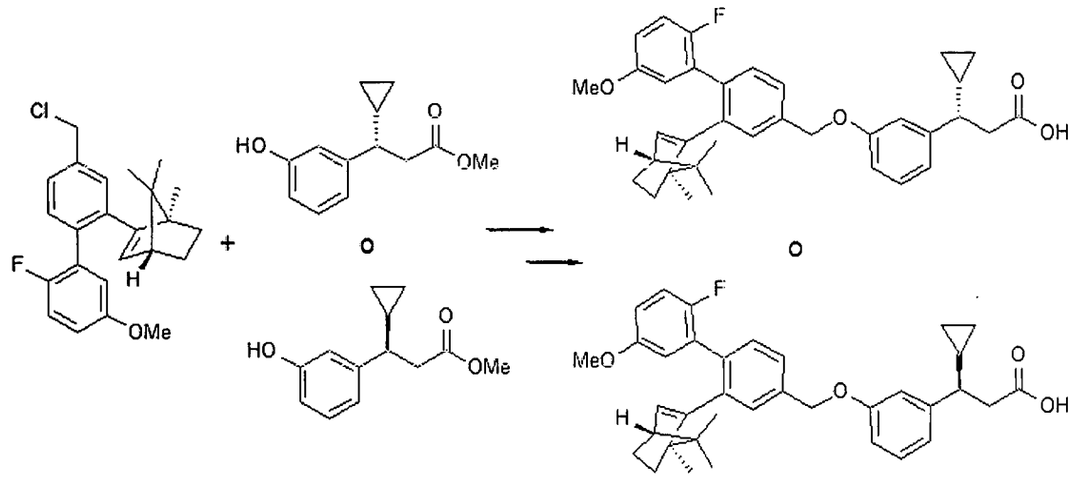
[0599] **(2'-Fluoro-5'-(metiloxi)-2-((1R,4R)-1,7,7-trimetilbiciclo[2,2,1]hept-2-en-2-il)-1,1'-bifenil-4-**

il)metanol (66.15F). A una solución agitada de **66.15E** (0,050 g, 0,1 mmol) en THF (4 mL) a 0 °C se añadió LAH en THF (0,3 mL, 0,3 mmol, 1,0 M). La mezcla resultante se agitó durante 2 horas. Se añadió NaOH 1 N (ac) a la mezcla para neutralizarla. La reacción luego se extrajo tres veces con EtOAc. Después de secar sobre sulfato de magnesio anhidro y filtrar, el solvente orgánico se eliminó a presión reducida y el producto se purificó en gel de sílice (0-20% de EtOAc en hexanos) para obtener **66.15F** en forma de un aceite incoloro (0,035 g, 75% de rendimiento).



66.15F **66.15G**

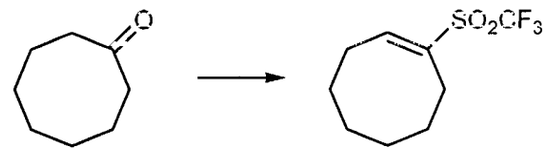
[0600] Éster 4'-(Clorometil)-6-fluoro-2'-((1R,4R)-1,7,7-trimetilbiciclo[2,2,1]hept-2-en-2-il)-1,1'-bifenil-3-ilmetílico (66.15G). A una solución agitada de **66.15F** (0,035 g, 0,10 mmol) en DCM (2,00 mL) y DMF (0,01 mL) a 0 °C se añadió cloruro de tionilo (0,01 g, 0,10 mmol). La reacción luego se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y luego se concentró al vacío. El producto resultante luego se purificó en gel de sílice (0-10% de EtOAc en hexanos) para obtener **66.15G** en forma de un aceite incoloro (0,035 g, 95% de rendimiento).



66.15G **66.6X** **66.15**

[0601] **Ácido (3S)-3-Ciclopropil-3-(3-(((2'-fluoro-5'-(metiloxi)-2-((1R,4R)-1,7,7-trimetilbiciclo[2,2,1]hept-2-en-2-il)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)propanoico o ácido (3R)-3-ciclopropil-3-(3-(((2'-fluoro-5'-(metiloxi)-2-((1R,4R)-1,7,7-trimetilbiciclo[2,2,1]hept-2-en-2-il)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)propanoico (66.15).** La alquilación y la hidrólisis se realizaron de manera análoga al Ejemplo **66.6** (descrito en la presente) para obtener **66.15** (0,0303 g, 61% de rendimiento en dos etapas). MS ESI (neg.) m/e: 515,2 $(M-H)^+$.

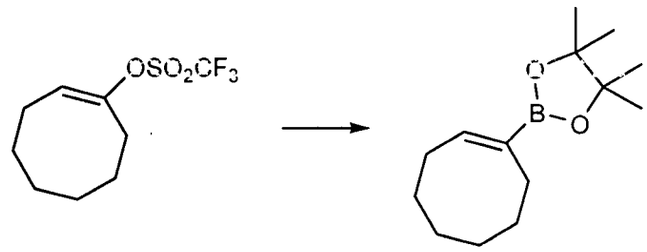
[0602] **Ejemplo 66.16**



66.16A **66.16B**

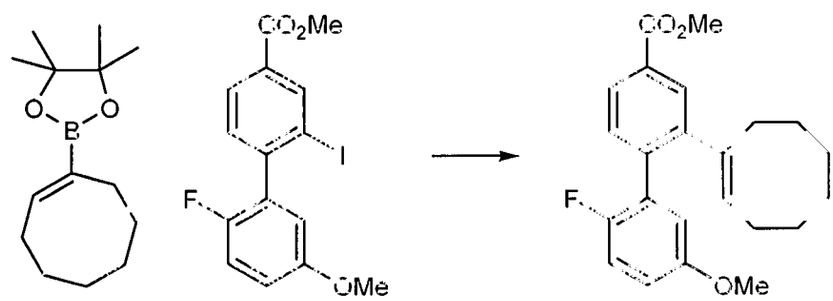
[0603] **1-Cicloocten-1-iltrifluorometilsulfona (66.15B).** A una solución agitada de ciclooctanona (5,00 g, 40 mmol) (asequible en comercios de Aldrich) en THF (35 mL) a -78 °C se añadió LDA (22 mL, 44 mmol, 2,0M). La solución resultante se agitó a -78 °C durante 20 minutos. A continuación, una solución de N-fenil-bis(trifluorometansulfonimida) (16 g, 44 mmol) en THF (15 mL) se añadió lentamente a -78 °C. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta 23 °C durante 3 horas y luego se concentró al vacío. El residuo se diluyó con agua y

se extrajo tres veces con hexanos. Después de secar sobre sulfato de magnesio anhidro y filtrar, el solvente orgánico se eliminó a presión reducida y el producto luego se purificó en gel de sílice (0-5% de EtOAc en hexanos) para obtener **66.16B** en forma de un aceite incoloro (10,00 g, 98% de rendimiento).



66.16B **66.16C**

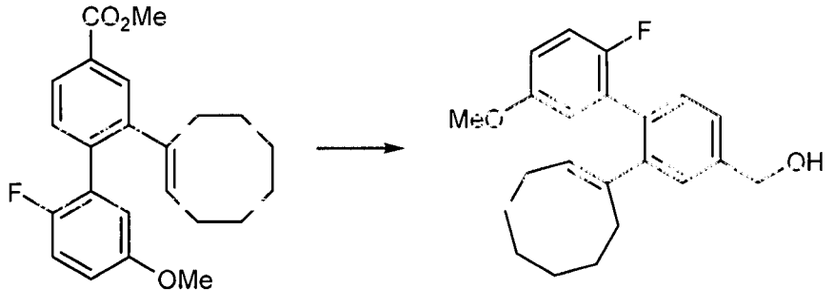
[0604] 2-(1-Cicloocten-1-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (66.16C). Una mezcla de trifenilfosfina (1 g, 4 mmol), fenolato de potasio (7 g, 54 mmol), 4,4,5,5-tetrametil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (10 g, 39 mmol) y **66.16B** (10,00 g, 39 mmol) en tolueno (194 mL) se desgasificó con nitrógeno. A continuación, se añadió diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II) (1 g, 2 mmol) y la mezcla luego se desgasificó con nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 3,5 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo tres veces con EtOAc. Después de secar sobre sulfato de magnesio anhidro y filtrar, el solvente orgánico se eliminó a presión reducida y el producto luego se purificó en gel de sílice (0-5% de EtOAc en hexanos) para obtener **66.16C** en forma de un aceite incoloro (7,00 g, 77% de rendimiento).



66.16C **66.15D** **66.16D**

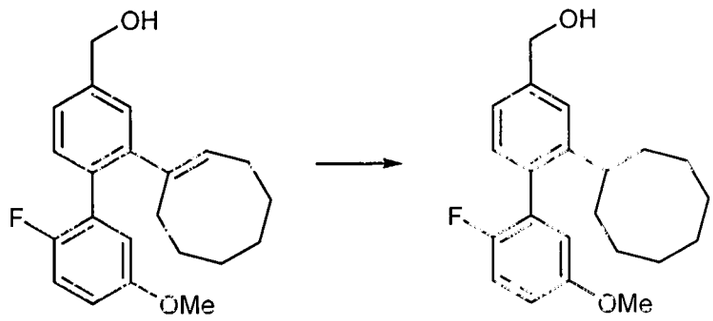
320

[0605] **2-(1-cicloocten-1-il)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-carboxilato de metilo (66.16D).** A una solución agitada de **66.15D** (0,750 g, 1,9 mmol) en DMF (4,00 mL, 52 mmol) a 23 °C se añadió (Z)-2-ciclooctenil-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano **66.16C** (0,92 g, 3,9 mmol), carbonato de potasio (0,81 g, 5,8 mmol) y luego tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0,22 g, 0,19 mmol). La mezcla se calentó a 90 °C durante 19 horas y luego se enfrió hasta temperatura ambiente. La reacción se diluyó con salmuera y se extrajo tres veces con EtOAc. Después de secar sobre sulfato de magnesio anhidro y filtrar, el solvente orgánico se eliminó a presión reducida y el producto se purificó en gel de sílice (0-10% de EtOAc en hexanos) para obtener **66.16D** en forma de un aceite incoloro (0,35 g, 49% de rendimiento).



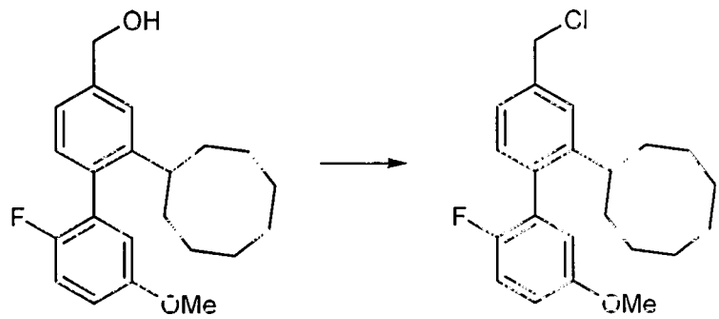
66.16D **66.16E**

[0606] **(2-(1-Cicloocten-1-il)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metanol (66.16E).** A una solución agitada de **66.16D** (0,350 g, 0,9 mmol) en THF (9 mL, 0,9 mmol) a 0 °C se añadió LAH en THF (2 mL, 2 mmol, 1,0 M). La reacción se agitó durante 1 hora. Luego se añadió NaOH 1 N (ac) para neutralizar la reacción. La reacción se extrajo tres veces con EtOAc. Después de secar sobre sulfato de magnesio anhidro y filtrar, el solvente orgánico se eliminó a presión reducida y el producto luego se purificó en gel de sílice (0-20% de EtOAc en hexanos) para obtener **66.16E** en forma de un aceite incoloro (0,387 g, 120% de rendimiento).



66.16E **66.16F**

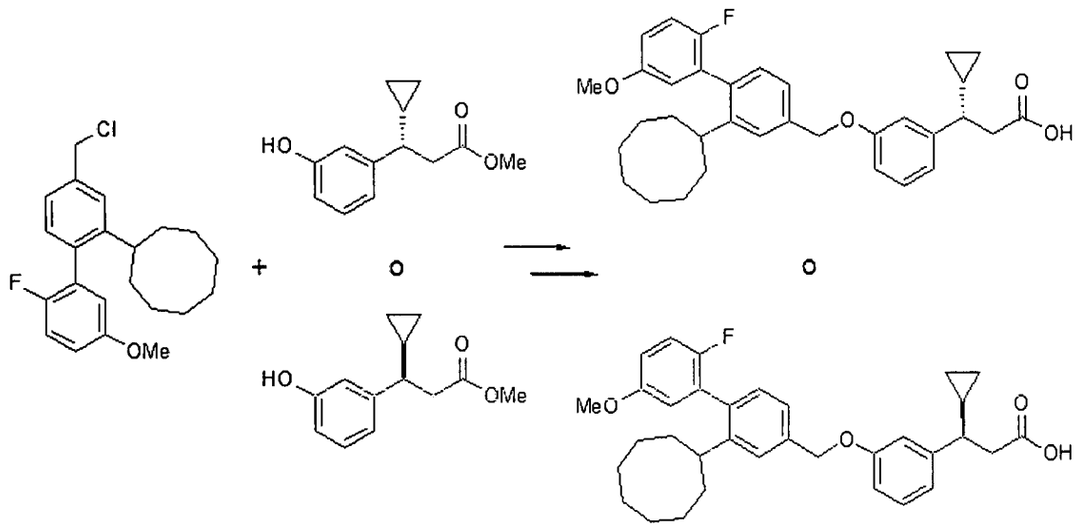
[0607] (2-Ciclooctil-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metanol (66.16F). A una solución agitada de **66.16E** (0,387 g, 1 mmol) en EtOAc (11 mL) a 23 °C se añadió paladio sobre carbón (0,1 g, 1 mmol). La reacción se colocó bajo una atmósfera de hidrógeno y se agitó durante 2 horas. La mezcla de reacción luego se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó en gel de sílice (0-20% de EtOAc en hexanos) para obtener **66.16F** en forma de un aceite incoloro (0,13 g, 33% de rendimiento).



66.16F **66.16G**

[0608] 4-(Clorometil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-2-ciclooctil-1,1'-bifenilo (66.16G). A una solución agitada de **66.16F** (0,130 g, 0,4 mmol) en DCM (2,00 mL) y DMF (0,03 mL) a 0 °C se añadió cloruro de tionilo (0,06 mL, 0,8 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de ello, la reacción se concentró al vacío y el producto luego se purificó en gel de sílice (0-10% de EtOAc en hexanos) para obtener **66.16G** en forma de un aceite incoloro (0,130 g, 95% de rendimiento).

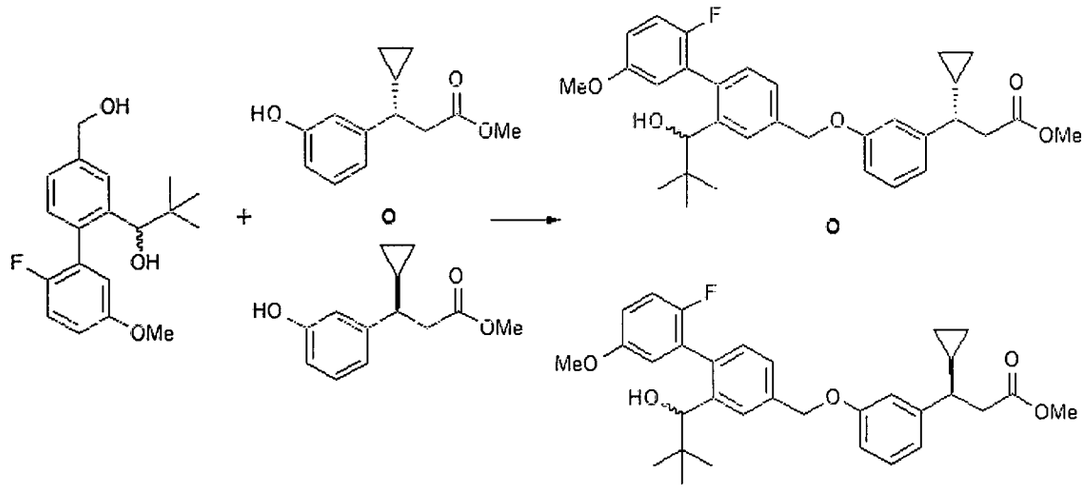
322



66.16G **66.6X** **66.16**

[0609] **Ácido (3S)-3-(3-(((2-Ciclooctil-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)-3-ciclopropilpropanoico o ácido (3R)-3-(3-(((2-ciclooctil-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)-3-ciclopropilpropanoico (66.16).** La alquilación y la hidrólisis se realizaron de manera análoga al Ejemplo **66.6** (descrito en la presente) para obtener 66.16 (0,0227 g, 63% de rendimiento en dos etapas). MS ESI (neg.) m/e: 529,3 $(M-H)^+$.

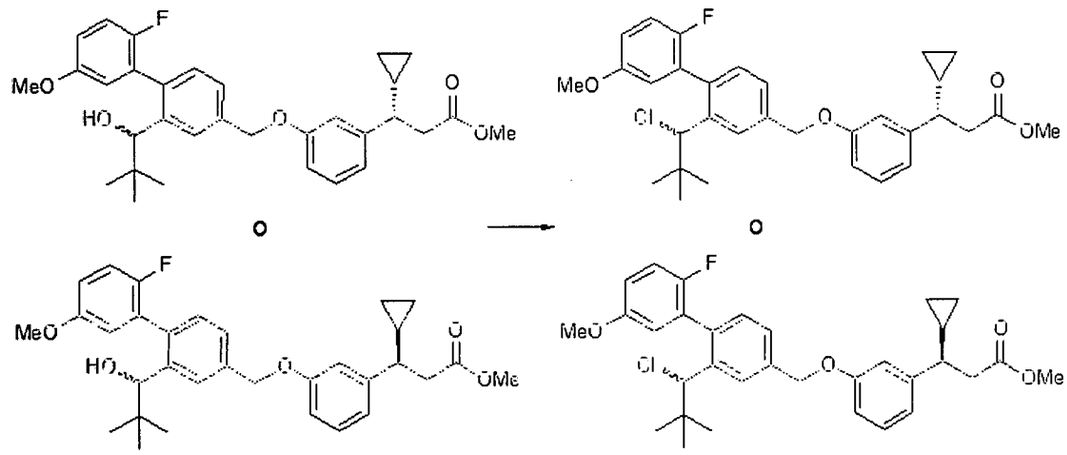
[0610] **Ejemplo 66.17**



66.13G **66.6X** **66.17A**

323

[0611] **(3S)-3-ciclopropil-3-(3-(((2'-fluoro-2-(1-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)propanoato de metilo o (3R)-3-ciclopropil-3-(3-(((2'-fluoro-2-(1-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)propanoato de metilo (66.17A).** A una solución agitada de **66.6X** (0,730 g, 3,3 mmol) en THF (20,00 mL) a 23 °C se añadió **66.13G** (1,1 g, 3,3 mmol), trifenilfosfina (1,3 g, 5,0 mmol) y luego DEAD (0,79 mL, 5,0 mmol) durante dos horas. La reacción luego se agitó durante 21 horas y luego se diluyó con agua y se extrajo tres veces con EtOAc. Después de secar sobre sulfato de magnesio anhidro y filtrar, el solvente orgánico se eliminó a presión reducida y el producto luego se purificó en gel de sílice (0-20% de EtOAc en hexanos) para obtener **66.17A** en forma de un aceite incoloro (1,40 g, 81% de rendimiento).

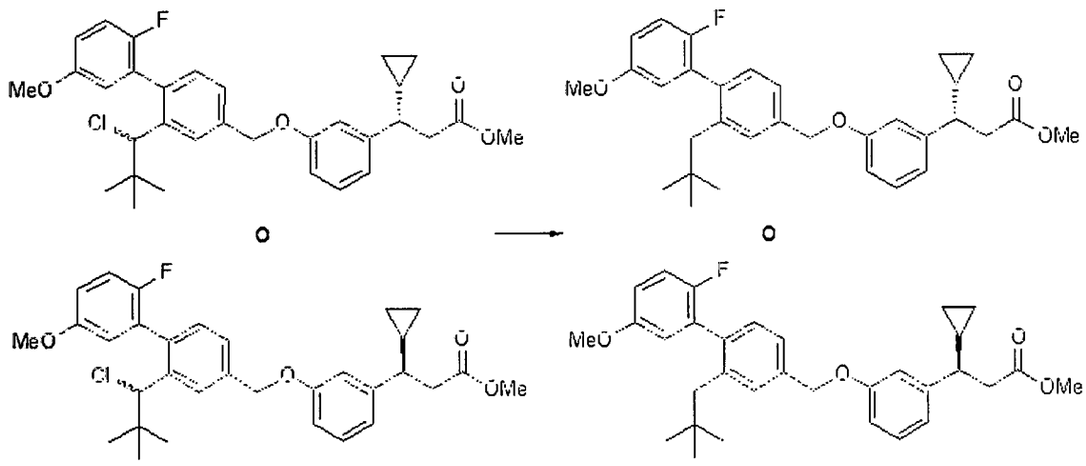


66.17A **66.17B**

[0612] **(3S)-3-(3-(((2-(1-cloro-2,2-dimetilpropil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)-3-ciclopropilpropanoato de metilo o (3R)-3-(3-(((2-(1-cloro-2,2-dimetilpropil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)-3-ciclopropilpropanoato de metilo (66.17B).** A una solución agitada de **66.17A** (1,400 g, 2,7 mmol) en DCM (20,00 mL) a 23 °C se añadió DMF (0,021 mL) seguido de cloruro de tionilo (0,39 mL, 5,4 mmol). La reacción se agitó

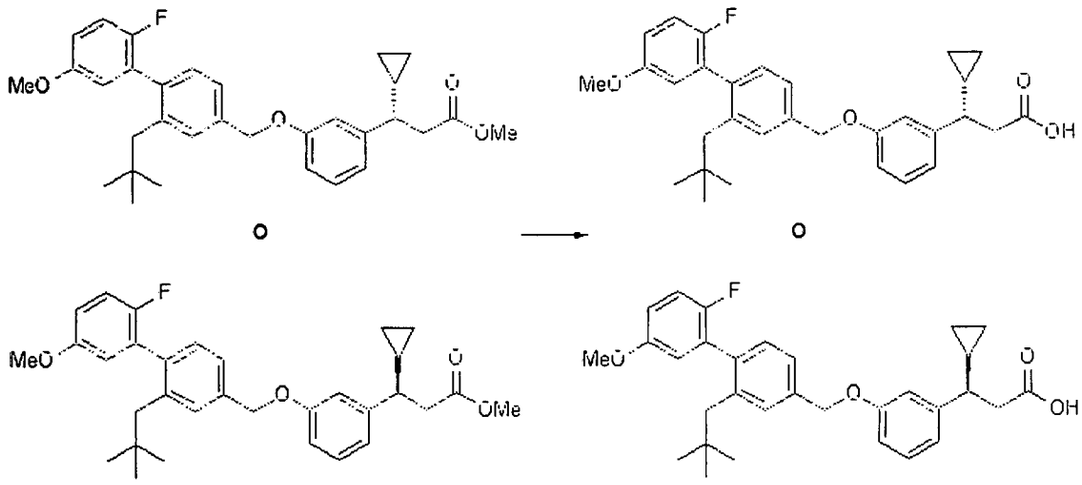
324

durante 45 minutos y luego se concentró al vacío. El producto resultante se purificó en gel de sílice (0-10% de EtOAc en hexanos) para obtener **66.17B** en forma de un aceite incoloro (1,300 g, 90% de rendimiento).



66.17B **66.17C**

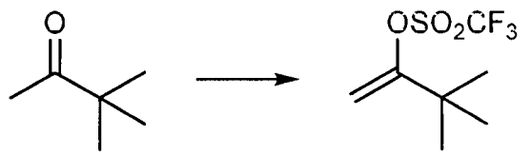
[0613] (3S)-3-ciclopropil-3-(3-(((2-(2,2-dimetilpropil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)propanoato de metilo o (3R)-3-ciclopropil-3-(3-(((2-(2,2-dimetilpropil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)propanoato de metilo (66.17C). A una solución agitada de **66.17B** (1,30 g, 2,4 mmol) en tolueno (10,00 mL) a 23 °C se añadió AIBN (0,040 g, 0,24 mmol) seguido de hidruro de tri-n-butilestaño (1,9 mL, 7,2 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta 100 °C y se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción luego se concentró al vacío y el residuo se purificó en gel de sílice (0-15% de EtOAc en hexanos) para obtener **66.17C** en forma de un aceite incoloro (1,10 g, 90% de rendimiento).



66.17C **66.17**

[0614] **Ácido (3S)-3-Ciclopropil-3-(3-(((2-(2,2-dimetilpropil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)propanoico o ácido (3R)-3-ciclopropil-3-(3-(((2-(2,2-dimetilpropil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)propanoico (66.17).** El hidrólisis de **66.17C** se realizó de manera análoga al Ejemplo **66.6** (descrito en la presente) para obtener **66.17** (0,900 g, 84%). MS ESI (neg.) m/e: 489.2 $(M-H)^+$.

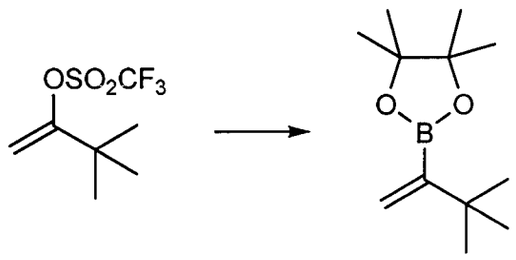
[0615] **Ejemplo 66.18**



66.18A

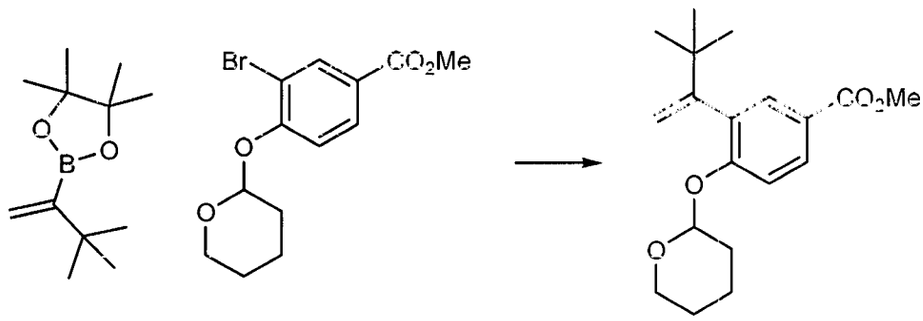
[0616] **Síntesis de 66.18A.** A una solución de 3,3-dimetilbutan-2-ona (5,00 g, 50 mmol, asequible en comercios de Aldrich) en THF (71 mL) a -78 °C se añadió gota a gota una solución de LDA (28 mL, 56 mmol). La solución resultante se agitó a -78 °C durante 20 minutos. Una solución de N-fenil-bis(trifluorometansulfonimida) (20 g, 55 mmol) en THF (15 mL) luego se añadió lentamente a -78 °C. La mezcla de reacción se

dejó calentar hasta temperatura ambiente durante 3 horas. La reacción se concentró al vacío. La reacción luego se diluyó con agua y se extrajo tres veces con EtOAc. Después de secar sobre sulfato de magnesio anhidro y filtrar, el solvente orgánico se eliminó a presión reducida y el producto se purificó en gel de sílice (0-5% de EtOAc en hexanos) para obtener **66.18A** en forma de un aceite incoloro (10,00 g, 86% de rendimiento)



66.18A **66.18B**

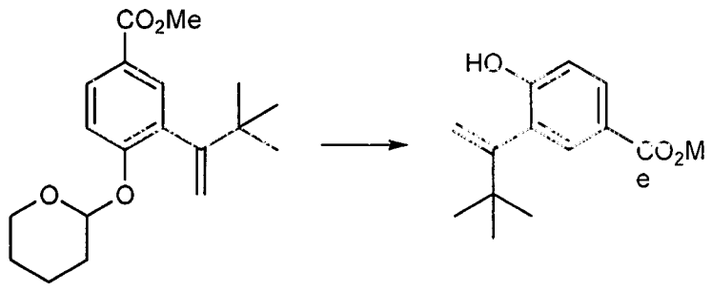
[0617] **Síntesis de 66.18B.** Una mezcla de trifenilfosfina (0,90 g, 3,4 mmol), fenolato de potasio (6,4 g, 48 mmol), 4,4,5,5-tetrametil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (8,7 g, 34 mmol) y **66.18A** (8,00 g, 34 mmol) en tolueno (172 mL) se desgasificó por N_2. Luego se añadió diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II) (1,2 g, 1,7 mmol) y la mezcla de reacción luego se desgasificó con N_2. La reacción luego se agitó a 50 °C durante 3,5 horas. La reacción luego se filtró y se concentró al vacío. El producto se purificó en gel de sílice (0-5% de EtOAc en hexanos) para obtener **66.18B** en forma de un aceite incoloro (5,0 g, 69% de rendimiento).



327

66.18B **66.6F** **66.18C**

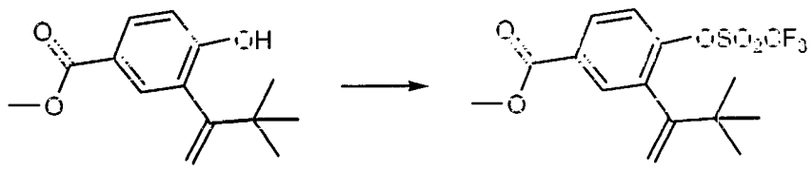
[0618] **3-(1-(1,1-dimetiletil)etenil)-4-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)benzoato de metilo (66.18C).** Una solución agitada de 3-bromo-4-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)benzoato de metilo **66.6F** (2,50 g, 7,9 mmol), acetato de paladio (0,18 g, 0,79 mmol), S-Phos (0,65 g, 1,6 mmol), fosfato tripotásico (1,6 mL, 20 mmol) en DMF (15,00 mL, 194 mmol) y agua (0,600 mL, 33 mmol) se purgó 3 veces con nitrógeno y se colocó bajo vacío y el proceso se repitió tres veces. Antes de calentar, el **66.18B** (2,0 g, 9,5 mmol) se añadió y la mezcla se calentó hasta 70 °C y se agitó durante 19 horas. La mezcla resultante luego se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo tres veces con EtOAc. Después de secar sobre sulfato de magnesio anhidro y filtrar, el solvente orgánico se eliminó a presión reducida y el producto luego se purificó en gel de sílice (0-20% de EtOAc en hexanos) para obtener **66.18C** en forma de un aceite incoloro (2,50 g, 99% de rendimiento).



66.18C **66.18D**

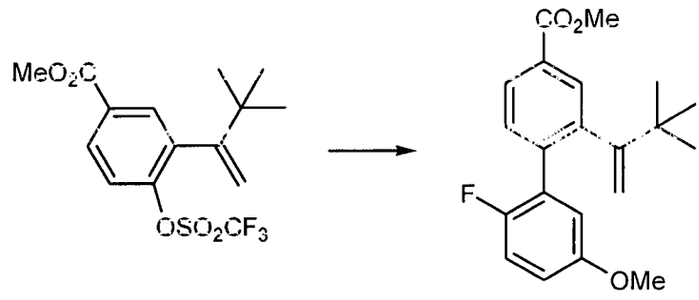
[0619] **3-(1-(1,1-dimetiletil)etenil)-4-hidroxibenzoato de metilo (66.18D).** A una solución agitada de **66.18C** (2,500 g, 7,85 mmol) en MeOH (10,00 mL, 7,85 mmol) a 23 °C se añadió PPTS (0,197 g, 0,785 mmol). La reacción se calentó hasta 60 °C y se agitó durante 19 horas. La reacción luego se concentró al vacío para dar un aceite claro. El producto luego se purificó en gel de sílice (0-20% de EtOAc en hexanos) para obtener **66.18D** en forma de un aceite incoloro (1,50 g, 81.5% de rendimiento).

328



66.18D **66.18E**

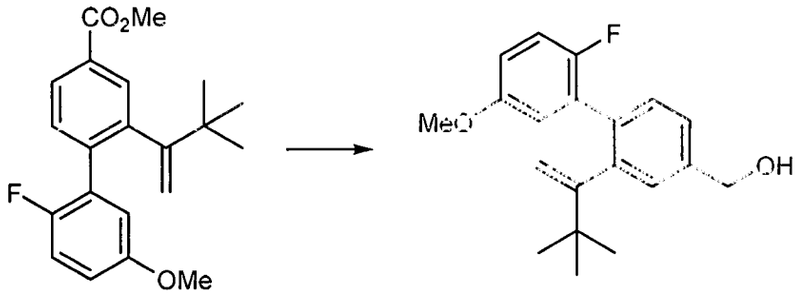
[0620] 3-(1-(1,1-dimetiletil)etenil)-4-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)benzoato de metilo (66.18E). A una solución agitada de **66.18D** (0,500 g, 2 mmol) en DCM (11 mL) a 23 °C se añadió TEA (0,4 mL, 3 mmol), DMAP (catalítico) y luego N-feniltriflimida (0,8 g, 2 mmol). La reacción luego se agitó durante 19 horas y luego se concentró al vacío. El producto se purificó en gel de sílice (0-10% de EtOAc en hexanos) para obtener **66.18E** en forma de un aceite incoloro (0,1 g, 13% de rendimiento).



66.18E **66.18F**

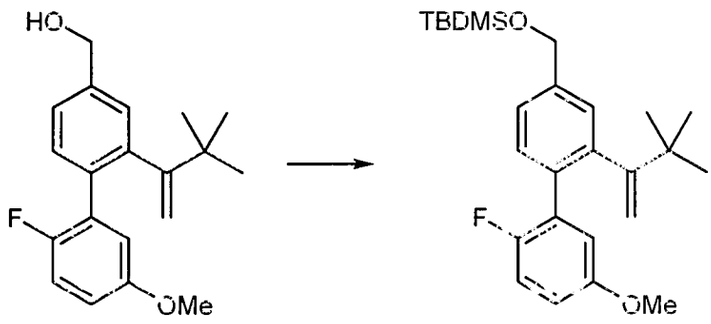
[0621] 2-(1-(1,1-dimetiletil)etenil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-carboxilato de metilo (66.18F). A una solución agitada de **66.18E** (0,550 g, 1,5 mmol) en DMF (3,0 mL, 1,5 mmol) a 23 °C se añadió ácido 2-fluoro-5-metoxifenilborónico (0,38 g, 2,3 mmol) (asequible en comercios de Aldrich), carbonato de potasio (0,62 g, 4,5 mmol) y luego tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0,12 g, 0,11 mmol). La mezcla se calentó hasta 90 °C y se agitó durante 17 horas. La mezcla resultante luego se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo tres veces con EtOAc. Después de secar sobre sulfato de magnesio anhidro y filtrar, el

solvente orgánico se eliminó a presión reducida y el producto luego se purificó en gel de sílice (0-10% de EtOAc en hexanos) para obtener **66.18F** en forma de un aceite incoloro (0,100 g, 19% de rendimiento).



66.18F **66.18G**

[0622] **(2-(1-(1,1-Dimetiletil)etenil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metanol (66.18G)**. A una solución agitada de **66.18F** (0,400 g, 1 mmol) en THF (6 mL) a 0 °C se añadió LAH en THF (2 mL, 2 mmol, 1,0 M). La mezcla resultante se agitó durante 2 horas. Luego se añadió NaOH 1 N (ac) a la mezcla y la mezcla resultante se extrajo tres veces con EtOAc. Después de secar sobre sulfato de magnesio anhidro y filtrar, el solvente orgánico se eliminó a presión reducida y el producto luego se purificó en gel de sílice (0-20% de EtOAc en hexanos) para obtener **66.18G** en forma de un aceite incoloro (0,273 g, 74% de rendimiento).

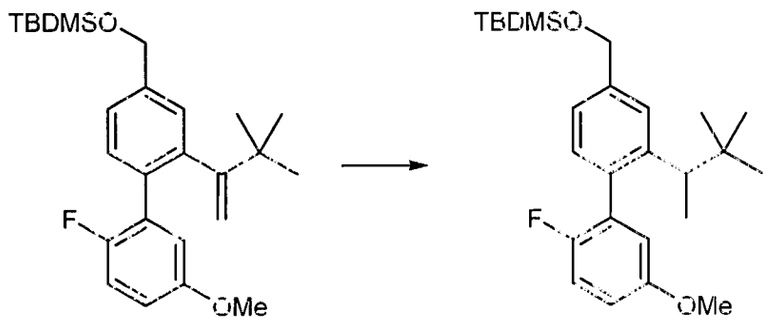


66.18G **66.18H**

[0623] **(1,1-Dimetiletil)(((2-(1-(1,1-dimetiletil)etenil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-**

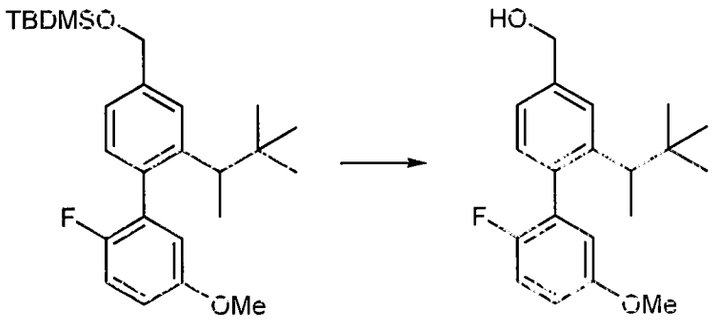
330

il)metil)oxi)dimetilsilano (66.18H). A una solución agitada de **66.18G** (0,273 g, 0,9 mmol) en DCM (2,00 mL) a 23 °C se añadió cloruro de ter-butildimetilsililo (0,2 mL, 1 mmol), seguido de TEA (0,1 mL, 1 mmol) y DMAP (0,01 g, 0,09 mmol). La mezcla resultante luego se agitó durante 16 horas y luego se concentró al vacío para dar el producto. El producto se purificó en gel de sílice (0-5% de EtOAc en hexanos) para obtener **66.16H** en forma de un aceite incoloro (0,374 g, 100% de rendimiento).

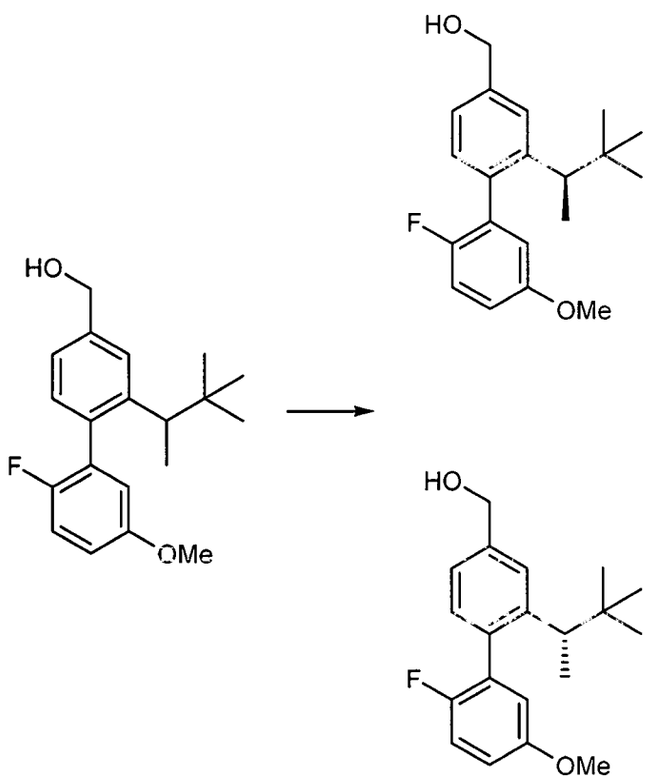


66.18H **66.18I**

[0624] (1,1-Dimetiletil)(((2'-fluoro-5'-(metiloxi)-2-(1,2,2-trimetilpropil)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)dimetilsilano (66.18I). A una solución agitada de **66.18H** (0,400 g, 0,93 mmol) en EtOAc (2,00 mL) a 23 °C se añadió paladio sobre carbón (0,0099 g, 0,093 mmol). La mezcla resultante se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno durante 21 horas y luego se filtró y se concentró al vacío. El producto se purificó en gel de sílice (0-5% de EtOAc en hexanos) para obtener **66.18I** en forma de un aceite incoloro (0,400 g, 100% de rendimiento).



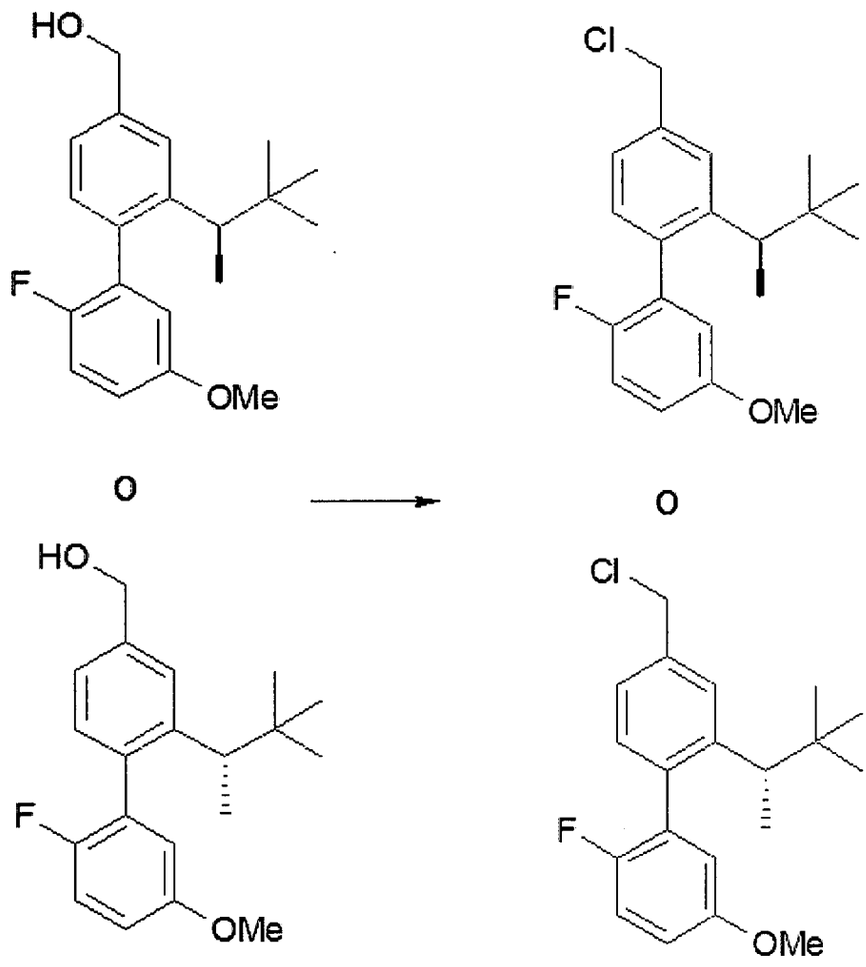
66.18I **66.18J**



66.18J **66.18K y 66.18L**

[0625] **(2'-Fluoro-5'-(metiloxi)-2-((1R)-1,2,2-trimetilpropil)-1,1'-bifenil-4-il)metanol y (2'-fluoro-5'-(metiloxi)-2-((1S)-1,2,2-trimetilpropil)-1,1'-bifenil-4-il)metanol (66.18K y 66.18L).** A una solución agitada de **66.18J** (0,400 g, 0,929 mmol) en MeOH (10,00 mL, 0,929 mmol) a 23 °C se añadió PPTS (0,0233 g, 0,0929 mmol). La mezcla se agitó durante 19 horas y luego se concentró al vacío para dar un aceite claro. El producto luego se purificó en gel de sílice (0-20% de EtOAc en hexanos) para obtener **66.16J** en forma de un

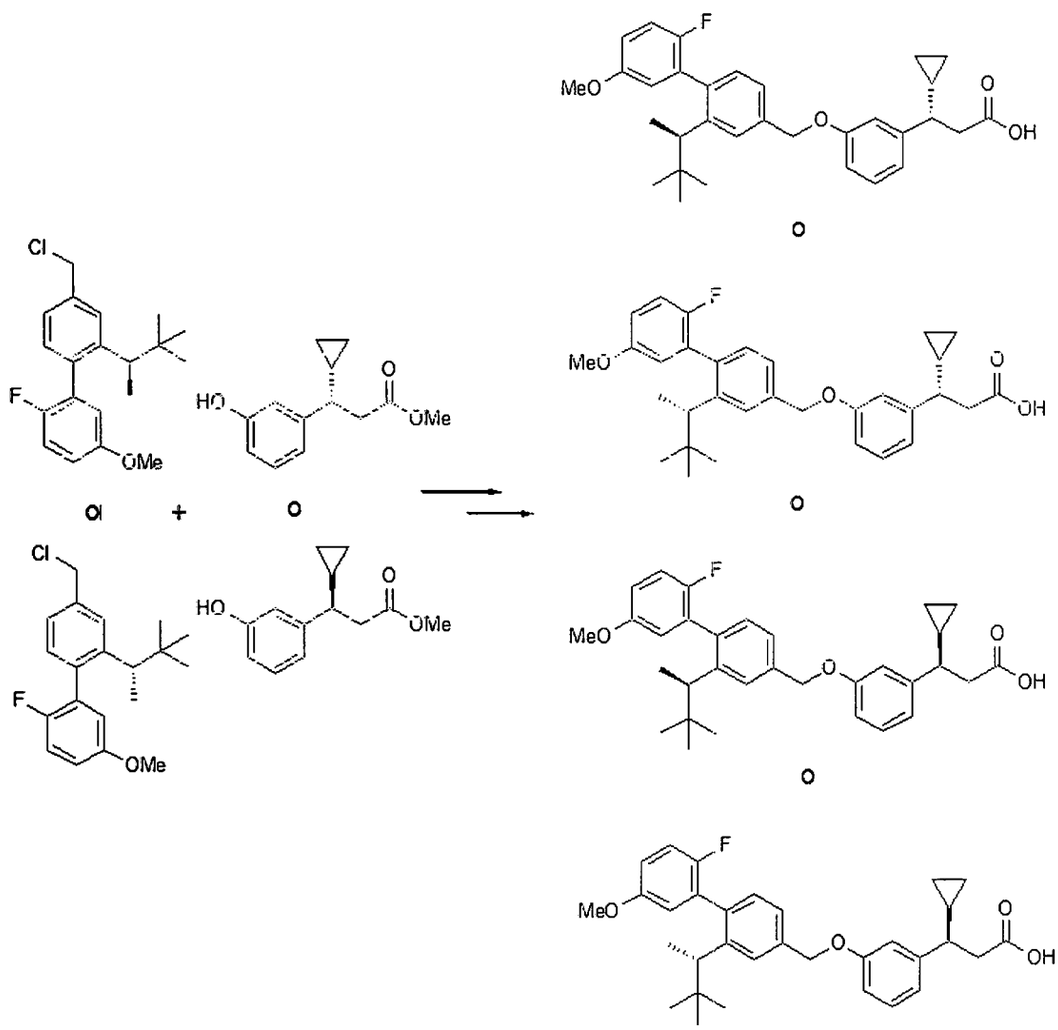
aceite incoloro (0,250 g, 85% de rendimiento). La separación quiral de **66.18J** se realizó en Chiracel-OD (3% de IPA en hexano) para dar **66.18K** (pico uno) y **66.18L** (pico dos). Ambos enantiómeros se usaron para sintetizar los compuestos de ejemplo y ambos enantiómeros dieron compuestos de ejemplo activos. Sin embargo, el enantiómero correspondiente al pico 2 dio los compuestos de ejemplo más activos. [1]



66.18K o 66.18L **66.18M o 66.18N**

[0626] 4-(Clorometil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-2-((1R)-1,2,2-trimetilpropil)-1,1'-bifenilo o 4-(clorometil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-2-((1S)-1,2,2-trimetilpropil)-1,1'-bifenilo (66.18M o 66.18N. A una solución agitada de **66.18K** o **66.18L** (0,050 g, 0,16 mmol) en DCM (2,00 mL) a 23 °C se añadió DMF (0,0012 mL) seguido de cloruro de tionilo (0,023 mL, 0,32

mmol). La mezcla se agitó durante una hora y luego se concentró al vacío. El producto resultante se purificó en gel de sílice (0-10% de EtOAc en hexanos) para obtener **66.18M o 66.18N** en forma de un aceite incoloro (0,050 g, 94% de rendimiento).



66.18M o 66.18N **66.6X** **66.18O o 66.18P**

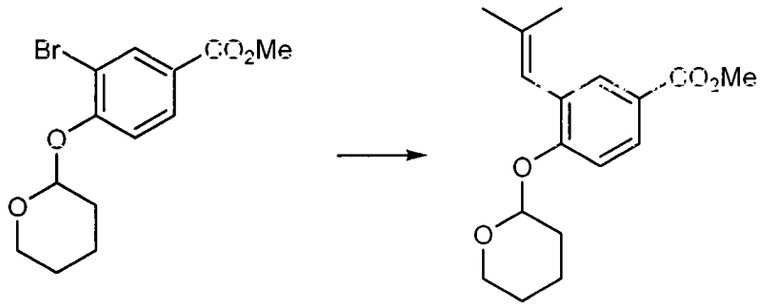
[0627] Ácido (3S)-3-Ciclopropil-3-(3-(((2'-fluoro-5'-(metiloxi)-2-((1R)-1,2,2-trimetilpropil)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)propanoico o ácido (3S)-3-ciclopropil-3-(3-(((2'-fluoro-5'-(metiloxi)-2-((1S)-1,2,2-trimetilpropil)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)propanoico o ácido (3R)-3-ciclopropil-3-(3-(((2'-fluoro-5'-(metiloxi)-2-((1R)-1,2,2-

334

trimetilpropil)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)propanoico o ácido (3R)-3-ciclopropil-3-(3-(((2'-fluoro-5'-(metiloxi)-2-((1S)-1,2,2-trimetilpropil)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)propanoico (66.18). La alquilación y la hidrólisis se realizaron de manera análoga al Ejemplo **66.6** (usando el compuesto de clorometilo derivado del pico uno de la separación quiral de **66.18J** en la columna OD, descrito en la presente) para obtener **66.18** (0,0334 g, 73% de rendimiento en dos etapas). MS ESI (neg.) m/e: 503,2 $(M-H)^+$.

[0628] Ácido (3S)-3-ciclopropil-3-(3-(((2'-fluoro-5'-(metiloxi)-2-((1R)-1,2,2-trimetilpropil)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)propanoico o ácido (3S)-3-ciclopropil-3-(3-(((2'-fluoro-5'-(metiloxi)-2-((1S)-1,2,2-trimetilpropil)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)propanoico o ácido (3R)-3-ciclopropil-3-(3-(((2'-fluoro-5'-(metiloxi)-2-((1R)-1,2,2-trimetilpropil)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)propanoico o ácido (3R)-3-ciclopropil-3-(3-(((2'-fluoro-5'-(metiloxi)-2-((1S)-1,2,2-trimetilpropil)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)propanoico (66.19). La alquilación y la hidrólisis se realizaron de manera análoga al Ejemplo **66.6** (usando el compuesto de clorometilo derivado del pico dos de la separación quiral de **66.18J** en la columna OD, descrito en la presente) para obtener **66.19A o 66.19B** (0,0305 g, 66% de rendimiento en dos etapas). MS ESI (neg.) m/e: 503,2 $(M-H)^+$.

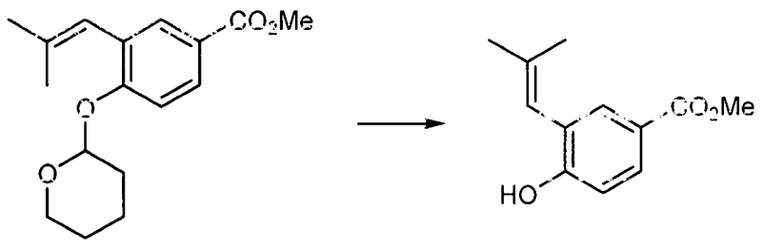
[0629] <u>Ejemplo 66.20</u>



66.6F **66.20A**

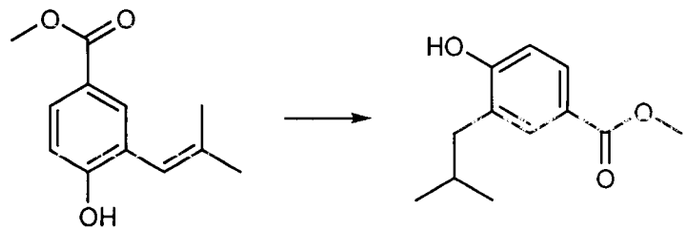
335

[0630] **3-(2-metil-1-propenil)-4-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)benzoato de metilo (66.20A).** Una mezcla de 3-bromo-4-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)benzoato metilo de **66.6F** (0,500 g, 1,6 mmol), acetato de paladio (0,036 g, 0,16 mmol), S-Phos (0,13 g, 0,32 mmol) y fosfato tripotásico (0,32 mL, 4,0 mmol) en DMF (10,00 mL, 129 mmol) y agua (0,40 mL, 22 mmol) se agitó. La mezcla se purgó con nitrógeno y se colocó bajo vacío y el proceso se repitió tres veces. Antes de calentar, se añadió ácido 2-metilprop-1-enilborónico (0,24 g, 2,4 mmol, asequible en comercios de Syntonix, Cat. N.° D3007G1) y la mezcla se calentó hasta 70 °C y se agitó durante 23 horas. La mezcla luego se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con salmuera y se extrajo tres veces con EtOAc. Después de secar sobre sulfato de magnesio anhidro y filtrar, el solvente orgánico se eliminó a presión reducida y el producto luego se purificó en gel de sílice (0-10% de EtOAc en hexanos) para obtener **66.20A** en forma de un aceite incoloro (0,460 g, 100% de rendimiento).



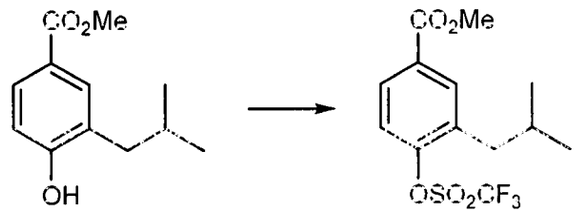
66.20A **66.20B**

4-hidroxi-3-(2-metil-1-propenil)benzoato de metilo (66.20B). A una mezcla agitada de **66.20A** (0,460 g, 2 mmol) en MeOH (8 mL) se añadió PPTS (0,04 g, 0,2 mmol). La mezcla de reacción luego se agitó durante 24 horas y luego se concentró al vacío. El residuo se purificó en gel de sílice (0-20% de EtOAc en hexanos) para obtener **66.20B** en forma de un aceite incoloro (0,320 g, 98% de rendimiento).



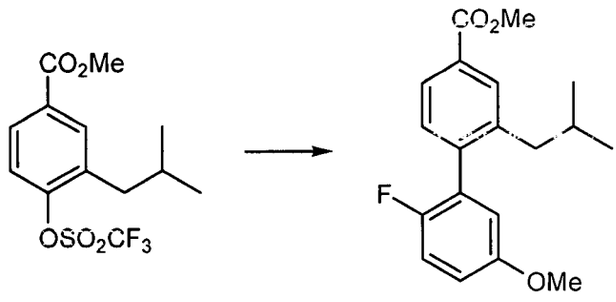
66.20B **66.20C**

4-hidroxi-3-(2-metilpropil)benzoato de metilo (66.20C). A una solución agitada de 4-hidroxi-3-(2-metilprop-1-enil)benzoato de metilo **66.20B** (0,320 g, 1,6 mmol) en EtOAc (2,00 mL, 20 mmol) a 23 °C se añadió paladio sobre carbón (0,017 g, 0,16 mmol). La reacción se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno (0,0031 g, 1,6 mmol) durante 16 horas. La mezcla de reacción luego se filtró y se concentró al vacío para dar un aceite claro. El residuo se purificó en gel de sílice (0-20% de EtOAc en hexanos) para obtener **66.20C** en forma de un aceite incoloro (0,256 g, 79% de rendimiento)



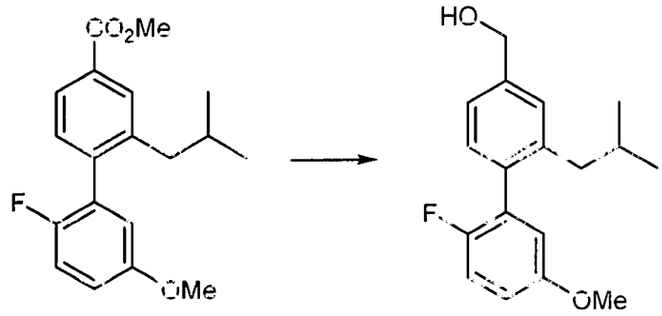
66.20C **66.20D**

3-(2-metilpropil)-4-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)benzoato de metilo (66.20D). A una solución agitada de **66.20C** (0,256 g, 1 mmol) en DCM (12 mL, 1 mmol) a 0 °C se añadió TEA (0,2 mL, 1 mmol) y una cantidad catalítica de DMAP. N-feniltriflimida (0,5 g, 1 mmol) luego se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. La reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó en gel de sílice (0-10% de EtOAc en hexanos) para obtener **66.20D** en forma de un aceite incoloro (0,400 g, 96% de rendimiento).



66.20D **66.20E**

[0632] **2'-fluoro-5'-(metiloxi)-2-(2-metilpropil)-1,1'-bifenil-4-carboxilato de metilo (66.20E).** A una solución agitada de **66.20D** (0,400 g, 1,2 mmol) en DMF (4,00 mL, 52 mmol) a 23 °C se añadió ácido 2-fluoro-5-metoxifenilborónico (0,40 g, 2,4 mmol) (asequible en comercios de Aldrich), carbonato de potasio (0,49 g, 3,5 mmol) y luego tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0,14 g, 0,12 mmol). La mezcla se calentó hasta 90 °C y se agitó durante 22 horas. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con salmuera y se extrajo tres veces con EtOAc. Después de secar sobre sulfato de magnesio anhidro y filtrar, el solvente orgánico se eliminó a presión reducida y el producto luego se purificó en gel de sílice (0-10% de EtOAc en hexanos) para obtener **66.20E** en forma de un aceite incoloro (0,293 g, 79% de rendimiento).

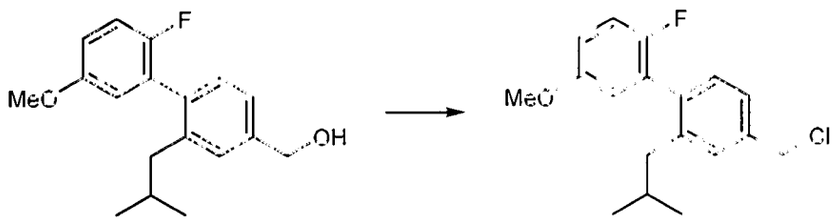


66.20E **66.20F**

[0633] **(2'-Fluoro-5'-(metiloxi)-2-(2-metilpropil)-1,1'-bifenil-4-il)metanol (66.20E).** A una solución agitada de **66.20E** (0,293 g, 0,9 mmol) en THF (5 mL, 0,9 mmol) a 0 °C se añadió LAH en THF (2 mL, 2 mmol, 1,0 M). La reacción se agitó

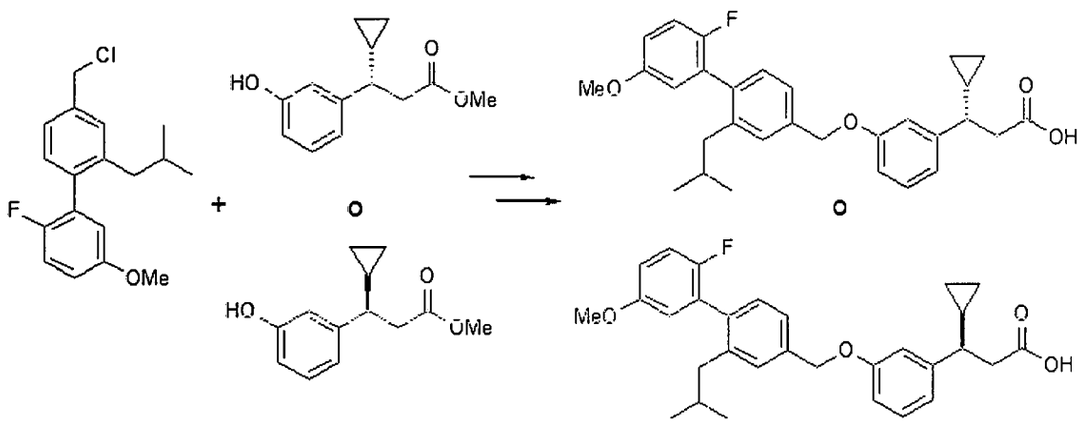
338

durante una hora y luego se añadió NaOH 1 N (ac) para neutralizar la mezcla. La reacción se extrajo tres veces con EtOAc. Después de secar sobre sulfato de magnesio anhidro y filtrar, el solvente orgánico se eliminó a presión reducida y el producto luego se purificó en gel de sílice (0-20% de EtOAc en hexanos) para obtener **66.20F** en forma de un aceite incoloro (0,260 g, 97% de rendimiento).



66.20F **66.20G**

[0634] 4-(Clorometil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-2-(2-metilpropil)-1,1'-bifenilo 66.20G. A una solución agitada de **66.20F** (0,260 g, 0,90 mmol) en DCM (2,00 mL, 31 mmol) a 23 °C se añadió DMF (0,0070 mL, 0,090 mmol) seguido de cloruro de tionilo (0,13 mL, 1,8 mmol). La reacción se agitó durante una hora y luego la reacción se concentró al vacío. El residuo luego se purificó en gel de sílice (0-10% de EtOAc en hexanos) para obtener **66.20G** en forma de un aceite incoloro (0,252 g, 91% de rendimiento).

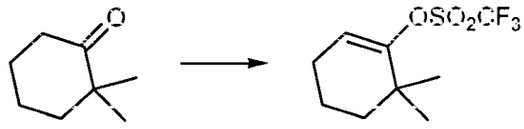


66.20G **66.6X** **66.20H**

339

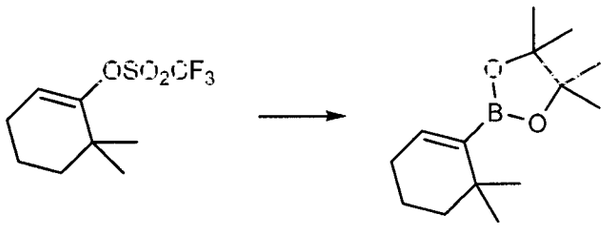
[0635] **Ácido (3S)-3-Ciclopropil-3-(3-(((2'-fluoro-5'-(metiloxi)-2-(2-metilpropil)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)propanoico o ácido (3R)-3-ciclopropil-3-(3-(((2'-fluoro-5'-(metiloxi)-2-(2-metilpropil)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)propanoico (66.20).** La alquilación y la hidrólisis se realizaron de manera análoga al Ejemplo **66.6** para obtener **66.20H** (0,0312 g, 72% de rendimiento en dos etapas). MS ESI (neg.) m/e: 951,4 (2M-H), 475.1 $(M-H)^+$.

[0636] **Ejemplo 66.21**



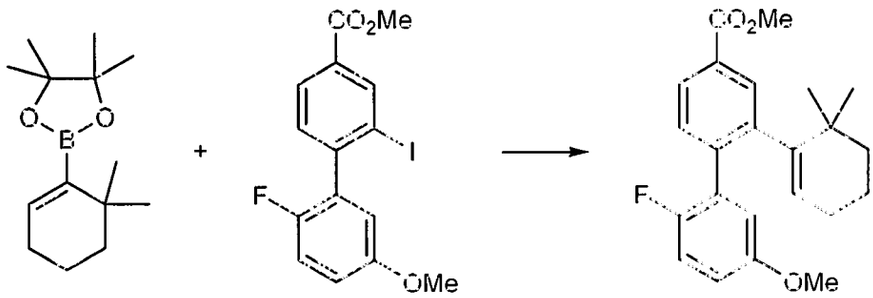
66.21A

[0637] **Trifluorometansulfonato de 6,6-Dimetil-1-ciclohexen-1-ilo (66.21A).** A una solución de 2,2-dimetilciclohexanona (2,00 g, 16 mmol, asequible en comercios de Aldrich) en THF (35 mL) a -78 °C se añadió gota a gota LDA (9 mL, 18 mmol, 2,0 M). La solución resultante se agitó a -78 °C durante 20 minutos. Una solución de N-fenil-bis(trifluorometansulfonimida) (6 g, 17 mmol) en THF (15 mL) luego se añadió lentamente a -78 °C. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta 23 °C durante 3 horas y la reacción luego se concentró al vacío. La reacción se diluyó con salmuera y se extrajo tres veces con EtOAc. Después de secar sobre sulfato de magnesio anhidro y filtrar, el solvente orgánico se eliminó a presión reducida y el producto luego se purificó en gel de sílice (0-10% de EtOAc en hexanos) **66.21A** en forma de un aceite claro (4,1 g, 100%).



66.21A **66.21B**

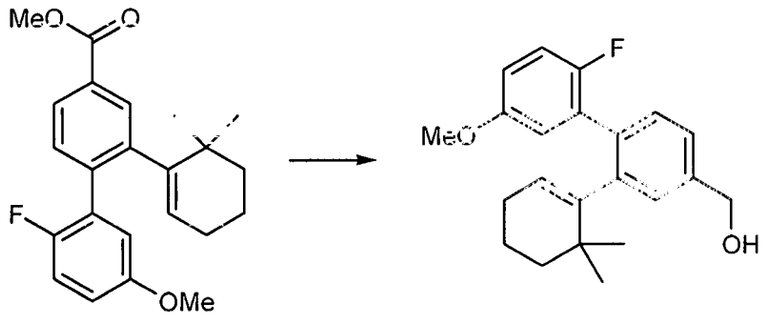
[0638] 2-(6,6-Dimetil-1-ciclohexen-1-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (66.21B). Una mezcla de trifenilfosfina (0,4 g, 2 mmol), fenolato de potasio (3 g, 22 mmol), 4,4,5,5-tetrametil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (4 g, 16 mmol) y **66.21A** (4,1 g, 16 mmol) en tolueno (79 mL, 16 mmol) se desgasificó usando N_2. Luego se añadió diclorobis(trifenilfosfina)-paladio (II) (0,6 g, 0,8 mmol). La mezcla de reacción luego se desgasificó con N_2. La reacción se agitó a 50 °C durante 3,5 horas y luego se diluyó con salmuera y se extrajo tres veces con EtOAc. Después de secar sobre sulfato de magnesio anhidro y filtrar, el solvente orgánico se eliminó a presión reducida y el producto luego se purificó en gel de sílice (0-10% de EtOAc en hexanos) para obtener **66.21B** en forma de un aceite incoloro (3,00 g, 80% de rendimiento).



66.21B **66.15D** **66.21C**

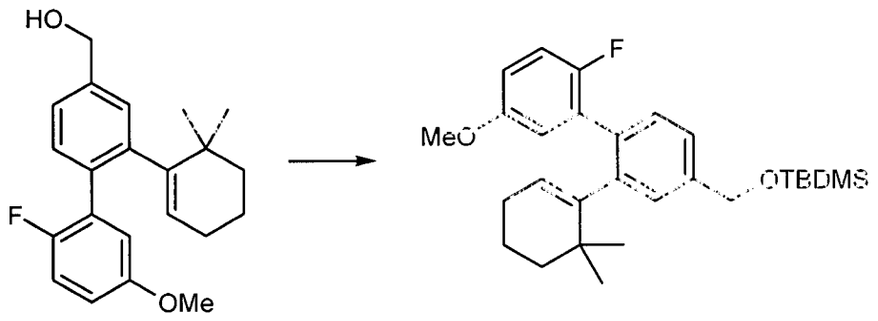
[0639] 2-(6,6-dimetil-1-ciclohexen-1-il)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-carboxilato de metilo (66.21C). A una solución agitada de **66.15D** (0,750 g, 1,9 mmol) en DMF (4,00 mL, 52 mmol) a 23 °C se añadió **66.21B** (0,92 g, 3,9 mmol), carbonato de potasio (0,81 g, 5,8 mmol) y luego

tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0,22 g, 0,19 mmol). La mezcla se calentó hasta 90 °C y se agitó durante 24 horas. La reacción luego se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con salmuera y se extrajo tres veces con EtOAc. Después de secar sobre sulfato de magnesio anhidro y filtrar, el solvente orgánico se eliminó a presión reducida y el producto luego se purificó en gel de sílice (0-10% de EtOAc en hexanos) para obtener **66.21C** en forma de un aceite incoloro (0,34 g, 48% de rendimiento).



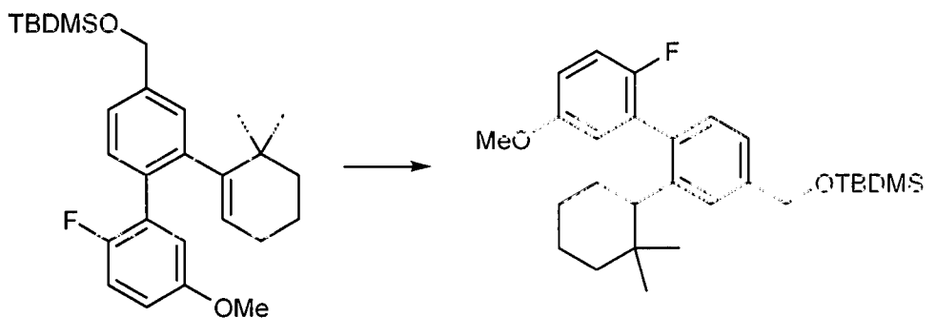
66.21C **66.21D**

[0640] (2-(6,6-Dimetil-1-ciclohexen-1-il)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metanol (66.21D). A una solución agitada de **66.21C** (0,300 g, 0,814 mmol) en THF (0,0587 g, 0,814 mmol) a 0 °C se añadió LAH en THF (1,63 mL, 1,63 mmol, 1,0 M). La reacción se agitó durante 4,5 horas y luego se añadió NaOH 1 N (ac) para neutralizar la mezcla. La reacción se extrajo tres veces con EtOAc. Después de secar sobre sulfato de magnesio anhidro y filtrar, el solvente orgánico se eliminó a presión reducida y el producto luego se purificó en gel de sílice (0-20% de EtOAc en hexanos) para obtener **66.21D** en forma de un aceite incoloro (0,250 g, 90.2% de rendimiento).



66.21D **66.21E**

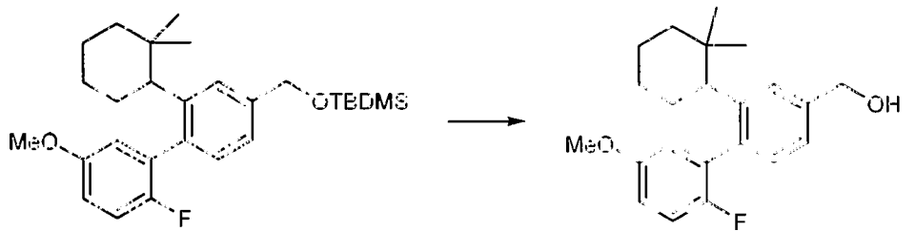
[0641] **(((2-(6,6-Dimetil-1-ciclohexen-1-il)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)(1,1-dimetiletil)dimetilsilano (66.21E).** A una solución agitada de **66.21D** (0,160 g, 0,5 mmol) en DCM (10,00 mL, 155 mmol) a 23 °C se añadió cloruro de ter-butildimetilsililo (0,09 mL, 0,6 mmol), seguido de TEA (0,08 mL, 0,6 mmol) y DMAP (0,006 g, 0,05 mmol). La reacción se agitó durante una hora y luego se concentró al vacío. El producto crudo luego se purificó en gel de sílica (0-5% de EtOAc en hexanos) para obtener **66.21E** en forma de un aceite incoloro (0,198 g, 93% de rendimiento).



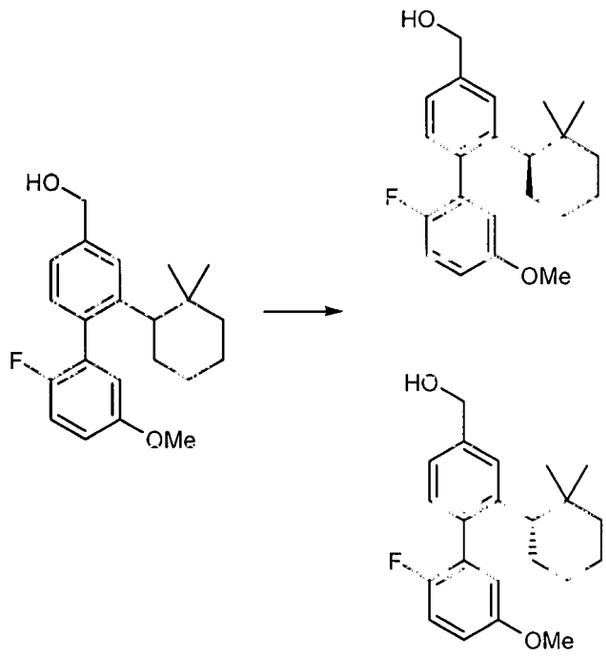
66.21E **66.21F**

[0642] **Síntesis de 66.21F.** A una solución agitada de **66.21E** (0,090 g, 0,20 mmol) en EtOAc (2,00 mL, 20 mmol) a 23 °C se añadió paladio sobre carbón (0,0021 g, 0,020 mmol). La mezcla resultante se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno durante 4 dais. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró al vacío para obtener **66.21F** en forma de un aceite incoloro (0,090 g, 100% de rendimiento)

343



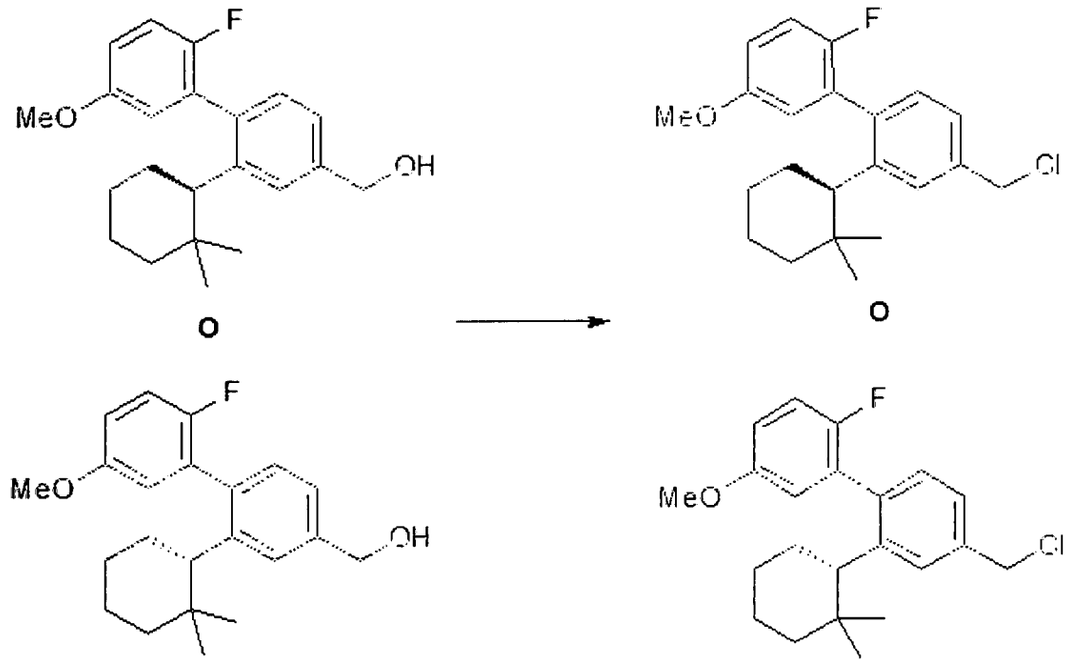
66.21F **66.21G**



66.21G **66.21H y 66.21I**

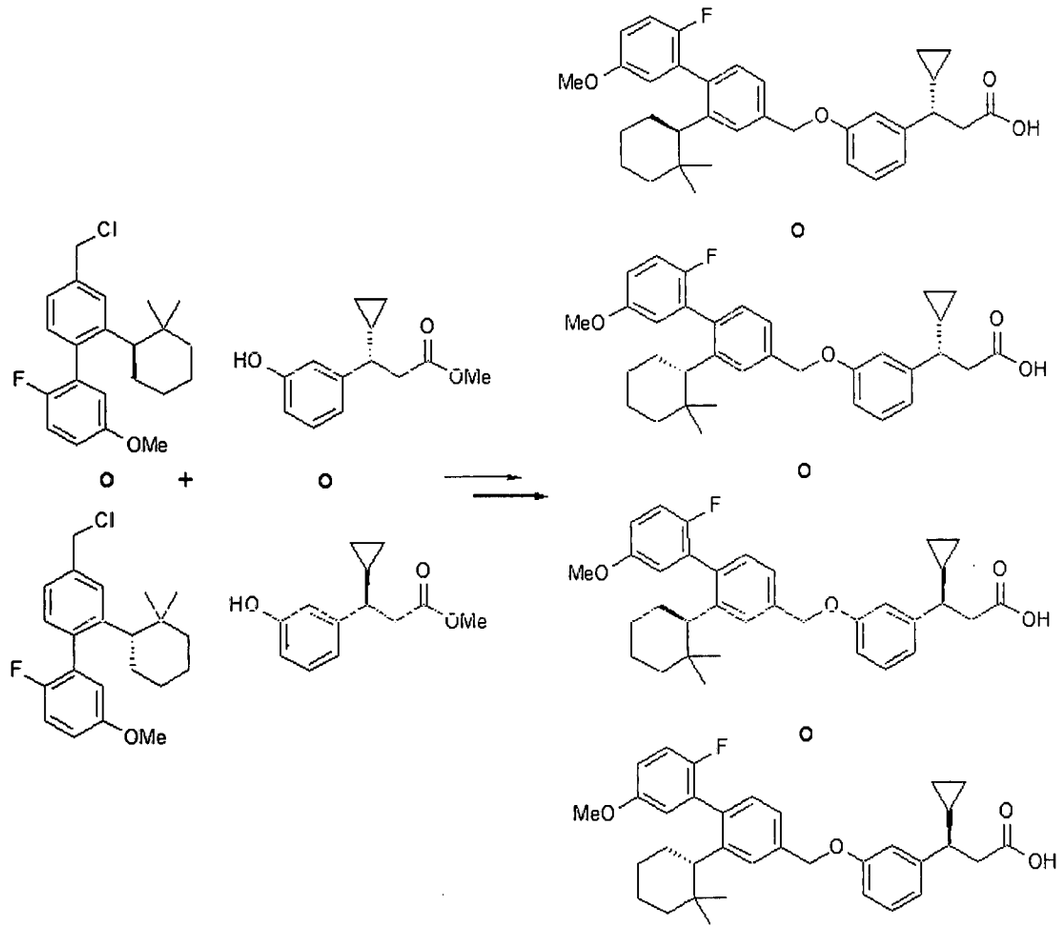
[0643] **(2-((1R)-2,2-dimetilciclohexil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metanol y (2-((1S)-2,2-dimetilciclohexil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metanol (66.21H y 66.21I).** A una mezcla agitada de **66.21F** (0,090 g, 0,20 mmol) en MeOH (0,99 mL, 0,20 mmol) se añadió PPTS (0,0050 g, 0,020 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 4,5 horas y luego se concentró al vacío. El residuo se purificó en gel de sílice (0-15% de EtOAc en hexanos) para obtener un aceite incoloro (0,067 g, 99% de rendimiento). La separación quiral de **66.21G** se realizó en Chiracel-OD (3% de IPA en hexano) para dar **66.21H** (pico uno) y **66.21I** (pico dos). Ambos enantiómeros se usaron para sintetizar los compuestos de ejemplo y ambos enantiómeros dieron compuestos de ejemplo

activos. Sin embargo, el enantiómero correspondiente al pico 2 dio los compuestos de ejemplo más activos. [1]



66.21H o 66.21I **66.21J o 66.21K**

[0644] 4-(Clorometil)-2-((1R)-2,2-dimetilciclohexil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenilo o 4-(clorometil)-2-((1S)-2,2-dimetilciclohexil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenilo (66.21 J o 66.21K). A una solución agitada de **66.21H o 66.21I** (0,035 g, 0,10 mmol) en DCM (2,00 mL, 31 mmol) a 23 °C se añadió DMF (0,00079 mL, 0,010 mmol) seguido de cloruro de tionilo (0,015 mL, 0,20 mmol). La reacción se agitó durante una hora. Después de ello, la mezcla de reacción se concentró al vacío. El producto crudo luego se purificó en gel de sílice (0-10% de EtOAc en hexanos) para obtener **66.21J o 66.12K** en forma de un aceite incoloro (0,025 g, 68% de rendimiento).

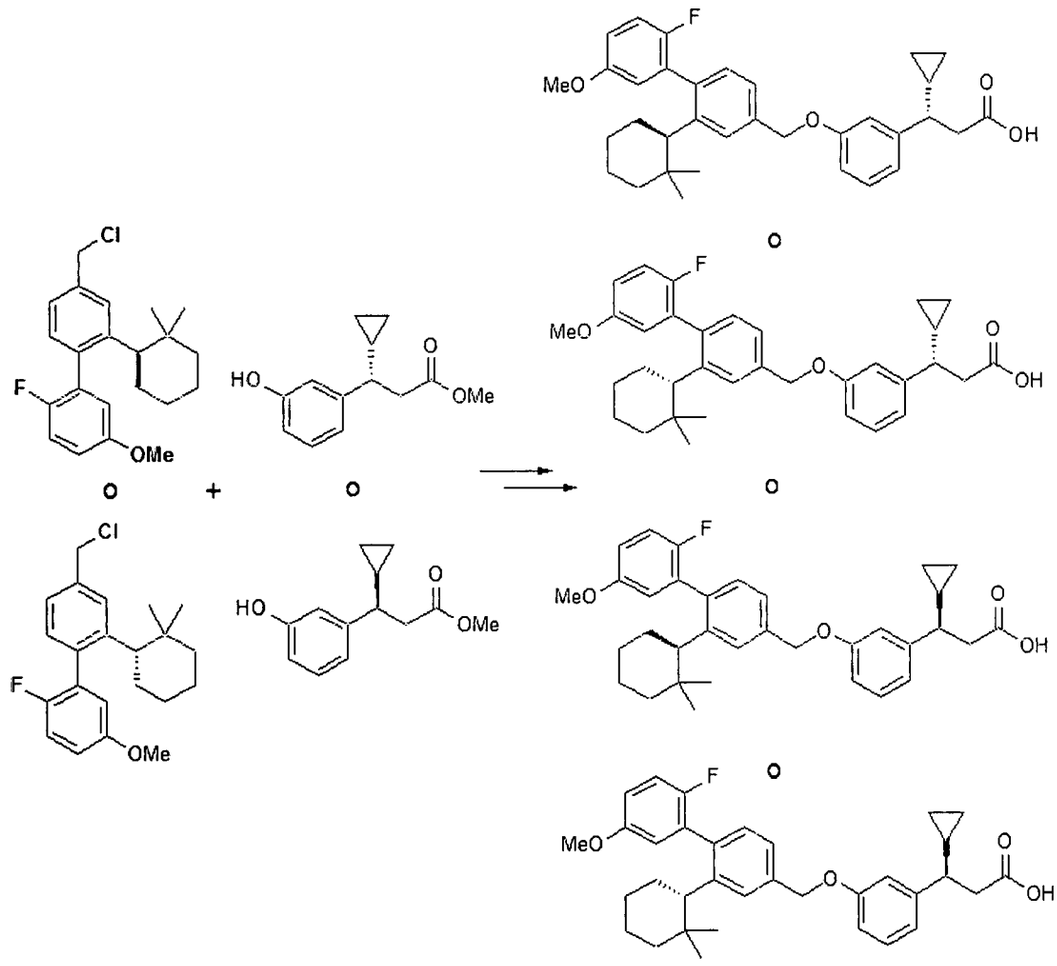


66.21J o 66.21K 66.6X 66.21

[0645] Ácido (3S)-3-Ciclopropil-3-(3-(((2-((1R)-2,2-dimetilciclohexil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)propanoico o ácido (3S)-3-ciclopropil-3-(3-(((2-((1S)-2,2-dimetilciclohexil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)propanoico o ácido (3R)-3-ciclopropil-3-(3-(((2-((1R)-2,2-dimetilciclohexil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)propanoico o ácido (3R)-3-ciclopropil-3-(3-(((2-((1S)-2,2-dimetilciclohexil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)propanoico (66.21). La alquilación y la hidrólisis se realizaron de manera análoga al Ejemplo **66.6** (usando pico uno de la separación quiral de **66.21G** en la

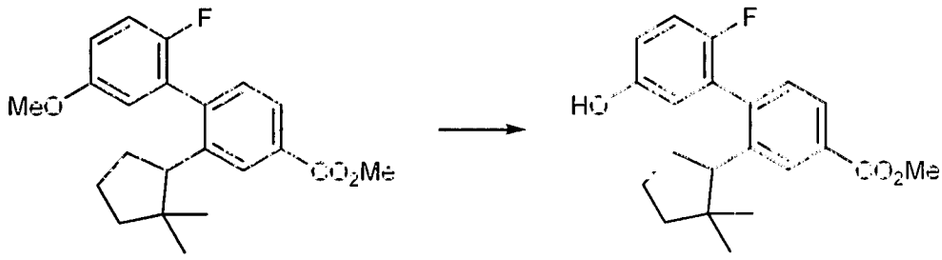
columna OD, descrito en la presente) para obtener **66.21** (0,0305 g, 10% de rendimiento en dos etapas). MS ESI (neg.) m/e: 529,3 $(M-H)^+$.

[0646] **Ejemplo 66.22**


F
MeO
O
OH
Cl
F
OMe
HO
O
OMe
O
+
O
O
O

ácido (3R)-3-ciclopropil-3-(3-(((2-((1S)-2,2-dimetilciclohexil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)propanoico 66.22. La alquilación y la hidrólisis se realizaron de manera análoga al Ejemplo **66.6** (usando pico dos de la separación quiral de **66.21G** en la columna OD, descrito en la presente) para obtener **66.22** (0,0151 g, 39% de rendimiento en dos etapas). MS ESI (neg.) m/e: 529,3 $(M-H)^+$.

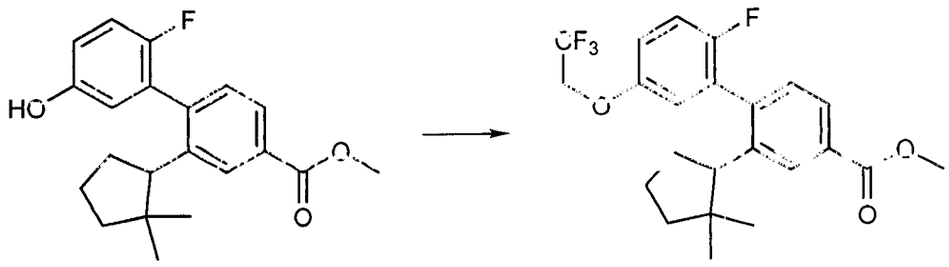
[0648] **Ejemplo 66.23**



66.6K **66.23A**

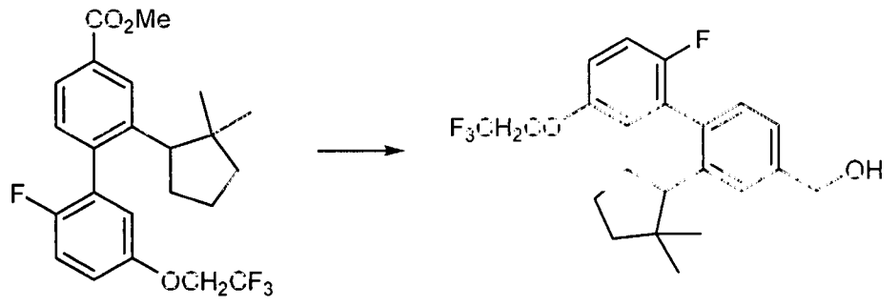
[0649] **2-(2,2-dimetilciclopentil)-2'-fluoro-5'-hidroxi-1,1'-bifenil-4-carboxilato de metilo (66.23A)**. A una solución agitada de **66.6K** (0,400 g, 1,12 mmol) en DCM (10,00 mL) a 0 °C se añadió tribromuro de boro (1,0 M en DCM) (4,49 mL, 4,49 mmol). La reacción se agitó durante una hora a 0 °C. Luego se añadió agua y la mezcla se extrajo tres veces con EtOAc. Después de secar sobre sulfato de magnesio anhidro y filtrar, el solvente orgánico se eliminó a presión reducida y el producto deseado se aisló. El producto inicial se disolvió en una mezcla 1/1 de THF/etanol y a ello se añadió NaOH 1 N (ac), la solución resultante se agitó durante 16 horas, tras lo cual se concentró al vacío. La reacción se acidificó con HCl 1 N y la solución resultante se extrajo tres veces con EtOAc. Después de secar sobre sulfato de magnesio anhidro y filtrar, el solvente orgánico se eliminó a presión reducida. El producto resultante se disolvió en MeOH y se añadió una gota de ácido sulfúrico. La mezcla se calentó a 70 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción luego se concentró al vacío. El

producto luego se purificó en gel de sílice (0-20% de EtOAc en hexanos) para obtener **66.23A** en forma de un aceite incoloro (0,250 g, 65% de rendimiento).

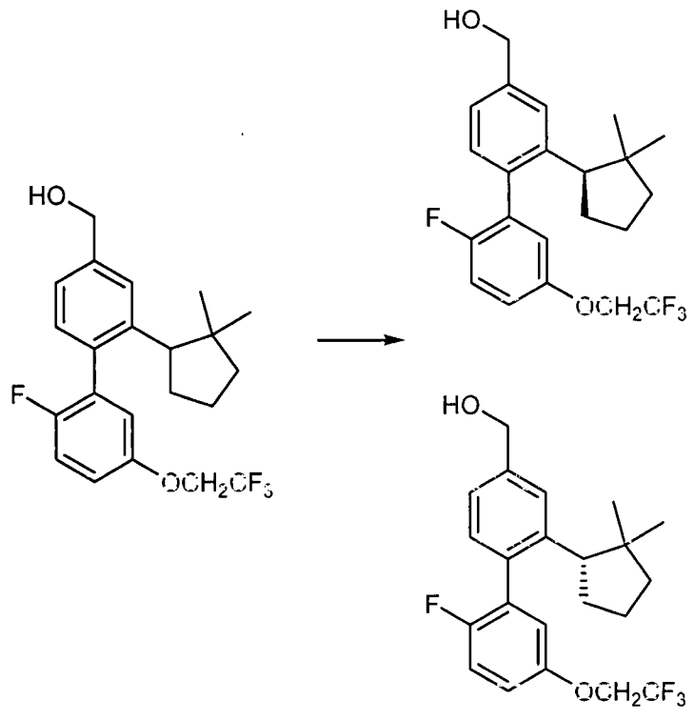


66.23A **66.23B**

[0650] 2-(2,2-dimetilciclopentil)-2'-fluoro-5'-((2,2,2-trifluoroetil)oxi)-1,1'-bifenil-4-carboxilato de metilo (66.23B). A un recipiente que contenía **66.23A** (0,100 g, 0,29 mmol) y carbonato de cesio (0,29 g, 0,88 mmol) en DMF (2 mL) se añadió 1,1,1-trifluoro-2-yodoetano (0,12 g, 0,58 mmol) (asequible en comercios de Aldrich) y se continuó agitando durante 5 horas. La reacción se diluyó con agua y se extrajo tres veces con EtOAc. Después de secar sobre sulfato de magnesio anhidro y filtrar, el solvente orgánico se eliminó a presión reducida y el producto luego se purificó en gel de sílice (0-10% de EtOAc en hexanos) para obtener **66.23B** en forma de un aceite incoloro (0,113 g, 91% de rendimiento).



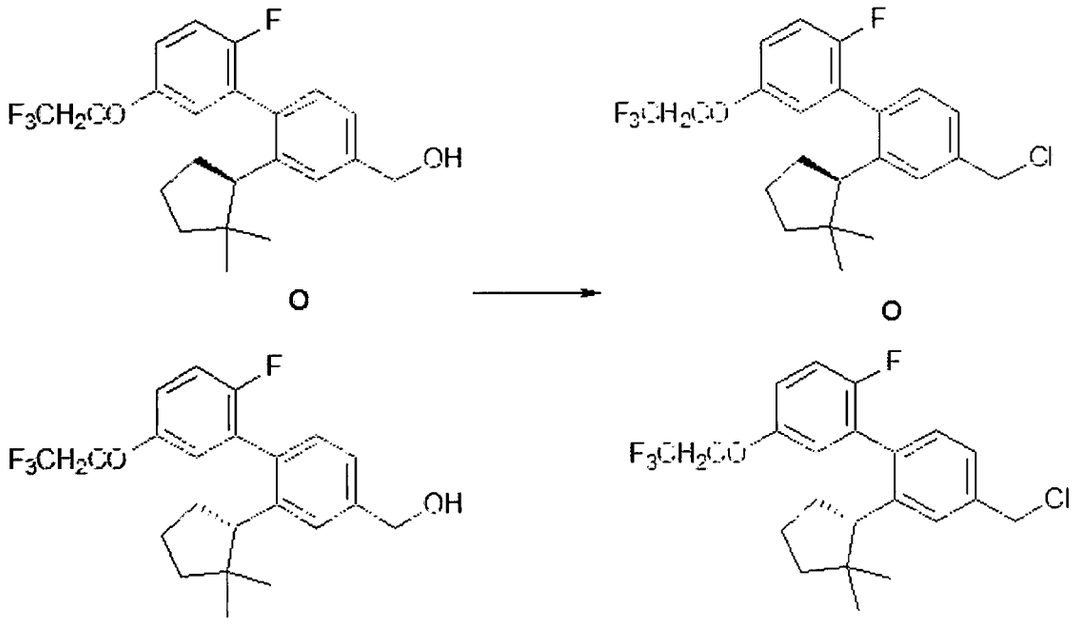
66.23B **66.23C**



66.23C **66.23D y 66.23E**

[0651] **(2-((1R)-2,2-Dimetilciclopentil)-2'-fluoro-5'-((2,2,2-trifluoroetil)oxi)-1,1'-bifenil-4-il)metanol y (2-((1S)-2,2-dimetilciclopentil)-2'-fluoro-5'-((2,2,2-trifluoroetil)oxi)-1,1'-bifenil-4-il)metanol (66.23D y 66.23E)**. A una solución agitada de **66.23B** (0,113 g, 0,3 mmol) en THF (5 mL) a 0 °C se añadió LAH en THF (0,5 mL, 0,5 mmol, 1,0 M). La mezcla se agitó durante una hora y luego se añadió NaOH 1 N (ac) para neutralizar la reacción. La mezcla de reacción se extrajo tres veces con EtOAc. Después de secar sobre sulfato de magnesio anhidro y filtrar, el solvente orgánico se eliminó a presión reducida y el producto luego se purificó en gel de sílice (0-20% de EtOAc en hexanos) para obtener **66.23C** en forma de un aceite incoloro (0,075 g, 71% de rendimiento). La separación quiral de **66.23C** se realizó en Chiracel-OD (3% de IPA en hexano) para dar **66.23D** (pico uno) y **66.23E** (pico dos). Ambos enantiómeros se usaron para sintetizar los compuestos de ejemplo y ambos enantiómeros dieron compuestos de ejemplo activos. Sin embargo, el

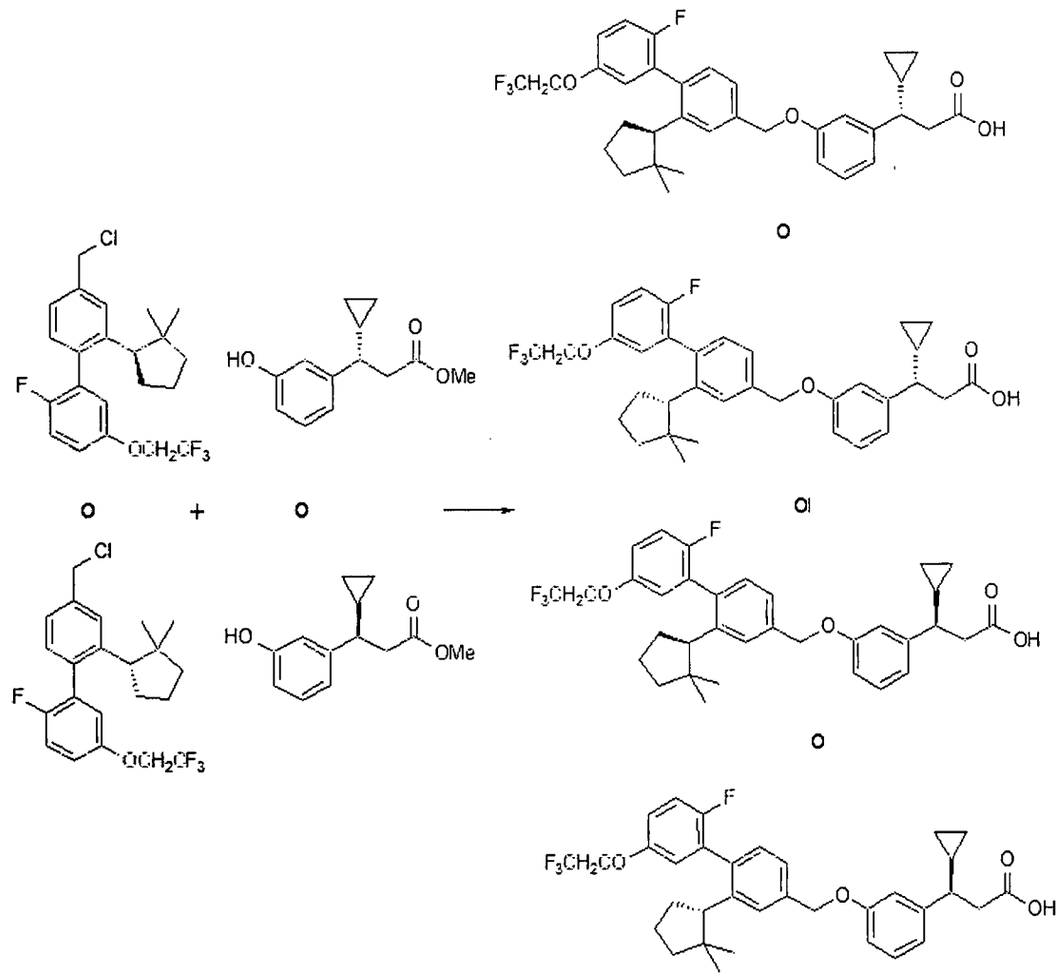
enantiómero correspondiente al pico 2 dio los compuestos de ejemplo más activos. [1]



66.23D o 66.23E **66.23F o 66.23G**

[0652] **4-(Clorometil)-2-((1R)-2,2-dimetilciclopentil)-2'-fluoro-5'-((2,2,2-trifluoroetil)oxi)-1,1'-bifenilo o 4-(clorometil)-2-((1S)-2,2-dimetilciclopentil)-2'-fluoro-5'-((2,2,2-trifluoroetil)oxi)-1,1'-bifenilo (66.23F o 66.23G).** A una solución agitada de **66.23D** o **66.23E** (0,022 g, 0,055 mmol) en DCM (2,00 mL) a 23 °C se añadió DMF (0,00043 mL) seguido de cloruro de tionilo (0,0081 mL, 0,11 mmol). La reacción se agitó durante dos horas y luego la mezcla de reacción se concentró al vacío. El producto luego se purificó en gel de sílice (0-10% de EtOAc en hexanos) para obtener **66.23F** o **66.23G** en forma de un aceite incoloro (0,019 g, 83% de rendimiento).

351

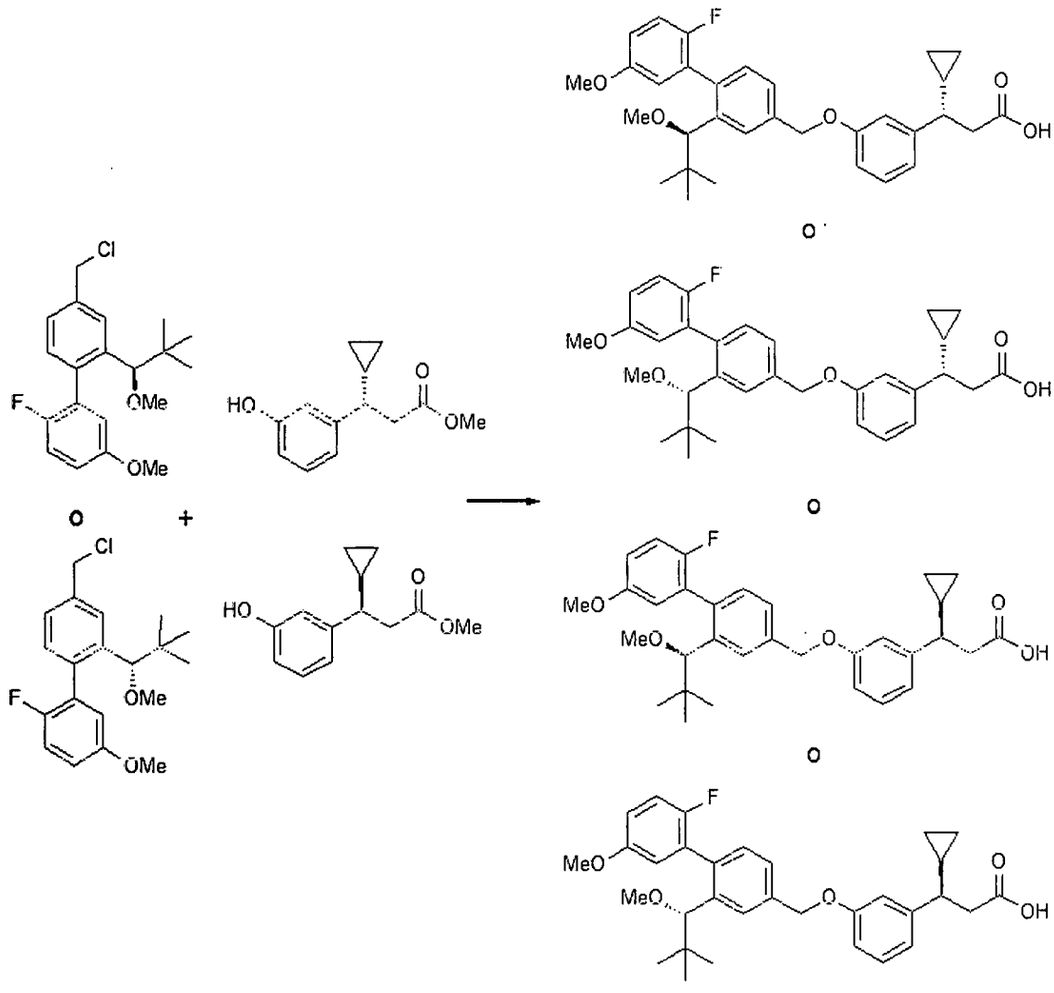


66.23F o 66.23G 66.6X 66.23

[0653] Ácido (3S)-3-Ciclopropil-3-(3-(((2-((1R)-2,2-dimetilciclopentil)-2'-fluoro-5'-((2,2,2-trifluoroetil)oxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)propanoico o ácido (3S)-3-ciclopropil-3-(3-(((2-((1S)-2,2-dimetilciclopentil)-2'-fluoro-5'-((2,2,2-trifluoroetil)oxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)propanoico o ácido (3R)-3-ciclopropil-3-(3-(((2-((1R)-2,2-dimetilciclopentil)-2'-fluoro-5'-((2,2,2-trifluoroetil)oxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)propanoico o ácido (3R)-3-ciclopropil-3-(3-(((2-((1S)-2,2-dimetilciclopentil)-2'-fluoro-5'-((2,2,2-trifluoroetil)oxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)propanoico (66.23H o 66.23I). La

alquilación y la hidrólisis se realizaron de manera análoga al Ejemplo **66.6** (usando el compuesto derivado del pico dos de la separación quiral de **66.23C** en la columna OD, descrito en la presente) para obtener **66.23** (0,011 g, 41% de rendimiento en dos etapas). MS ESI (neg.) m/e: 583.3 $(M-H)^+$.

[0654] **Ejemplo 66.24**

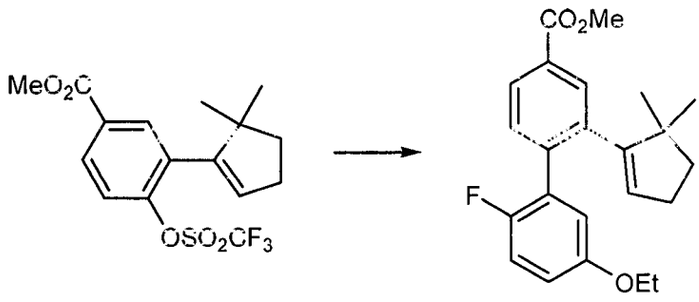


66.13N o 66.13O **66.6X** **66.24**

[0655] **Ácido (3S)-3-Ciclopropil-3-(3-(((2-((1R)-2,2-dimetil-1-(metiloxi)propil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)propanoico o ácido (3S)-3-ciclopropil-3-(3-(((2-((1S)-2,2-dimetil-1-(metiloxi)propil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-**

il)metil)oxi)fenil)propanoico o ácido (3R)-3-ciclopropil-3-(3-(((2-((1R)-2,2-dimetil-1-(metiloxi)propil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)propanoico o ácido (3R)-3-ciclopropil-3-(3-(((2-((1S)-2,2-dimetil-1-(metiloxi)propil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)propanoico (66.24). La alquilación y la hidrólisis se realizaron de manera análoga al Ejemplo **66.6** (usando el compuesto de clorometilo derivado del pico uno de la separación quiral de **66.13G** en la columna OD, descrito en la presente) para obtener **66.24** (0,0332 g, 70% de rendimiento). MS ESI (neg.) m/e: 519,2 $(M-H)^+$.

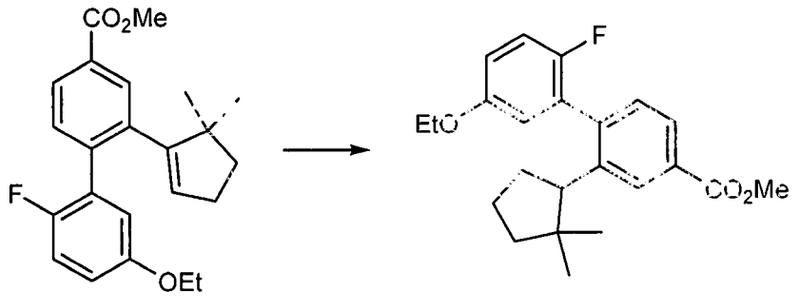
[0656] **Ejemplo 66.25**



66.6I **66.25A**

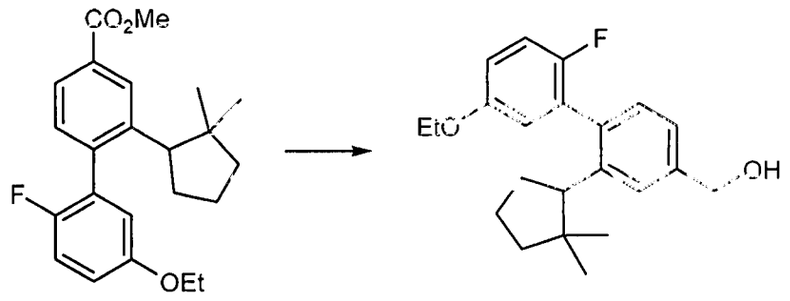
[0657] **2-(5,5-dimetil-1-ciclopenten-1-il)-5'-(etiloxi)-2'-fluoro-1,1'-bifenil-4-carboxilato de metilo (66.25A)**. A una solución agitada de 3-(5,5-dimetilciclopent-1-enil)-4-(trifluorometilsulfoniloxi)benzoato de metilo **66.6I** (0,400 g, 1,1 mmol) en DMF (4,00 mL) a 23 °C se añadió ácido 5-etoxi-2-fluorofenilborónico (0,29 g, 1,6 mmol, asequible en comercios de Aldrich), carbonato de potasio (0,44 g, 3,2 mmol) y luego tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0,12 g, 0,11 mmol). La mezcla se calentó hasta 90 °C y se agitó durante 21 horas. La mezcla luego se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con salmuera y se extrajo tres veces con EtOAc. Después de secar sobre sulfato de magnesio anhidro y filtrar, el solvente orgánico se eliminó a presión reducida y el producto luego se purificó en gel de sílice (0-10% de EtOAc en hexanos) para

obtener **66.25A** en forma de un aceite incoloro (0,350 g, 90% de rendimiento).

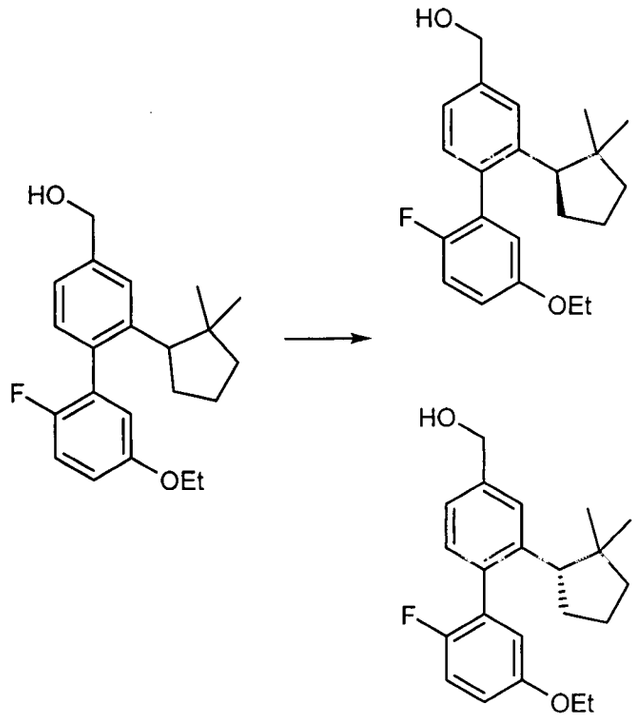


66.25A **66.25B**

[0658] **2-(2,2-dimetilciclopentil)-5'-(etiloxi)-2'-fluoro-1,1'-bifenil-4-carboxilato de metilo (66.25B).** A una solución agitada de **66.25A** (0,400 g, 1,09 mmol) en MeOH (10,00 mL, 1,09 mmol) a 23 °C se añadió paladio sobre carbón (0,116 g, 1,09 mmol). La reacción se colocó bajo una atmósfera de hidrógeno y se agitó durante 23 horas. La mezcla luego se filtró y se concentró al vacío. El producto inicial luego se purificó en gel de sílice (0-20% de EtOAc en hexanos) para obtener **66.25B** en forma de un aceite incoloro (0,400 g, 99.5% de rendimiento).

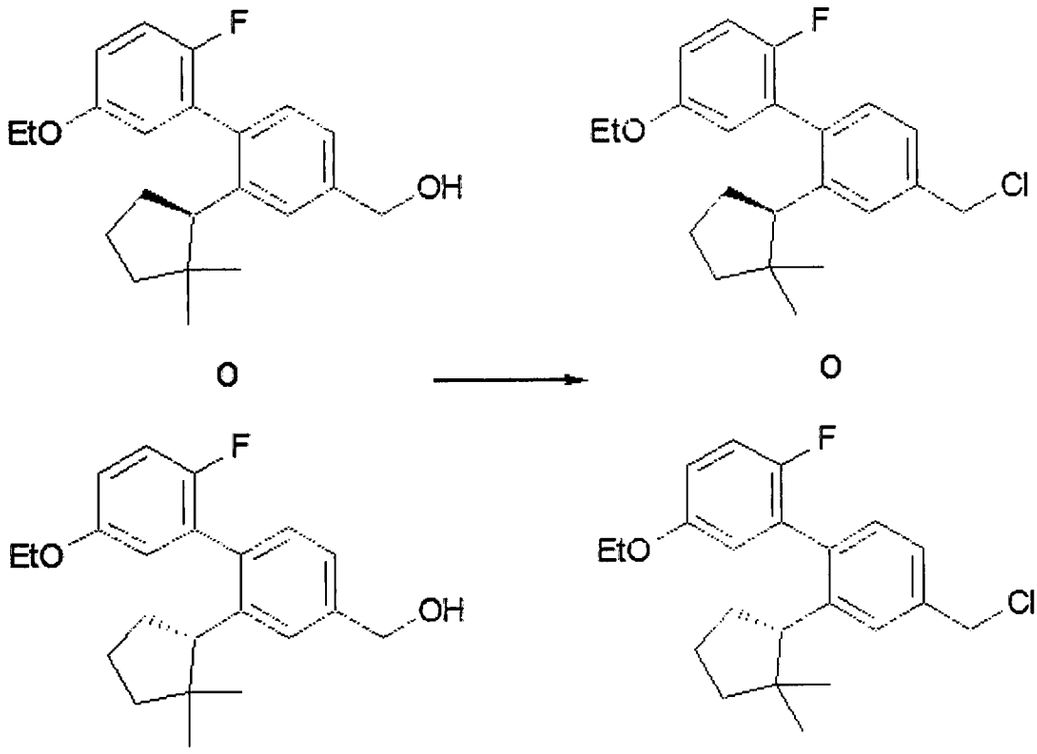


66.25B **66.25C**



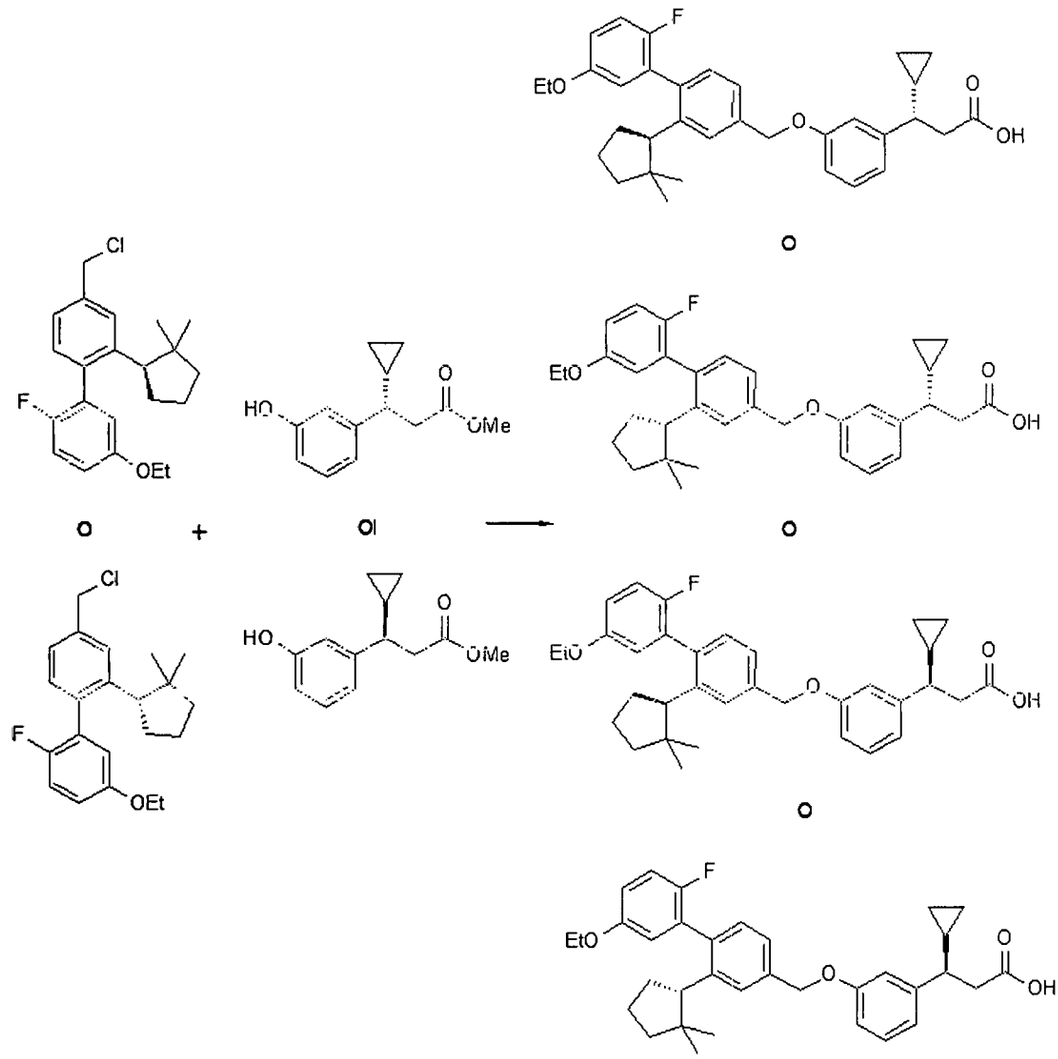
66.25C **66.25D y 66.25E**

[0659] **(2-((1R)-2,2-Dimetilciclopentil)-5'-(etiloxi)-2'-fluoro-1,1'-bifenil-4-il)metanol y (2-((1S)-2,2-dimetilciclopentil)-5'-(etiloxi)-2'-fluoro-1,1'-bifenil-4-il)metanol (66.25D y 66.25E).** A una solución agitada de **66.25B** (0,400 g, 1,1 mmol) en THF (15,00 mL, 183 mmol) a 0 °C se añadió LAH en THF (2,2 mL, 2,2 mmol, 1,0 M). La mezcla se agitó durante una hora y luego se añadió NaOH 1 N (ac) para neutralizar la reacción. La mezcla de reacción se extrajo tres veces con EtOAc. Después de secar sobre sulfato de magnesio anhidro y filtrar, el solvente orgánico se eliminó a presión reducida y el producto luego se purificó en gel de sílice (0-20% de EtOAc en hexanos) para obtener **66.25C** en forma de un aceite incoloro (0,320 g, 87% de rendimiento). La separación quiral de **66.25C** se realizó en Chiracel-OD (3% de IPA en hexano) para dar **66.25D** (pico uno) y **66.25E** (pico dos). Ambos enantiómeros se usaron para sintetizar los compuestos de ejemplo y ambos enantiómeros dieron compuestos de ejemplo activos. Sin embargo, el enantiómero correspondiente al pico 2 dio los compuestos de ejemplo más activos. [1]



66.25D o 66.25E **66.25F o 66.25G**

[0660] **4-(Clorometil)-2-((1R)-2,2-dimetilciclopentil)-5'-(etiloxi)-2'-fluoro-1,1'-bifenilo o 4-(clorometil)-2-((1S)-2,2-dimetilciclopentil)-5'-(etiloxi)-2'-fluoro-1,1'-bifenilo (66.25F o 66.25G.** A una solución agitada de **66.25C** o **66.25D** (0,147 g, 0,43 mmol) en DCM (2,00 mL) a 23 °C se añadió DMF (0,0033 mL) seguido de cloruro de tionilo (0,063 mL, 0,86 mmol). La reacción luego se agitó durante 4 horas y luego se concentró al vacío. El producto inicial luego se purificó en gel de sílice (0-10% de EtOAc en hexanos) para obtener **66.25F o 66.25G** en forma de un aceite incoloro (0,120 g, 77% de rendimiento).

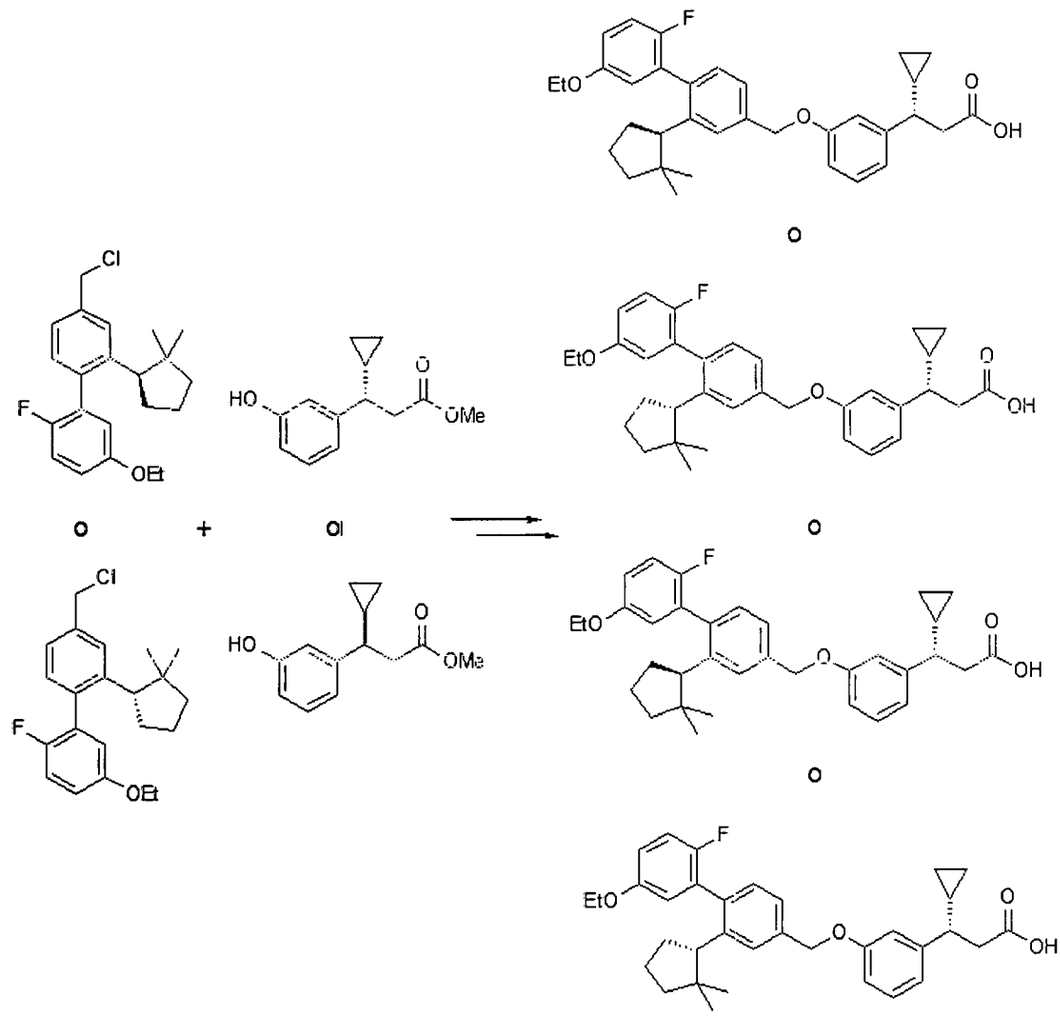


66.25F o 66.25G **66.6X** **66.25**

[0661] **Ácido (3S)-3-Ciclopropil-3-(3-(((2-((1R)-2,2-dimetilciclopentil)-5'-(etiloxi)-2'-fluoro-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)propanoico o ácido (3S)-3-ciclopropil-3-(3-(((2-((1S)-2,2-dimetilciclopentil)-5'-(etiloxi)-2'-fluoro-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)propanoico o ácido (3R)-3-ciclopropil-3-(3-(((2-((1R)-2,2-dimetilciclopentil)-5'-(etiloxi)-2'-fluoro-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)propanoico o ácido (3R)-3-ciclopropil-3-(3-(((2-((1S)-2,2-dimetilciclopentil)-5'-(etiloxi)-2'-fluoro-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)propanoico (66.25).** La alquilación y la hidrólisis se realizaron de manera análoga al Ejemplo **66.6** (usando el compuesto de clorometilo derivado del

pico uno de la separación quiral de **66.25C** en la columna OD) para obtener **66.25** (0,0337 g, 70% de rendimiento en dos etapas). MS ESI (neg.) m/e: 529,3 $(M-H)^+$.

[0662] **Ejemplo 66.26**

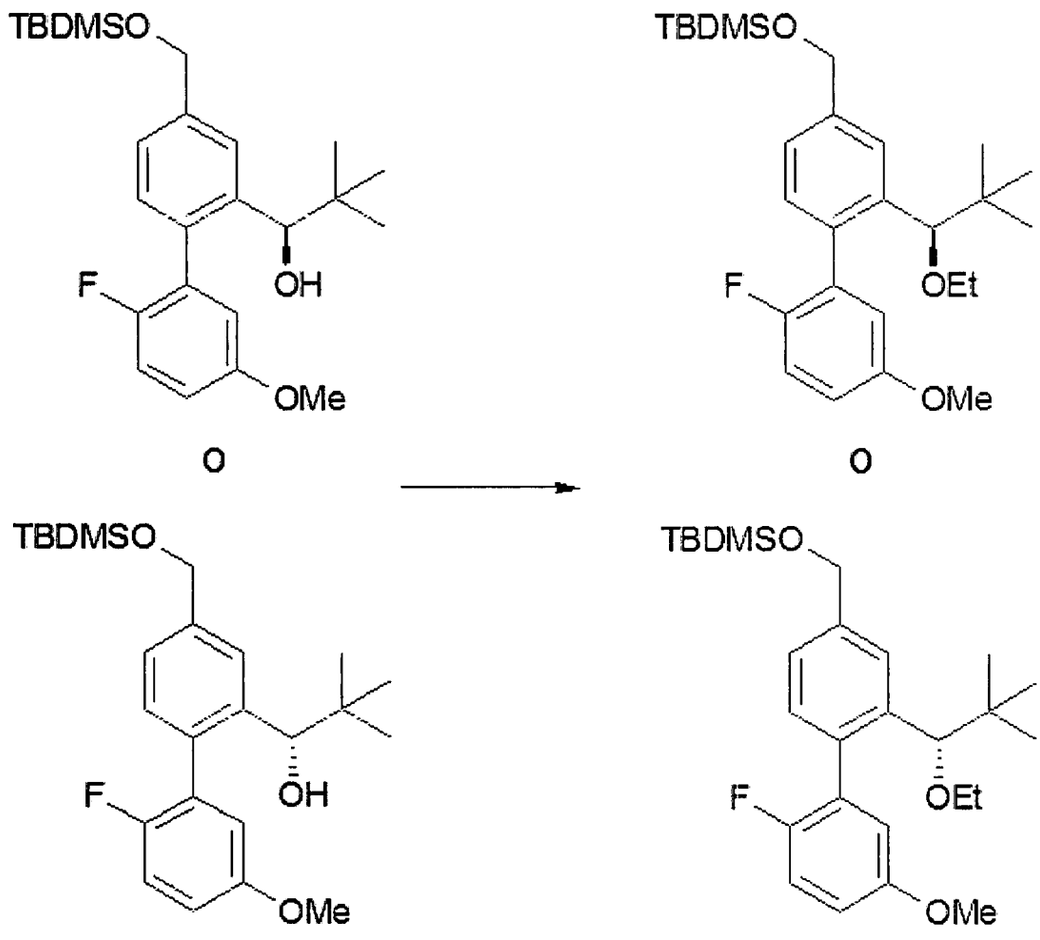


66.25F o 66.25G **66.6X** **66.26**

[0663] **Ácido (3S)-3-Ciclopropil-3-(3-(((2-((1R)-2,2-dimetilciclopentil)-5'-(etiloxi)-2'-fluoro-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)propanoico o ácido (3S)-3-ciclopropil-3-(3-(((2-((1S)-2,2-dimetilciclopentil)-5'-(etiloxi)-2'-fluoro-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)propanoico o ácido (3R)-3-ciclopropil-3-(3-(((2-((1R)-2,2-dimetilciclopentil)-5'-(etiloxi)-2'-fluoro-1,1'-bifenil-4-**

il)metil)oxi)fenil)propanoico o ácido (3R)-3-ciclopropil-3-(3-(((2-((1S)-2,2-dimetilciclopentil)-5'-(etiloxi)-2'-fluoro-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)propanoico (66.26). La alquilación y la hidrólisis se realizaron de manera análoga al Ejemplo **66.6** (usando el compuesto de clorometilo derivado del pico dos de la separación quiral de **66.25C** en la columna OD, descrito en la presente) para obtener **66.26** (0,0339 g, 71% de rendimiento en dos etapas). MS ESI (neg.) m/e: 529,3 $(M-H)^+$.

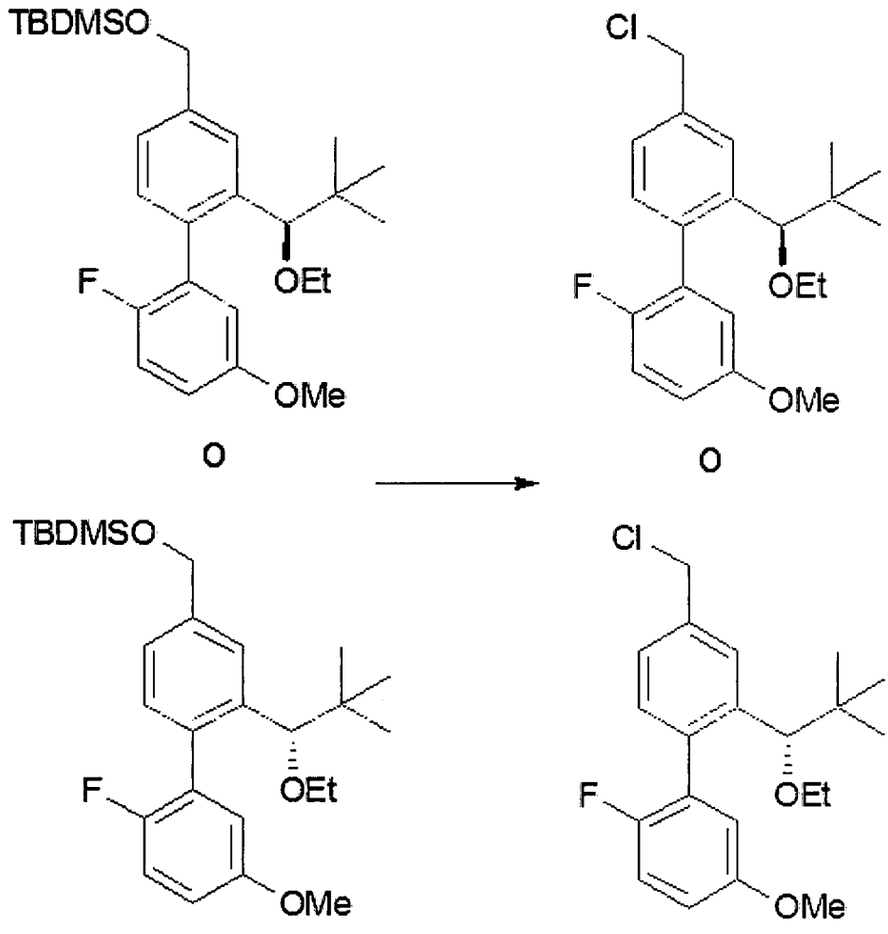
[0664] **Ejemplo 66.27**



66.13J o 66.13K **66.27A o 66.27B**

[0665] **(1,1-Dimetiletil)(((2-((1R)-1-(etiloxi)-2,2-dimetilpropil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)dimetilsilano o (1,1-dimetiletil)(((2-((1S)-1-(etiloxi)-2,2-dimetilpropil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-**

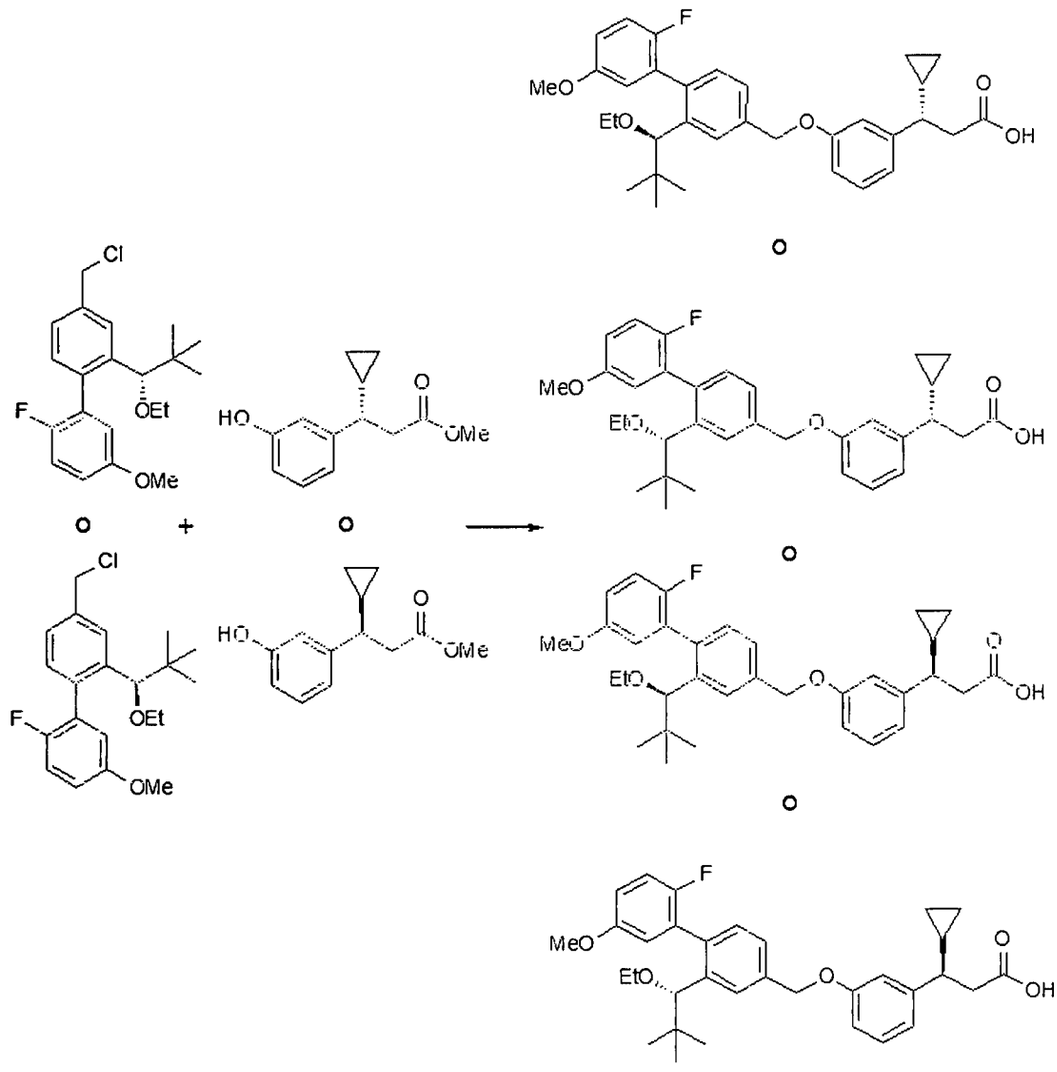
bifenil-4-il)metil)oxi)dimetilsilano (66.27A o 66.27B). A una solución agitada de **66.13J** o **66.13K** (derivado del pico dos de la separación quiral de **66.13G**) (0,110 g, 0,25 mmol) en DMF (2,00 mL) a 23 °C se añadió yodoetano (0,048 g, 0,31 mmol), seguido de hidruro de sodio (0,0073 g, 0,31 mmol). La mezcla se agitó a 60 °C durante 21 horas y luego se enfrió hasta temperatura ambiente. La reacción se diluyó con salmuera y se extrajo tres veces con EtOAc. Después de secar sobre sulfato de magnesio anhidro y filtrar, el solvente orgánico se eliminó a presión reducida y el producto luego se purificó en gel de sílice (0-10% de EtOAc en hexanos) para obtener **66.27A o 66.27B** en forma de un aceite incoloro (0,065 g, 55% de rendimiento).



66.27A o 66.27B **66.27C o 66.27D**

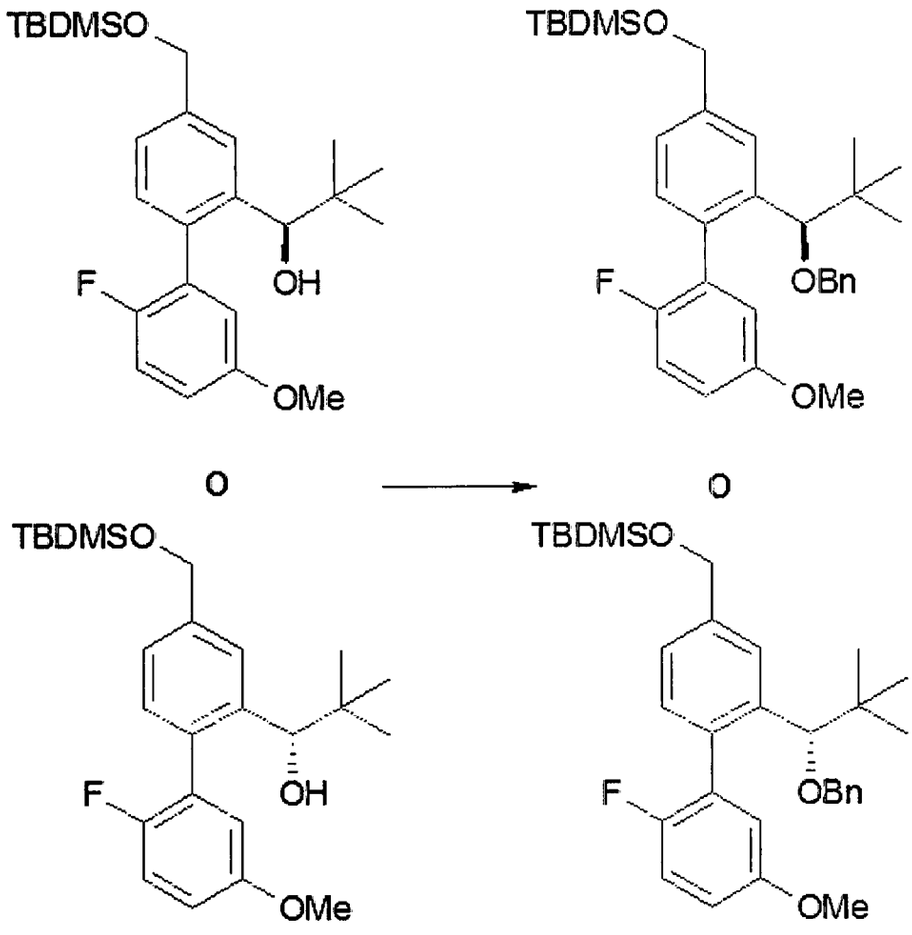
361

[0666] 4-(Clorometil)-2-((1R)-1-(etiloxi)-2,2-dimetilpropil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenilo o 4-(clorometil)-2-((1S)-1-(etiloxi)-2,2-dimetilpropil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenilo 66.27C o 66.27D). A una solución agitada de **66.27A** o **66.27B** (0,065 g, 0,1 mmol) en DCM (2,00 mL) a 23 °C se añadió DMF (0,001 mL) seguido de cloruro de tionilo (0,02 mL, 0,3 mmol). La mezcla se agitó durante 2 horas y luego se concentró al vacío. El producto luego se purificó en gel de sílice (0-10% de EtOAc en hexanos) para obtener **66.27C** o **66.27D** en forma de un aceite incoloro (0,04 g, 78% de rendimiento).


F
MeO
EtO
O
OH
Cl
OEt
OMe
HO
O
+
O
O
O

[0667] **Ácido (3S)-3-Ciclopropil-3-(3-(((2-((1R)-1-(etiloxi)-2,2-dimetilpropil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)propanoico o ácido (3S)-3-ciclopropil-3-(3-(((2-((1S)-1-(etiloxi)-2,2-dimetilpropil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)propanoico o ácido (3R)-3-ciclopropil-3-(3-(((2-((1R)-1-(etiloxi)-2,2-dimetilpropil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)propanoico o ácido (3R)-3-ciclopropil-3-(3-(((2-((1S)-1-(etiloxi)-2,2-dimetilpropil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)propanoico (66.27)**. La alquilación y la hidrólisis se realizaron de manera análoga al Ejemplo **66.6** (usando **66.6X** y el compuesto de clorometilo derivado del pico dos de la separación quiral de **66.13G** de la columna OD) para obtener **66.27** (0,0418 g, 69% de rendimiento en dos etapas). MS ESI (neg.) m/e: 529,3 $(M-H)^+$.

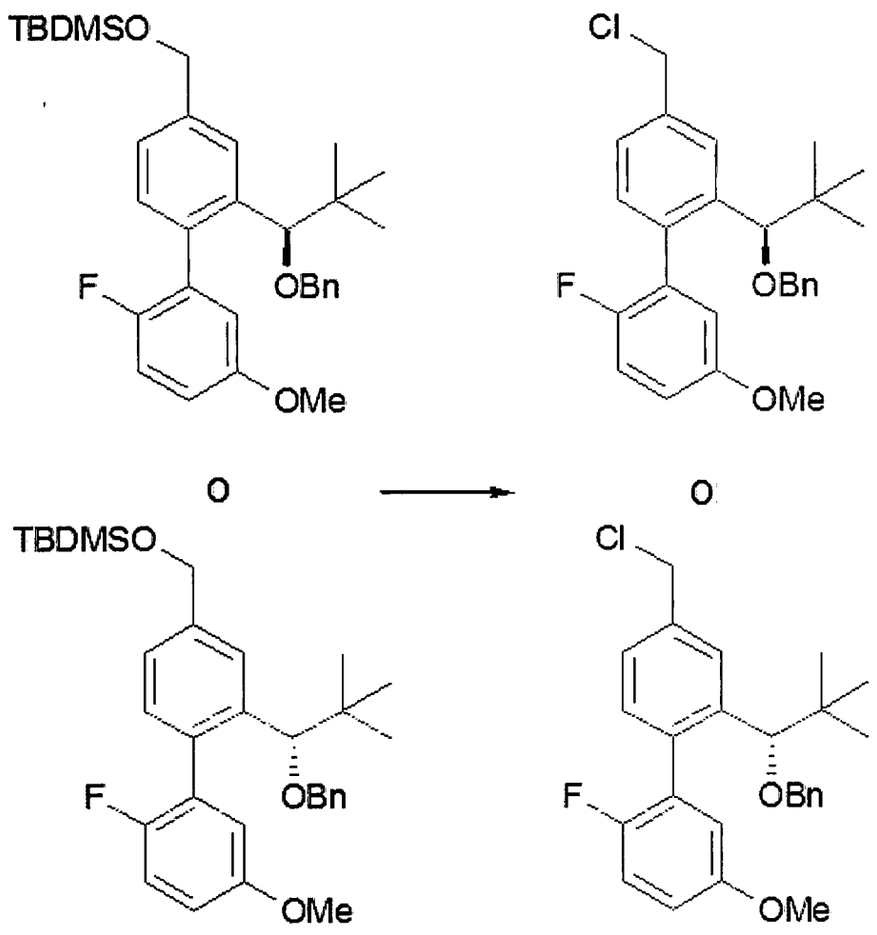
[0668] **Ejemplo 66.28**



66.13J o 66.13K **66.28A o 66.28B**

[0669] **(1,1-Dimetiletil)(((2-((1R)-2,2-dimetil-1-((fenilmetil)oxi)propil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)dimetilsilano o (1,1-dimetiletil)(((2-((1S)-2,2-dimetil-1-((fenilmetil)oxi)propil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)dimetilsilano (66.28A o 66.28B).** A una solución agitada de **66.13J** o **66.13K** (derivado del pico dos de la separación quiral de **66.13G**) (0,110 g, 0,25 mmol) en DMF (2,00 mL) a 23 °C se añadió 1-(bromometil)benceno (0,052 g, 0,31 mmol), seguido de hidruro de sodio (0,0073 g, 0,31 mmol). La reacción se agitó a 60 °C durante 26 horas. La reacción luego se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo tres veces con EtOAc. Después de secar sobre sulfato de magnesio anhidro y filtrar, el solvente orgánico se eliminó a presión reducida y el producto luego se

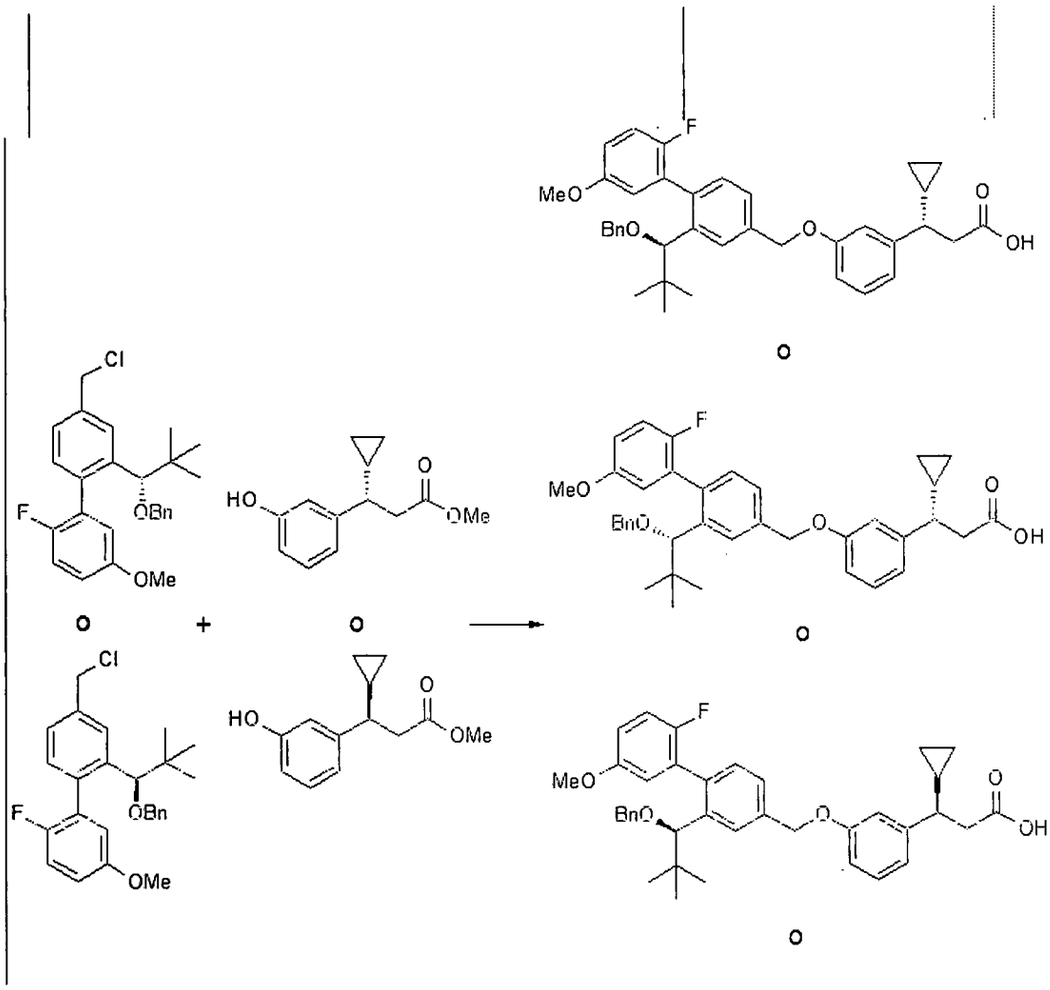
purificó en gel de sílice (0-10% de EtOAc en hexanos) para obtener **66.28A** o **66.28B** en forma de un aceite incoloro (0,132 g, 99% de rendimiento).



66.28A o 66.28B **66.28C o 66.28D**

[0670] **4-(Clorometil)-2-((1R)-2,2-dimetil-1-((fenilmetil)oxi)propil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenilo o 4-(clorometil)-2-((1S)-2,2-dimetil-1-((fenilmetil)oxi)propil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenilo (66.28C o 66.28D).** A una solución agitada de **66.28A** o **66.28B** (0,132 g, 0,3 mmol) en DCM (2,00 mL) a 23 °C se añadió DMF (0,002 mL) seguido de cloruro de tionilo (0,04 mL, 0,5 mmol). La reacción se agitó durante dos horas y luego la reacción se concentró al vacío. El producto inicial se purificó en gel de sílice (0-10% de EtOAc en hexanos) para obtener **66.28C** o

66.28D en forma de un aceite incoloro (0,08 g, 74% de rendimiento).

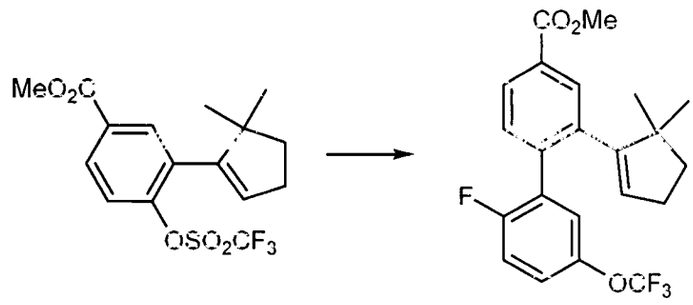


66.28C o 66.28D **66.6X** **66.28**

[0671] **Ácido (3S)-3-Ciclopropil-3-(3-(((2-((1R)-2,2-dimetil-1-((fenilmetil)oxi)propil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)propanoico o ácido (3S)-3-ciclopropil-3-(3-(((2-((1S)-2,2-dimetil-1-((fenilmetil)oxi)propil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)propanoico o ácido (3R)-3-ciclopropil-3-(3-(((2-((1R)-2,2-dimetil-1-((fenilmetil)oxi)propil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)propanoico o ácido (3R)-3-ciclopropil-3-(3-

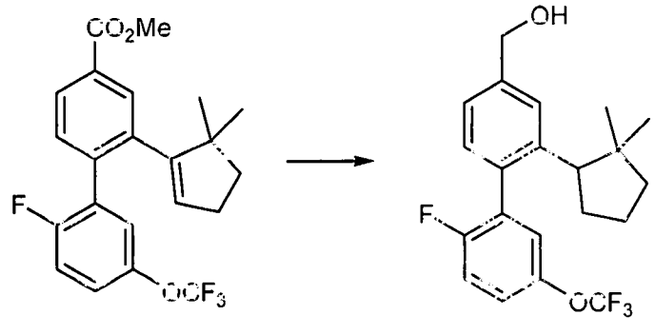
(((2-((1S)-2,2-dimetil-1-((fenilmetil)oxi)propil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)propanoico (66.28). La alquilación y la hidrólisis se realizaron de manera análoga al Ejemplo **66.6** (usando **66.6X** y el compuesto de clorometilo derivado del pico dos de la separación quiral de **66.13G** de la columna OD, descrito en la presente) para obtener **66.28** (0,0297 g, 44% de rendimiento en dos etapas). MS ESI (neg.) m/e: 595,3 $(M-H)^+$.

[0672] **Ejemplo 66.29**

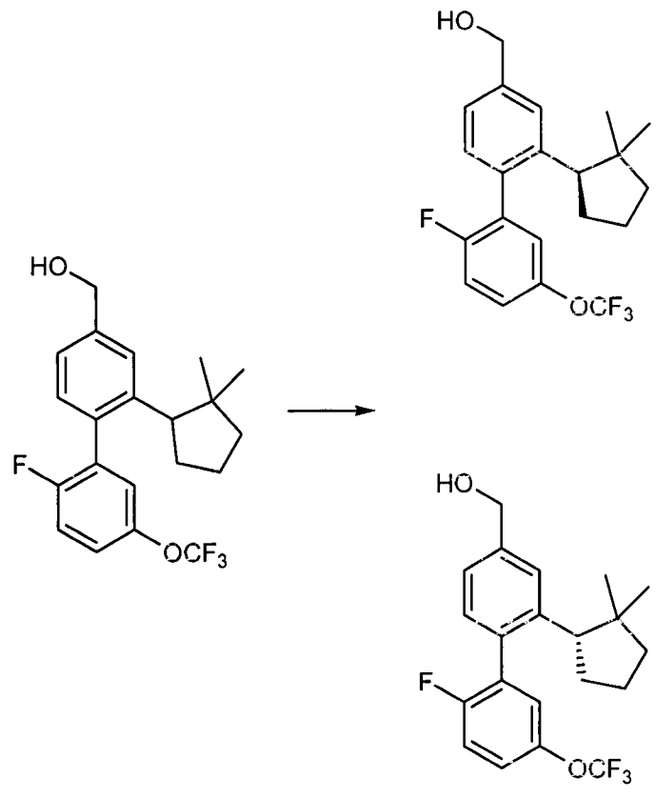


66.6I **66.29A**

[0673] **2-(5,5-dimetil-1-ciclopenten-1-il)-2'-fluoro-5'-((trifluorometil)oxi)-1,1'-bifenil-4-carboxilato de metilo 66.29A.** A una solución agitada de 3-(5,5-dimetilciclopent-1-enil)-4-(trifluorometilsulfoniloxi)benzoato de metilo **66.6I** (0,400 g, 1,1 mmol) en DMF (4,00 mL) a 23 °C se añadió ácido 2-fluoro-5-(trifluorometoxi)fenilborónico (0,36 g, 1,6 mmol, asequible en comercios de Aldrich), carbonato de potasio (0,44 g, 3,2 mmol) y luego tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0,12 g, 0,11 mmol). La mezcla se calentó hasta 90 °C y se agitó durante 23 horas. La reacción luego se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo tres veces con EtOAc. Después de secar sobre sulfato de magnesio anhidro y filtrar, el solvente orgánico se eliminó a presión reducida y el producto luego se purificó en gel de sílice (0-10% de EtOAc en hexanos) para obtener **66.29A** en forma de un aceite incoloro (0,400 g, 93% de rendimiento).



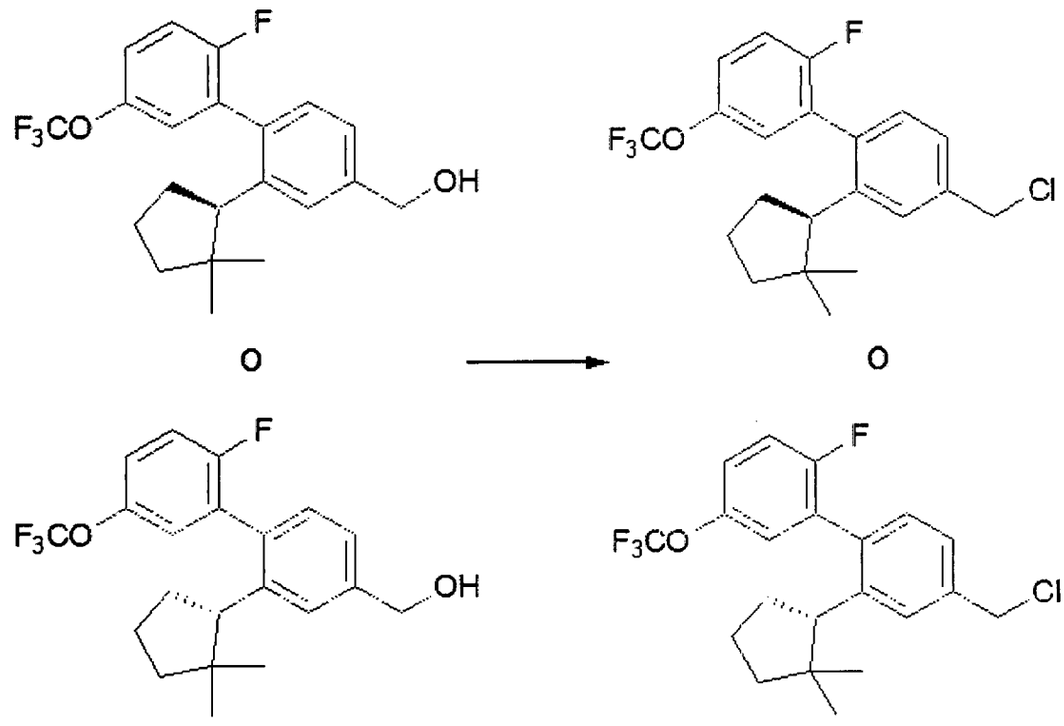
66.29A **66.29B**



66.29B **66.29C y 66.29D**

[0674] **(2-((1R)-2,2-Dimetilciclopentil)-2'-fluoro-5'-((trifluorometil)oxi)-1,1'-bifenil-4-il)metanol y (2-((1S)-2,2-dimetilciclopentil)-2'-fluoro-5'-((trifluorometil)oxi)-1,1'-bifenil-4-il)metanol (66.29C y 66.29D).** A una solución agitada de **66.29A** (0,325 g, 1,09 mmol) en MeOH (10,00 mL) a 23 °C se añadió paladio sobre carbón (0,116 g, 1,09 mmol). La reacción se colocó bajo una atmósfera de hidrógeno y se agitó durante 23 horas. La mezcla de reacción luego se filtró y se concentró al vacío. El producto así obtenido se usó sin ulterior purificación. A una solución agitada del producto

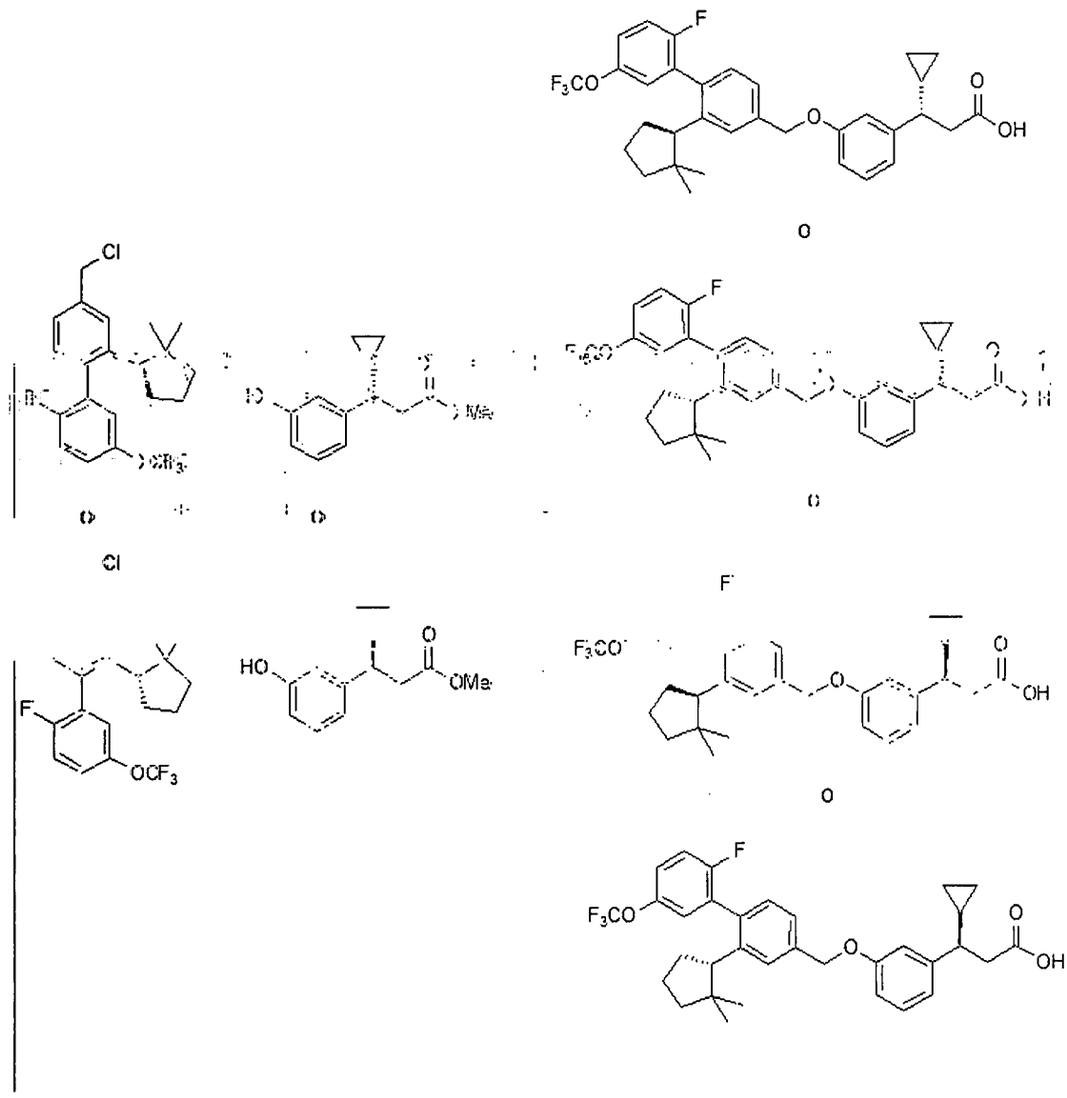
(0,325 g, 0,79 mmol) en THF (15,00 mL, 183 mmol) a 0 °C se añadió LAH en THF (1,6 mL, 1,6 mmol, 1,0 M) y la mezcla se agitó durante dos horas. Se añadió NaOH 1 N (ac) para neutralizar la reacción y la mezcla neutralizada se extrajo tres veces con EtOAc. Después de secar sobre sulfato de magnesio anhidro y filtrar, el solvente orgánico se eliminó a presión reducida y el producto luego se purificó en gel de sílice (0-20% de EtOAc en hexanos) para obtener **66.29B** en forma de un aceite incoloro (0,270 g, 89% de rendimiento). La separación quiral de **66.29B** se realizó en Chiracel-OD (3% de IPA en hexano) para dar **66.29C** y **66.29D**. Ambos enantiómeros se usaron para sintetizar los compuestos de ejemplo y ambos enantiómeros dieron compuestos de ejemplo activos. Sin embargo, el enantiómero correspondiente al pico 2 dio los compuestos de ejemplo más activos. [1]



66.29C o 66.29D **66.29E o 66.29F**

[0675] **4-(Clorometil)-2-((1R)-2,2-dimetilciclopentil)-2'-fluoro-5'-((trifluorometil)oxi)-1,1'-bifenilo o 4-**

(clorometil)-2-((1S)-2,2-dimetilciclopentil)-2'-fluoro-5'-((trifluorometil)oxi)-1,1'-bifenilo (66.29E o 66.29F). A una solución agitada de **66.29C o 66.29D** (0,086 g, 0,22 mmol) en DCM (2,00 mL) a 23 °C se añadió DMF (0,0017 mL) seguido de cloruro de tionilo (0,033 mL, 0,45 mmol). La reacción se agitó durante 2 horas y luego se concentró al vacío. El producto luego se purificó en gel de sílice (0-10% de EtOAc en hexanos) para obtener **66.29E o 66.29F** en forma de un aceite incoloro (0,085 g, 94% de rendimiento).



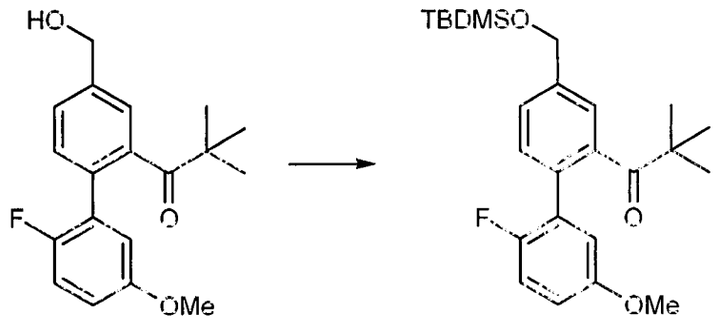
66.29E o 66.29F **66.6X** **66.29**

[0676] Ácido (3S)-3-Ciclopropil-3-(3-(((2-((1R)-2,2-dimetilciclopentil)-2'-fluoro-5'-((trifluorometil)oxi)-1,1'-

370

bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)propanoico o ácido (3S)-3-ciclopropil-3-(3-(((2-((1S)-2,2-dimetilciclopentil)-2'-fluoro-5'-((trifluorometil)oxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)propanoico o ácido (3R)-3-ciclopropil-3-(3-(((2-((1R)-2,2-dimetilciclopentil)-2'-fluoro-5'-((trifluorometil)oxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)propanoico o ácido (3R)-3-ciclopropil-3-(3-(((2-((1S)-2,2-dimetilciclopentil)-2'-fluoro-5'-((trifluorometil)oxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)propanoico (66.29). La alquilación y la hidrólisis se realizaron de manera análoga al Ejemplo 66.**6** (usando **66.6X** y el compuesto de clorometilo derivado del pico dos de la separación quiral de **66.29B** de la columna OD, descrito en la presente) para obtener **66.29** (0,0483 g, 75% de rendimiento en dos etapas). MS ESI (neg.) m/e: 569.2 $(M-H)^+$.

[0677] **Ejemplo 66.30**

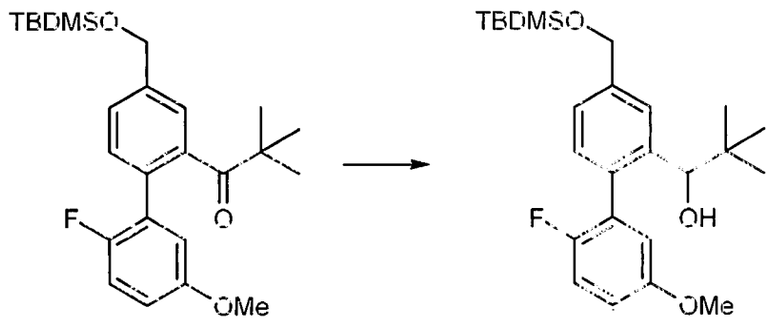


66.13F **66.30A**

[0678] **1-(4-((((1,1-Dimetiletil)(dimetil)silil)oxi)metil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-2-il)-2,2-dimetil-1-propanona (66.30A).** A una solución agitada de **66.13F** (1,00 g, 3 mmol) en DCM (10,00 mL) a 23 °C se añadió cloruro de ter-butildimetilsililo (0,6 mL, 4 mmol), seguido de TEA (0,5 mL, 4 mmol) y DMAP (0,04 g, 0,3 mmol). La reacción se agitó durante 16 horas y luego la reacción se concentró al vacío. El producto se purificó en gel de sílice (0-10% de EtOAc en

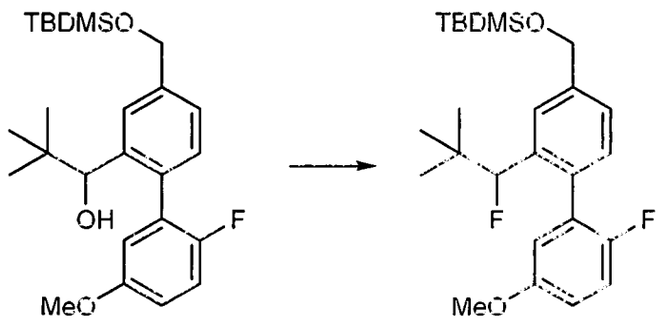
371

hexanos) para obtener **66.30A** en forma de un aceite incoloro (1,30 g, 96% de rendimiento).



66.30A **66.30B**

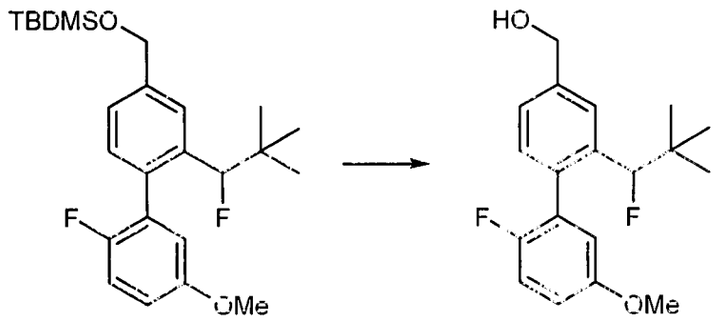
[0679] 1-(4-((((1,1-Dimetiletil)(dimetil)silil)oxi)metil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-2-il)-2,2-dimetil-1-propanol (66.30B). A una solución agitada de **66.30A** (0,500 g, 1,2 mmol) en THF (15,00 mL, 183 mmol) a 0 °C se añadió LAH en THF (2,3 mL, 2,3 mmol, 1,0 M). La reacción se agitó durante dos horas. Se añadió NaOH 1 N (ac) para neutralizar la mezcla de reacción y la reacción luego se extrajo tres veces con EtOAc. Después de secar sobre sulfato de magnesio anhidro y filtrar, el solvente orgánico se eliminó a presión reducida y el producto luego se purificó en gel de sílice (0-10% de EtOAc en hexanos) para obtener **66.30B** en forma de un aceite incoloro (0,400 g, 80% de rendimiento).



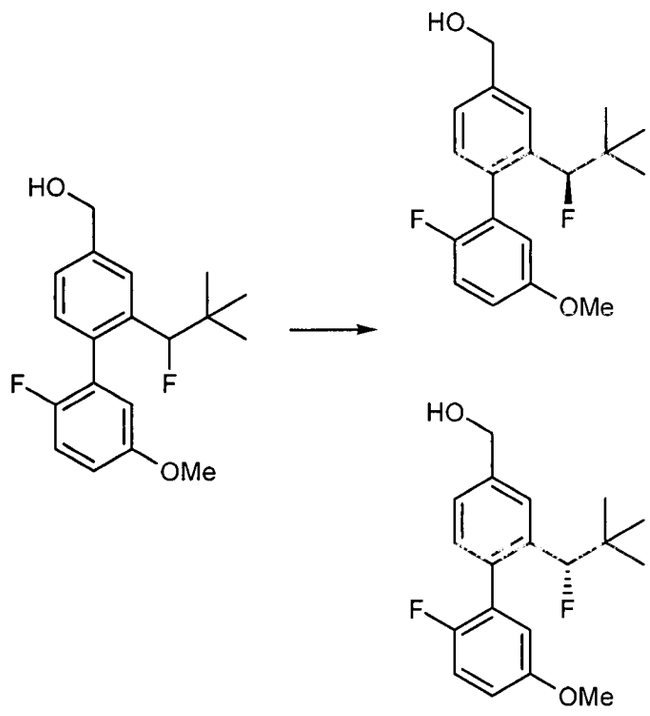
66.30B **66.30C**

[0680] (1,1-Dimetiletil)(((2'-fluoro-2-(1-fluoro-2,2-dimetilpropil)-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)dimetilsilano (66.30C). A una solución de **66.30B**

(0,400 g, 0,925 mmol) en tolueno (10 mL) a -78 °C se añadió DAST (0,209 g, 1,29 mmol) gota a gota. La reacción se agitó a -78 °C durante 30 minutos y luego se calentó hasta 23 °C y se agitó durante 2 horas más. Se añadió agua para neutralizar la mezcla de reacción. La reacción luego se extrajo tres veces con EtOAc. Después de secar sobre sulfato de magnesio anhidro y filtrar, el solvente orgánico se eliminó a presión reducida y el producto luego se purificó en gel de sílice (0-10% de EtOAc en hexanos) para obtener **66.30C** en forma de un aceite incoloro (0,400 g, 99% de rendimiento).

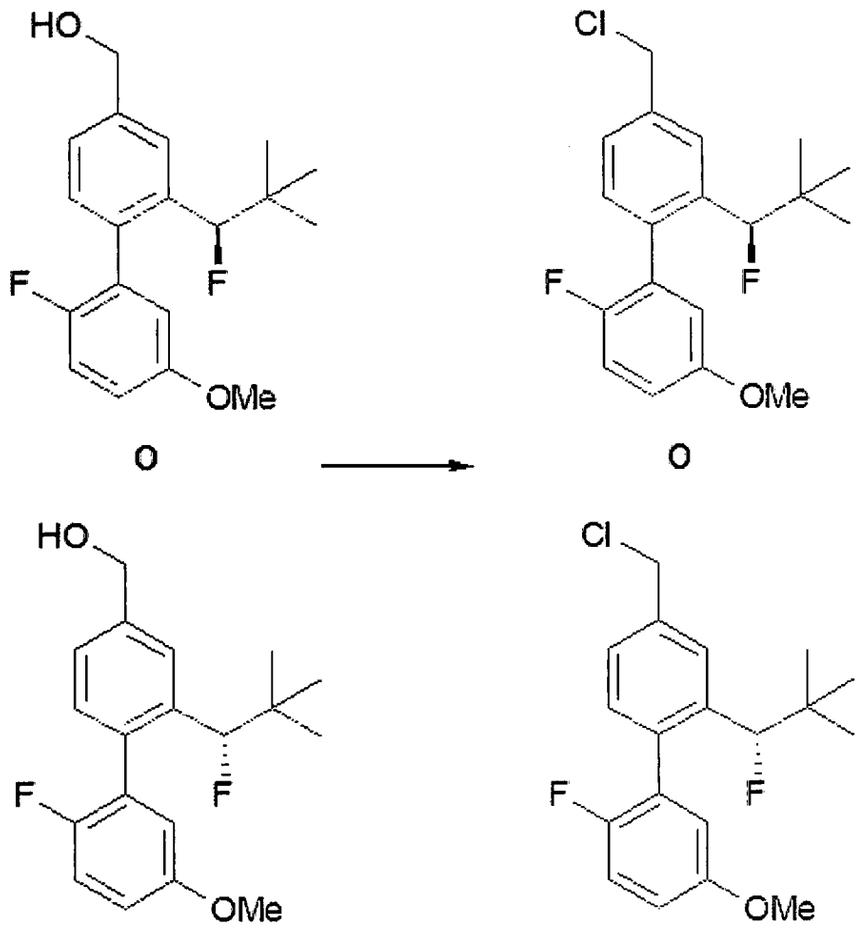


66.30C **66.30D**



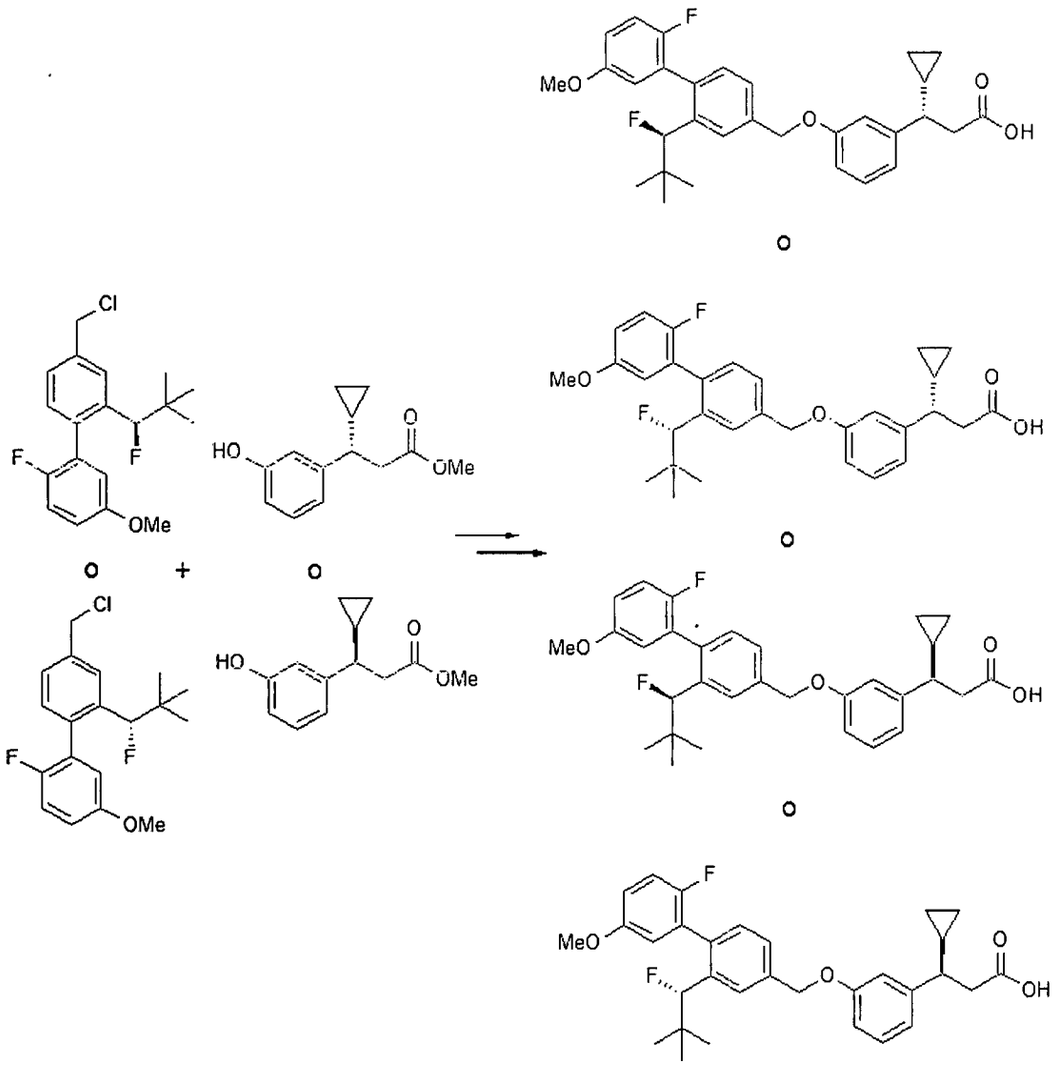
66.30D **66.30E y 66.30F**

[0681] **(2'-Fluoro-2-((1R)-1-fluoro-2,2-dimetilpropil)-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metanol y (2'-fluoro-2-((1S)-1-fluoro-2,2-dimetilpropil)-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metanol (66.30E y 66.30F).** A una solución agitada de **66.30C** (0,400 g, 0,920 mmol) en MeOH (10,00 mL) a 23 °C se añadió PPTS (0,0231 g, 0,0920 mmol). La reacción se agitó durante 19 horas y luego se concentró al vacío para dar un aceite claro. El producto luego se purificó en gel de sílice (0-20% de EtOAc en hexanos) para obtener **66.30D** en forma de un aceite incoloro (0,272 g, 92% de rendimiento). La separación quiral de **66.30D** se realizó en Chiracel-OD (3% de IPA en hexano) para dar **66.30E** y **66.30F**. Ambos enantiómeros se usaron para sintetizar los compuestos de ejemplo y ambos enantiómeros dieron compuestos de ejemplo activos. Sin embargo, el enantiómero correspondiente al pico 2 dio los compuestos de ejemplo más activos.



66.30E o 66.30F **66.30G o 66.30H**

[0682] **4-(Clorometil)-2'-fluoro-2-((1R)-1-fluoro-2,2-dimetilpropil)-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenilo o 4-(clorometil)-2'-fluoro-2-((1R)-1-fluoro-2,2-dimetilpropil)-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenilo (66.30G o 66.30H).** A una solución agitada de **66.30E** o **66.30F** (0,102 g, 0,3 mmol) en DCM (2,00 mL) a 23 °C se añadió DMF (0,002 mL) seguido de cloruro de tionilo (0,05 mL, 0,6 mmol). La reacción se agitó durante 1,5 horas. La reacción se concentró al vacío. El producto luego se purificó en gel de sílice (0-10% de EtOAc en hexanos) para obtener **66.30G o 66.30H** en forma de un aceite incoloro (0,09 g, 83% de rendimiento).

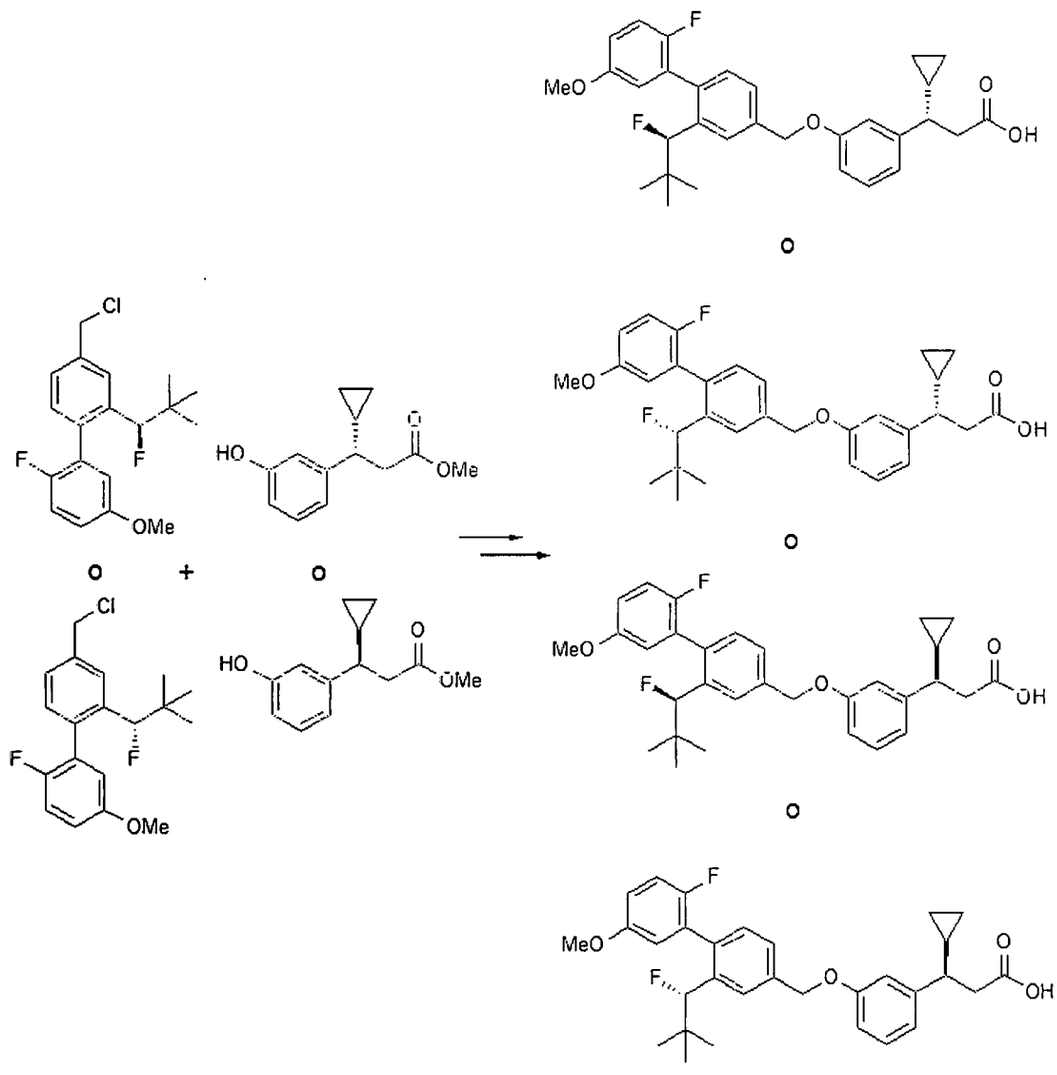


66.30G o 66.30H **66.6X** **66.30**

[0683] **Ácido (3S)-3-Ciclopropil-3-(3-(((2'-fluoro-2-((1R)-1-fluoro-2,2-dimetilpropil)-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)propanoico o ácido (3S)-3-ciclopropil-3-(3-(((2'-fluoro-2-((1S)-1-fluoro-2,2-dimetilpropil)-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)propanoico o ácido (3R)-3-ciclopropil-3-(3-(((2'-fluoro-2-((1R)-1-fluoro-2,2-dimetilpropil)-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)propanoico o ácido (3R)-3-ciclopropil-3-(3-(((2'-fluoro-2-((1S)-1-fluoro-2,2-dimetilpropil)-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)propanoico (66.30).** La alquilación y la hidrólisis se realizaron de manera análoga al Ejemplo 66.**6** (usando **66.6X** y el compuesto de

clorometilo derivado del pico uno de la separación quiral de **66.30D** de la columna OD, descrito en la presente) para obtener **66.30** (0,0467 g, 80% de rendimiento en dos etapas). MS ESI (neg.) m/e: 507,2 $(M-H)^+$.

[0684] **Ejemplo 66.31**



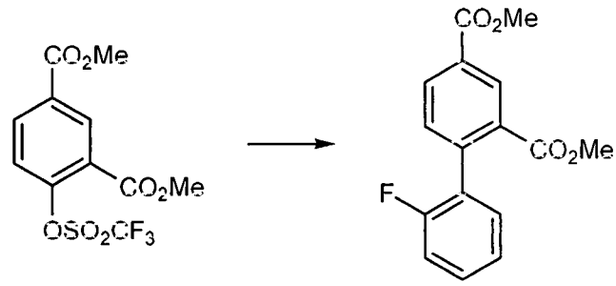
66.30G o 66.30H **66.6X** **66.31**

[0685] **Ácido (3S)-3-Ciclopropil-3-(3-(((2'-fluoro-2-((1R)-1-fluoro-2,2-dimetilpropil)-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)propanoico o ácido (3S)-3-ciclopropil-3-(3-(((2'-fluoro-2-((1S)-1-fluoro-2,2-dimetilpropil)-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)propanoico o ácido (3R)-3-ciclopropil-3-(3-(((2'-fluoro-2-((1R)-1-fluoro-**

377

2,2-dimetilpropil)-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)propanoico o ácido (3R)-3-ciclopropil-3-(3-(((2'-fluoro-2-((1S)-1-fluoro-2,2-dimetilpropil)-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)propanoico (66.31). La alquilación y la hidrólisis se realizaron de manera análoga al Ejemplo **66.6** (usando **66.6X** y el compuesto de clorometilo derivado del pico dos de la separación quiral de **66.30D** de la columna OD, descrito en la presente) para obtener **66.31** (0,059 g, 85% de rendimiento en dos etapas). MS ESI (neg.) m/e: 507,2 $(M-H)^+$.

[0686] **Ejemplo 66.32**

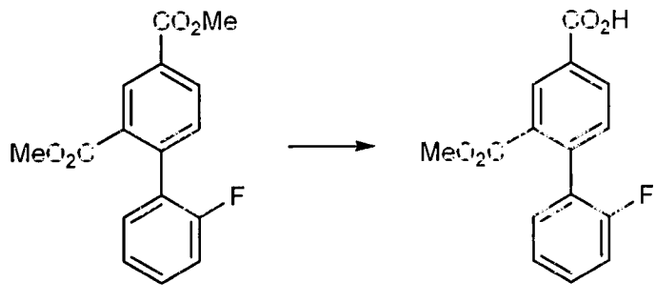


66.13B **66.32A**

[0687] **2'-fluoro-1,1'-bifenil-2,4-dicarboxilato de dimetilo (66.32A)**. A una solución agitada de 4-(trifluorometilsulfoniloxi)isoftalato de dimetilo **66.13B** (1,60 g, 4,7 mmol) en DMF (9,4 mL, 4,7 mmol) a 23 °C se añadió ácido 2-fluorofenilborónico (0,98 g, 7,0 mmol, asequible en comercios de Aldrich), carbonato de potasio (1,9 g, 14 mmol) y luego tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0,54 g, 0,47 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta 90 °C y la reacción se agitó durante 22 horas. La reacción luego se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo tres veces con EtOAc. Después de secar sobre sulfato de magnesio anhidro y filtrar, el solvente orgánico se eliminó a presión reducida y el producto luego se purificó en gel de sílice (0-

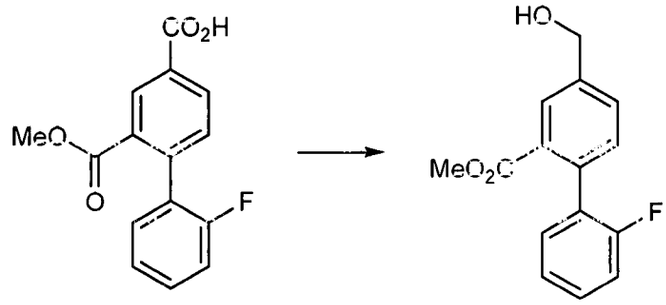
378

10% de EtOAc en hexanos) para obtener **66.32A** en forma de un aceite incoloro (1,10 g, 82% de rendimiento).



66.32A **66.32B**

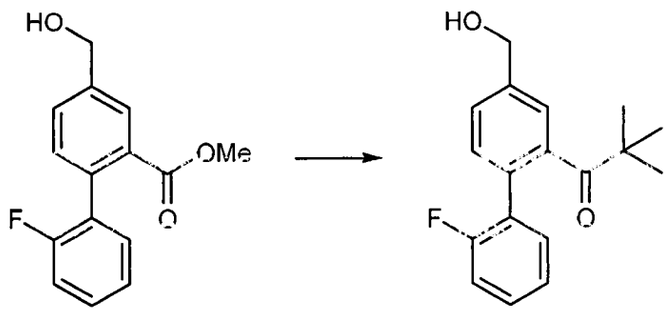
[0688] Ácido 2'-Fluoro-2-((metiloxi)carbonil)-1,1'-bifenil-4-carboxílico (66.32B). A una solución agitada de **66.32A** (1,00 g, 3,5 mmol) en THF (70.0 mL) y MeOH (70.0 mL) a 0 °C se añadió lentamente hidróxido de potasio (1,9 mL, 3,8 mmol) para mantener la temperatura a menos de 6 °C. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 48 horas. La mezcla de reacción luego se concentró al vacío, se acidificó con HCl 1 N y se extrajo tres veces con EtOAc. Después de secar sobre sulfato de magnesio anhidro y filtrar, el solvente orgánico se eliminó a presión reducida y para dar un sólido blanco **66.32B** (0,90 g, 95% de rendimiento).



66.32B **66.32C**

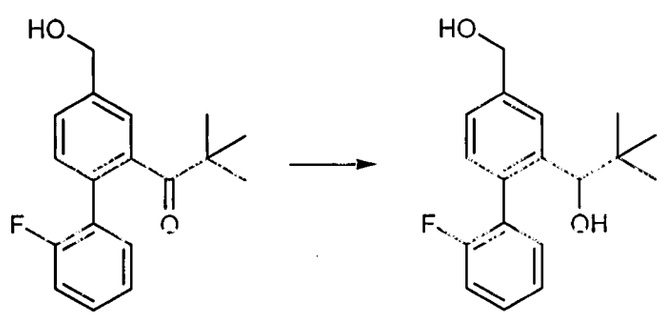
[0689] 2'-fluoro-4-(hidroximetil)-1,1'-bifenil-2-carboxilato de metilo (66.32C). A una solución agitada de **66.32B** (0,90 g, 3 mmol) en THF (33 mL) a 0 °C se añadió complejo de borano-THF (7 mL, 7 mmol, 1,0 M). La reacción se dejó calentar hasta 23 °C y se agitó durante 7 horas. La

mezcla de reacción luego se concentró al vacío. La reacción se diluyó con HCl 1 N y se extrajo tres veces con EtOAc. Después de secar sobre sulfato de magnesio anhidro y filtrar, el solvente orgánico se eliminó a presión reducida y el producto luego se purificó en gel de sílice (0-40% de EtOAc en hexanos) para obtener **66.32C** en forma de un sólido incoloro (0,850 g, 100% de rendimiento).

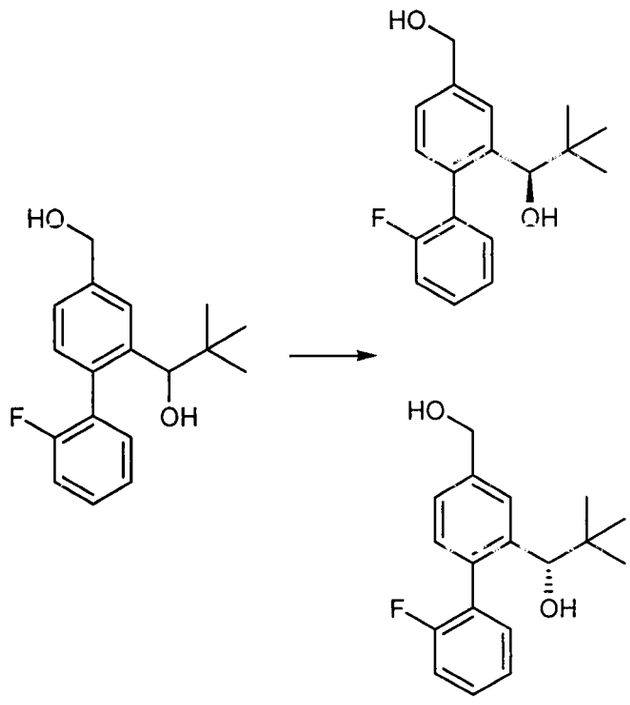


66.32C **66.32D**

[0690] **1-(2'-Fluoro-4-(hidroximetil)-1,1'-bifenil-2-il)-2,2-dimetil-1-propanona (66.32D).** A una solución agitada de **66.32C** (0,850 g, 3 mmol) en THF (33 mL) a -78 °C se añadió ter-butil-litio (6 mL, 10 mmol, 1,7 M). La reacción se agitó durante 5 horas y luego una solución saturada de cloruro de amonio se añadió y la mezcla se extrajo tres veces con EtOAc. Después de secar sobre sulfato de magnesio anhidro y filtrar, el solvente orgánico se eliminó a presión reducida y el producto luego se purificó en gel de sílice (0-40% de EtOAc en hexanos) para obtener **66.32D** en forma de un aceite incoloro (0,670 g, 72% de rendimiento).



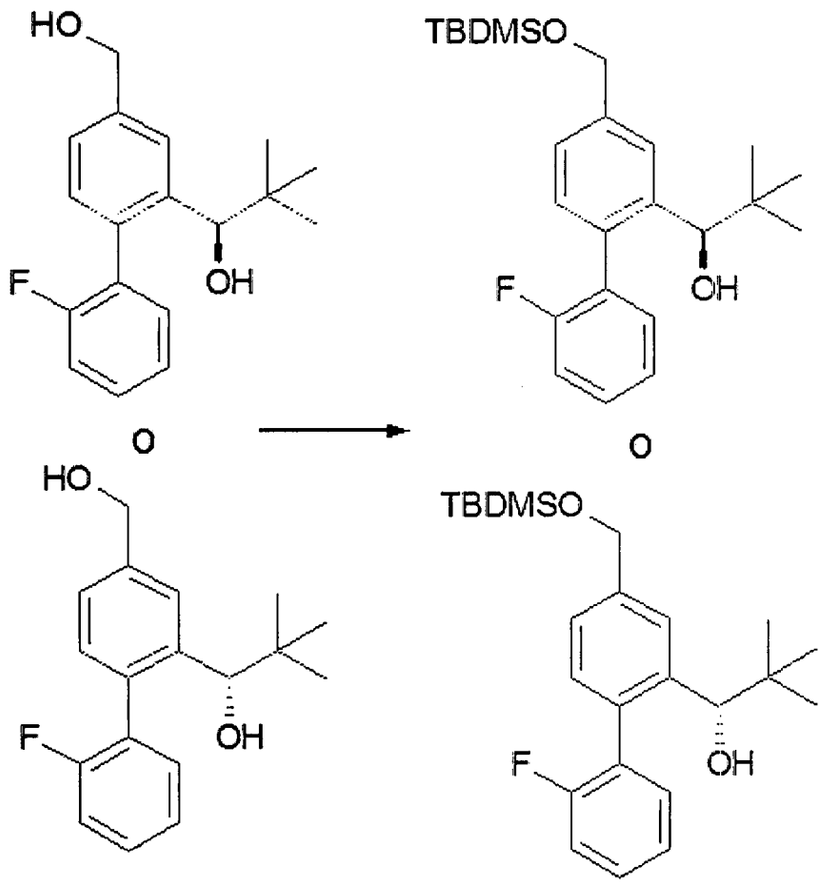
66.32D **66.32E**



66.32E **66.32F y 66.32G**

[0691] (1R)-1-(2'-Fluoro-4-(hidroximetil)-1,1'-bifenil-2-il)-2,2-dimetil-1-propanol y (1S)-1-(2'-fluoro-4-(hidroximetil)-1,1'-bifenil-2-il)-2,2-dimetil-1-propanol (66.32F y 66.32G). A una solución agitada de **66.32D** (0,670 g, 2 mmol) en THF (6 mL) a 0 °C se añadió LAH en THF (5 mL, 5 mmol, 1,0 M). La reacción se agitó durante 1,5 horas y luego se añadió NaOH 1 N (ac) para neutralizar la mezcla de reacción. La reacción luego se extrajo tres veces con EtOAc. Después de secar sobre sulfato de magnesio anhidro y filtrar, el solvente orgánico se eliminó a presión reducida y el producto se purificó en gel de sílice (0-20% de EtOAc en hexanos) para obtener **66.32E** en forma de un aceite incoloro (0,450 g, 67% de rendimiento). La separación quiral de **66.32E** se realizó en Chiracel-OD (3% de IPA en hexano) para dar **66.32F** y **66.32G.** Ambos enantiómeros se usaron para sintetizar los compuestos de ejemplo y ambos enantiómeros dieron compuestos de ejemplo activos. Sin embargo, el enantiómero

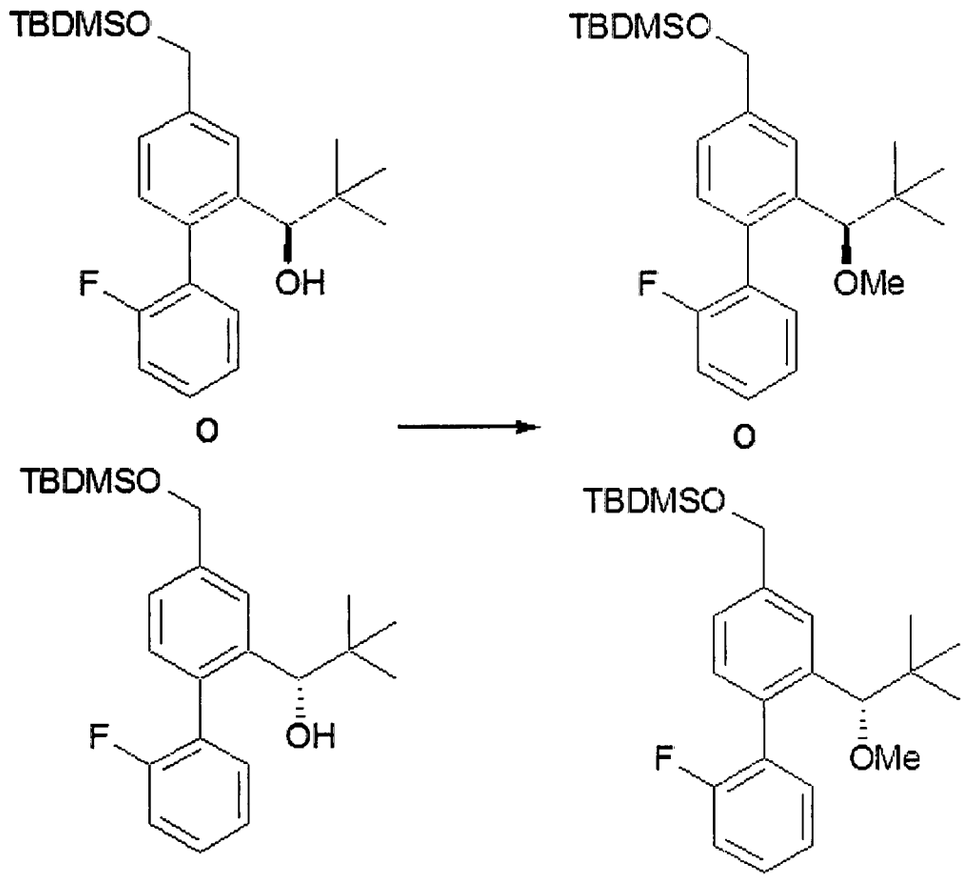
correspondiente al pico 2 dio los compuestos de ejemplo más activos.



66.32F o 66.32G **66.32H o 66.32I**

[0692] **(1R)-1-(4-((((1,1-Dimetiletil)(dimetil)silil)oxi)metil)-2'-fluoro-1,1'-bifenil-2-il)-2,2-dimetil-1-propanol o (1S)-1-(4-((((1,1-dimetiletil)(dimetil)silil)oxi)metil)-2'-fluoro-1,1'-bifenil-2-il)-2,2-dimetil-1-propanol (66.32H o 66.32I).** A una solución agitada de **66.32F** o **66.32G** (0,200 g, 0,7 mmol) en DCM (10,00 mL) a 23 °C se añadió cloruro de ter-butildimetilsililo (0,1 mL, 0,8 mmol), seguido de TEA (0,1 mL, 0,8 mmol) y DMAP (0,008 g, 0,07 mmol). La reacción se agitó durante 14 horas y luego se concentró al vacío. El producto luego se purificó en gel de sílice (0-10% de EtOAc en hexanos) para obtener **66.32H o**

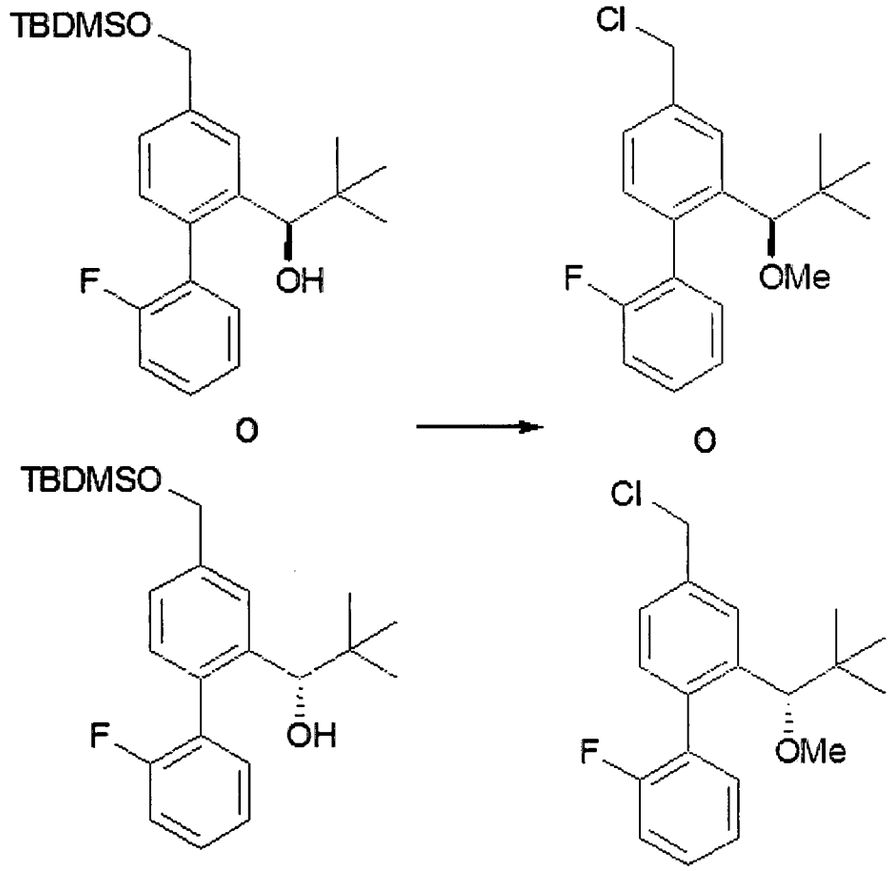
66.32I en forma de un aceite incoloro (0,250 g, 90% de rendimiento).



66.32H o 66.32I **66.32J o 66.32K**

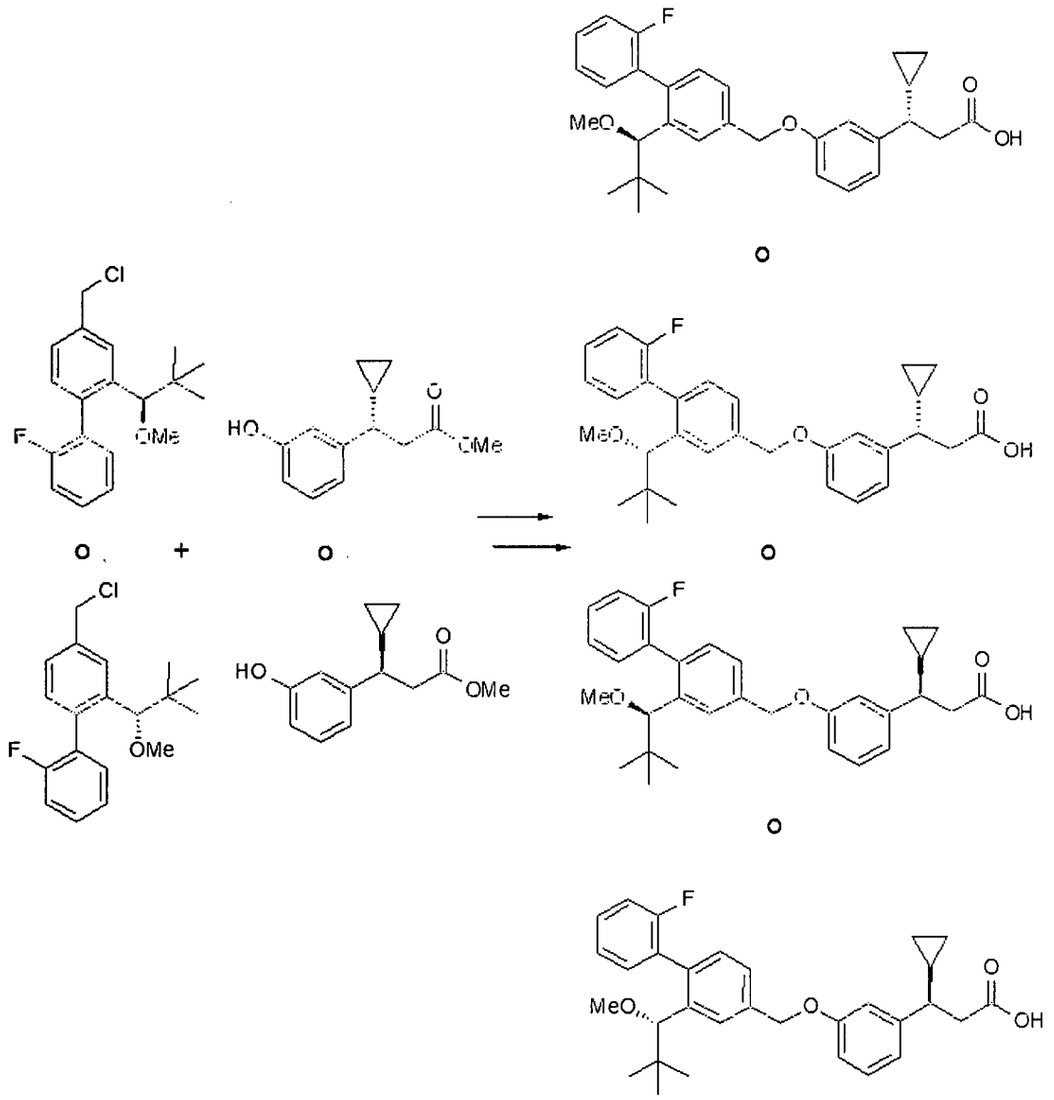
[0693] (1,1-Dimetiletil)(((2-((1R)-2,2-dimetil-1-(metiloxi)propil)-2'-fluoro-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)dimetilsilano o (1,1-dimetiletil)(((2-((1S)-2,2-dimetil-1-(metiloxi)propil)-2'-fluoro-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)dimetilsilano (66.32J 66.32K). A una solución agitada de **66.32H** o **66.32I** (0,060 g, 0,15 mmol) en DMF (2,00 mL) a 23 °C se añadió yodometano (0,025 g, 0,18 mmol), seguido de hidruro de sodio (0,0043 g, 0,18 mmol). La reacción se agitó a 60 °C durante 19 horas, se diluyó con agua y la mezcla se extrajo tres veces con EtOAc. Después de secar sobre sulfato de magnesio anhidro y filtrar, el solvente orgánico se eliminó a presión reducida y el producto luego se purificó en

gel de sílice (0-5% de EtOAc en hexanos) para obtener **66.32J o 66.32K** en forma de un aceite incoloro (0,062 g, 100% de rendimiento).



66.32J o 66.32K **66.32L o 66.32M**

[0694] 4-(Clorometil)-2-((1R)-2,2-dimetil-1-(metiloxi)propil)-2'-fluoro-1,1'-bifenilo o 4-(clorometil)-2-((1S)-2,2-dimetil-1-(metiloxi)propil)-2'-fluoro-1,1'-bifenilo (66.32L 66.32M). A una solución agitada de **66.32J** o **66.32K** (0,071 g, 0,17 mmol) en DCM (1,7 mL) y DMF (0,013 mL) a 0 °C se añadió cloruro de tionilo (0,025 mL, 0,34 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas y luego se concentró al vacío. El producto luego se purificó en gel de sílice (0-5% de EtOAc en hexanos) para obtener **66.32L o 66.32M** en forma de un aceite incoloro (0,036 g, 66% de rendimiento).

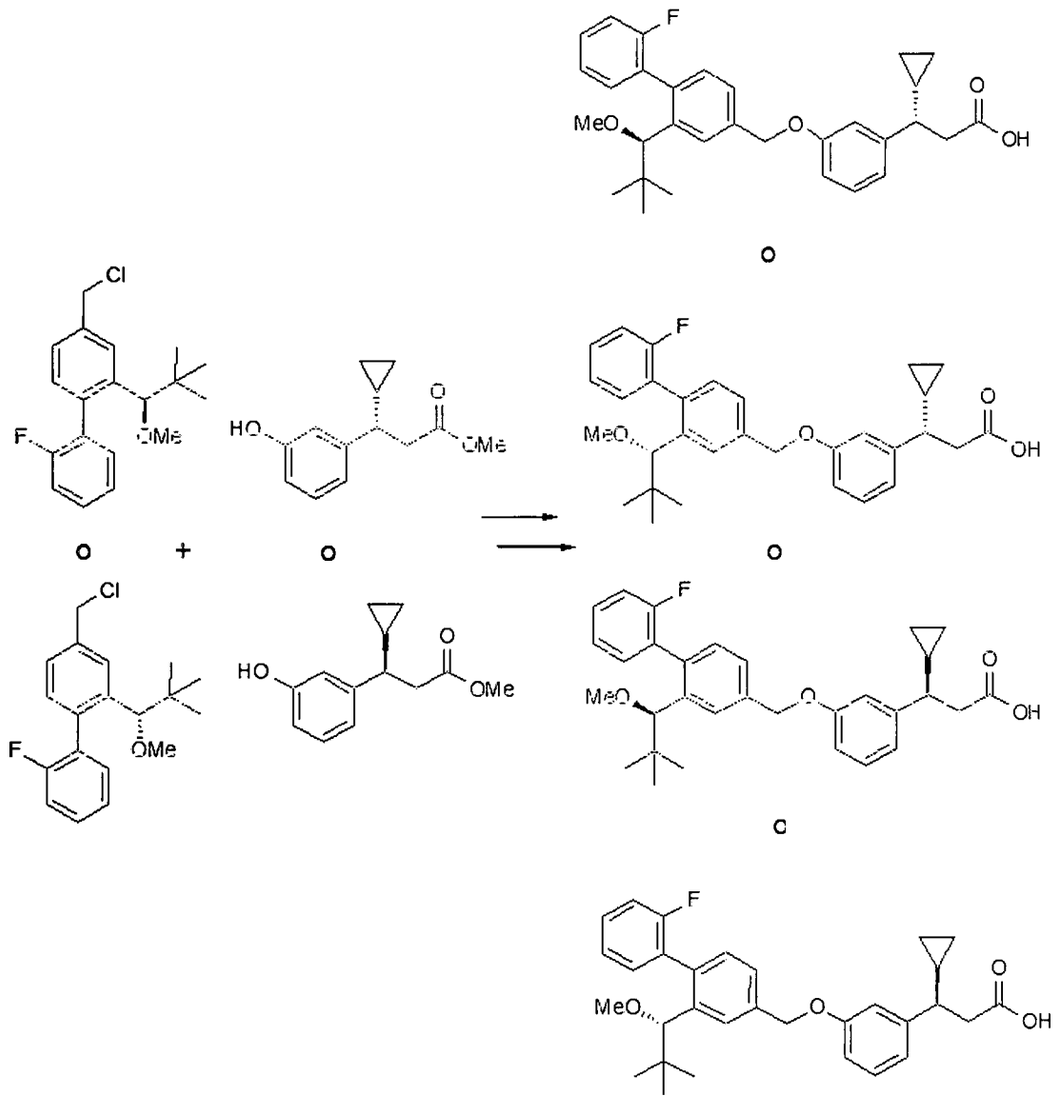


66.32L o 66.32M **66.6X** **66.32**

[0695] **Ácido (3S)-3-Ciclopropil-3-(3-(((2-((1R)-2,2-dimetil-1-(metiloxi)propil)-2'-fluoro-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)propanoico o ácido (3S)-3-ciclopropil-3-(3-(((2-((1S)-2,2-dimetil-1-(metiloxi)propil)-2'-fluoro-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)propanoico o ácido (3R)-3-ciclopropil-3-(3-(((2-((1R)-2,2-dimetil-1-(metiloxi)propil)-2'-fluoro-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)propanoico o ácido (3R)-3-ciclopropil-3-(3-(((2-((1S)-2,2-dimetil-1-(metiloxi)propil)-2'-fluoro-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)propanoico** **66.32.** La alquilación y la hidrólisis se realizaron de manera análoga al Ejemplo **66.6** (usando **66.6X** y el compuesto de clorometilo derivado del pico

uno de la separación quiral de **66.32E** de la columna OD) para obtener **66.32** (0,024 g, 43% de rendimiento en dos etapas). MS ESI (neg.) m/e: 489.2 $(M-H)^+$.

[0696] **Ejemplo 66.33**

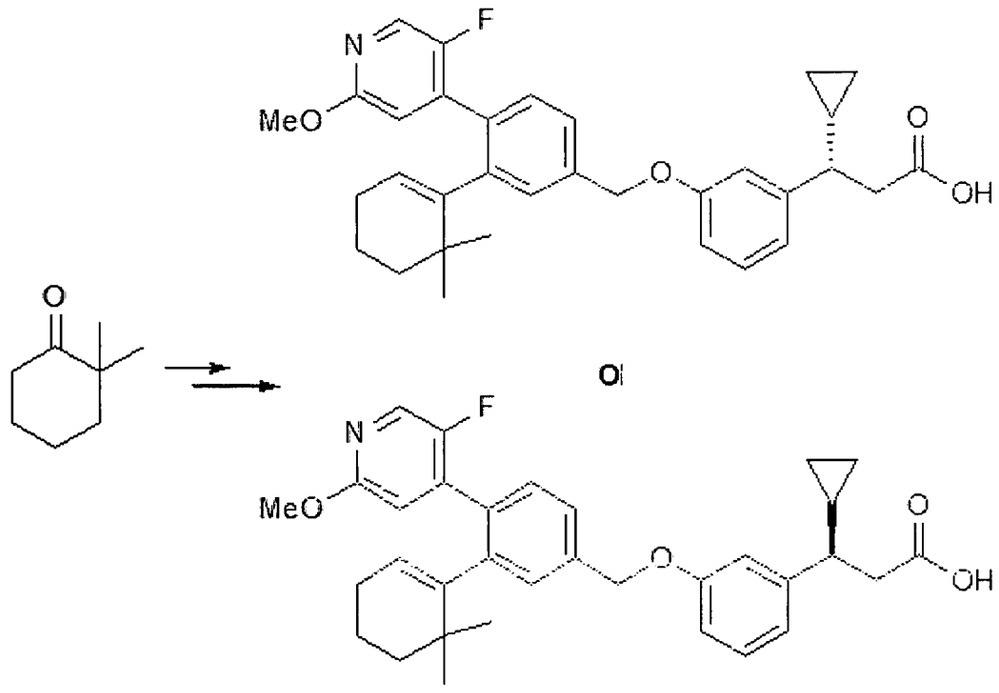


66.32L o 66.32M **66.6X** **66.33**

[0697] **Ácido (3S)-3-Ciclopropil-3-(3-(((2-((1R)-2,2-dimetil-1-(metiloxi)propil)-2'-fluoro-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)propanoico o ácido (3S)-3-ciclopropil-3-(3-(((2-((1S)-2,2-dimetil-1-(metiloxi)propil)-2'-fluoro-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)propanoico o ácido (3R)-3-ciclopropil-3-(3-(((2-((1R)-2,2-dimetil-1-(metiloxi)propil)-2'-fluoro-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)propanoico o ácido**

(3R)-3-ciclopropil-3-(3-(((2-((1S)-2,2-dimetil-1-(metiloxi)propil)-2'-fluoro-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)propanoico (66.33). La alquilación y la hidrólisis se realizaron de manera análoga al Ejemplo **66.6** (usando **66.6X** y el compuesto de clorometilo derivado del pico dos de la separación quiral de **66.32E** de la columna OD, descrito en la presente) para obtener **66.33** (0,026 g, 48% de rendimiento en dos etapas). MS ESI (neg.) m/e: 489.2 $(M-H)^+$.

[0698] **Ejemplo 66.34**



66.34A **66.34**

[0699] **Ácido (3S)-3-Ciclopropil-3-(3-(((3-(6,6-dimetil-1-ciclohexen-1-il)-4-(5-fluoro-2-(metiloxi)-4-piridinil)fenil)metil)oxi)fenil)propanoico o ácido (3S)-3-Ciclopropil-3-(3-(((3-(6,6-dimetil-1-ciclohexen-1-il)-4-(5-fluoro-2-(metiloxi)-4-piridinil)fenil)metil)oxi)fenil)propanoico (66.34).** Este compuesto se preparó usando un método análogo al descrito para **66.12** partiendo de 2,2-dimetilciclohexanona **66.34A** que es asequible en comercios de Carbocore. MS ESI (neg.) m/e: 528,3 $(M-H)^+$.

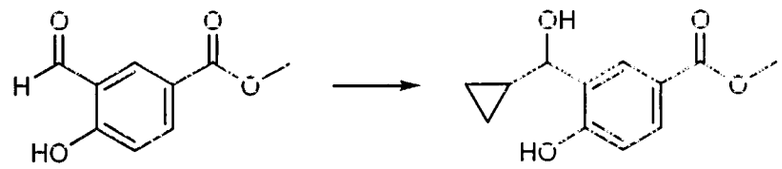
[0700] **Ácido (3S)-3-Ciclopropil-3-(3-(((3-(6,6-dimetil-1-ciclohexen-1-il)-4-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-4-piridinil)fenil)metil)oxi)fenil)propanoico o ácido (3R)-3-ciclopropil-3-(3-(((3-(6,6-dimetil-1-ciclohexen-1-il)-4-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-4-piridinil)fenil)metil)oxi)fenil)propanoico (66.35).** A un recipiente de reacción que contenía **66.34** (26 mg, 0,049 mmol) se añadió 1,1 mL de dioxano y 0,2 mL de HCl concentrado. La reacción se calentó a 60 °C durante 16 horas, se neutralizó con $NaHCO_3$ y se extrajo con EtOAc. La purificación por cromatografía en columna de gel de sílice con MeOH/DCM dio como resultado 10 mg de **66.35**. MS ESI (pos.) m/e: 516,3 $(M+H)^+$.

[0701] **Ácido (3S)-3-Ciclopropil-3-(3-(((3-((1S)-2,2-dimetilciclopentil)-4-(5-fluoro-2-(metiloxi)-4-piridinil)fenil)metil)oxi)fenil)propanoico o ácido (3S)-3-ciclopropil-3-(3-(((3-((1R)-2,2-dimetilciclopentil)-4-(5-fluoro-2-(metiloxi)-4-piridinil)fenil)metil)oxi)fenil)propanoico o ácido (3R)-3-ciclopropil-3-(3-(((3-((1S)-2,2-dimetilciclopentil)-4-(5-fluoro-2-(metiloxi)-4-piridinil)fenil)metil)oxi)fenil)propanoico o ácido (3R)-3-ciclopropil-3-(3-(((3-((1R)-2,2-dimetilciclopentil)-4-(5-fluoro-2-(metiloxi)-4-piridinil)fenil)metil)oxi)fenil)propanoico (66.36).** El compuesto del título se preparó en un método similar que en **66.6** a través de la hidrogenación del intermediario **66.12C**. La síntesis detallada de la mitad de clorometilo se describe en **83.4C**. MS ESI (neg.) m/e: 516,3 $(M-H)^+$.

[0702] **Ácido (3S)-3-Ciclopropil-3-(3-(((3-((1R)-2,2-dimetilciclopentil)-4-(5-fluoro-2-(metiloxi)-4-piridinil)fenil)metil)oxi)fenil)propanoico o ácido (3S)-3-ciclopropil-3-(3-(((3-((1S)-2,2-dimetilciclopentil)-4-(5-fluoro-2-(metiloxi)-4-piridinil)fenil)metil)oxi)fenil)propanoico o ácido (3R)-3-**

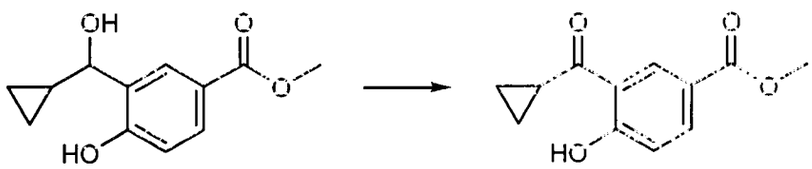
ciclopropil-3-(3-(((3-((1R)-2,2-dimetilciclopentil)-4-(5-fluoro-2-(metiloxi)-4-piridinil)fenil)metil)oxi)fenil)propanoico o ácido (3R)-3-ciclopropil-3-(3-(((3-((1S)-2,2-dimetilciclopentil)-4-(5-fluoro-2-(metiloxi)-4-piridinil)fenil)metil)oxi)fenil)propanoico (66.37). Este compuesto se preparó en un método similar que en **66.6** a través de la hidrogenación del intermediario **66.12C**. La síntesis detallada de la mitad de clorometilo se describe en **83.5**. MS ESI (neg.) m/e: 516,3 $(M-H)^+$.

[0703] **Ejemplo 66.38**



66.38A **66.38B**

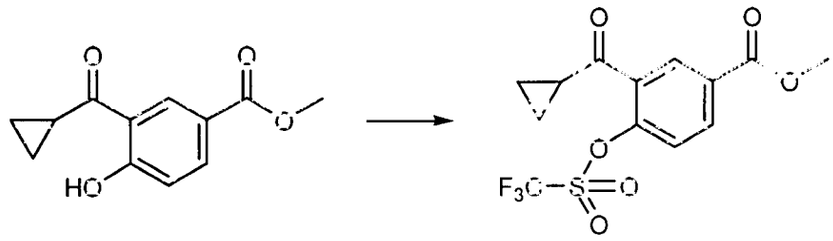
[0704] **3-(ciclopropil(hidroxi)metil)-4-hidroxibenzoato de metilo (66.38B).** In un baño de hielo, metil 3-formil-4-hidroxibenzoato de **66.38A** (900 mg, 5 mmol) (asequible en comercios de Aldrich) se disolvió en 5 mL de THF. A continuación, el bromuro de ciclopropilmagnesio, 0,5 m en THF (22000 µL, 11 mmol) (asequible en comercios de Aldrich) se añadió lentamente. La reacción se elevó a temperatura ambiente de inmediato y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de neutralizar con 11 mL de HCl 1 N, la reacción se extrajo con EtOAc y se secó. La cromatografía en gel de sílice dio como resultado 950 mg del producto **66.38B** (85%).



66.38B **66.38C**

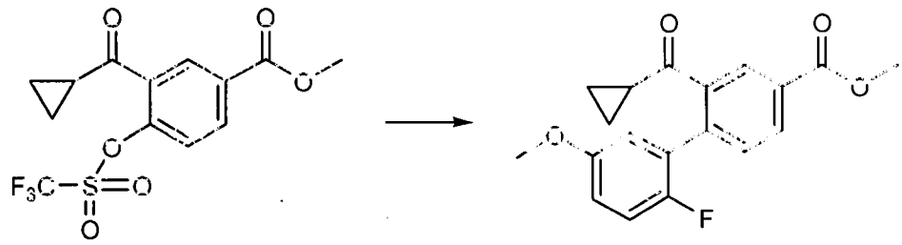
[0705] **3-(ciclopropancarbonil)-4-hidroxibenzoato de metilo (66.38C).** A un recipiente con 3-(ciclopropil(hidroxi)metil)-4-

hidroxibenzoato de metilo (**66.38B**) (845 mg, 0,38 mmol) se añadió óxido de manganeso (IV) (1,65 g, 1,9 mmol). A continuación, se añadieron 3,5 mL de dioxano y la reacción se calentó a reflujo durante 4 horas. La reacción se filtró y se concentró y la cromatografía en gel de sílice dio como resultado 693 mg de **66.38C** (83%).



66.38C **66.38D**

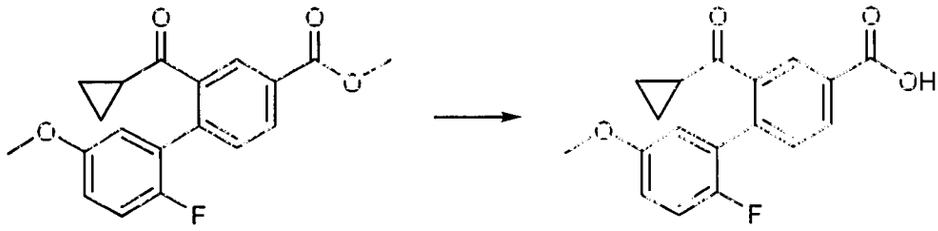
[0706] 3-(ciclopropancarbonil)-4-(trifluorometilsulfoniloxi)benzoato de metilo (66.38D). A un recipiente con 3-(ciclopropancarbonil)-4-hidroxibenzoato de metilo **66.38C** (693 mg, 3,1 mmol) se añadió DMAP (38 mg, 0,31 mmol) y la mezcla se inundó con nitrógeno. DCM luego se añadió seguido de TEA (0,88 mL, 6,3 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 20 minutos, se añadió $PhN(Tf)_2$ (1,2 g, 3,5 mmol). La reacción se volvió roja gradualmente y se agitó durante otra hora. La mezcla se concentró y se purificó por cromatografía en gel de sílice para obtener 1,077 g de **66.38D** en forma de un aceite incoloro (97%).



66.38D **66.38E**

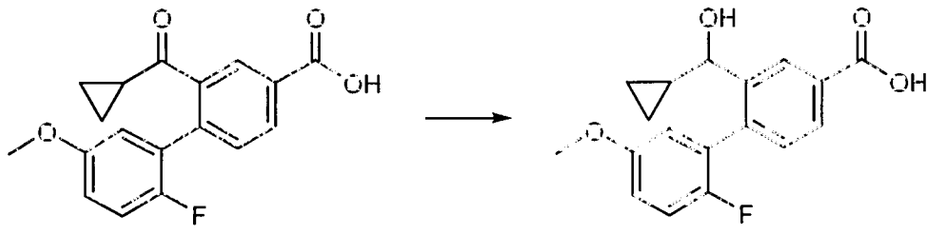
[0707] 3-(ciclopropancarbonil)-4-(2-fluoro-5-metoxifenil))benzoato de metilo (66.38E). 3-(ciclopropancarbonil)-4-(trifluorometilsulfoniloxi)benzoato de metilo (**66.38D**) (1,077 g, 3,1 mmol) se secó al vacío. A un segundo recipiente se añadió ácido 2-fluoro-5-

metoxifenilborónico (1,5 g, 8,9 mmol) (asequible en comercios de Aldrich), carbonato de cesio (3,5 g, 11 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,35 g, 0,31 mmol). Ambos recipientes se inundaron con nitrógeno seguido de vacío. DME desgasificado luego se añadió al recipiente con **66.38D** (3 mL). Se añadieron otros 17 mL de DME al recipiente con el catalizador de paladio seguido de la solución de DME de **66.38D**. La suspensión resultante se agitó durante la noche en un baño de aceite de 95 °C. La reacción se filtró, se concentró y se purificó por cromatografía en gel de sílice para obtener 0,94 g del producto deseado **66.38E** (94%).



66.38E **66.38F**

[0708] Ácido 3-(Ciclopropancarbonil)-4-(2-fluoro-5-metoxifenil))benzoico (66.38F). A un recipiente con 3-(ciclopropancarbonil)-4-(2-fluoro-5-metoxifenil))benzoato de metilo (**66.38E**) (523 mg, 1593 µmol) se añadieron 9,6 mL de MeOH y NaOH 1 N (3186 µL, 3186 µmol). La reacción se calentó hasta 55 C durante 2 horas. La mezcla luego se acidificó con HCl 1 N, se concentró y se extrajo con EtOAc. La eliminación del solvente dio como resultado 500 mg de **66.38F** (100%).

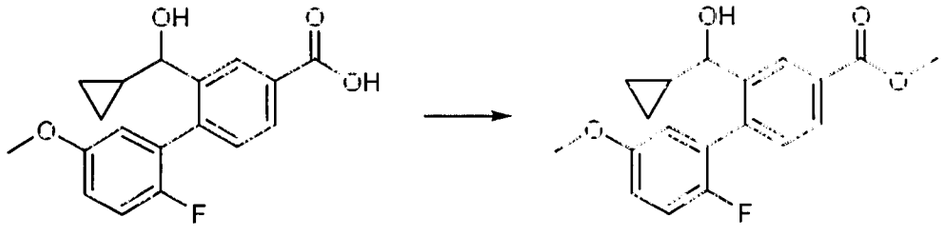


66.38F **66.38G**

[0709] Ácido 3-(Ciclopropil(hidroxi)metil)-4-(2-fluoro-5-metoxifenil))benzoico (66.38G). A un recipiente con ácido 3-(ciclopropancarbonil)-4-(2-fluoro-5-metoxifenil))benzoico

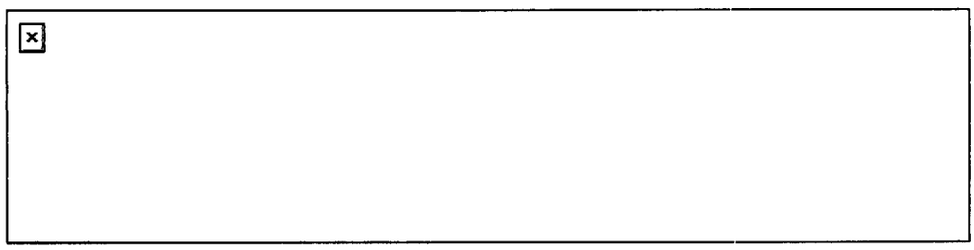
391

(**66.38F**) (500 mg, 1591 µmol) se añadió EtOH anhidro 10 mL, seguido de la adición de borhidruro de sodio (361 mg, 0,95 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche, se neutralizó con agua y se extrajo con EtOAc. La eliminación del solvente dio 503 mg de **66.38G** en forma racémica.



66.38G **66.38H**

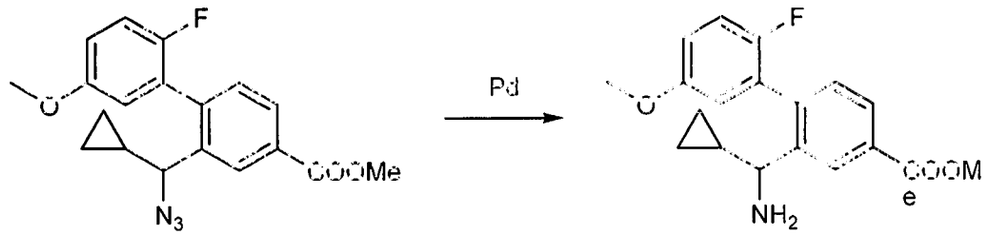
[0710] **3-(ciclopropil(hidroxi)metil)-4-(2-fluoro-5-metoxifenil))benzoato de metilo (66.38H).** A un recipiente con ácido 3-(ciclopropil(hidroxi)metil)-4-(2-fluoro-5-metoxifenil))benzoico (**66.38G**), (503 mg, 1,6 mmol) se añadió 10 mL de DCM y 2 mL de MeOH. Luego se añadió TMSdiazometano (795 µL, 1590 µmol) en éter y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y luego se neutralizó con un ácido acético. Se añadió agua y la reacción se extrajo con EtOAc. La purificación por la cromatografía en gel de sílice dio como resultado 484 mg de **66.38H** (92%) en forma racémica.



66.38H **66.38J**

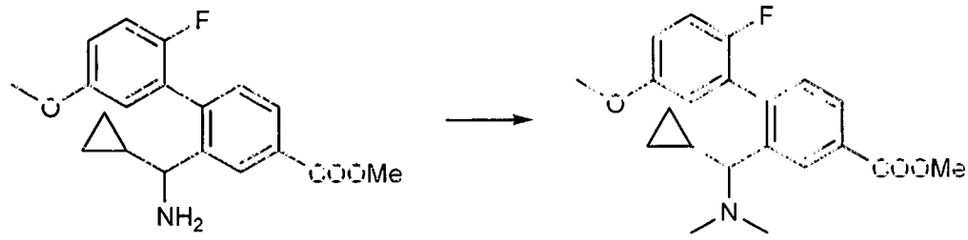
[0711] **3-(azido(ciclopropil)metil)-4-(2-fluoro-5-metoxifenil))benzoato de metilo (66.38J).** A 3-(ciclopropil(hidroxi)metil)-4-(2-fluoro-5-metoxifenil))benzoato de metilo (**66.38H**) (235 mg, 711 µmol) se añadió 4 mL de DMF, luego 1,8-diazabiciclo[5,4,0]undec-7-eno (160 µL, 1067 µmol) y difenilfosforilazida (231 µL, 1067 µmol). La mezcla se calentó hasta 80 °C. Después de 3 horas,

se añadieron 1,5 equivalentes más de cada uno de 1,8-diazabiciclo[5,4,0]undec-7-eno y difenilfosforilazida. La reacción se calentó durante dos horas más y luego se añadió agua seguido de extracción de EtOAc. La purificación por la cromatografía en gel de sílice dio como resultado 260 mg de **66.38J** mezclado con un subproducto no polar. El producto así obtenido se llevó a la siguiente etapa sin purificación.



66.38J **66.38K**

[0712] **3-(amino(ciclopropil)metil)-4-(2-fluoro-5-metoxifenil))benzoato de metilo (66.38K)**. A un recipiente con 3-(azido(ciclopropil)metil)-4-(2-fluoro-5-metoxifenil))benzoato de metilo (**66.38J**) (260 mg, 732 µmol) se añadió Pd/C al 10% (78 mg, 732 µmol) y luego se añadieron 6 mL de MeOH. La reacción se purgó con hidrógeno y se agitó bajo un balón de hidrógeno durante aproximadamente 6 horas. La reacción se filtró a través de una ayuda filtrante en taco de Celite y se concentró y se purificó por cromatografía en gel de sílice para obtener 76 mg del producto deseado **66.38K** (32% en dos 2 etapas).

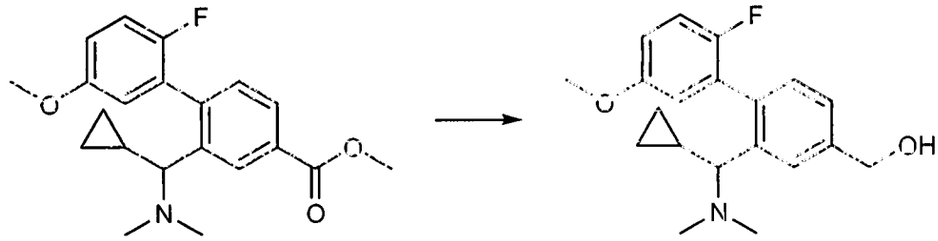


66.38K **66.38L**

[0713] **3-(ciclopropil(dimetilamino)metil)-4-(2-fluoro-5-metoxifenil)benzoato de metilo (66.38L)**. A un recipiente con 3-(amino(ciclopropil)metil)-4-(2-fluoro-5-metoxifenil))benzoato de metilo (**66.38K**) (76 mg, 231 µmol) se

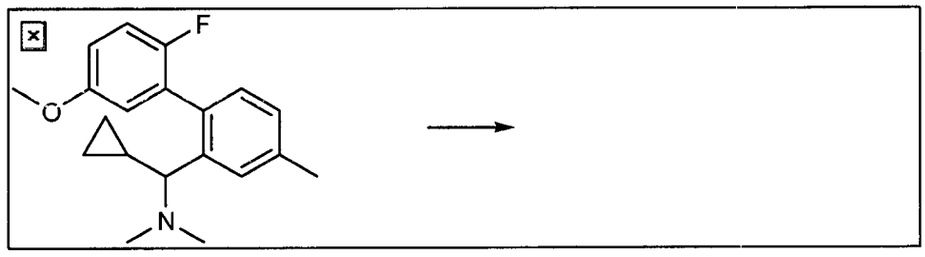
393

añadieron 2 mL de DCM, formaldehído (70 µL, 923 µmol) y ácido acético (26 µL, 461 µmol). Luego se añadió triacetoxiborhidruro de sodio (245 mg, 1154 µmol) a la mezcla de reacción. La reacción se agitó durante 1,5 horas y se elaboró con agua y EtOAc. La cromatografía en gel de sílice dio como resultado 35 mg de **66.38L** (43%).



66.38L **66.38M**

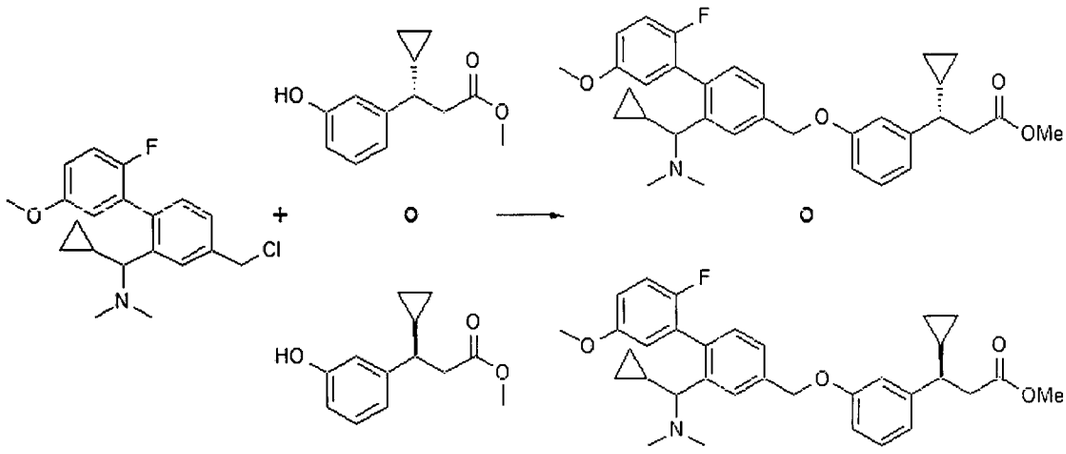
[0714] (3-(Ciclopropil(dimetilamino)metil))-4-(2-fluoro-5-metoxifenil)fenil)metanol (66.38M). A un recipiente con 3-(amino(ciclopropil)metil)-4-(2-fluoro-5-metoxifenil))benzoato de metilo (**66.38K**) (35 mg, 98 µmol) se añadió THF (1,5 mL). La mezcla se enfrió hasta 0 °C y luego se añadió LAH 1 M (196 µL, 196 µmol, solución 1 M en THF). La temperatura se elevó lentamente hasta temperatura ambiente durante 1 hora. Agua y una pequeña cantidad de solución de sal de Rochelle se añadieron para neutralizar la reacción y luego se extrajo con EtOAc. La cromatografía en gel de sílice dio como resultado 26 mg de **66.38M** (81%).



66.38M **66.38N**

[0715] (5-(Clorometil)-2-(2-fluoro-5-metoxifenil)fenil)(ciclopropil)-N,N-dimetilmetanamina (66.38N). A un recipiente con (3-(ciclopropil(dimetilamino)metil))-4-(2-fluoro-5-metoxifenil)fenil)metanol (**66.38M**) (26 mg, 79 µmol) se añadió

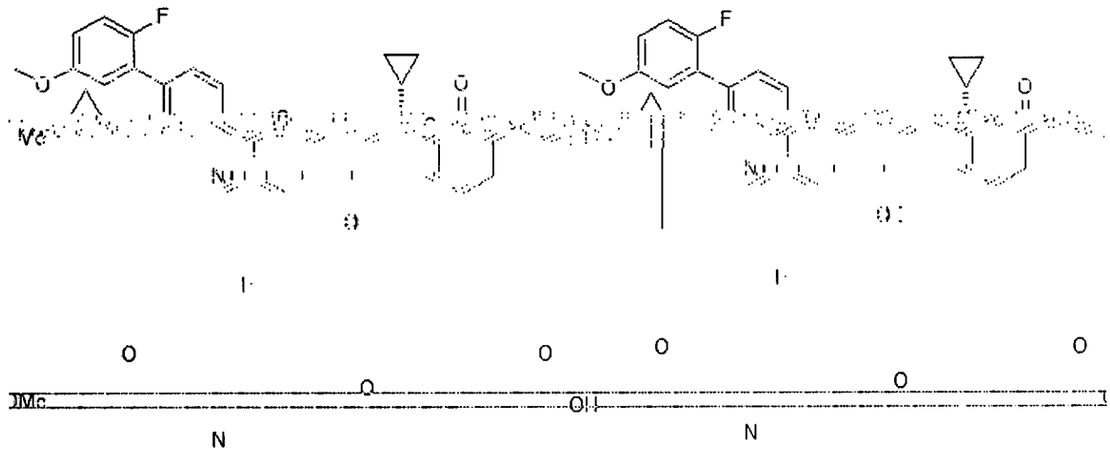
DCM. La mezcla se enfrió en un baño de hielo y luego se añadieron cloruro de tionilo (12 µL, 158 µmol) y DMF (6 µL, 79 µmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y luego se concentró y se purificó por cromatografía en gel de sílice para obtener 28 mg de **66.38N** (102%).



66.38N **8.4** **66.380**

[0716] 3-ciclopropil-3-(3-(((2-(ciclopropil(dimetilamino)metil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)propanoato de (3S)-metilo o 3-ciclopropil-3-(3-(((2-(ciclopropil(dimetilamino)metil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)propanoato de (3R)-metilo (66.380). A un recipiente con **66.38N** (28 mg, 80 µmol), se añadió **8.4** (21 mg, 97 µmol) y carbonato de cesio (39 mg, 121 µmol). DMF (1,2 mL) luego se añadió a la mezcla. La reacción se agitó durante 16 horas y se elaboró con agua y EtOAc. La cromatografía en gel de sílice dio como resultado 43 mg de **66.380** (100%).

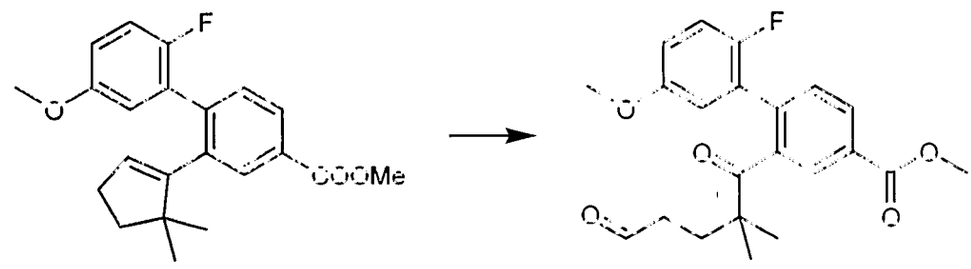
395



66.380 66.38

[0717] **Ácido (3S)-3-Ciclopropil-3-(3-(((2-(ciclopropil(dimetilamino)metil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)propanoico o ácido (3R)-3-ciclopropil-3-(3-(((2-(ciclopropil(dimetilamino)metil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)propanoico (66.38).** A un recipiente con **66.380** (43 mg) se añadió 1 mL de THF (0,5 mL), MeOH (0,5 mL) y LiOH. La reacción se agitó durante la noche, se neutralizó con HCl 1 N y se extrajo con EtOAc. La reacción se purificó por cromatografía en gel de sílice para obtener 8 mg de **66.38** (19%) como relación de diastereómeros 1:1. MS ESI (pos.) m/e: 518,2 $(M+H)^+$.

[0718] **Ejemplo 66.40**

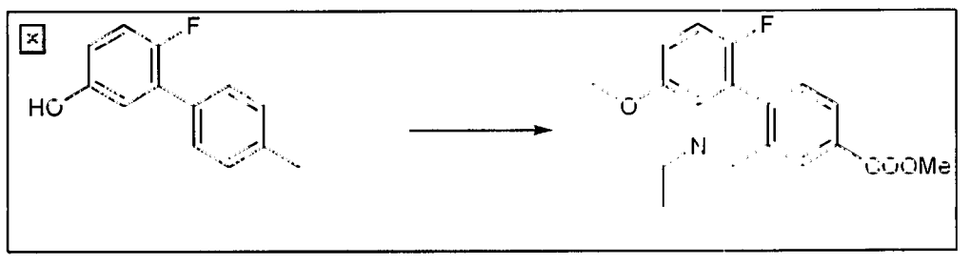


66.6J **66.40A**

[0719] **Éster metílico del ácido 2'-Fluoro-5'-metoxi-2-(5-oxo-pentanoil)-bifenil-4-carboxílico (66.40A).** A una solución

396

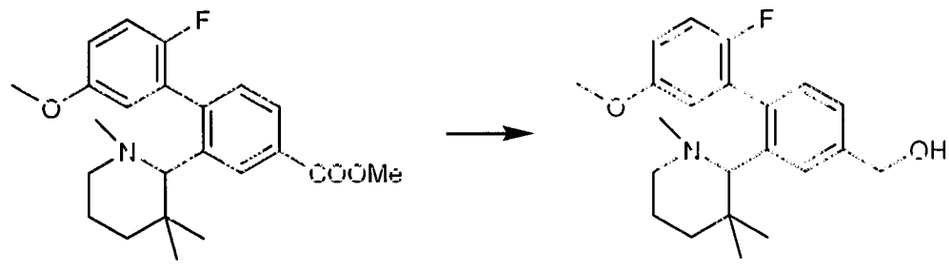
de éster metílico del ácido 2-(5,5-Dimetil-ciclopent-1-enil)-2'-fluoro-5'-metoxi-bifenil-4-carboxílico **66.6J** (0,10 g, 0,28 mmol) en un solvente mixto de MeOH y DCM (3/1) a -78 °C, se burbujeó lentamente O_3 durante 5 minutos. Dimetilsulfano (0,052 g, 0,84 mmol) se añadió a la solución y la mezcla resultante se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas. El solvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (el eluyente era EtOAc y hexano) para dar **66.40A**. ^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ ppm 1,01 (s, 6 H), 1,77 (t, J = 8,0 Hz, 2 H), 2,21 (t, J = 8,0 Hz, 2 H), 3,79 (s, 3 H), 3,98 (s, 3H), 6,79 (m, 1H), 6,90 (m, 1H), 7,07 (t, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,51 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,94 (s, 1H), 8,12 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 9,67(s, 1H).



66.40A **66.40B**

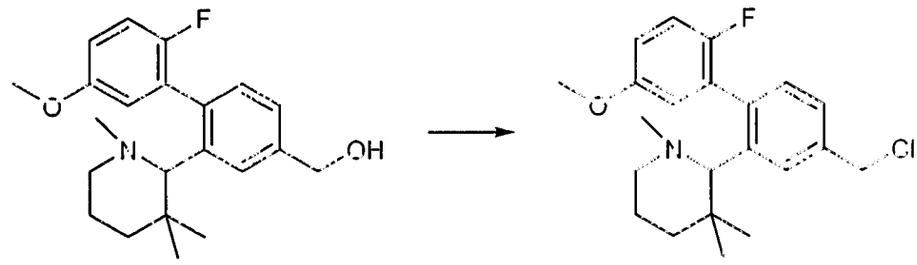
[0720] Éster metílico del ácido 2'-Fluoro-5'-metoxi-2-(1,3,3-trimetil-piperidin-2-il)-bifenil-4-carboxílico (66.40B). A una solución de **66.40B** (45 mg, 116 µmol) en EtOH, se añadió metilamina (solución al 33% en peso en EtOH absoluto) (146 µL, 1165 µmol) y ácido acético (70 mg, 1165 µmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos y luego se añadió cianoborhidruro de sodio (15 µL, 291 µmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y luego se calentó a reflujo durante 16 horas. El solvente se eliminó y la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc. La fase orgánica se lavó cuidadosamente con $NaHCO_3$ acuoso saturado, una vez con salmuera y luego se secó sobre

sulfato de sodio anhidro. Después de filtrar, el solvente orgánico se eliminó al vacío para obtener **66.40B** (36 mg) que se usó sin purificación.



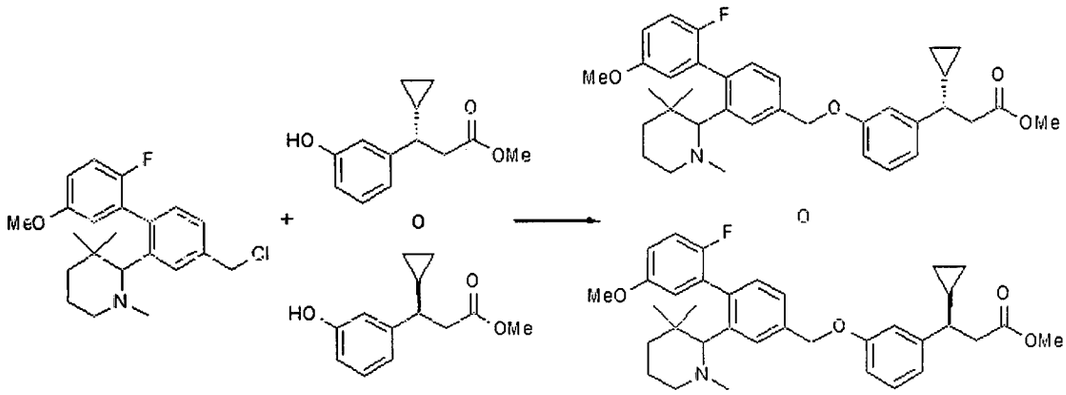
66.40B **66.40C**

[0721] **[2'-Fluoro-5'-metoxi-2-(1,3,3-trimetil-piperidin-2-il)-bifenil-4-il]-metanol (66.40C)** El compuesto **66.40C** se sintetizó por medio de un método análogo al método usado para sintetizar el compuesto **8.9** a partir de **8.8**. MS ESI m/e: 358,2 $(M+H)^+$.



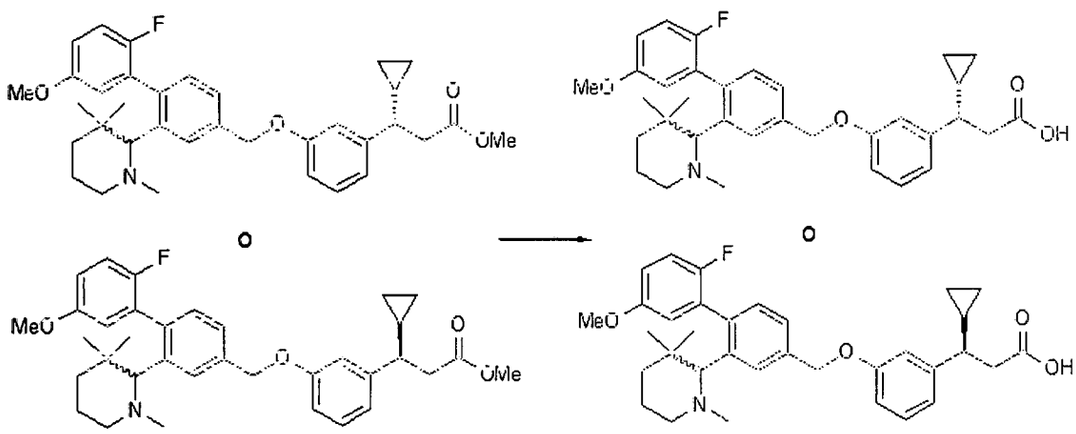
66.40C **66.40D**

[0722] **2-(4-Clorometil-2'-fluoro-5'-metoxi-bifenil-2-il)-1,3,3-trimetil-piperidina (66.40D)** El compuesto **66.40D** se sintetizó por un método análogo al método usado para preparar el compuesto **8.10** a partir de **8.9**. MS ESI m/e: 376.2 $(M+H)^+$.



66.40D **66.6X** **66.40E**

[0723] Éster metílico del ácido (S)-3-Ciclopropil-3-{3-[2'-fluoro-5'-metoxi-2-(1,3,3-trimetil-piperidin-2-il)-bifenil-4-ilmetoxi]-fenil}-propiónico o éster metílico del ácido (R)-3-Ciclopropil-3-{3-[2'-fluoro-5'-metoxi-2-(1,3,3-trimetil-piperidin-2-il)-bifenil-4-ilmetoxi]-fenil}-propiónico (66.40E). El compuesto **66.40E** se sintetizó usando un método análogo al método usado para preparar el compuesto **66.13P** a partir de **66.40E** y **66.6X.** MS ESI m/e: 560.3 $(M+H)^+$.

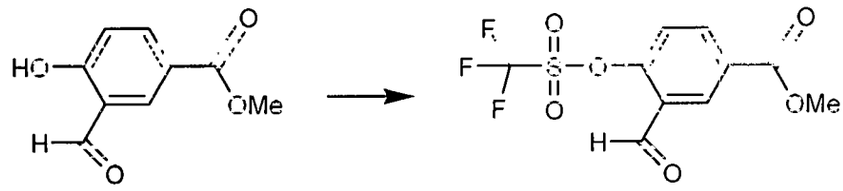


66.40E **66.40**

[0724] Ácido (S)-3-Ciclopropil-3-{3-[2'-fluoro-5'-metoxi-2-(1,3,3-trimetil-piperidin-2-il)-bifenil-4-ilmetoxi]-fenil}-propiónico o ácido (R)-3-ciclopropil-3-{3-[2'-fluoro-5'-metoxi-2-(1,3,3-trimetil-piperidin-2-il)-bifenil-4-ilmetoxi]-fenil}-propiónico (66.40). El compuesto **66.40** se sintetizó por un método análogo al método usado para preparar el compuesto

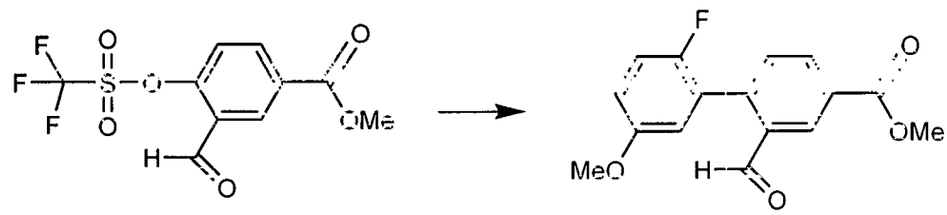
66.13 a partir de **66.13P**. MS ESI m/e: 546,3 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,65 (m, 1H,), 7,53 (m, 1H), 7,38 (m 1H), 7,20 (m, 2H), 7,05 (m 1H) 6,80-6,89 (m, 4H), 5,26 (s, 2H), 4,14 (s, 0,3H) 3,91 (s, 0,7H), 3,84 (s, 1,2H), 3,79 (s, (s, 1,8H), 3,65 (m, 1H), 3,15 (m, 1H), 2,74 (m, 2H), 2,69 (d, J = 4Hz, 2,3H), 2,65 (s, 0,7H), 2,30 (m, 1H), 2,03 (m, 1H), 1,82 (m, 1H), 1,60 (m, 1H), 1,42 (m, 1H), 1,02 (m, 1H), 0,96 (d, J = 4Hz, 3H), 0,55 (m, 4H), 0,37 (m, 1H), 0,27 (m, 1H), 0,09 (m, 1H).

[0725] **Ejemplo 66.41**



66.41A **66.41B**

[0726] **3-formil-4-(trifluorometilsulfoniloxi)benzoato de metilo** (66.**41B**). El compuesto **66.41B** se sintetizó a partir de 3-formil-4-hidroxibenzoato de metilo **66.41A** (asequible en comercios de Aldrich) usando un método análogo al método usado para preparar el compuesto **66.6I** a partir de **66.6H**. MS ESI m/e: 313,2 $(M+H)^+$.

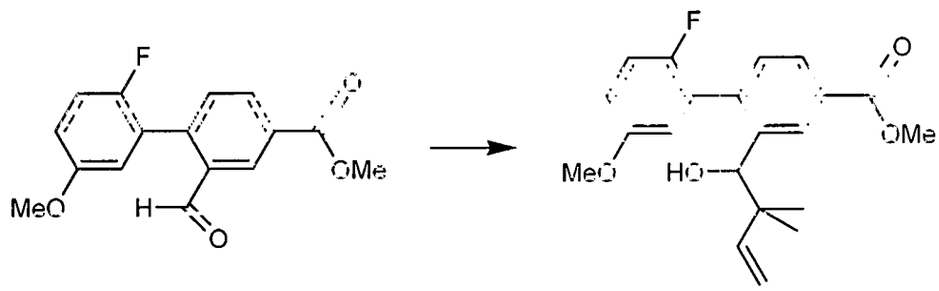


66.41B **66.41C**

[0727] **Éster metílico del ácido 2'-Fluoro-2-formil-5'-metoxi-bifenil-4-carboxílico (66.41C)**. A un recipiente de base redonda, se añadió 3-formil-4-

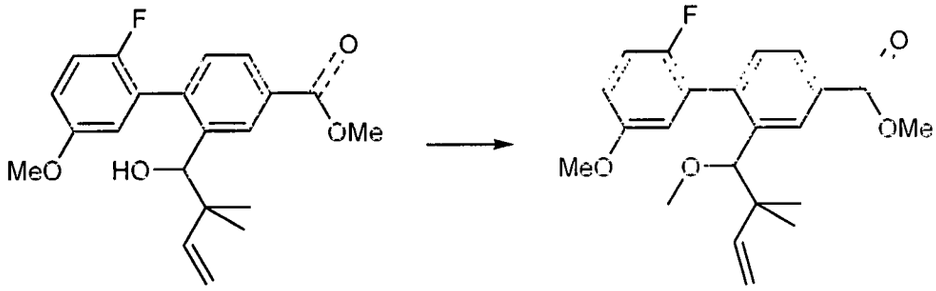
400

(trifluorometilsulfoniloxi)benzoato de metilo (6300 mg, 20 mmol), ácido 2-fluoro-5-metoxifenilborónico (10 g, 61 mmol) (asequible en comercios de Aldrich), fosfato de potasio tribásico (6,6 mL, 81 mmol) (granular) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (2,3 g, 2,0 mmol). El recipiente se inundó con nitrógeno, se añadió DME y la mezcla se calentó a 90 °C durante 6 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y agua. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de filtrar, el solvente orgánico se eliminó al vacío para dar un residuo que se purificó por cromatografía para dar el producto en forma de un sólido amarillo (5,80g, 100%). MS ESI m/e: 289.2 $(M+H)^+$.



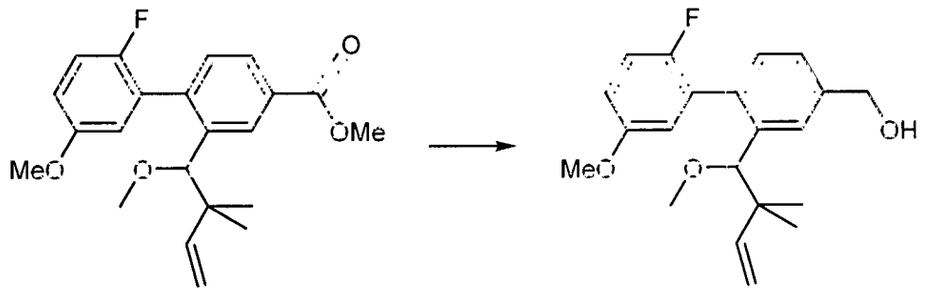
66.41C **66.41D**

[0728] Éster metílico del ácido 2'-Fluoro-2-(1-hidroxi-2,2-dimetil-but-3-enil)-5'-metoxi-bifenil-4-carboxílico (66.41D). A una solución mixta de yoduro de sodio (2080 mg, 13876 µmol), indio (2000 mg, 6938 µmol) y 1-bromo-3-metilbut-2-eno (1616 µL, 13876 µmol) en DMF(30 mL), se añadió **66.41C** (1593 mg, 13876 µmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y luego se diluyó con EtOAc y agua. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de filtrar, el solvente orgánico se eliminó al vacío para dar un residuo que se purificó por cromatografía para dar el producto en forma de un aceite (2,30 g, 92%). MS ESI m/e: 376.1 $(M+18)^+$.



66.41D **66.41E**

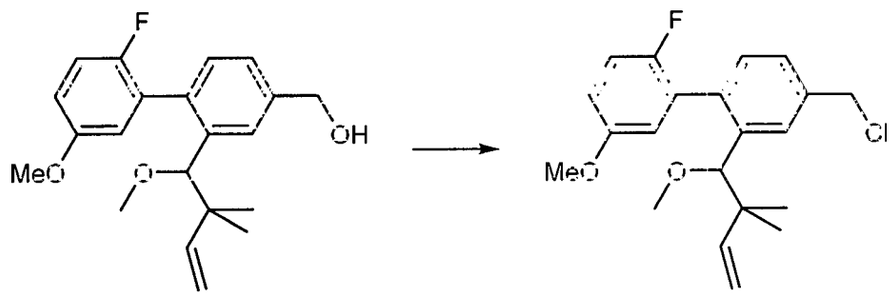
[0729] Éster metílico del ácido 2'-Fluoro-5'-metoxi-2-(1-metoxi-2,2-dimetil-but-3-enil)-bifenil-4-carboxílico (66.41E). A una solución de **66.41D** (1530 mg, 4269 µmol) en DMF (40 mL), se añadió hidruro de sodio (60% en aceite) (213 µL, 8538 µmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos y luego se añadió yoduro de metilo (530 µL, 8538 µmol) en una porción y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de filtrar, el solvente orgánico se eliminó al vacío para dar el producto como un residuo que se purificó por cromatografía para dar el producto en forma de un aceite (0,75 g, 47%). MS ESI m/e: 373,2 $(M+18)^+$.



66.41E **66.41F**

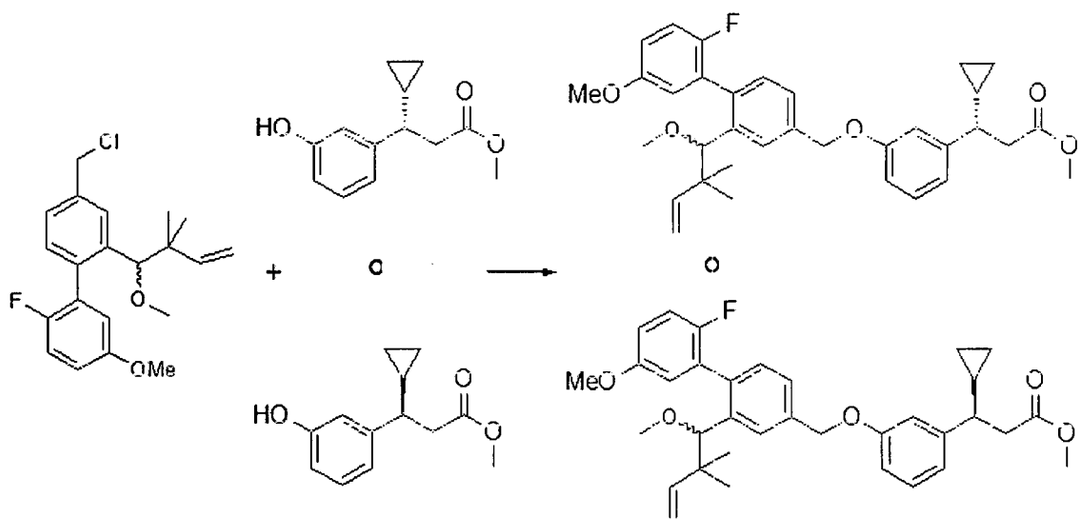
[0730] [2'-Fluoro-5'-metoxi-2-(1-metoxi-2,2-dimetil-but-3-enil)-bifenil-4-il]-metanol (66.41F). El compuesto **66.41F** se sintetizó a partir de **66.41E** por medio de un método análogo al usado para preparar el compuesto **8.9** a partir de **8.8**. MS ESI m/e: 345,2 $(M+H)^+$.

402



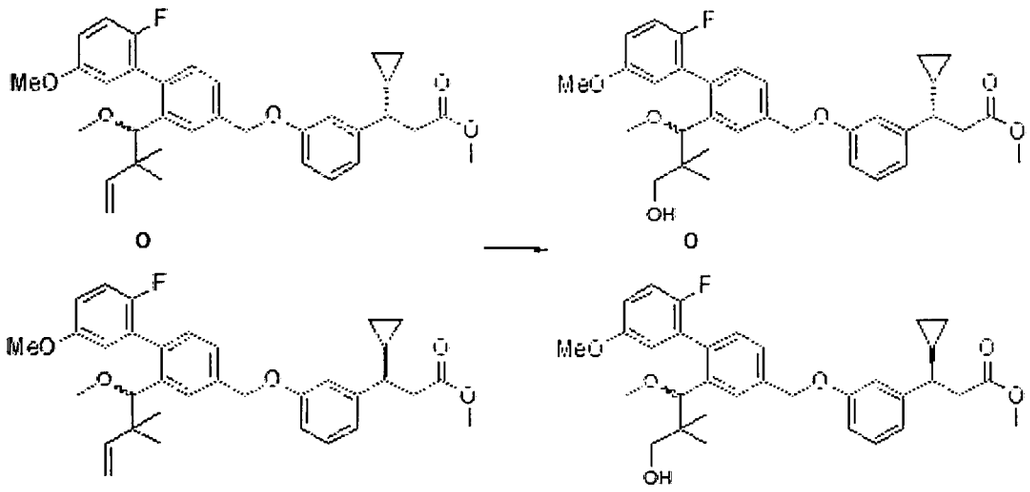
66.41F **66.41G**

[0731] 4-Clorometil-2'-fluoro-5'-metoxi-2-(1-metoxi-2,2-dimetil-but-3-enil)-bifenilo (66.41G). El compuesto **66.41G** se sintetizó por un método análogo al método usado para preparar el compuesto **8.10** a partir de **8.9**. MS ESI m/e: 363,2 $(M+H)^+$.



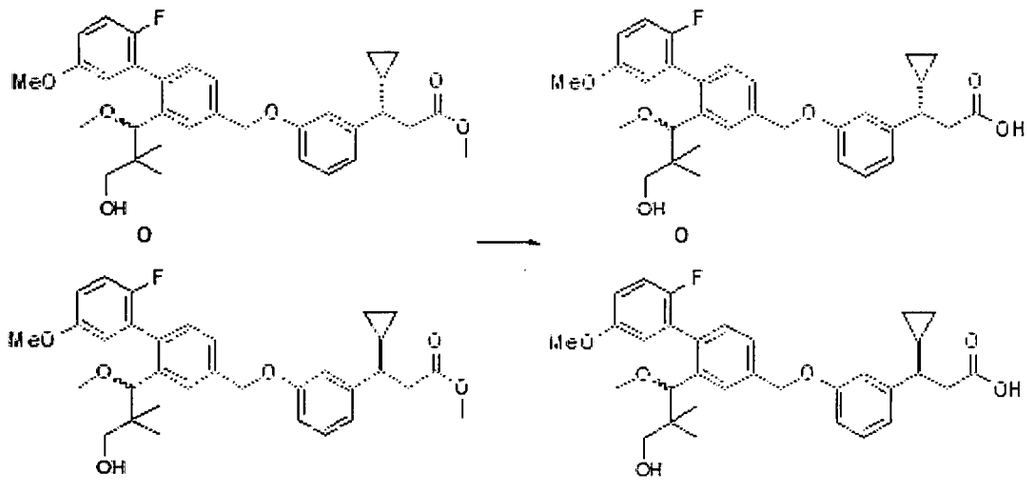
66.41G **66.6X** **66.41H**

[0732] Éster metílico del ácido (R)-3-{3-[2'-Fluoro-5'-metoxi-2-(1-metoxi-2,2-dimetil-but-3-enil)-bifenil-4-ilmetoxi]-fenil}-pentanoico o éster metílico del ácido (S)-3-{3-[2'-fluoro-5'-metoxi-2-(1-metoxi-2,2-dimetil-but-3-enil)-bifenil-4-ilmetoxi]-fenil}-pentanoico (66.41H). El compuesto **66.41H** se sintetizó a partir de **66.41G y 66.6X** usando un método análogo al método usado para preparar el compuesto **66.13P**. MS ESI m/e: 547,3 $(M+H)^+$.



66.41H **66.41I**

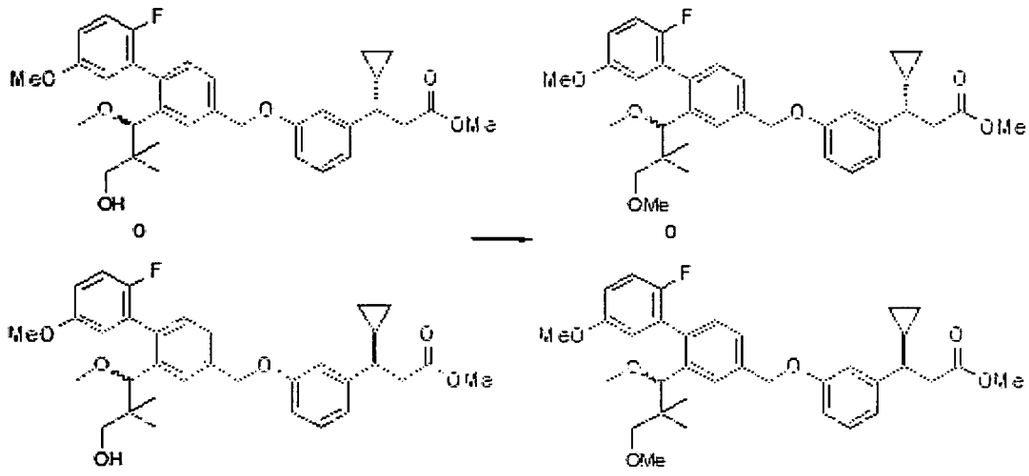
[0733] Éster metílico del ácido (S)-3-Ciclopropil-3-{3-[2'-fluoro-2-(3-hidroxi-1-metoxi-2,2-dimetil-propil)-5'-metoxi-bifenil-4-ilmetoxi]-fenil}-propiónico o éster metílico del ácido (R)-3-ciclopropil-3-{3-[2'-fluoro-2-(3-hidroxi-1-metoxi-2,2-dimetil-propil)-5'-metoxi-bifenil-4-ilmetoxi]-fenil}-propiónico (66.41I). En una solución de **66.41H** (303 mg, 554 µmol) a -78 °C en DCM/metanol (1 mL/5 mL), se burbujeó con O_3 durante 3 minutos y luego se añadió borhidruro de sodio (195 µL, 5543 µmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas y luego el solvente se eliminó y la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc. La fase orgánica se lavó cuidadosamente con $NaHCO_3$ acuoso saturado, una vez con salmuera y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de filtrar, el solvente orgánico se eliminó al vacío para obtener **66.41I** que se usó sin purificación. MS ESI m/e: 551,3 $(M+H)^+$.



66.41I **66.41**

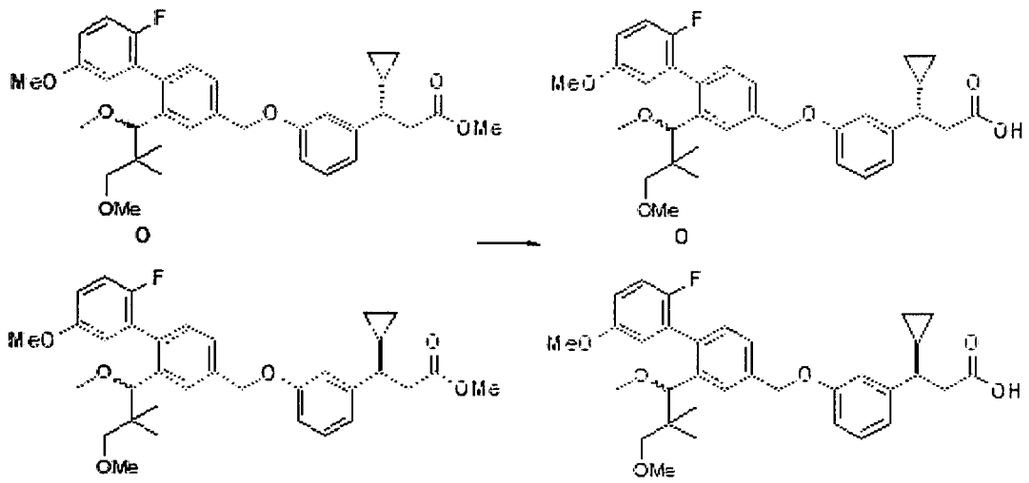
[0734] **Ácido (S)-3-Ciclopropil-3-{3-[2'-fluoro-2-(3-hidroxi-1-metoxi-2,2-dimetil-propil)-5'-metoxi-bifenil-4-ilmetoxi]-fenil}-propiónico o ácido (R)-3-ciclopropil-3-{3-[2'-fluoro-2-(3-hidroxi-1-metoxi-2,2-dimetil-propil)-5'-metoxi-bifenil-4-ilmetoxi]-fenil}-propiónico (66.41).** El compuesto **66.41** se sintetizó por un método análogo al método usado para preparar el compuesto **66.13** a partir de **66.13P**. MS ESI m/e: 537,3 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,55 (m, 1H,), 7,45 (m, 1H), 7,21 (m, 2H), 7,01 (m, 1H), 6,94 (m 3H) 6,79 (m, 1H), 6,71 (m, 1H), 5,18 (s, 2H), 4,47 (s, 0,4H) 4,26 (s, 0.6H), 3,79 (s, 3H), 3,25 (m, 5H), 2,77 (m, 2H), 2,37 (m, 1H), 1,03 (m, 1H), 0,61 (m, 7H), 0,43 (m, 1H), 0,29 (m, 1H), 0,19 (m, 1H).

[0735] **Ejemplo 66.42**



66.41I **66.42A**

[0736] Éster metílico del ácido (S)-3-Ciclopropil-3-{3-[2-(1,3-dimetoxi-2,2-dimetil-propil)-2'-fluoro-5'-metoxi-bifenil-4-ilmetoxi]-fenil}-propiónico o éster metílico del ácido (R)-3-ciclopropil-3-{3-[2-(1,3-dimetoxi-2,2-dimetil-propil)-2'-fluoro-5'-metoxi-bifenil-4-ilmetoxi]-fenil}-propiónico (66.42A). El compuesto **66.42A** se sintetizó por un método análogo al método usado para preparar el compuesto **66.41E** a partir de **66.41D**. MS ESI m/e: 565,3 $(M+H)^+$.

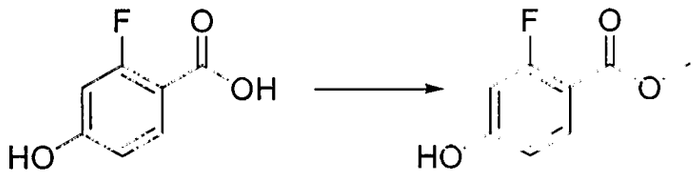


66.42A **66.42**

[0737] Ácido (S)-3-Ciclopropil-3-{3-[2-(1,3-dimetoxi-2,2-dimetil-propil)-2'-fluoro-5'-metoxi-bifenil-4-ilmetoxi]-fenil}-propiónico o ácido (S)-3-Ciclopropil-3-{3-[2-(1,3-

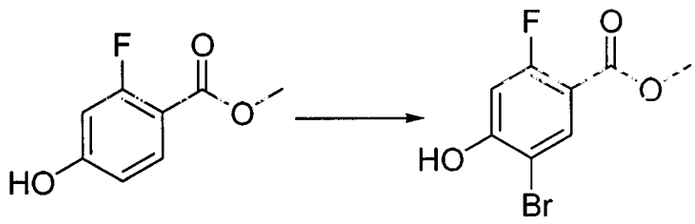
dimetoxi-2,2-dimetil-propil)-2'-fluoro-5'-metoxi-bifenil-4-ilmetoxi]-fenil}-propiónico (66.42). El compuesto **66.42** se sintetizó usando un método análogo al usado para preparar el compuesto **66.13** a partir de **66.13P**. MS ESI m/e: 551,3 $(M+H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,57 (m, 1H,), 7,42 (m, 1H), 7,20 (m, 2H), 7,01 (m, 1H), 6,86 (m, 4H), 6,74 (m 1H), 5,15 (s, 2H), 4,41 (s, 0,3H) 4,19 (s, 0,7H), 3,78 (s, 3H), 3,19 (m, 7H), 2,96 (m, 1H), 2,78 (m, 2H), 2,36 (m, 1H), 1,01 (m, 1H), 0,74 (s, 3H), 0,56 (m, 4H), 0,41 (m, 1H), 0,28 (m,1H), 0,17 (m, 1H).

[0738] **Ejemplo 66.43**



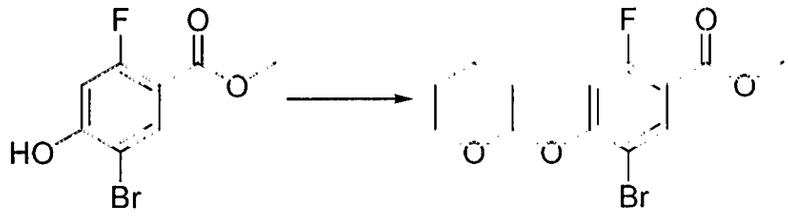
66.43A

[0739] **2-fluoro-4-hidroxibenzoato de metilo (66.43A).** A un recipiente de base redonda que contenía ácido 2-fluoro-4-hidroxibenzoico (5,34 g, 34,19 mmol) (asequible en comercios de Matrix Scientific y TCI America) se añadió una solución fría de MeOH (50 mL) y ácido sulfúrico (2,0 mL). La mezcla se calentó hasta 80 °C y se controló con TLC. Después de 20,5 horas, el solvente se eliminó y la mezcla se diluyó con éter dietílico. La fase orgánica se lavó cuidadosamente dos veces con $NaHCO_3$ saturado acuoso una vez con salmuera y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de filtrar, el solvente orgánico se eliminó al vacío para obtener **66.43A** en forma de un sólido blanco (5,82, 85% de rendimiento). ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10,79 (1 H, s), 7,75 (1 H, t, J=8,8 Hz), 6,69 (1 H, dd, J=8,6, 2,3 Hz), 6,62 (1 H, dd, J=13,1, 2,2 Hz), 3,78 (3 H, s).



66.43A **66.43B**

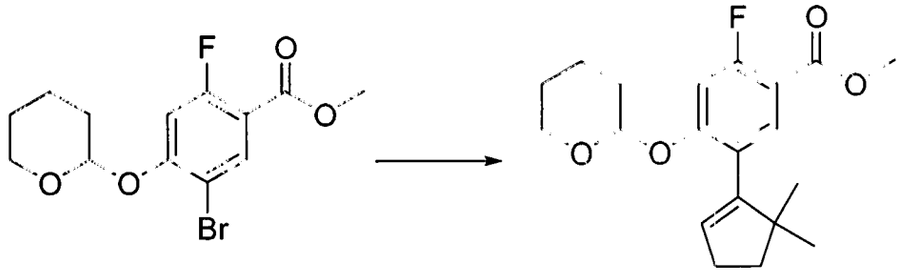
[0740] **5-bromo-2-fluoro-4-hidroxibenzoato de metilo (66.43B).** A una solución de **66.43A** (2,03 g, 11,9 mmol) en ácido acético (65 mL) se añadió una solución premezclada de bromo (0,67 mL, 13,1 mmol) en ácido acético (10 mL). La mezcla se agitó a 45 °C y se controló con TLC y LC-MS. Después de 18 horas, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. Se añadió salmuera al residuo y la mezcla se extrajo tres veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron para dar **66.43B** en forma de un sólido blanco (2,12 g, 71 % de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8,13 (1 H, d, J=7,4 Hz), 6,82 (1 H, d, J=11,3 Hz), 6,04 (1 H, s), 3,92 (3 H, s).



66.43B **66.43C**

[0741] **5-bromo-2-fluoro-4-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)benzoato de metilo (66.43C).** A un recipiente de base redonda que contenía **66.43B** (13,15 g, 52,8 mmol) en DCM seco (90 mL) se añadió 3,4-dihidro-2H-pirano (10 mL, 110 mmol) seguido de PPTS (0,13 g, 0,53 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta a reflujo moderado (50 °C) y se controló con TLC y LC-MS. Después de 24 horas, la reacción se concentró a presión reducida y luego se diluyó con MeOH. Después de concentrar, el residuo se calentó en un recipiente de base

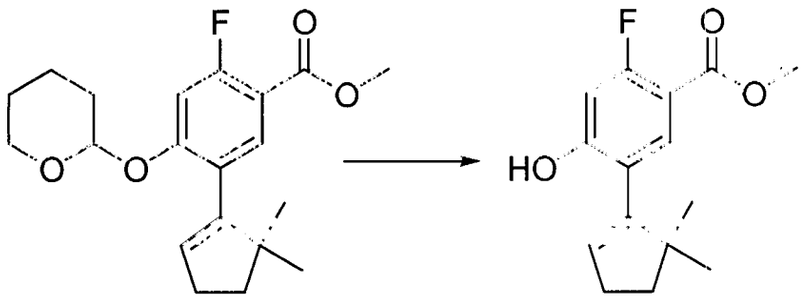
redonda que contenía MeOH en el evaporador rotativo (sin vacío) a 40 °C. Después de aproximadamente 30 minutos, la solución se concentró a un volumen de aproximadamente 5 mL. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, el sólido blanco se filtró y se enjuagó una vez con MeOH para obtener **66.43C** (13,35 g, 76 % de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8,25 (1 H, m), 6,96 (1 H, d, J=12,5 Hz), 5,56 (1 H, m), 3,91 (3 H, s), 3,79 (1 H, td, J=11,1, 2,5 Hz), 3,65 (1 H, d, J=10,6 Hz), 2,23 (2 H, m), 1,96 (3 H, m), 1,68 (1 H, m).



66.43C **66.43D**

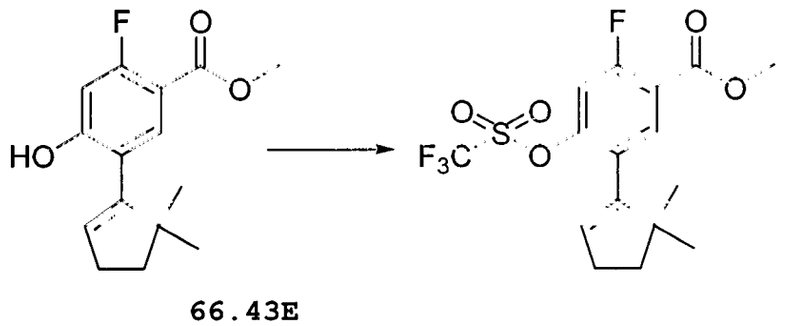
[0742] **5-(5,5-dimetilciclopent-1-enil)-2-fluoro-4-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)benzoato de metilo (66.43D)**. Una mezcla agitada de **66.43 C** (10,33 g, 31,0 mmol), S-Phos molido (2,55 g, 6,21 mmol), acetato de paladio (0,70 g, 3,11 mmol) y fosfato de potasio, tribásico (16,49 g, 77.7 mmol) en DMF (75 mL) y agua (4 mL) se purgó con argón y se colocó bajo vacío y el proceso se repitió tres veces. Antes de calentar, se añadió 2-(5,5-dimetilciclopent-1-enil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (66.**6 C**) (8,96 g, 40,4 mmol) por medio de una jeringa. La mezcla luego se calentó a 75 °C. Después de 21 horas, la reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo tres veces con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron dos veces con salmuera. Después de secar sobre sulfato de sodio anhidro y filtrar, el solvente orgánico se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía flash en gel de sílice (0-10% de EtOAc / hexano) para obtener **66.43D** (5,65 g, 52 % de

rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,63 (1 H, d, J=8,6 Hz), 6,93 (1 H, d, J=13,3 Hz), 5,55 (1 H, t, J=2,3 Hz), 5,43 (1 H, t, J=2,7 Hz), 3,90 (3 H, s), 3,82 (1 H, m), 3,67 (1 H, m), 2,41 (2 H, td, J=7,0, 2,3 Hz), 1,97 (5 H, m), 1,79 (3 H, m), 1,07 (6 H, d, J=13,7 Hz).



66.43D **66.43E**

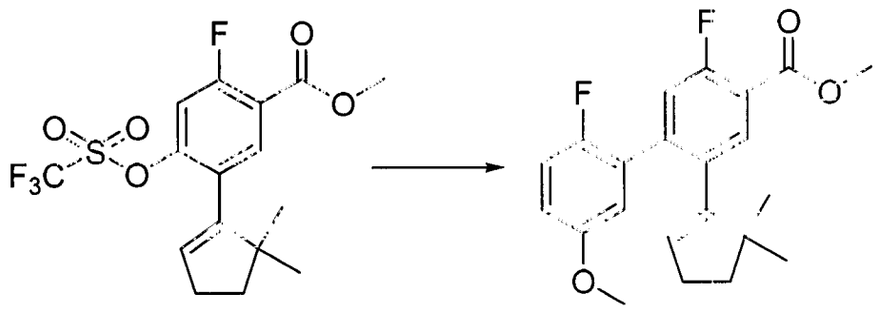
[0743] 5-(5,5-dimetilciclopent-1-enil)-2-fluoro-4-hidroxibenzoato de metilo (66.43E). A una mezcla agitada de **66.43D** (5,65 g, 16,2 mmol) en MeOH (60 mL) se añadió PPTS (0,42 g, 1,69 mmol). La mezcla se calentó hasta 50 °C y se controló con TLC y LCMS. Después de 19 horas, el solvente orgánico se eliminó a presión reducida y el residuo luego se purificó en gel de sílice (0-15% de EtOAc en hexanos) para obtener **66.43E** en forma de un sólido blanco (3,47g, 81% de rendimiento). ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,69 (1 H, d, J=8,3 Hz), 6,71 (1 H, d, J=12,0 Hz), 5,93 (1 H, d, J=1,7 Hz), 5,80 (1 H, t, J=2,4 Hz), 3,90 (3 H, s), 2,54 (2 H, m), 1,93 (2 H, t, J=7,1 Hz), 1,11 (6 H, s).



66.43E **66.43F**

410

[0744] **5-(5,5-dimetilciclopent-1-enil)-2-fluoro-4-(trifluorometilsulfoniloxi)benzoato de metilo (66.43F).** A una solución agitada de **66.43E** (0,80 g, 3,02 mmol) en DCM seco (15 mL) se añadió TEA (1,0 mL, 7,19 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (38,1 mg, 0,312 mmol). Después de aproximadamente 20 minutos, se añadió N-fenil-bis(trifluorometansulfonimida) (1,30 g, 3,64 mmol) en porciones. Después de completar la adición, la solución se agitó a temperatura ambiente y se controló con TLC y LC-MS. Después de 19 horas, el solvente orgánico se eliminó a presión reducida y el residuo resultante se purificó con cromatografía en gel de sílice usando 0-10% de EtOAc en hexanos para obtener **66.43F** en forma de un aceite incoloro (1,05 g, 88% de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,84 (1 H, d, J=7,8 Hz), 7,13 (1 H, d, J=10,2 Hz), 5,79 (1 H, t, J=2,3 Hz), 3,96 (3 H, s), 2,47 (2 H, td, J=7,0, 2,3 Hz), 1,91 (2 H, t, J=7,0 Hz), 1,08 (6 H, s).

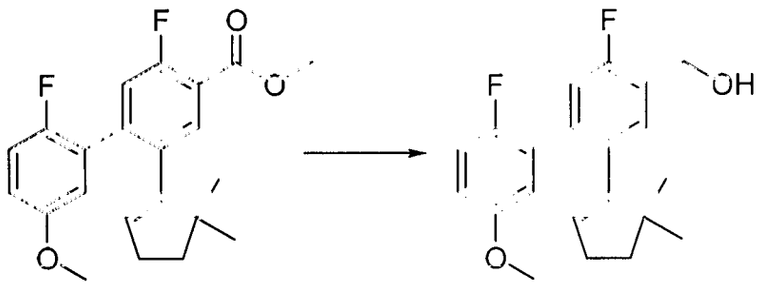


66.43F **66.43G**

[0745] **2-(5,5-dimetil-1-ciclopenten-1-il)-2',5-difluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-carboxilato de metilo (66.43G).** A una solución agitada de **66.43F** (1,05 g, 2,65 mmol) en DMF (5 mL) a 23 °C se añadió ácido 2-fluoro-5-metoxifenilborónico (0,90 g, 5,32 mmol) (asequible en comercios de Aldrich) y carbonato de potasio (1,10 g, 7,96 mmol) seguido de tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0,31 g, 0,27 mmol). La mezcla se calentó hasta 90 °C. Después de 17 horas, la mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y luego se diluyó con

411

agua. Después de extraer tres veces con EtOAc, la mezcla se concentró al vacío y luego se purificó en gel de sílice (0%-10% de EtOAc / hexano) para dar **66.43G** en forma de un aceite claro que se usó sin ulterior purificación (0,92 g, 93 % de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,79 (1 H, d, J=7,4 Hz), 7,13 (1 H, d, J=11,3 Hz), 6,99 (1 H, t, J=9,0 Hz), 6,84 (1 H, dt, J=8,7, 3,7 Hz), 6,78 (1 H, dd, J=5,9, 3,1 Hz), 5,55 (1 H, s), 3,96 (3 H, s), 3,79 (3 H, s), 2,27 (2 H, td, J=7,1, 2,5 Hz), 1,67 (2 H, t, J=7,0 Hz), 0,84 (6 H, s).

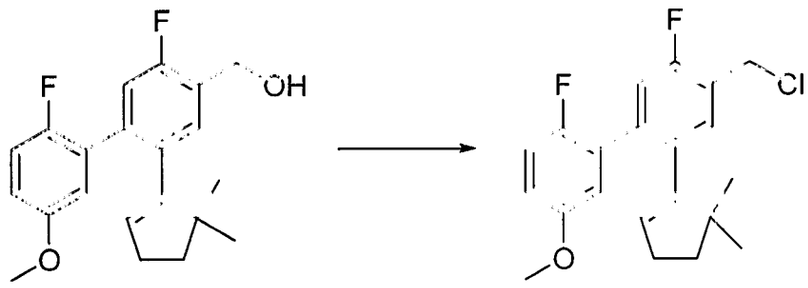


66.43G **66.43H**

[0746] (2-(5,5-Dimetil-1-ciclopenten-1-il)-2',5-difluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metanol (66.43H). A una solución enfriada de **66.43G** (0,92 g, 2,47 mmol) en THF seco (15 mL) a 0 °C se añadió LAH (1,0 M en THF)(5,0 mL, 5,0 mmol) gota a gota. Después de completar la adición, la reacción se mantuvo a 0 °C y se controló con TLC y LCMS. Después de 45 minutos, se añadió NaOH 1 N para neutralizar la reacción (se produjo gas). La solución resultante se extrajo tres veces con EtOAc. Después de secar sobre sulfato de magnesio anhidro, filtrar y concentrar, el residuo se purificó por flash cromatografía (gel de sílice 60, eluido con 0%-50% de EtOAc en hexanos). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron para dar **66.43H** en forma de un aceite incoloro (0,70 g, 82 % de rendimiento). ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,30 (1 H, m), 7,05 (1 H, dd, J=10,6, 1,1 Hz), 6,97 (1 H, t, J=8,9 Hz), 6,83 (2 H, m), 5,52 (1 H, td, J=2,4,

412

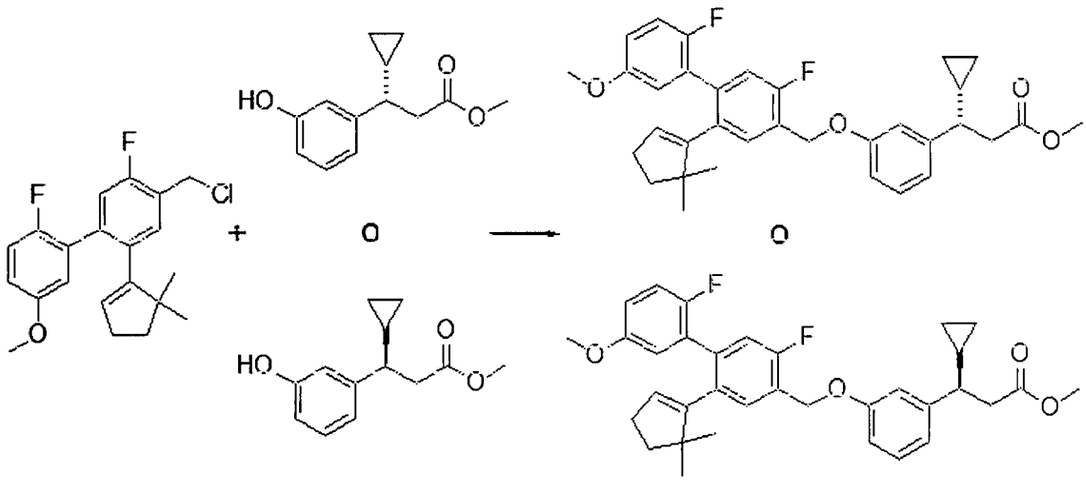
0,9 Hz), 4,81 (2 H, s), 3,76 (3 H, s), 2,25 (2 H, td, J=7,1, 2,4 Hz), 1,76 (1 H, br. s.), 1,69(2 H, m), 0,85 (6 H, s).



66.43H **66.43I**

[0747] 4-(Clorometil)-2-(5,5-dimetil-1-ciclopenten-1-il)-2',5-difluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenilo (66.43I). A una solución de **66.43H** (0,17 g, 0,48 mmol) en DCM seco (2,0 mL) y DMF seca (0,020 mL) se añadió cloruro de tionilo (0,080 mL, 1,1 mmol) gota a gota a 0 °C. La solución resultante se calentó hasta temperatura ambiente y se controló con TLC y LCMS. Después de 45 minutos, la reacción se concentró y luego se purificó por cromatografía flash en gel de sílice (0-5% de EtOAc / hexano) para obtener **66.43I** en forma de un aceite incoloro (0,16 g, 93% de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,29 (1 H, d, J=7,8 Hz), 7,08 (1 H, d, J=10,2 Hz), 6,98 (1 H, t, J=9,0 Hz), 6,85 (2 H, m), 5,56 (1 H, s), 4,69 (2 H, s), 3,77 (3 H, s), 2,27 (2 H, td, J=7,0, 2,7 Hz), 1,68 (2 H, t, J=7,0 Hz), 0,86 (6 H, s).

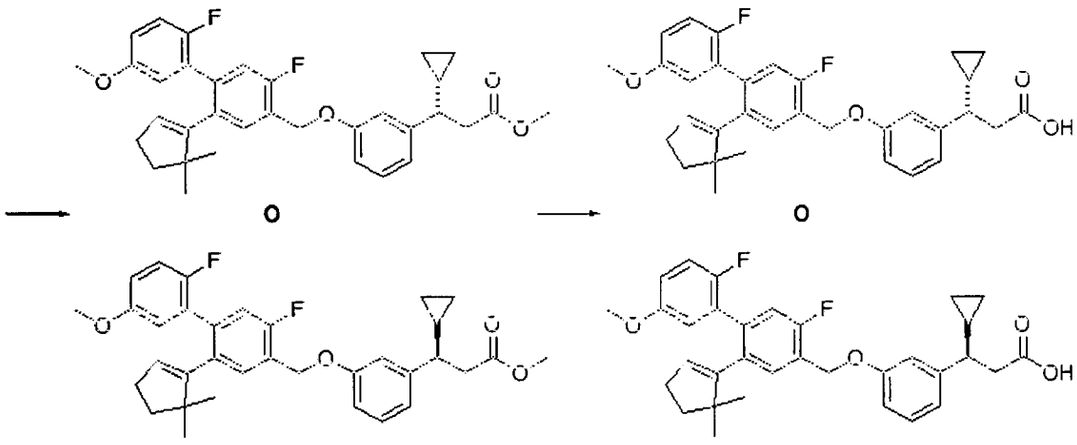
413



66.43I **66.6X** **66.43J**

[0748] **(3S)-3-ciclopropil-3-(3-(((2-(5,5-dimetil-1-ciclopenten-1-il)-2',5-difluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)propanoato de metilo o (3R)-3-ciclopropil-3-(3-(((2-(5,5-dimetil-1-ciclopenten-1-il)-2',5-difluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)propanoato de metilo (66.43J).** A un vial que contenía **66.6X** (23,3 mg, 0,11 mmol) en 1,0 mL de DMF seca se añadió carbonato de cesio (42,0 mg, 0,13 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos y luego se añadió **66.43I** (42,4 mg, 0,12 mmol). Después de 22 horas, la reacción se diluyó con agua y luego se extrajo cinco veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas luego se lavaron una vez con salmuera y se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. El sólido se filtró y el solvente se concentró. El residuo se purificó por cromatografía flash en gel de sílice (0-10% de EtOAc / hexano) para obtener **66.43J** en forma de un aceite incoloro (50,6 mg, 88% de rendimiento). MS ESI (pos.) m/e: 568.9 $(M+H_2O)^+$.

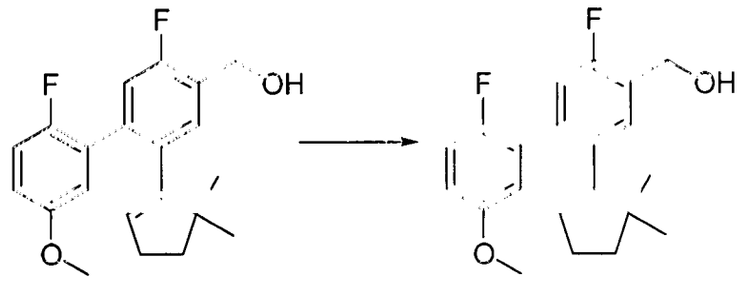
424



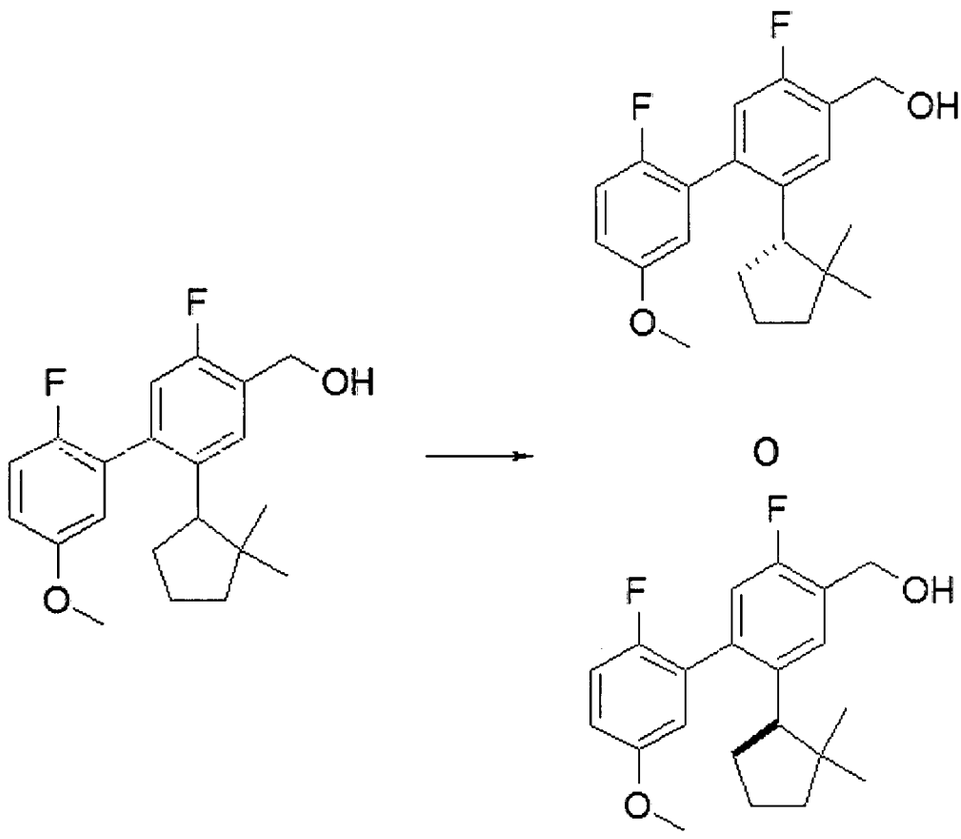
66.43J **66.43**

[0749] Ácido (3S)-3-Ciclopropil-3-(3-(((2-(5,5-dimetil-1-ciclopenten-1-il)-2',5-difluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)propanoico o ácido (3R)-3-ciclopropil-3-(3-(((2-(5,5-dimetil-1-ciclopenten-1-il)-2',5-difluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)propanoico (66.43). Una solución premezclada de NaOH 2 M (0,50 mL, 1,00 mmol), MeOH (1,00 mL) y THF (1,00 mL) se añadió a un vial que contenía **66.43J** (50,6 mg, 0,0926 mmol). Esta solución se agitó a temperatura ambiente y se controló con TLC y LC-MS. Después de 24 horas, la mezcla se diluyó con agua y se acidificó con solución acuosa 1 M de HCl y luego se extrajo cinco veces con EtOAc. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía flash en gel de sílice (0-40% de EtOAc / hexano) para obtener **66.43** en forma de un aceite incoloro (37,2 mg, 76% de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,40 (1 H, d, J=7,4 Hz), 7,30 (1 H, d, J=7,0 Hz), 7,12 (1 H, d, J=10,2 Hz), 7,01 (1 H, t, J=8,8 Hz), 6,96 (3 H, m), 6,88 (2 H, m), 5,55 (1 H, s), 5,20 (2 H, s), 3,80 (3 H, s), 2,83 (2 H, ddd, J=20,0, 15,3, 7,4 Hz), 2,46 (1 H, m), 2,28 (2 H, td, J=6,9, 2,2 Hz), 1,69 (2 H, t, J=7,0 Hz), 1,12 (1 H, m), 0,85 (6 H, s), 0,69 (1 H, m), 0,51 (1 H, m), 0,34 (1 H, dq, J=9,7, 4,8 Hz), 0,20 (1 H, dq, J=9,6, 4,9 Hz). MS ESI (neg.) m/e: 531,0 $(M-H)^+$.

[0750] **Ejemplo 66.44**



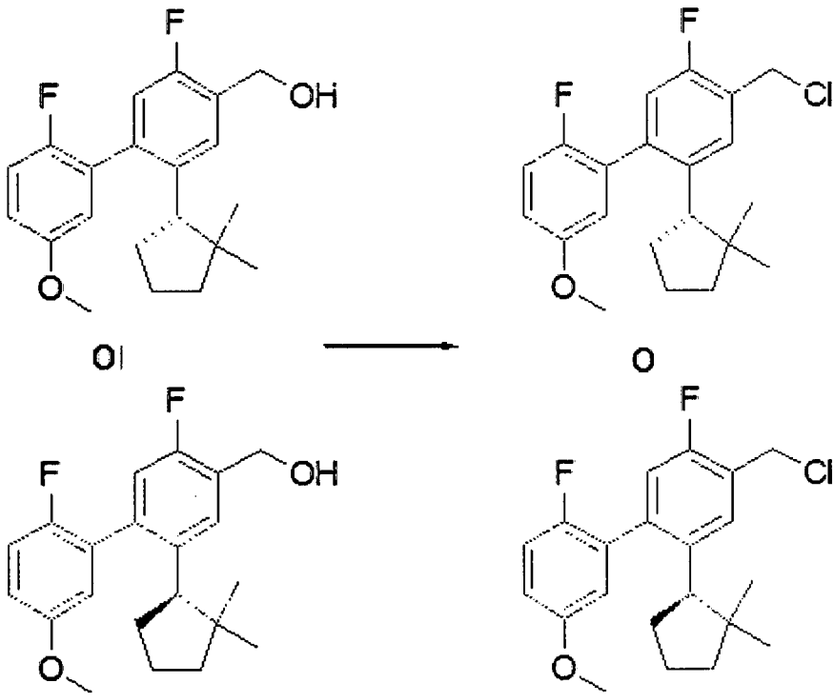
66.43H **66.44A**



66.44A **66.44B y 66.44C**

[0751] **(2-(2,2-Dimetilciclopentil)-2',5-difluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metanol (66.44A).** A un recipiente seco que contenía **66.43H** (0,70 g, 2,03 mmol) en MeOH seco (5 mL) y EtOAc (3 mL) se añadió paladio, 10% en peso sobre carbón activado (77.2 mg). Después de purgar, la mezcla se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente. Después de 4,5 horas, la mezcla se filtró a través de Celite. Después de

concentrar, el residuo se identificó como **66.44A** como una mezcla de enantiómeros y rotámeros (0,31 g, 45 % de rendimiento). La separación quiral de **66.44A** se realizó en Chiracel-OJ (2% de IPA en hexano) para dar **66.44B** (pico 1) y **66.44C** (pico 2). Ambos enantiómeros se usaron para sintetizar los compuestos de ejemplo y ambos enantiómeros dieron compuestos activos.

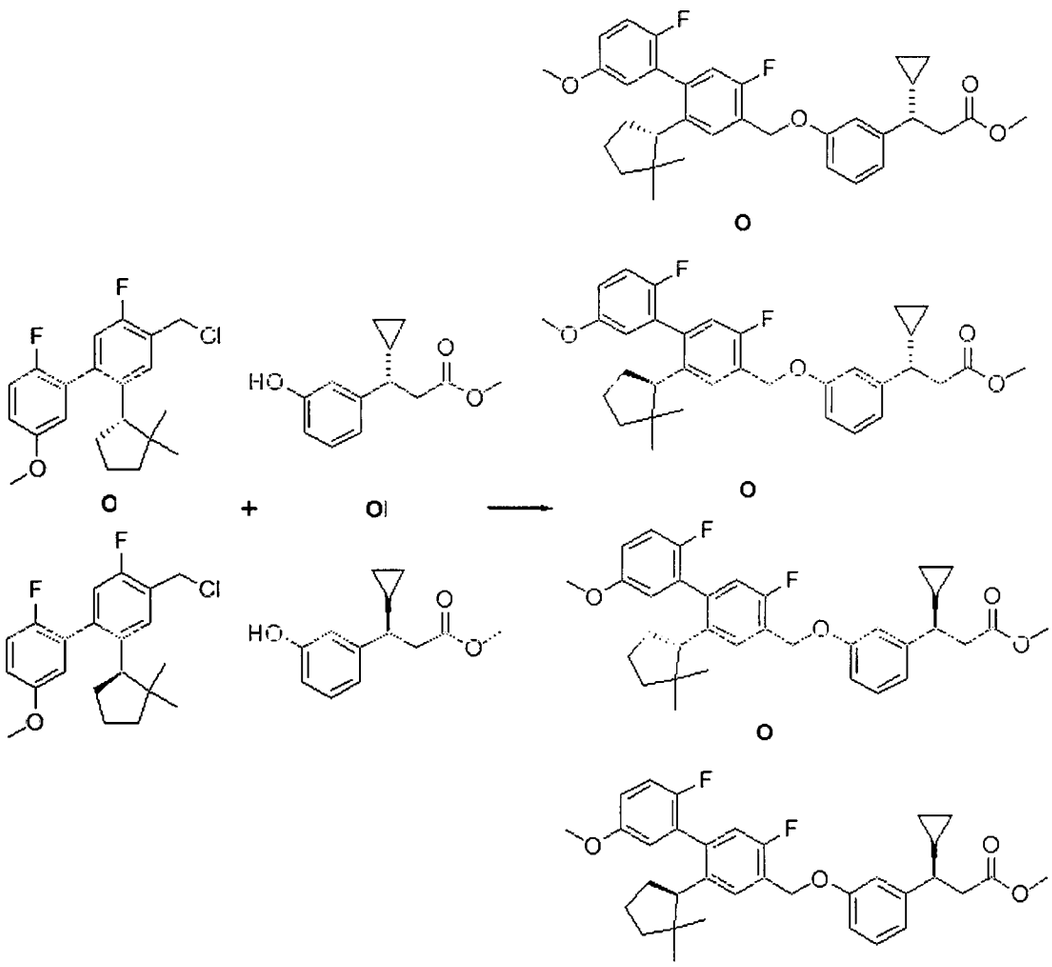


66.44B **66.44D**

[0752] 4-(Clorometil)-2-((1S)-2,2-dimetilciclopentil)-2',5-difluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenilo o 4-(clorometil)-2-((1R)-2,2-dimetilciclopentil)-2',5-difluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenilo (66.44D). A una solución de **66.44B** (0,71 g, 2,05 mmol) en DCM seco (23 mL) y DMF seca (0,18 mL) se añadió cloruro de tionilo (0,3 mL, 4,1 mmol) gota a gota a 0 °C. La solución resultante se calentó hasta temperatura ambiente y se controló con TLC y LCMS. Después de 45 minutos, la reacción se concentró y luego se purificó por cromatografía flash en gel de sílice (0-5% de EtOAc / hexano) para obtener **66.44D** en

417

forma de un aceite incoloro (0,73 g, 97 % de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,46 (1 H, m), 7,11 (3 H, m), 6,75 (1H, m), 4,78 (2 H, m), 3,80 (3 H, s), 2,91 (1 H, m), 2,20 (2 H, m), 1,87 (2 H, m), 1,59 (1 H, m), 1,43 (1 H, m), 0,77 (3 H, m), 0,64 (3 H, m).

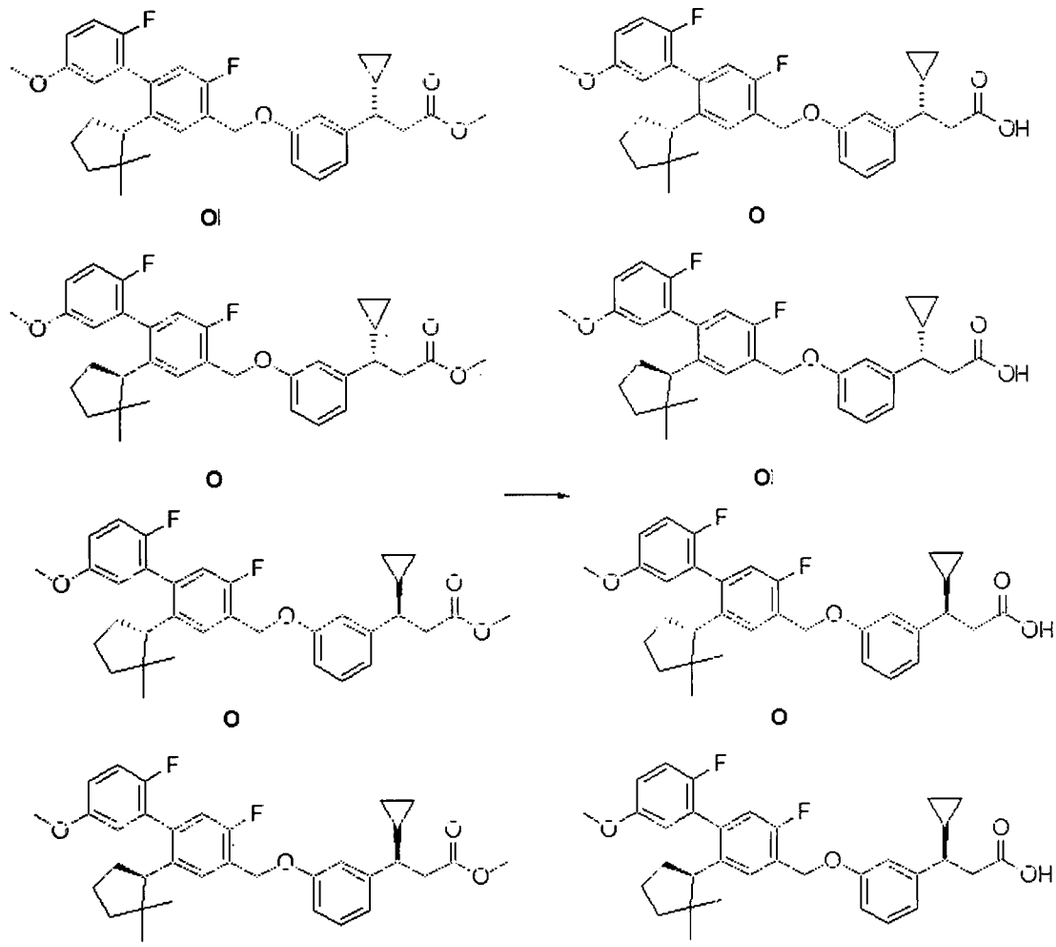


66.44D 66.6X 66.44E

[0753] (3S)-3-ciclopropil-3-(3-(((2-((1S)-2,2-dimetilciclopentil)-2',5-difluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)propanoato de metilo o (3S)-3-ciclopropil-3-(3-(((2-((1R)-2,2-dimetilciclopentil)-2',5-difluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)propanoato de metilo o (3R)-3-ciclopropil-

418

3-(3-(((2-((1S)-2,2-dimetilciclopentil)-2',5-difluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)propanoato de metilo o (3R)-3-ciclopropil-3-(3-(((2-((1R)-2,2-dimetilciclopentil)-2',5-difluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)propanoato de metilo (66.44E). A un vial que contenía **66.6X** (21,0 mg, 0,0953 mmol) en 1,0 mL de DMF seca se añadió carbonato de cesio (34,4 mg, 0,106 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos y luego se añadió **66.44D** (derivado del pico 1 de la separación quiral de **66.44A**) (36,6 mg, 0,100 mmol). Después de 22 horas, la reacción se diluyó con agua y luego se extrajo cinco veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas luego se lavaron una vez con salmuera y se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. El sólido se filtró y el solvente se concentró. El residuo se purificó por cromatografía flash en gel de sílice (0-10% de EtOAc / hexano) para obtener **66.44E** en forma de un aceite incoloro (48,8 mg, 93% de rendimiento). MS ESI (pos.) m/e: 566.0 $(M+H_2O)^+$.



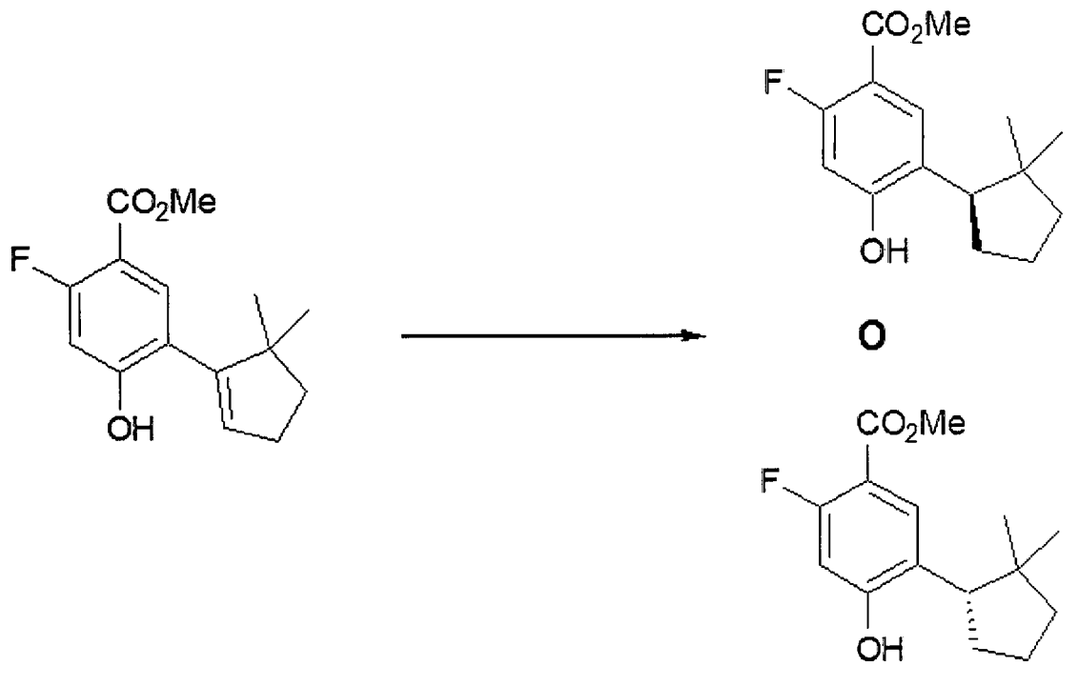
66.44E 66.44

[0754] **Ácido (3S)-3-Ciclopropil-3-(3-(((2-((1S)-2,2-dimetilciclopentil)-2',5-difluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)propanoico o ácido (3S)-3-ciclopropil-3-(3-(((2-((1R)-2,2-dimetilciclopentil)-2',5-difluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)propanoico o ácido (3R)-3-ciclopropil-3-(3-(((2-((1S)-2,2-dimetilciclopentil)-2',5-difluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)propanoico o ácido (3R)-3-ciclopropil-3-(3-(((2-((1R)-2,2-dimetilciclopentil)-2',5-difluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)propanoico (66.44).** Una solución premezclada de NaOH 2 M (0,50 mL, 1,00 mmol), MeOH (1,00 mL) y THF (1,00 mL) se añadió a un vial que

420

contenía **66.44E** (48,8 mg, 0,0889 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente y se controló con TLC y LC-MS. Después de 24 horas, la mezcla se diluyó con agua y se acidificó con solución acuosa 1 M de HCl. La mezcla resultante luego se extrajo cinco veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía flash en gel de sílice (0-30% de EtOAc / hexano) para obtener **66.44** en forma de un aceite incoloro (37,4 mg, 79% de rendimiento). MS ESI (neg.) m/e: 532,9 $(M-H)^+$.

[0755] **Síntesis asimétrica de 66.44B o 66.44C**

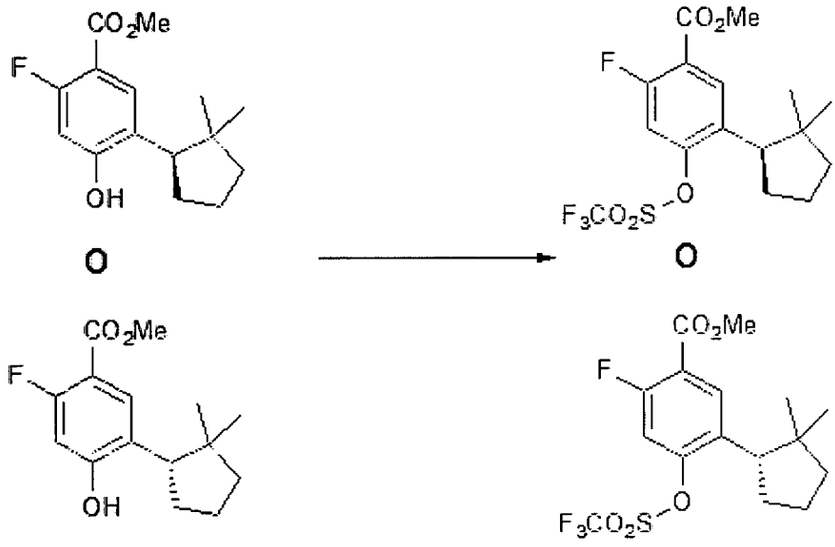


66.43E **66.44AA o 66.44AB**

[0756] **5-(2,2-dimetilciclopentil)-2-fluoro-4-hidroxibenzoato de (R)-metilo o 5-(2,2-dimetilciclopentil)-2-fluoro-4-hidroxibenzoato de (S)-metilo (66.44AA o 66.44AB).** Una mezcla de $Rh(COD)_2BF_4$ (Stern Chemical) 35138-22-8, 36,95 mg, 0,091 mmol) y (R)-1-[(S)-2-(R)-(Ditertbutilfosfino)ferrocenil]etil-bis-(3,5-bistrifluorometilfenil)fosfina (Solvias, SL-J210-1, 81.5 mg, 0,100 mmol), se agitó en THF (75 mL) bajo N_2 durante 60 minutos

421

y se formó una solución roja oscura. A la solución resultante se añadió **66.43E** (8,2g, 45,4 mmol) y TEA (10% en moles, 0,63 mL, 4,54 mmol). La solución resultante se rellenó con H_2 (200 psi) tres veces y se agitó a temperatura ambiente bajo 200 psi de H_2 durante 2 horas. La mezcla resultante se pasó a través de un tapón corto de gel de sílice, eluyendo con 1:1 hexano/EtOAc y luego se concentró para dar el producto deseado en forma de un sólido blanco (83% de rendimiento (6,8 g), 99.3% ee). El otro enantiómero se puede obtener como el mayor producto usando el enantiómero del compuesto ferrocenilo.

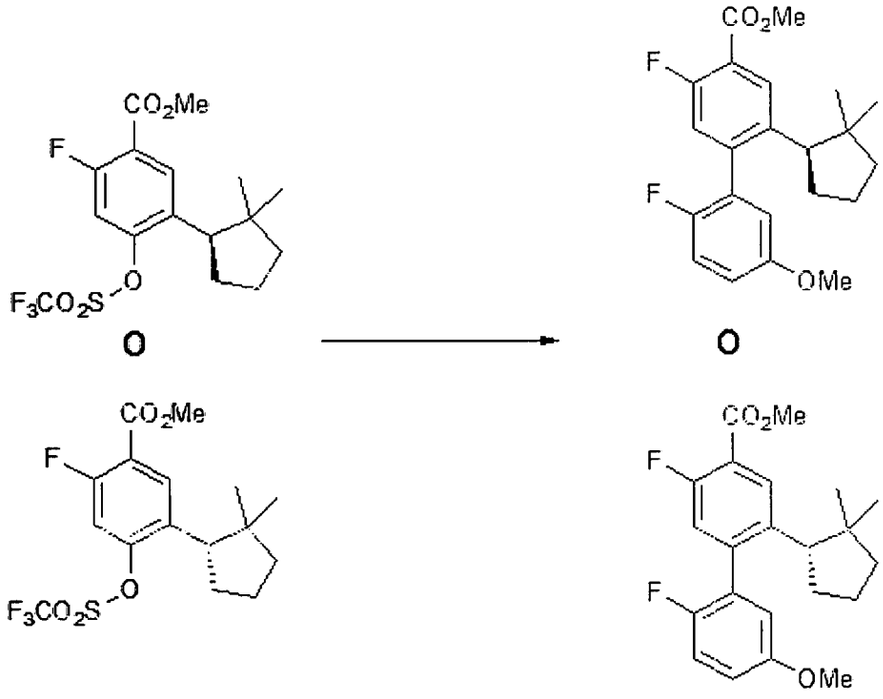


66.44AA o 66.44AB **66.44AC o 66.44AD**

[0757] 5-(2,2-dimetilciclopentil)-2-fluoro-4-(trifluorometilsulfoniloxi)benzoato de (R)-metilo o 5-(2,2-dimetilciclopentil)-2-fluoro-4-(trifluorometilsulfoniloxi)benzoato de (S)-metilo (66.44AC o 66.44AD). A una solución agitada de **66.44AA** o **66.44AB** (4,02 g, 15,1 mmol) en DCM seco (50 mL) se añadió TEA (4,2 mL, 30,2 mmol) y DMAP (0,19 g, 1,52 mmol). Después de 20 minutos, se añadió N-fenil-bis(trifluorometansulfonimida) (5,94 g, 16,6 mmol) en porciones. Después de completar la adición, la solución se agitó a temperatura ambiente y se controló con TLC y LC-MS. Después de 4 horas, la mezcla se lavó dos veces con

L022

salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de filtrar y concentrar, el residuo se purificó con cromatografía en gel de sílice (0-10% de EtOAc en hexanos) para obtener **66.44AC o 66.44AD** en forma de un aceite incoloro (5,51, 92%). ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,97 (1 H, d, J=7,8 Hz), 7,14 (1 H, d, J=10,0 Hz), 3,96 (3 H, s), 3,13 (1 H, dd, J=10,1, 8,2 Hz), 2,14 (2 H, m), 1,96 (2 H, m), 1,70 (2 H, m), 1,00 (3 H, s), 0,69 (3 H, s).

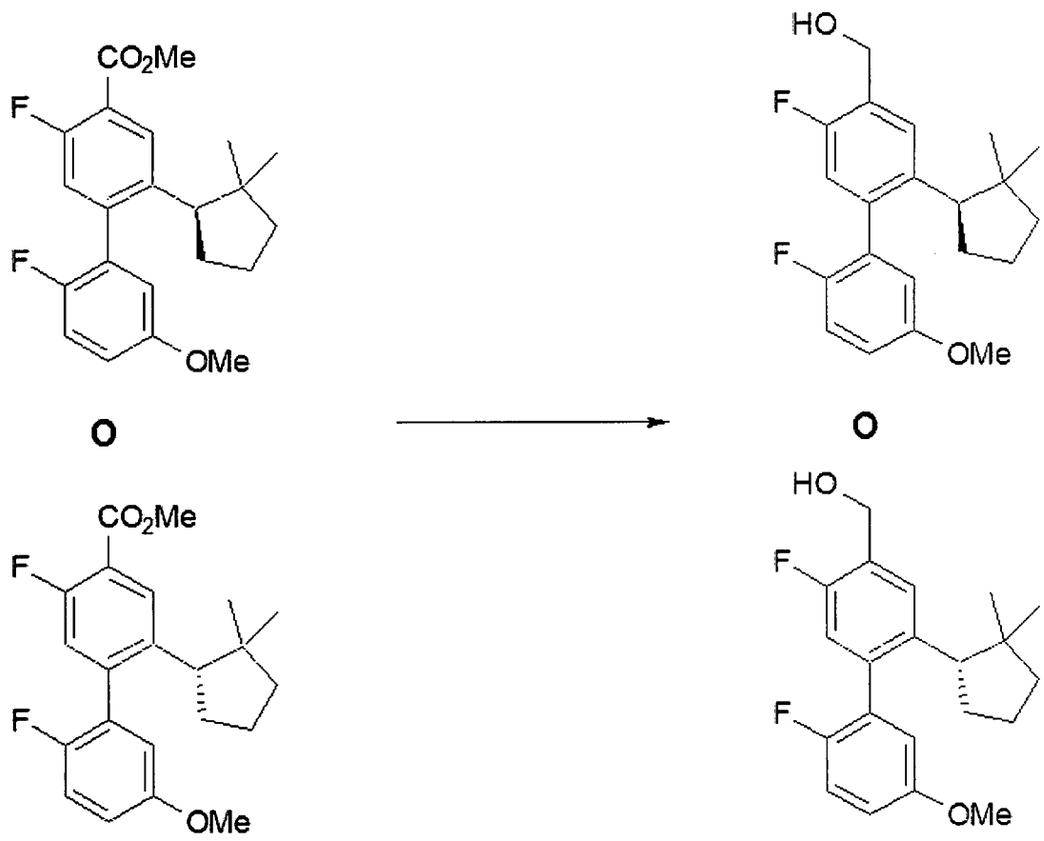


66.44AC o 66.44AD **66.44AE o 66.44AF**

[0758] 2-((1R)-2,2-dimetilciclopentil)-2',5-difluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-carboxilato de metilo o 2-((1S)-2,2-dimetilciclopentil)-2',5-difluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-carboxilato de metilo (66.44AE o 66.44AF). A una solución agitada de **66.44AC o 66.44AD** (5,51 g, 13,8 mmol) en DMF (25 mL) a 23 °C se añadió ácido 2-fluoro-5-metoxifenilborónico (4,71 g, 27,7 mmol) (asequible en comercios de Aldrich y carbonato de potasio (5,74 g, 41,6 mmol) seguido de tetrakis(trifenilfosfina)paladio (1,60 g, 1,39 mmol). La mezcla se calentó hasta 90 °C. Después de 3,5 horas, la mezcla

423

se enfrió hasta temperatura ambiente y luego se diluyó con agua. Después de extraer tres veces con EtOAc, la mezcla se concentró al vacío y luego se purificó en gel de sílice (0%-10% de EtOAc / hexano) para obtener **66.44AE** o **66.44AF** en forma de un aceite que se solidificó (5,11 g, 99%).



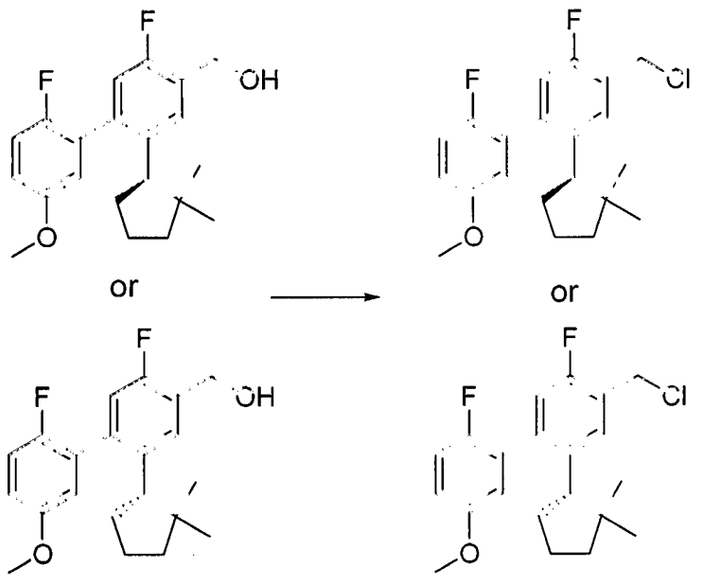
66.44AE o 66.44AF **66.44B**

[0759] (2-((1R)-2,2-Dimetilciclopentil)-2',5-difluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metanol o (2-((1S)-2,2-dimetilciclopentil)-2',5-difluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metanol (66.44B). A una solución enfriada de **66.44AE** o **66.44AF** (5,11 g, 13,6 mmol) en THF seco (40 mL) a 0 °C se añadió LAH, (1,0 M en THF) (27,3 mL, 27,30 mmol) gota a gota. Después de completar la adición, la reacción se mantuvo a 0 °C y se controló con TLC y LCMS. Después de 45 minutos, se añadió NaOH 1 N para neutralizar la reacción (se produjo gas). La solución resultante se extrajo tres veces con EtOAc. Después

424

de secar sobre sulfato de magnesio anhidro, filtrar y concentrar, el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (0-25% de EtOAc en hexanos) para obtener **66.44B** (este enantiómero corresponde al pico uno de la separación quiral de **66.44A** en la columna OJ) en forma de un aceite incoloro (3,94 g, 83 %). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,50 (1 H, m), 7,11 (3 H, m), 6,85 (1H, m), 4,81 (2 H, s), 3,80 (3 H, s), 2,92 (1H, m), 2,19 (2 H, m), 1,83 (1 H, m), 1,72 (1 H, m), 1,59 (2 H, m), 1,42 (1 H, m), 0,82 (3 H, m), 0,65 (3 H, m).

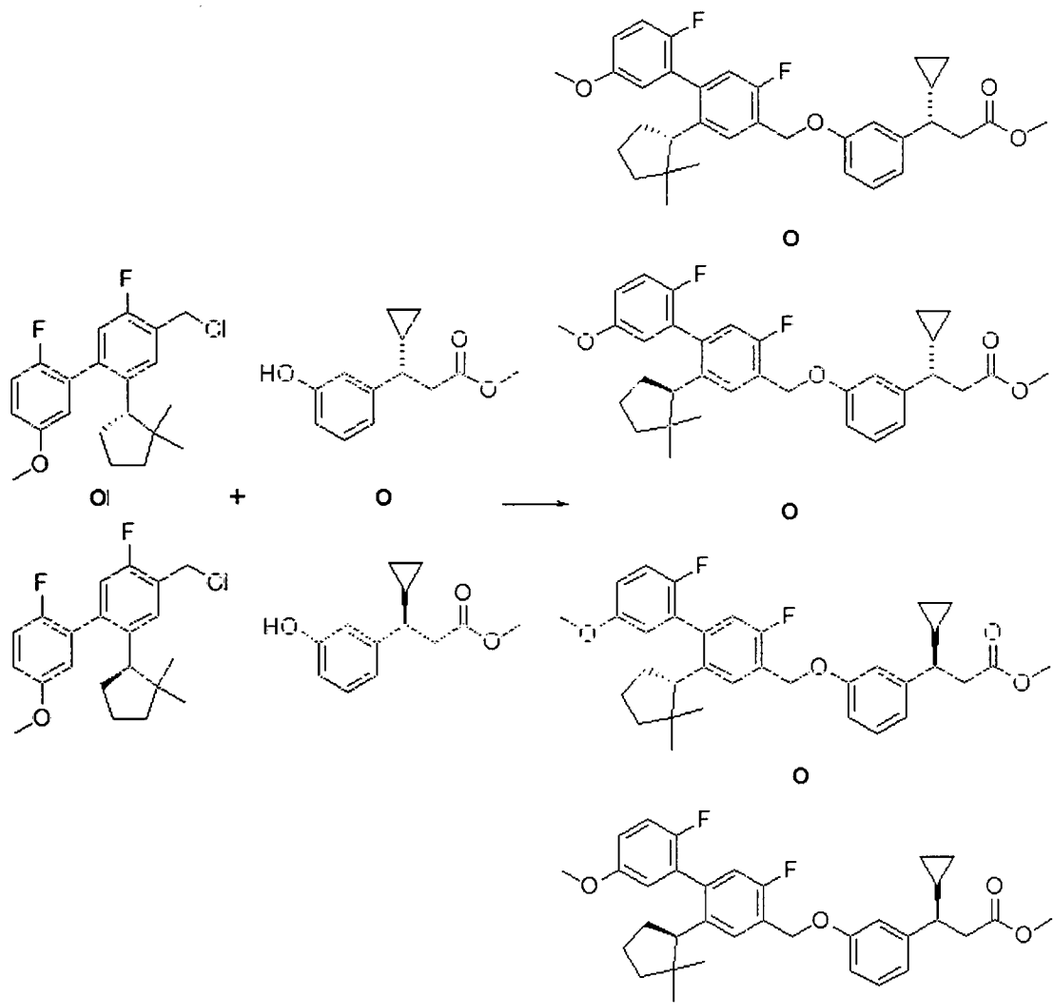
[0760] **Ejemplo 66.45**



66.44C **66.45A**

[0761] **4-(Clorometil)-2-((1R)-2,2-dimetilciclopentil)-2',5-difluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenilo o 4-(clorometil)-2-((1S)-2,2-dimetilciclopentil)-2',5-difluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenilo (66.45A)**. A una solución de **66.44C** (40,0 mg, 0,12 mmol) en DCM seco (2,0 mL) y DMF seca (0,010 mL) se añadió cloruro de tionilo (0,020 mL, 0,27 mmol) a 0 °C. La solución resultante se calentó hasta temperatura ambiente y se controló con TLC y LCMS. Después de 45 minutos, la reacción se concentró y luego se purificó por cromatografía flash en gel de sílice (0-5% de EtOAc / hexano) para obtener **66.45A** en

forma de un aceite incoloro (39,9 mg, 95% de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,46 (1 H, m), 7,11 (3 H, m), 6,75 (1H, m), 4,78 (2 H, m), 3,80 (3 H, s), 2,91 (1 H, m), 2,20 (2 H, m), 1,87 (2 H, m), 1,59 (1 H, m), 1,43 (1 H, m), 0,77 (3 H, m), 0,64 (3 H, m).

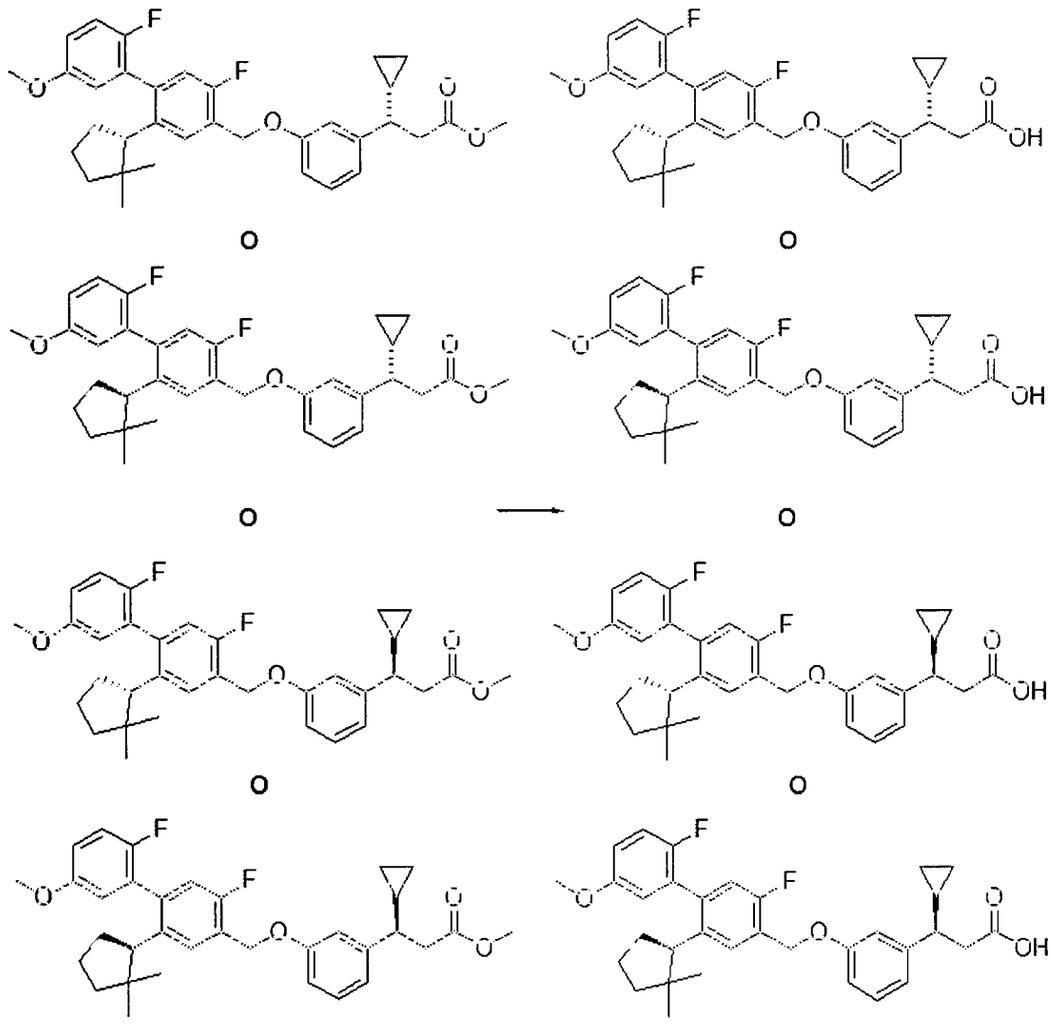


66.45A **66.6X** **66.45B**

[0762] **(3S)-3-ciclopropil-3-(3-(((2-((1R)-2,2-dimetilciclopentil)-2',5-difluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)propanoato de metilo o (3S)-3-ciclopropil-3-(3-(((2-((1S)-2,2-dimetilciclopentil)-2',5-difluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)propanoato de metilo o (3R)-3-ciclopropil-3-(3-(((2-((1R)-2,2-dimetilciclopentil)-2',5-difluoro-5'-**

426

(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)propanoato de metilo o (3R)-3-ciclopropil-3-(3-(((2-((1S)-2,2-dimetilciclopentil)-2',5-difluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)propanoato de metilo (66.45B). A un vial que contenía **66.6X** (23,1 mg, 0,105 mmol) en 1,0 mL de DMF seca se añadió carbonato de cesio (38,7 mg, 0,119 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos y luego se añadió **66.45A** (39,9 g, 0,109 mmol). Después de 22 horas, la reacción se diluyó con agua y luego se extrajo cinco veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas luego se lavaron una vez con salmuera y se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. El sólido se filtró y el solvente se concentró. El residuo se purificó por cromatografía flash en gel de sílice (0-20% de EtOAc / hexano) para obtener **66.45B** en forma de un aceite incoloro (57,5 mg, 96% de rendimiento). MS ESI (pos.) m/e: 566.0 $(M+H_2O)^+$.



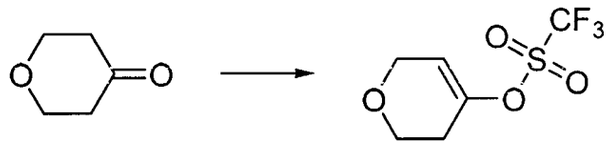
66.45 B 66.45

[0763] Ácido (3S)-3-Ciclopropil-3-(3-(((2-((1R)-2,2-dimetilciclopentil)-2',5-difluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)propanoico o ácido (3S)-3-ciclopropil-3-(3-(((2-((1S)-2,2-dimetilciclopentil)-2',5-difluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)propanoico o ácido (3R)-3-ciclopropil-3-(3-(((2-((1R)-2,2-dimetilciclopentil)-2',5-difluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)propanoico o ácido (3R)-3-ciclopropil-3-(3-(((2-((1S)-2,2-dimetilciclopentil)-2',5-difluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)propanoico (66.45). Una solución premezclada de NaOH 2 M (0,50 mL, 1,00 mmol), MeOH (1,00 mL) y THF (1,00 mL) se añadió a un vial que

428

contenía **66.45B** (55,3 mg, 0,101 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente y se controló con TLC y LC-MS. Después de 24 horas, la mezcla se diluyó con agua y se acidificó con solución acuosa 1 M de HCl. La mezcla luego se extrajo cinco veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía flash en gel de sílice (0-30% de EtOAc / hexano) para obtener **66.45** en forma de un aceite incoloro (53,9 mg, 71% de rendimiento). MS ESI (neg.) m/e: 532,9 $(M-H)^+$.

[0764] **Ejemplo 66.46**

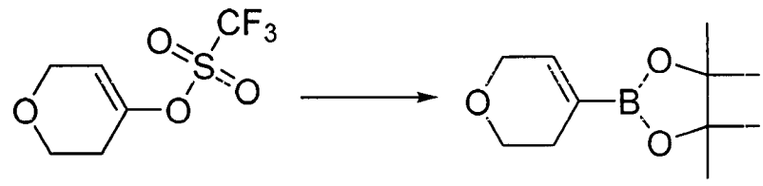


66.46A

[0765] **Trifluorometansulfonato de 3,6-Dihidro-2H-piran-4-ilo (66.46A).** A una solución de -78 °C de tetrahidropiran-4-ona (2,0 mL, 21,65 mmol) (asequible en comercios de Aldrich) en THF seco (47,0 mL) se añadió LDA (2,0 M en heptano/THF/etilbenceno) (12,5 mL, 25,00 mmol) gota a gota bajo nitrógeno. Se continuó agitando durante 45 minutos a la misma temperatura para obtener una mezcla amarilla turbia, a la que se añadió una solución de N-fenil-bis(trifluorometansulfonimida) (8,5 g, 23,83 mmol) en THF seco (24,00 mL) gota a gota por medio de una jeringa. El baño de enfriamiento se retiró y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. Después de 3 horas, la mezcla se concentró y luego se diluyó con agua. Después de extraer tres veces con hexanos, las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera. Después de secar sobre sulfato de magnesio anhidro y posterior filtración, el solvente se eliminó a presión reducida. El residuo luego se purificó por flash cromatografía (gel de SiO_2 60, eluido con 0%-5% de EtOAc en hexanos). Las fracciones que

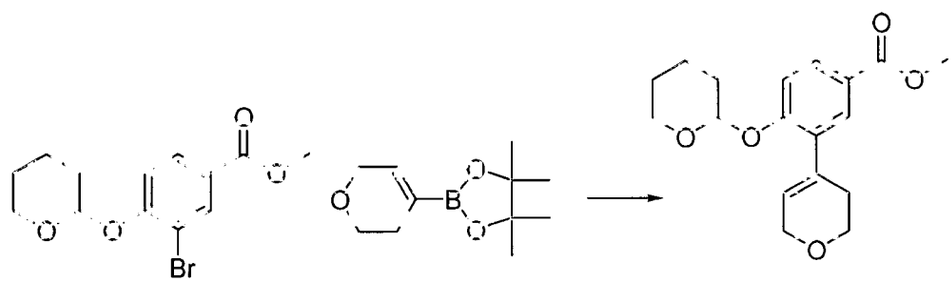
429

contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron para obtener **66.46A** en forma de un aceite incoloro (1,89 g, 38% de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 5,82 (1 H, tt, J=2,9, 1,4 Hz), 4,26 (2 H, q, J=2,7 Hz), 3,91 (2 H, m), 2,49 (2 H, m).



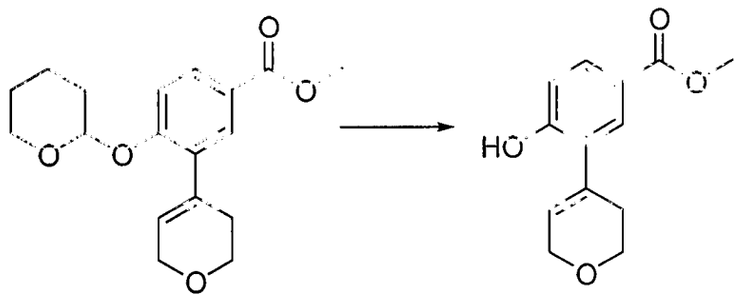
66.46A **66.46B**

[0766] 4-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidro-2H-pirano (66.46 B). Una mezcla de trifenilfosfina (0,21 g, 0,82 mmol), fenolato de potasio (1,50 g, 11,38 mmol), bis(pinacolato)diborono (2,06 g, 8,1 mmol) y **66.46A** (1,88 g, 8,1 mmol) en tolueno seco (35,00 mL) se desgasificó por inundación con nitrógeno. Luego se añadió diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II) (0,2855 g, 0,4068 mmol). La mezcla se desgasificó nuevamente con nitrógeno y luego se calentó hasta 50 °C. Después de 5 horas, la reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y luego se filtró. Después de concentrar, el residuo se purificó en gel de sílice usando 0-5% de EtOAc en hexanos para obtener **66.46B** en forma de un aceite incoloro contaminado con óxido de trifenilfosfina (1,40 g, 82% de rendimiento). **66.46B** se usó sin ulterior purificación.



66.6F **66.46B** **66.46C**

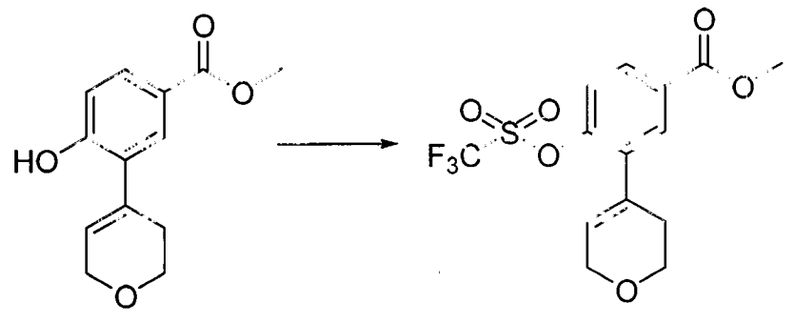
[0767] **3-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-4-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)benzoato de metilo (66.46C).** Una mezcla agitada de **66.6F** (1,40 g, 4,45 mmol), S-Phos molido (0,38 g, 0,920 mmol), acetato de paladio (0,11 g, 0,475 mmol), **66.46B** (1,40 g, 6,65 mmol) y fosfato de potasio tribásico (2,48 g, 11,7 mmol) en DMF (10,0 mL) y agua (0,5 mL) se purgó tres veces con argón. La mezcla se calentó hasta 75 °C y se controló con LC-MS. Después de 21 horas, la reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y luego se diluyó con agua y se extrajo tres veces con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron dos veces con salmuera. Después de secar sobre sulfato de sodio anhidro y filtrar, el solvente orgánico se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó en gel de sílice usando 0-20% de EtOAc en hexanos para obtener **66.46C** en forma de un aceite incoloro (0,73 g, 52% de rendimiento). MS ESI (pos.) m/e: 340,9 $(M+Na)^+$.



66.46 C **66.46 D**

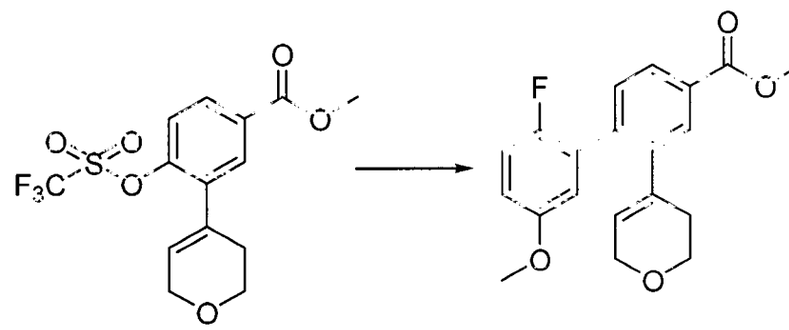
[0768] **3-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-4-hidroxibenzoato de metilo (66.46D).** A una mezcla agitada de **66.46C** (0,73 g, 2,30 mmol) en MeOH (10 mL) se añadió PPTS (58,8 mg, 0,234 mmol). La mezcla se calentó hasta 45 °C y se controló con TLC y LCMS. Después de 19 horas, el solvente orgánico se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó en gel de sílice (0-25% de EtOAc en hexanos) para obtener **66.46D** (361 mg, 67% de rendimiento). ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,87 (2 H, td, J=8,7, 2,2 Hz), 6,95 (1 H, d, J=8,6 Hz), 6,00 (1 H, m), 5,94

(1 H, s), 4,34 (2 H, q, J=2,7 Hz), 3,97 (2 H, t, J=5,5 Hz), 3,89 (3 H, s), 2,47 (2 H, ddd, J=9,8, 5,5, 2,7 Hz).



66.46D **66.46E**

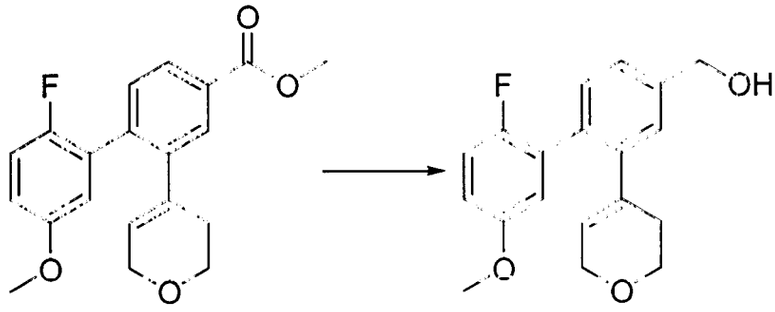
[0769] 3-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-4-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)benzoato de metilo (66.46E). A una solución agitada de **66.46D** (361 mg, 1,54 mmol) en DCM seco (10 mL) se añadió TEA (0,42 mL, 3,02 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (19,0 mg, 0,156 mmol). Después de aproximadamente 20 minutos, se añadió N-fenil-bis(trifluorometansulfonimida) (661,2 mg, 1,85 mmol) en porciones. Después de completar la adición, la solución se agitó a temperatura ambiente y se controló con TLC y LC-MS. Después de 3 horas, la reacción se diluyó con salmuera y se extrajo tres veces con DCM. Después de secar sobre sulfato de magnesio anhidro y filtrar, el solvente orgánico se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó en gel de sílice (0-50% de EtOAc en hexanos) para obtener **66.46E** (555 mg, 98% de rendimiento). MS ESI (pos.) m/e: 383.8 $(M+H_2O)^+$.



66.46E **66.46F**

1032

[0770] **2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-carboxilato de metilo (66.46F).** A una solución agitada de **66.46E** (555 mg, 1,52 mmol) en DMF (10 mL) a 23 °C se añadió ácido 2-fluoro-5-metoxifenilborónico (512,3 mg, 3,0 mmol) (asequible en comercios de Aldrich) y carbonato de potasio (630,1 mg, 4,56 mmol) seguido de tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (176.8 mg, 0,15 mmol). La mezcla se calentó hasta 90 °C. Después de 18 horas, la LCMS mostró que la reacción estaba completa. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con agua. Después de extraer tres veces con EtOAc, la mezcla se concentró al vacío y el residuo se purificó en gel de sílice (0-50% de EtOAc en hexanos) para obtener **66.46F** (452,7 mg, 87% de rendimiento). MS ESI (pos.) m/e: 343.0 $(M+H)^+$.

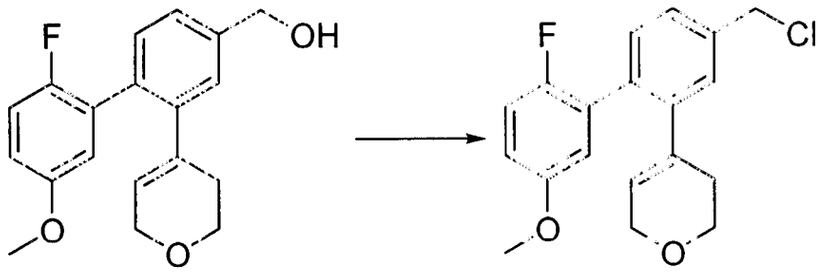


66.46F **66.46G**

[0771] **(2-(3,6-Dihidro-2H-piran-4-il)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metanol (66.46G).** A una solución enfriada de **66.46F** (452,7 mg, 1,3 mmol) en THF seco (10 mL) a 0 °C se añadió LAH (1,0 M en THF) (2,7 mL, 2,7 mmol) gota a gota. Después de completar la adición, la reacción se mantuvo a 0 °C y se controló con TLC y LCMS. Después de 45 minutos, se añadió NaOH 1 N para neutralizar la reacción. La solución resultante se extrajo tres veces con EtOAc. Después de secar sobre sulfato de magnesio anhidro, filtrar y concentrar, el residuo se purificó por flash cromatografía (gel de sílice 60, eluido con 0%-50% de EtOAc en hexanos). Las fracciones que

433

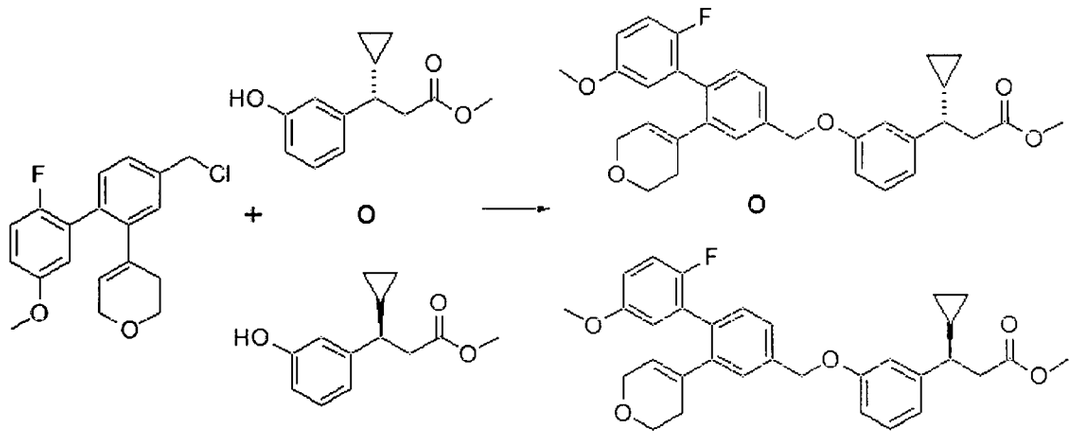
contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron para dar **66.46G** en forma de un aceite incoloro (330,4 mg, 80%). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,33 (3 H, m), 7,03 (1 H, m), 6,84 (2 H, m), 5,51 (1 H, s), 4,69 (2 H, s), 4,08 (2 H, q, J=2,5 Hz), 3,77 (3 H, s), 3,67 (2 H, t, J=5,3 Hz), 3,00 (1 H, s), 2,13 (2 H, m).



66.46G **66.46H**

[0772] **4-(4-(Clorometil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-2-il)-3,6-dihidro-2H-pirano (66.46H).** A una solución de **66.46G** (39,3 mg, 0,13 mmol) en DCM seco (1,0 mL) y DMF seca (0,010 mL) se añadió cloruro de tionilo (0,020 mL, 0,27 mmol) a 0 °C. La solución resultante se calentó hasta temperatura ambiente y se controló con TLC y LCMS. Después de 45 minutos, la reacción se concentró y luego se purificó por cromatografía flash en gel de sílice (0-5% de EtOAc / hexano) para obtener **66.46H** (39,5 mg, 95% de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,39 (3 H, m), 7,02 (1 H, t, J=8,8 Hz), 6,85 (2 H, m), 5,57 (1 H, s), 4,64 (2 H, s), 4,13 (2 H, q, J=2,7 Hz), 3,80 (3 H, s), 3,70 (2 H, t, J=5,3 Hz), 2,14 (2 H, dd, J=4,5, 2,5 Hz).

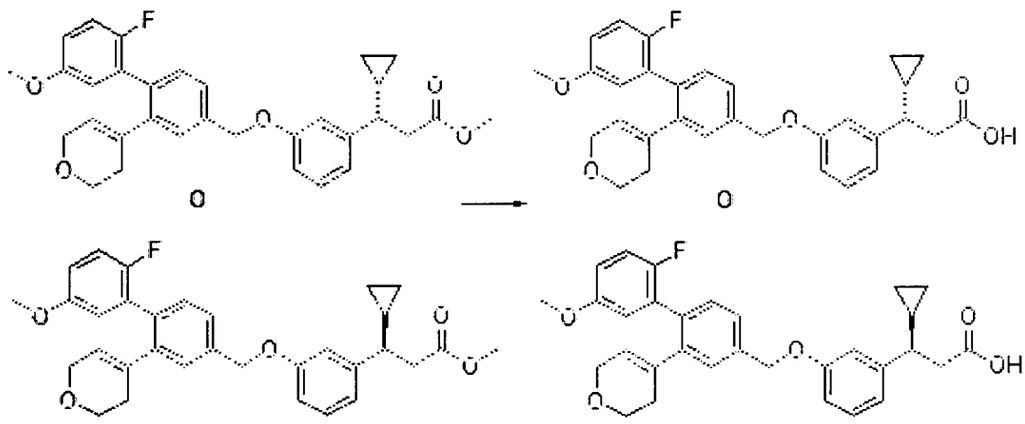
L034



66.46H **66.6X** **66.46I**

[0773] **(3S)-3-ciclopropil-3-(3-(((2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)propanoato de metilo o (3R)-3-ciclopropil-3-(3-(((2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)propanoato de metilo (66.46I).** A un vial que contenía **66.6X** (21,5 mg, 0,0976 mmol) en 1,0 mL de DMF seca se añadió carbonato de cesio (31,8 mg, 0,0976 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos y luego se añadió **66.46H** (39,5 g, 0,119 mmol). Después de 22 horas, la reacción se diluyó con agua y luego se extrajo cinco veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron una vez con salmuera y se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. El sólido se filtró y el solvente se concentró. El residuo se purificó por cromatografía flash en gel de sílice (0-10% de EtOAc / hexano) para obtener **66.46I** en forma de un aceite incoloro (38,9 mg, 77% de rendimiento). MS ESI (pos.) m/e: 534,0 $(M+H_2O)^+$.

L035



66.46I **66.46**

[0774] **Ácido (3S)-3-Ciclopropil-3-(3-(((2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)propanoico o ácido (3R)-3-ciclopropil-3-(3-(((2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)propanoico (66.46).** Una solución premezclada de NaOH 2 M (0,5 mL, 1,00 mmol), MeOH (1,0 mL) y THF (1,0 mL) se añadió a un vial que contenía **66.46I** (38,9 mg, 0,0753 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente y se controló con TLC y LC-MS. Después de 24 horas, la mezcla se diluyó con agua y se acidificó con HCl acuoso 1 M y luego se extrajo cinco veces con EtOAc. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía flash en gel de sílice (0-40% de EtOAc / hexano) para obtener **66.46** en forma de un aceite incoloro (30,2 mg, 80% de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, CDCl3) δ ppm 7,44 (3 H, m), 7,26 (1 H, t, J=7,8 Hz), 7,06 (1 H, m), 6,92 (5 H, m), 5,56 (1 H, s), 5,10 (2 H, s), 4,16 (2 H, m), 3,80 (3 H, s), 3,71 (2 H, t, J=5,3 Hz), 2,79 (2 H, ddd, J=20,0, 15,3, 7,4 Hz), 2,42 (1 H, m), 2,16 (2 H, d, J=2,0 Hz), 1,08 (1 H, m, J=17,7, 7,9, 5,1, 4,9 Hz), 0,64 (1 H, m), 0,44 (1 H, tt, J=8,8, 4,7 Hz), 0,34 (1 H, m), 0,21 (1 H, m). MS ESI (neg.) m/e: 501,0 (M-H)+.

[0775] Ejemplo 66.47

□

66.11I 66.47A

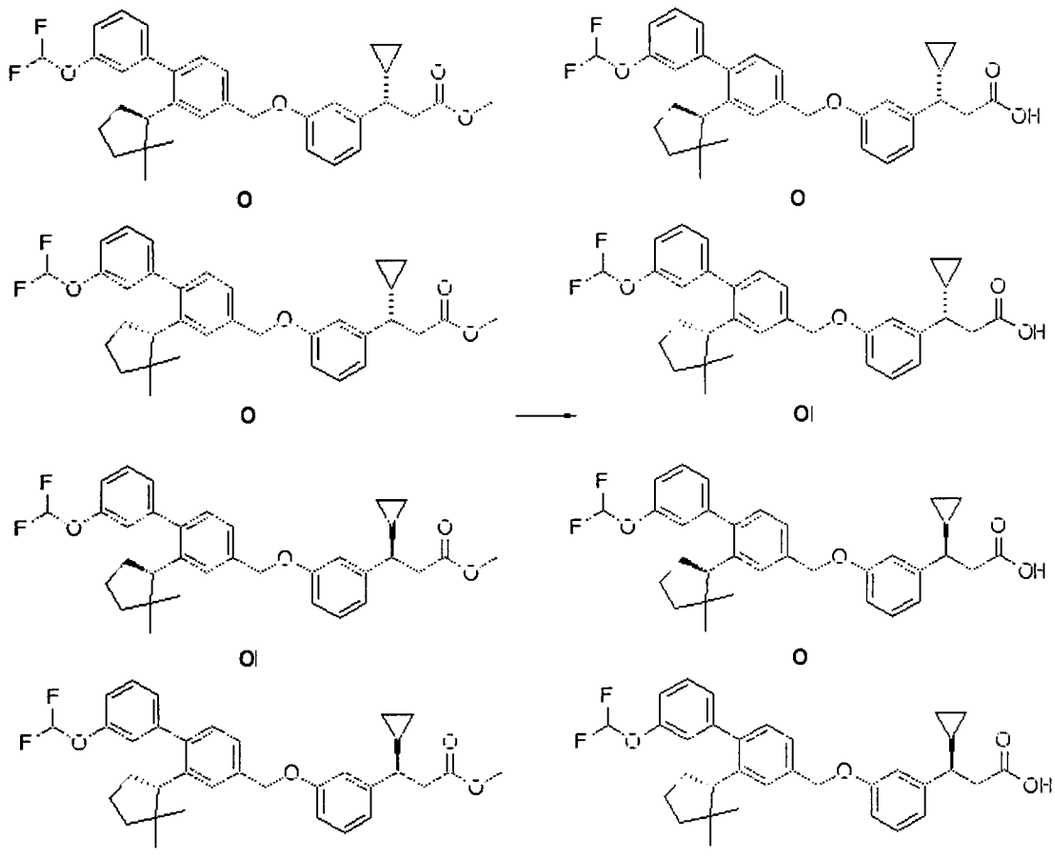
436

[0776] 4-(Clorometil)-3'-((difluorometil)oxi)-2-((1R)-2,2-dimetilciclopentil)-1,1'-bifenilo o (clorometil)-3'-((difluorometil)oxi)-2-((1S)-2,2-dimetilciclopentil)-1,1'-bifenilo (66.47A). A una solución de 66.11I (110,3 mg, 0,318 mmol) en DCM seco (4,0 mL) y DMF seca (0,03 mL) se añadió cloruro de tionilo (0,06 mL, 0,823 mmol) a 0 oC. La solución resultante se calentó hasta temperatura ambiente y se controló con TLC y LCMS. Después de 45 minutos, la reacción se concentró y luego se purificó por cromatografía flash en gel de sílice (0-5% de EtOAc / hexano) para obtener 66.47A en forma de un aceite incoloro (106,1 mg, 91% de rendimiento). 1H RMN (400 MHz, CDCl3) δ ppm 7,42 (2 H, m), 7,25 (1 H, d, J=2,0 Hz), 7,20 (1 H, m), 7,11 (2 H, dd, J=7,8, 2,0 Hz), 7,03 (1 H, s), 6,54 (1H, t, J= 74 Hz), 4,71 (2 H, m), 3,04 (1 H, dd, J=10,4, 8,4 Hz), 2,14 (2 H, m), 1,88 (1 H, m), 1,74 (1 H, m), 1,54 (2 H, ddd, J=12,6, 8,1, 4,7 Hz), 1,41 (1 H, m), 0,73 (3 H, s), 0,56 (3 H, s).

□

66.47A 66.6X 66.47B

[0777] (3S)-3-ciclopropil-3-(3-(((3'-((difluorometil)oxi)-2-((1R)-2,2-dimetilciclopentil)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)propanoato de metilo o (3S)-3-ciclopropil-3-(3-(((3'-((difluorometil)oxi)-2-((1S)-2,2-dimetilciclopentil)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)propanoato de metilo o (3R)-3-ciclopropil-3-(3-(((3'-((difluorometil)oxi)-2-((1R)-2,2-dimetilciclopentil)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)propanoato de metilo o (3R)-3-ciclopropil-3-(3-(((3'-((difluorometil)oxi)-2-((1S)-2,2-dimetilciclopentil)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)propanoato de metilo (66.47B). A un vial que contenía 66.6X (16,4 mg, 0,0745 mmol) en 1,0 mL de DMF seca se añadió carbonato de cesio (30,1 mg, 0,0924 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos y luego se añadió 66.47A (30,2 mg, 0,0828 mmol). Después de 22 horas, la reacción se diluyó con agua y luego se extrajo cinco veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas luego se lavaron una vez con salmuera y se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. El sólido se filtró y el solvente se concentró. El residuo se purificó por cromatografía flash en gel de sílice (0-10% de EtOAc / hexano) para obtener 66.47B en forma de un aceite incoloro (37,3 mg, 91% de rendimiento). MS ESI (pos.) m/e: 566.0 (M+H2O)+.



66.47B **66.47**

[0778] **Ácido (3S)-3-Ciclopropil-3-(3-(((3'-((difluorometil)oxi)-2-((1R)-2,2-dimetilciclopentil)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)propanoico o ácido (3S)-3-ciclopropil-3-(3-(((3'-((difluorometil)oxi)-2-((1S)-2,2-dimetilciclopentil)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)propanoico o ácido (3R)-3-ciclopropil-3-(3-(((3'-((difluorometil)oxi)-2-((1R)-2,2-dimetilciclopentil)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)propanoico o ácido (3R)-3-ciclopropil-3-(3-(((3'-((difluorometil)oxi)-2-((1S)-2,2-dimetilciclopentil)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)propanoico (66.47).** Una solución premezclada de NaOH 2 M (0,30 mL), THF (0,50 mL) y MeOH (0,50 mL) se añadió a un vial que contenía **66.47B** (37,3 mg, 0,068 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente y se controló con TLC y LC-MS. Después de 24 horas, la mezcla se diluyó con agua y se acidificó con solución acuosa de HCl 1

438

M. La mezcla luego se extrajo cinco veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía flash en gel de sílice (0-40% de EtOAc / hexano) para obtener **66.47** en forma de un aceite incoloro (25,8 mg, 71% de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,45 (2 H, m), 7,31 (1 H, dd, J=7,8, 2,0 Hz), 7,28 (3 H, m), 7,14 (2 H, m), 7,04 (1 H, d, J=1,6 Hz), 6,92 (3 H, m), 6,54 (1H, t, J= 78 Hz), 5,10 (2 H, s), 3,05 (1 H, dd, J=10,4, 8,4 Hz), 2,87 (2 H, m), 2,44 (1 H, m), 2,13 (2 H, m), 1,87 (1 H, m), 1,72 (1 H, m), 1,52 (1 H, ddd, J=12,7, 8,2, 4,9 Hz), 1,41 (1 H, m), 1,10 (1 H, m), 0,74 (3 H, m), 0,65 (4 H, m), 0,49 (1 H, m), 0,30 (1 H, dq, J=9,6, 4,8 Hz), 0,22 (1 H, m). MS ESI (neg.) m/e: 532,9 $(M-H)^+$.

[0779] **Ejemplo 66.48**

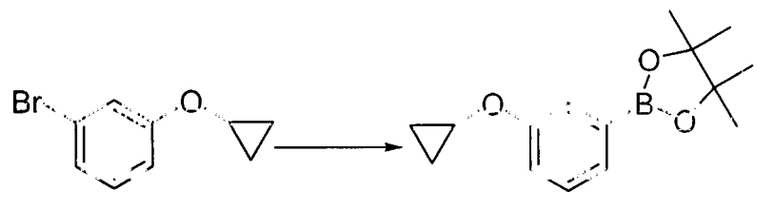


66.48A

[0780] **Éter 3-bromofenilciclopropílico (66.48 A).** A una solución de 3-bromofenol (0,57 g, 3,29 mmol) (asequible en comercios de Aldrich) en DMF seca (5,0 mL) se añadió bromuro de ciclopropilo (0,53 mL, 6,62 mmol) (asequible en comercios de Aldrich), yoduro de sodio (50,1 mg, 0,334 mmol) y carbonato de cesio (3,2 g, 9,86 mmol). La mezcla de reacción se calentó en un tubo a presión hasta 150 °C. Después de 19 horas, la reacción se enfrió hasta temperatura ambiente luego se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y se extrajo tres veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía flash en gel de sílice (0-5% de EtOAc / hexano) para obtener **66.48A** en forma de un aceite incoloro (144 mg, 21% de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm

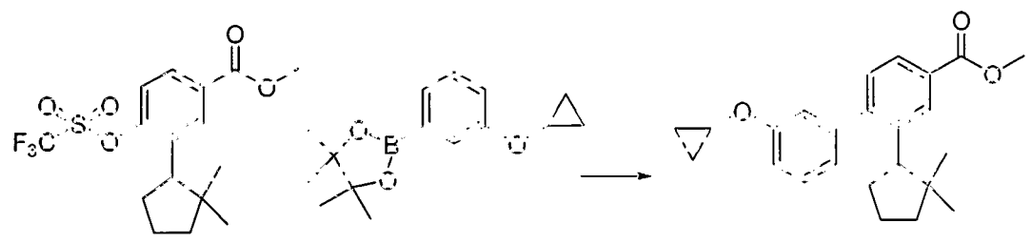
439

7,29 (1 H, m), 7,19 (2 H, m), 6,99 (1 H, d, J=7,8 Hz), 3,74 (1 H, ddd, J=8,9, 5,8, 3,3 Hz), 0,81 (4 H, ddd, J=11,2, 9,0, 8,8 Hz.).



66.48B

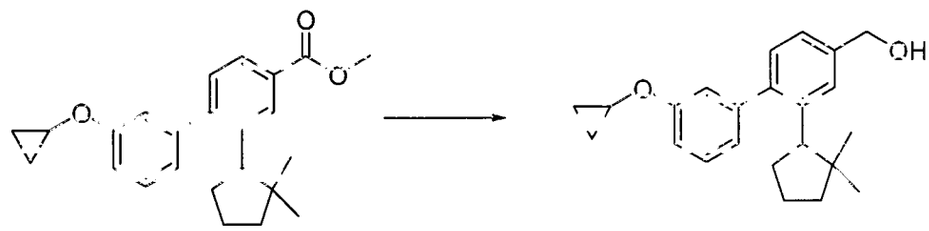
[0781] 2-(3-(Ciclopropiloxi)fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (66.48B). Una mezcla agitada de **66.48A** (0,144 g, 0,676 mmol), bis(pinacolato)diborono (0,189 g, 0,745 mmol), acetato de potasio (0,2007 g, 2,04 mmol) y aducto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) y DCM (25,3 mg, 0,0346 mmol) en 1,4-dioxano seco (3,0 mL) se purgó tres veces con argón y se colocó bajo vacío tres veces. La mezcla se calentó hasta 100 °C y se controló con LC-MS y TLC. Después de 21 horas, la reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró a través de Celite. El solvente orgánico se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía flash en gel de sílice (0-10% de EtOAc / hexano) para obtener **66.48B** en forma de un aceite incoloro (72 mg, 41% de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,51 (1 H, d, J=2,7 Hz), 7,44 (1 H, d, J=7,0 Hz), 7,34 (1 H, m), 7,14 (1 H, dd, J=7,6, 2,2 Hz), 3,80 (1 H, ddd, J=8,8, 5,9, 3,3 Hz), 1,36 (12 H, s), 0,82 (4 H, m).



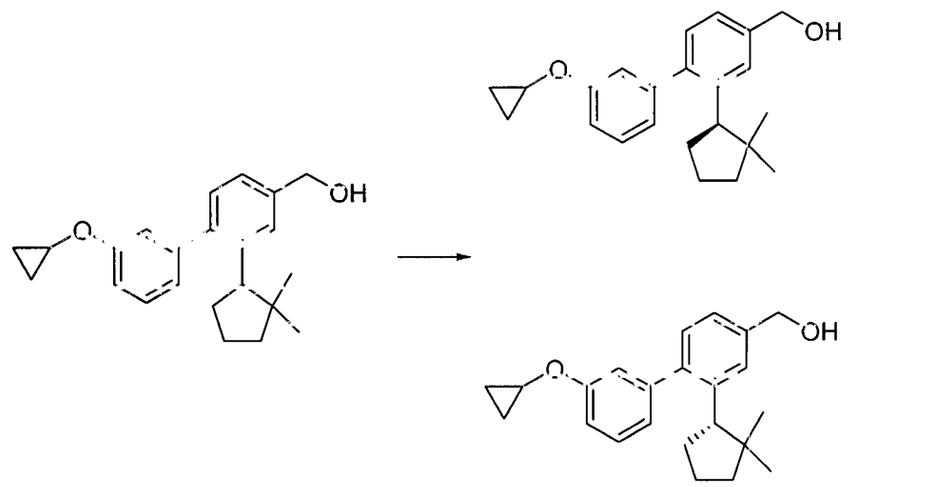
66.11F **66.48B** **66.48C**

440

[0782] 3'-(ciclopropiloxi)-2-(2,2-dimetilciclopentil)-1,1'-bifenil-4-carboxilato de metilo (66.48C.) A una solución agitada de **66.11F** (438,2 mg, 1,15 mmol) en DMF seca (5,0 mL) a 23 °C se añadió carbonato de potasio (480.3 mg, 3,47 mmol) seguido de tetrakis(trifenilfosfina)paladio (140,2 mg, 0,121 mmol). La mezcla se purgó tres veces con argón y se colocó bajo vacío tres veces. Antes de calentar, se añadió **66.48B** (523,1 mg, 2,01 mmol) por medio de una jeringa y luego la mezcla se calentó hasta 90 °C. Después de 19 horas, la LCMS mostró que la reacción estaba completa. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y luego se diluyó con agua. Después de extraer tres veces con EtOAc, la mezcla se concentró al vacío y luego se purificó en gel de sílice (0%-10% de EtOAc / hexano) para obtener **66.48C** en forma de un aceite incoloro que se usó sin ulterior purificación (411,5 mg, 98% de rendimiento). MS ESI (pos.) m/e: 365,0 $(M+H)^+$.



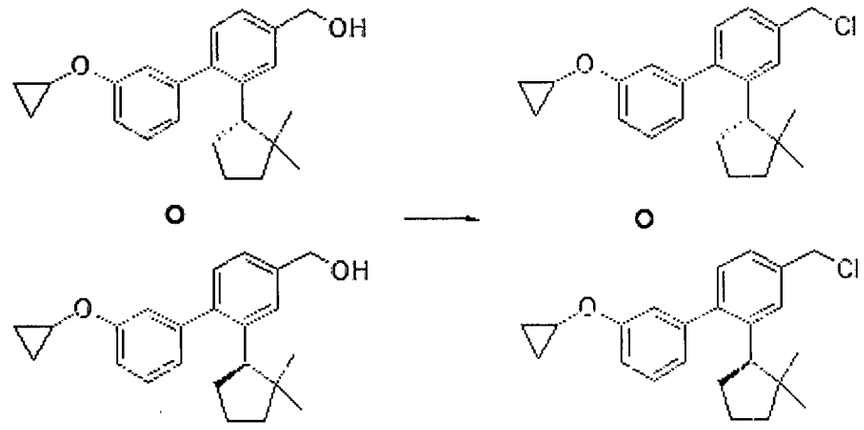
66.48C **66.48D**



66.48D **66.48E y 66.48F**

941

[0783] **(3'-(Ciclopropiloxi)-2-(2,2-dimetilciclopentil)-1,1'-bifenil-4-il)metanol (66.48D).** A una solución enfriada de **66.48C** (0,4115 g, 1,129 mmol) en THF seco (10 mL) a 0 °C se añadió LAH (1,0 M en THF) (2,30 mL, 2,3 mmol) gota a gota. Después de completar la adición, la reacción se mantuvo a 0 °C y se controló con TLC y LCMS. Después de 45 minutos, se añadió NaOH 1 N para neutralizar la reacción. La mezcla resultante se extrajo tres veces con EtOAc. Después de secar sobre sulfato de magnesio anhidro, filtrar y concentrar, el residuo se purificó por flash cromatografía (gel de SiO_2 60, eluido con 0%-50% de EtOAc en hexanos). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron hasta un aceite incoloro como **66.48D** (317,1 mg, 83% de rendimiento). MS ESI (pos.) m/e: 319,0 $(M-H_2O)^+$. La separación quiral de **66.48D** se realizó en Chiracel-OD (3% de IPA en hexano) para dar **66.48E** (pico 1) y **66.48F** (pico 2). Ambos enantiómeros se usaron para sintetizar los compuestos de ejemplo y ambos enantiómeros dieron compuestos activos.

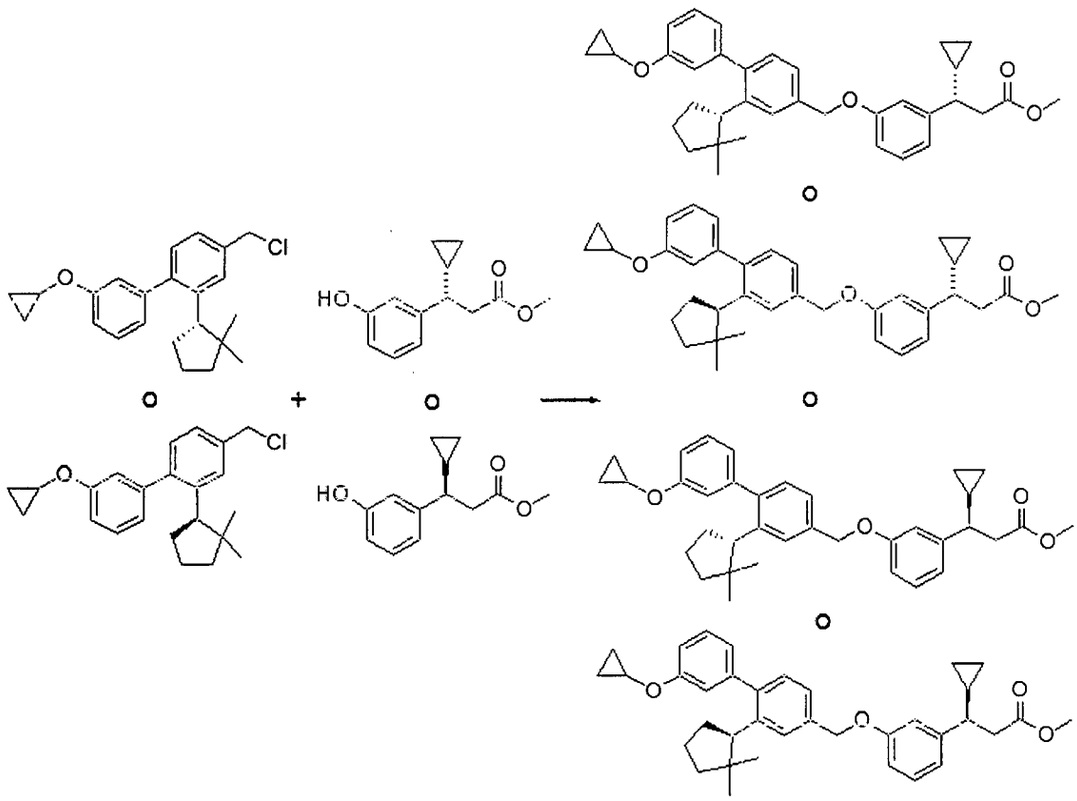


66.48F **66.48G**

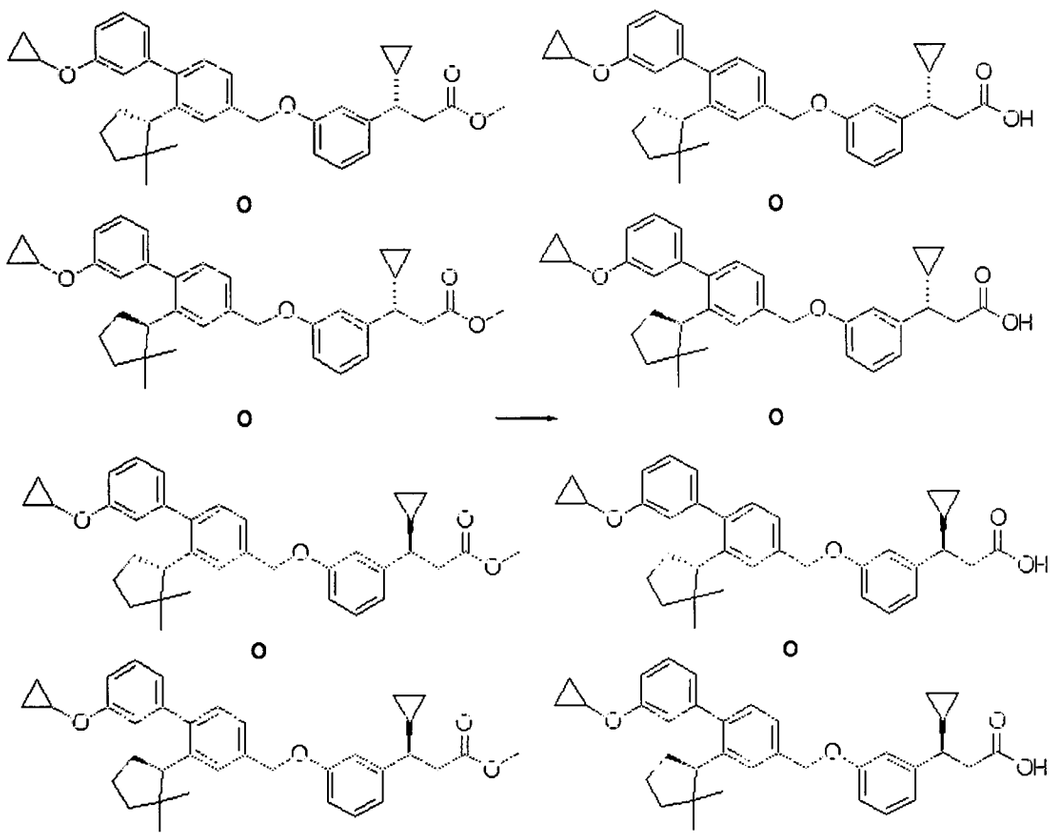
[0784] **4-(Clorometil)-3'-(ciclopropiloxi)-2-((1S)-2,2-dimetilciclopentil)-1,1'-bifenilo o 4-(clorometil)-3'-(ciclopropiloxi)-2-((1R)-2,2-dimetilciclopentil)-1,1'-bifenilo (66.48G).** A una solución de **66.48F** (0,1335 g, 0,397 mmol) en DCM seco (4 mL) y DMF seca (0,03 mL) se añadió cloruro de

442

tionilo (0,07 mL, 0,96 mmol) a 0 °C. La solución resultante se calentó hasta temperatura ambiente y se controló con TLC y LCMS. Después de 45 minutos, la reacción se concentró y luego se purificó por cromatografía flash en gel de sílice (0-5% de EtOAc / hexano) para obtener **66.48G** en forma de un aceite incoloro (118,3 mg, 84% de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,39 (1 H, d, J=1,6 Hz), 7,34 (), 3,78 (1 H, m), 3,15 (1 H, dd, J=10,4, 3 H, m), 7,01 (1 H, dd, J=7,8, 3,1 Hz), 6,98 (1 H, m), 6,85 (1 H, d, J=7,4 Hz), 4,69 (2 H, m 8,4 Hz), 2,13 (2 H, m), 1,88 (1 H, m), 1,72 (1 H, m), 1,59 (1 H, m), 1,41 (1 H, m), 0,82 (6 H, m), 0,58 (3 H, s).


Cl
HO
O
O
O

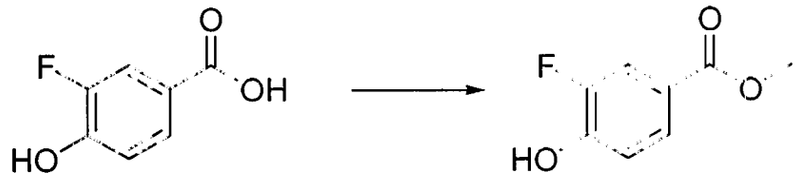
3-ciclopropil-3-(3-(((3'-(ciclopropiloxi)-2-((1S)-2,2-dimetilciclopentil)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)propanoato de metilo o (3R)-3-ciclopropil-3-(3-(((3'-(ciclopropiloxi)-2-((1R)-2,2-dimetilciclopentil)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)propanoato de metilo (66.48H). A un vial que contenía **66.6X** (0,0202 g, 0,0917 mmol) en 1,0 mL de DMF seca se añadió carbonato de cesio (0,0389 g, 0,119 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos y luego se añadió **66.48G** (0,0374 g, 0,105 mmol). Después de 22 horas, la reacción se diluyó con agua y luego se extrajo cinco veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas luego se lavaron una vez con salmuera y se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. El sólido se filtró y el solvente se concentró. El residuo se purificó por cromatografía flash en gel de sílice (0-10% de EtOAc / hexano) para obtener **66.48H** en forma de un aceite incoloro (21,8 mg, 44% de rendimiento).



66.48H **66.48**

[0786] **Ácido (3S)-3-Ciclopropil-3-(3-(((3'-(ciclopropiloxi)-2-((1S)-2,2-dimetilciclopentil)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)propanoico o ácido (3S)-3-ciclopropil-3-(3-(((3'-(ciclopropiloxi)-2-((1R)-2,2-dimetilciclopentil)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)propanoico o ácido (3R)-3-ciclopropil-3-(3-(((3'-(ciclopropiloxi)-2-((1S)-2,2-dimetilciclopentil)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)propanoico o ácido (3R)-3-ciclopropil-3-(3-(((3'-(ciclopropiloxi)-2-((1R)-2,2-dimetilciclopentil)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)propanoico (66.48).** Una solución premezclada de NaOH 2 M (0,3 mL), THF (0,5 mL) y MeOH (0,5 mL) se añadió a un vial que contenía **66.48H** (0,0218 g, 0,0405 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente y se controló con TLC y LC-MS. Después de 24 horas, la mezcla se diluyó con agua y se acidificó con HCl acuoso 1 M. La mezcla luego se extrajo cinco veces con EtOAc. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía flash en gel de sílice (0-40% de EtOAc / hexano) para obtener **66.48** en forma de un aceite incoloro (13,9 mg, 65% de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,42 (1 H, d, J=1,6 Hz), 7,34 (5 H, m), 7,03 (2 H, m), 6,93 (4 H, m), 5,09 (2 H, s), 3,79 (1 H, m), 3,15 (1 H, dd, J=10,4, 8,4 Hz), 2,86 (2 H, m), 2,43 (1 H, m), 2,12 (2 H, m), 1,86 (1 H, m), 1,72 (1 H, m), 1,51 (1 H, ddd, J=12,7, 8,0, 5,1 Hz), 1,40 (1 H, m), 1,10 (1 H, m), 0,84 (4 H, m), 0,74 (3 H, m), 0,64 (4 H, m), 0,49 (1 H, m), 0,36 (1 H, m), 0,22 (1 H, m). MS ESI (neg.) m/e: 523,0 $(M-H)^+$.

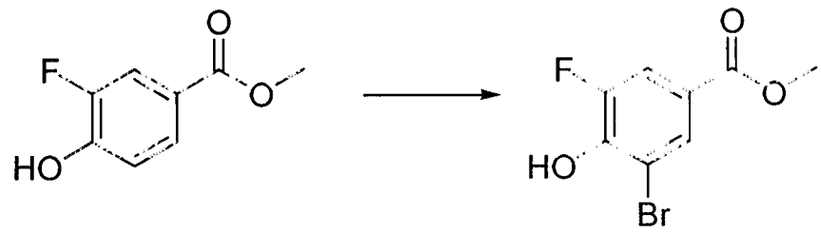
[0787] **Ejemplo 66.49**



445

66.49A

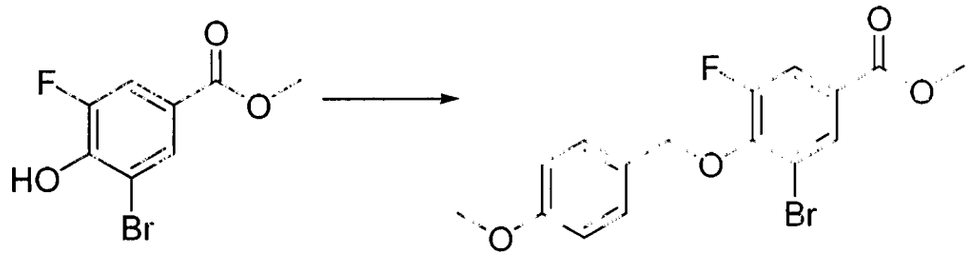
[0788] **3-fluoro-4-hidroxibenzoato de metilo (66.49A).** A un recipiente de base redonda que contenía ácido 3-fluoro-4-hidroxibenzoico (5,03 g, 32,22 mmol) (asequible en comercios de Aldrich) se añadió una solución fría de MeOH (50,0 mL) y ácido sulfúrico (2,0 mL). La mezcla se calentó hasta 80 °C y se controló con TLC. Después de 20,5 horas, el solvente se eliminó y la mezcla se diluyó con éter dietílico. La fase orgánica se lavó cuidadosamente dos veces con $NaHCO_3$ acuoso saturado y una vez con salmuera. La fase orgánica luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de filtrar, el solvente orgánico se eliminó al vacío para obtener **66.49A** en forma de un sólido blanco (4,79 g, 87% de rendimiento). ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,81 (2 H, m), 7,06 (1 H, t, J=8,4 Hz), 5,62 (1 H, d, J=4,3 Hz), 3,91 (3 H, s).



66.49A **66.49B**

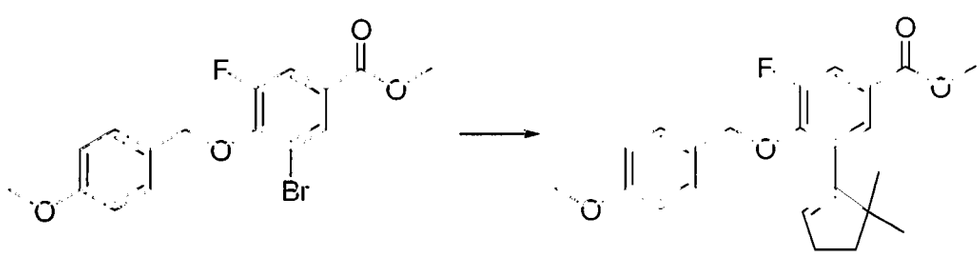
[0789] **3-bromo-5-fluoro-4-hidroxibenzoato de metilo (66.49B).** Bromo (1,60 mL, 31,1 mmol) se añadió gota a gota con agitación durante 30 minutos a una solución enfriada con hielo de **66.49A** (4,79 g, 28,1 mmol) en una mezcla 1:1 de DCM (20 mL) y ácido acético (20 mL). Después de completar la adición, la mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se controló con TLC y LC-MS. Después de agitar a temperatura ambiente durante 40 horas, la mezcla se diluyó con EtOAc y luego la solución resultante se lavó dos veces con Na_2SO_3 acuoso saturado, una vez con agua y una vez con salmuera. Después de secar sobre sulfato de magnesio anhidro, filtrar y concentrar, se obtuvo el sólido blanco **66.49B** en 6,69 g, 95%

de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8,05 (1 H, m), 7,75 (1 H, dd, J=10,6, 2,0 Hz), 6,12 (1 H, s), 3,94 (3 H, s).



66.49 B **66.49 C**

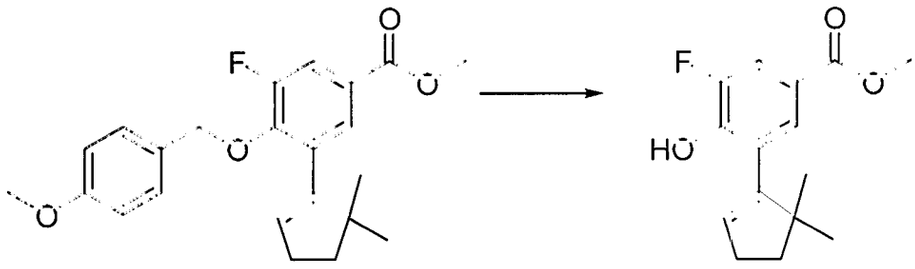
[0790] 3-bromo-5-fluoro-4-(((4-(metiloxi)fenil)metil)oxi)benzoato de metilo (66.49C). A un vial que contenía **66.49B** (0,64 g, 2,58 mmol) en 5,0 mL de DMF seca se añadió carbonato de cesio (1,10 g, 3,36 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos y luego se añadió bromuro de 4-metoxibencilo (0,45 mL, 3,1 mmol). Después de 4 horas, la reacción se diluyó con agua y luego se extrajo cinco veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas luego se lavaron una vez con salmuera y se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. El sólido se filtró y el solvente se concentró. El residuo se purificó por cromatografía flash en gel de sílice (0-40% de EtOAc / hexano) para obtener **66.49 C** en forma de un sólido blanco (679.1 mg, 71% de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8,02 (1 H, t, J=2,0 Hz), 7,72 (1 H, dd, J=11,5, 2,2 Hz), 7,42 (2 H, m, J=8,6 Hz), 6,90 (2 H, m), 5,20 (2 H, s), 3,91 (3 H, s), 3,82 (3 H, s).



66.49C **66.49D**

447

[0791] **3-(5,5-dimetil-1-ciclopenten-1-il)-5-fluoro-4-(((4-(metiloxi)fenil)metil)oxi)benzoato de metilo (66.49D).** Una mezcla agitada de **66.49C** (1,63 g, 4,420 mmol), S-Phos molido (0,36 g, 0,88 mmol), acetato de paladio (0,10 g, 0,45 mmol) y fosfato de potasio tribásico (2,35 g, 11,06 mmol) en DMF (13 mL) y agua (0,4 mL) se purgó con argón y se colocó bajo vacío y el proceso se repitió tres veces. Antes de calentar, 2-(5,5-dimetilciclopent-1-enil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (**66.6C**) (1,47 g, 6,63 mmol) se añadió por medio de una jeringa y luego la mezcla se calentó hasta 75 °C. Después de 18 horas, la reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo tres veces con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron dos veces con salmuera. Después de secar sobre sulfato de sodio anhidro y filtrar, el solvente orgánico se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó en una columna de 40 g de gel de sílice (0-10% de EtOAc en hexanos) para obtener **66.49D** en forma de un sólido blanco (1,12 g, 66% de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,69 (1 H, dd, J=11,7, 2,3 Hz), 7,57 (1 H, dd, J=2,0, 1,2 Hz), 7,31 (2 H, m), 6,88 (2 H, m), 5,56 (1 H, t, J=2,5 Hz), 5,01 (2 H, s), 3,91 (3 H, s), 3,82 (3 H, s), 2,42 (2 H, td, J=7,0, 2,7 Hz), 1,86 (2 H, t, J=7,2 Hz), 1,06 (6 H, s).

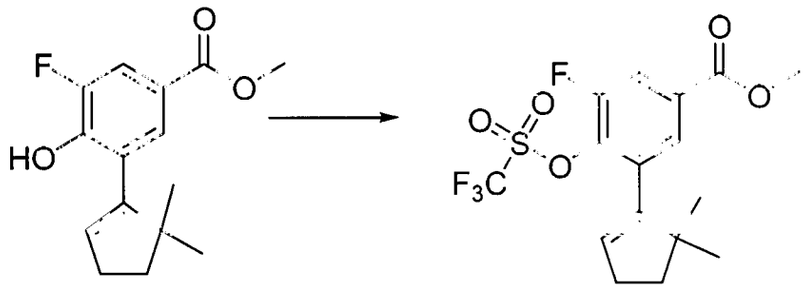


66.49D **66.49E**

[0792] **3-(5,5-dimetil-1-ciclopenten-1-il)-5-fluoro-4-hidroxibenzoato de metilo (66.49E).** A un recipiente que contenía **66.49D** (1,12 g, 2,93 mmol) se añadió una solución

448

premezclada de DCM (14 mL) y TFA (1 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente y se controló con TLC y LC-MS. Después de 1 hora, la reacción se diluyó con DCM y luego se lavó una vez con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y salmuera. Después de lavar, la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por flash cromatografía (gel de SiO_2 60, eluido con 0%-50% de EtOAc en hexanos). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron para dar un aceite incoloro que se solidificó como **66.49E** que se usó sin ulterior purificación (732,6 mg, 95 % de rendimiento).

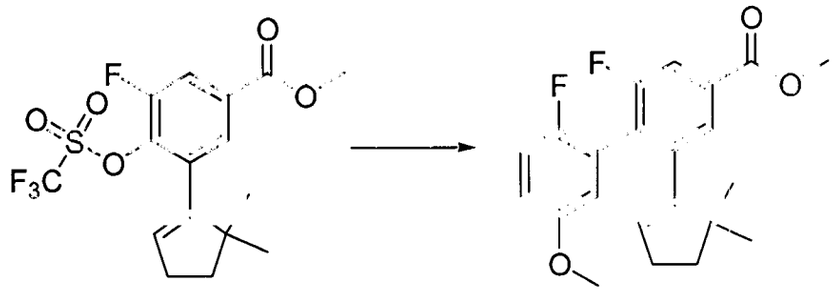


66.49 E **66.49F**

[0793] **3-(5,5-dimetil-1-ciclopenten-1-il)-5-fluoro-4-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)benzoato de metilo (66.49F).** A una solución agitada de **66.49E** (0,7326 g, 2,77 mmol) en DCM seco (15 mL) se añadió TEA (0,78 mL, 5,60 mmol) y 4-(dimetilamino)piridina (0,0354 g, 0,29 mmol). Después de aproximadamente 20 minutos, la N-fenil-bis(trifluorometansulfonimida) (1,20 g, 3,36 mmol) se añadió en porciones. Después de completar la adición, la solución se agitó a temperatura ambiente y se controló con TLC y LC-MS. Después de 19 horas, el solvente orgánico se eliminó a presión reducida y el producto así obtenido luego se purificó con cromatografía en gel de sílice usando 0-10% de EtOAc en hexanos para obtener **66.49 F** en forma de un aceite incoloro (946,4 mg, 86 % de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm

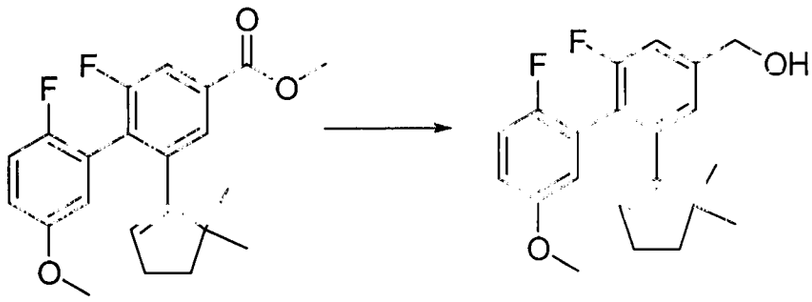
449

7,82 (1 H, dd, J=9,9, 2,1 Hz), 7,75 (1 H, m), 5,87 (1 H, t, J=2,4 Hz), 3,95 (3 H, s), 2,49 (2 H, td, J=7,1, 2,4 Hz), 1,92 (2 H, t, J=7,0 Hz), 1,11 (6 H, s).



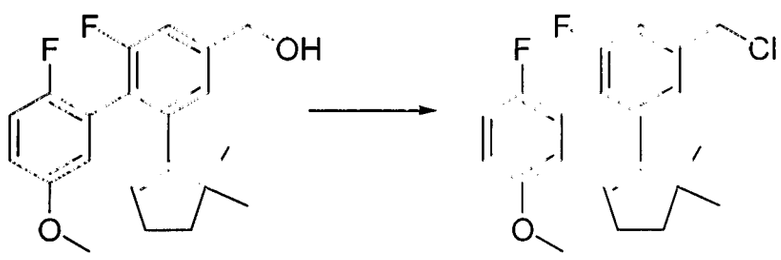
66.49F **66.49G**

[0794] 2-(5,5-dimetil-1-ciclopenten-1-il)-2',6-difluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-carboxilato de metilo (66.49 G). Una mezcla agitada de **66.49 F** (0,9464 g, 2,39 mmol), S-Phos molido (0,1977 g, 0,482 mmol), acetato de paladio (0,0555 g, 0,247 mmol), ácido 2-fluoro-5-metoxifenilborónico (0,8114 g, 4,77 mmol) (asequible en comercios de Aldrich) y fosfato de potasio tribásico (1,2888 g, 6,072 mmol) en DMF seca (7,000 mL) se purgó con argón y se colocó bajo vacío y el proceso se repitió tres veces. La mezcla luego se calentó hasta 75 °C y la reacción se agitó durante 21 horas. La reacción luego se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo tres veces con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron dos veces con salmuera. Después de secar sobre sulfato de sodio anhidro y filtrar, el solvente orgánico se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó en una columna de 80 g de gel de sílice (0-20% de EtOAc en hexanos) para obtener **66.49G** en forma de un aceite incoloro que se usó sin ulterior purificación (850,5 mg, 95% de rendimiento). MS ESI (pos.) m/e: 373,0 $(M+H)^+$.



66.49G **66.49H**

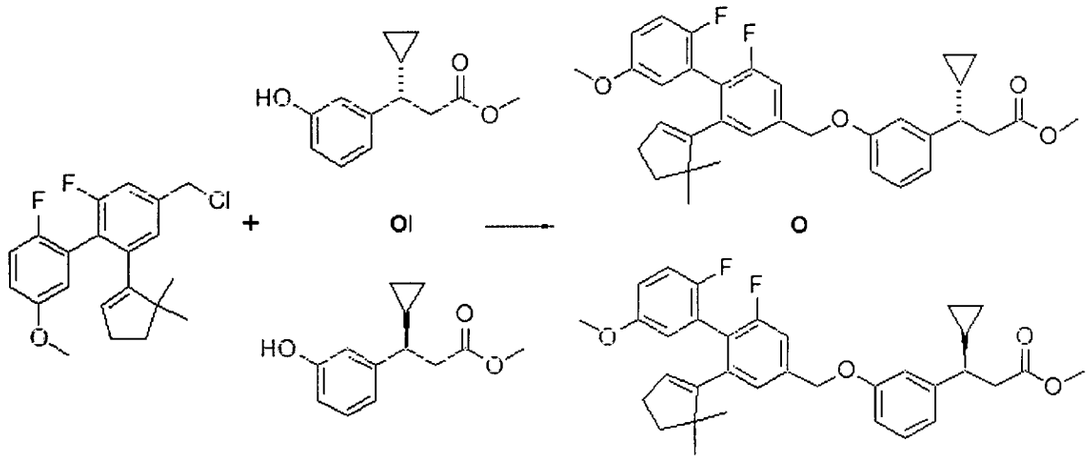
[0795] (2-(5,5-Dimetil-1-ciclopenten-1-il)-2',6-difluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metanol (66.49H). A una solución enfriada de **66.49 G** (0,1435 g, 0,385 mmol) en THF seco (9 mL) a 0 °C se añadió LAH (1,0 M en THF) (0,8 mL, 0,80 mmol) gota a gota. Después de completar la adición, la reacción se mantuvo a 0 °C y se controló con TLC y LCMS. Después de 45 minutos, se añadió NaOH 1 N para neutralizar la reacción (se produjo gas) y la solución resultante se extrajo tres veces con EtOAc. Después de secar sobre sulfato de magnesio anhidro, filtrar y concentrar, el residuo se purificó por flash cromatografía (gel de SiO_2 60, eluido con 0%-50% de EtOAc en hexanos). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron para dar 66.49H en forma de un aceite incoloro (114,9 mg, 87% de rendimiento). ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,12 (1 H, dd, J=9,8, 1,6 Hz), 7,04 (2 H, m), 6,84 (1 H, dt, J=9,0, 3,5 Hz), 6,74 (1 H, dd, J=5,5, 3,1 Hz), 5,50 (1 H, t, J=2,3 Hz), 4,74 (2 H, s), 3,76 (3 H, s), 2,24 (2 H, td, J=7,0, 2,3 Hz), 1,75 (5 H, m), 0,97 (3 H, s), 0,78 (3 H, s).



66.49H **66.49I**

451

[0796] **4-(Clorometil)-2-(5,5-dimetil-1-ciclopenten-1-il)-2',6-difluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenilo (66.49I).** A una solución de **66.49H** (0,1149 g, 0,334 mmol) en DCM seco (4 mL) y DMF seca (0,03 mL) se añadió cloruro de tionilo (0,05 mL, 0,685 mmol) a 0 °C. La solución resultante se calentó hasta temperatura ambiente y se controló con TLC y LCMS. Después de 45 minutos, la reacción se concentró y luego se purificó por cromatografía flash en gel de sílice (0-5% de EtOAc / hexano) para obtener **66.49I** en forma de un aceite incoloro (35,6 mg, 29% de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,14 (1 H, dd, J=9,4, 1,6 Hz), 7,06 (1 H, s), 7,00 (1 H, t, J=9,0 Hz), 6,85 (1 H, dt, J=9,0, 3,7 Hz), 6,74 (1 H, dd, J=5,5, 3,1 Hz), 5,53 (1 H, t, J=2,3 Hz), 4,61 (2 H, s), 3,76 (3 H, s), 2,25 (2 H, td, J=7,1, 2,5 Hz), 1,73 (2 H, m), 0,97 (3 H, s), 0,78 (3 H, s).

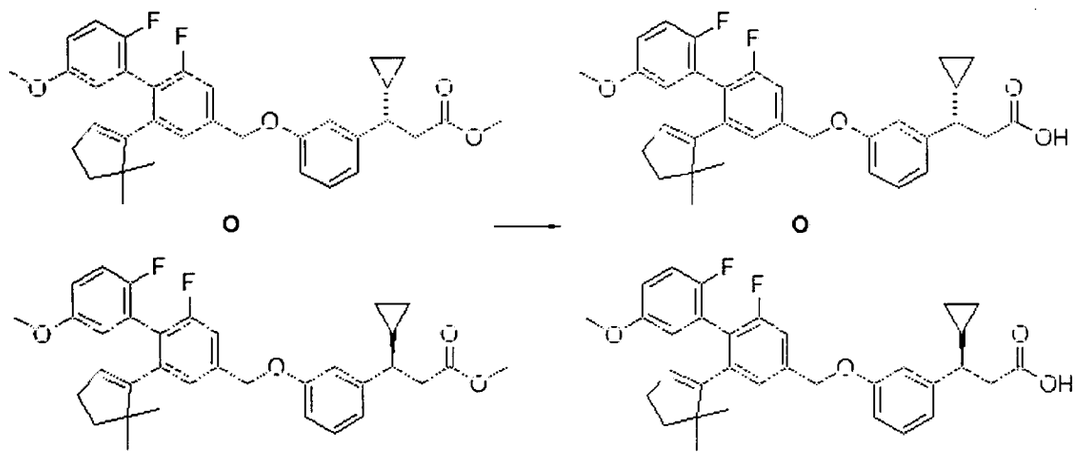


66.49I **66.6 X** **66.49J**

[0797] **(3S)-3-ciclopropil-3-(3-(((2-(5,5-dimetil-1-ciclopenten-1-il)-2',6-difluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)propanoato de metilo o (3R)-3-ciclopropil-3-(3-(((2-(5,5-dimetil-1-ciclopenten-1-il)-2',6-difluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)propanoato de metilo (66.49 J).** A un vial que contenía **66.6X** (0,0191 g, 0,0867 mmol) en 1,00 mL de DMF seca se añadió carbonato de

452

cesio (0,0363 g, 0,111 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos y luego se añadió **66.49I** (0,0356 g, 0,0981 mmol). Después de 22 horas, la reacción se diluyó con agua y luego se extrajo cinco veces con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron y luego se lavaron una vez con salmuera y se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. El sólido se filtró y la mezcla se concentró. El residuo se purificó por cromatografía flash en gel de sílice (0-50% de EtOAc / hexano) para obtener **66.49J** en forma de un aceite incoloro (43.2 mg, 91% de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,29 (2 H, m), 7,10 (1 H, s), 6,99 (1 H, t, J=8,8 Hz), 6,92 (4 H, m), 6,75 (1 H, dd, J=5,5, 3,1 Hz), 5,52 (1 H, t, J=2,3 Hz), 5,09 (2 H, s), 3,76 (3 H, s), 3,62 (3 H, s), 2,83 (2 H, m), 2,43 (1 H, m), 2,25 (2 H, td, J=7,0, 2,3 Hz), 1,74 (2 H, m), 1,09 (4 H, m), 0,78 (3 H, s), 0,64 (1 H, m), 0,49 (1 H, m), 0,28 (1 H, dq, J=9,7, 4,8 Hz), 0,20 (1 H, m).

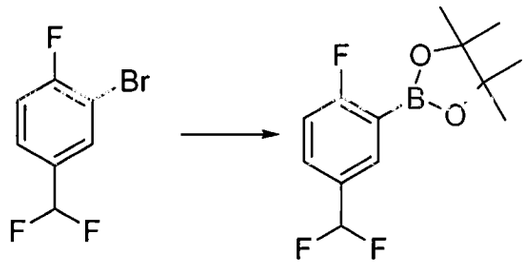


66.49J **66.49**

[0798] Ácido (3S)-3-Ciclopropil-3-(3-(((2-(5,5-dimetil-1-ciclopenten-1-il)-2',6-difluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)propanoico o ácido (3R)-3-ciclopropil-3-(3-(((2-(5,5-dimetil-1-ciclopenten-1-il)-2',6-difluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)propanoico (66.49). Una solución premezclada de NaOH 2 M (0,5 mL, 1,00 mmol), MeOH (1,5 mL) y THF (1,5 mL) se añadió a un vial que

contenía **66.49J** (0,0432 g, 0,0790 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente y se controló con TLC y LC-MS. Después de 24 horas, la mezcla se diluyó con agua y se acidificó con solución acuosa 1 M de HCl y luego se extrajo cinco veces con EtOAc. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y luego se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía flash en gel de sílice (0-40% de EtOAc / hexano) para obtener **66.49** en forma de un aceite incoloro (36,1 mg, 86% de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,29 (3 H, m), 7,09 (1 H, d, J=1,2 Hz), 6,99 (1 H, t, J=8,8 Hz), 6,91 (4 H, m), 6,75 (1 H, dd, J=5,9, 3,1 Hz), 5,52 (1 H, t, J=2,2 Hz), 5,09 (2 H, s), 2,86 (2 H, m), 2,42 (1 H, m), 2,24 (2 H, td, J=7,0, 2,3 Hz), 1,74 (2 H, m), 1,08 (4 H, m), 0,77 (3 H, s), 0,66 (1 H, m), 0,44 (1 H, tt, J=8,9, 4,6 Hz), 0,30 (1 H, dq, J=9,6, 4,8 Hz), 0,22 (1 H, m). MS ESI (neg.) m/e: 531,0 $(M-H)^+$.

[0799] **Ejemplo 66.50**

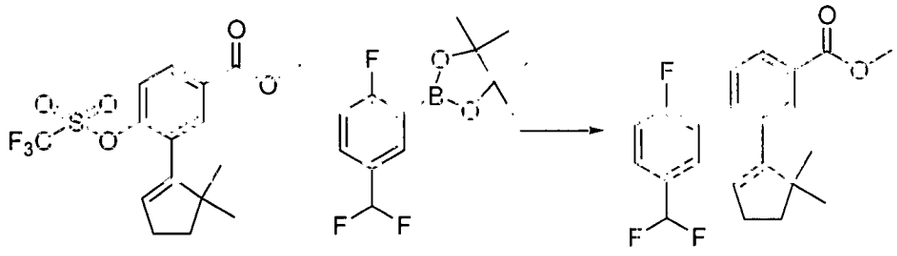


66.50A

[0800] **2-(5-(Difluorometil)-2-fluorofenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (66.50A).** Una mezcla agitada de 1-bromo-5-difluorometil-2-fluorobenceno (asequible en comercios de Oakwood Products, Inc.) (2,0231 g, 8,991 mmol), bis(pinacolato)diborono (2,5123 g, 9,893 mmol), aducto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II)-DCM (0,3688 g, 0,4516 mmol) y acetato de potasio (2,6504 g, 27,01 mmol) en 1,4-dioxano seco (35 mL) se purgó con argón y se

454

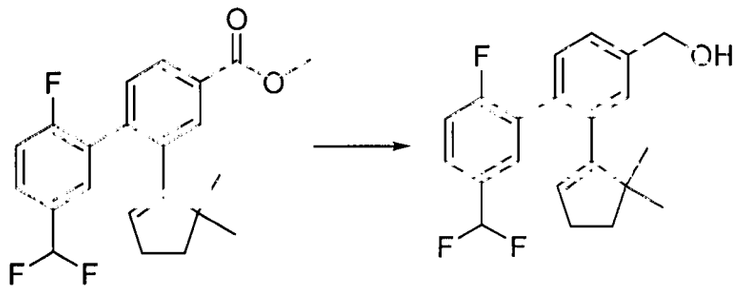
colocó bajo vacío y el proceso de purga al vacío se repitió tres veces. La mezcla se calentó hasta 90 °C y se controló con LC-MS y TLC. Después de 18 horas, la reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y luego se filtró a través de Celite. El solvente orgánico se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó en una columna de 40 g de gel de sílice (0-10% de EtOAc en hexanos) para obtener **66.50A** en forma de un aceite incoloro que se usó sin ulterior purificación (1,6019 g, 65% de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,89 (1 H, td, J=2,7, 1,2 Hz), 7,63 (1 H, m), 7,09 (1 H, t, J=8,6 Hz), 6,62 (1H, t), 1,35 (12 H, s).



66.6I **66.50A** **66.50B**

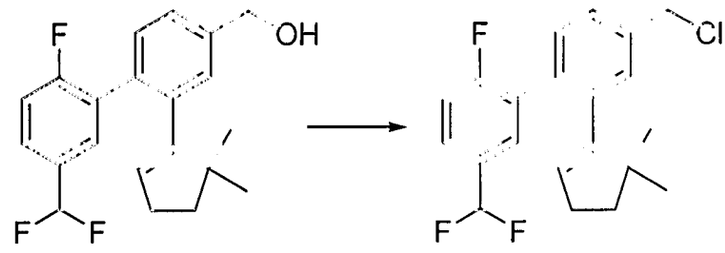
[0801] 5'-(difluorometil)-2-(5,5-dimetil-1-ciclopenten-1-il)-2'-fluoro-1,1'-bifenil-4-carboxilato de metilo (66.50B). A una solución agitada de **66.6I** (1,1209 g, 2,962 mmol) en DMF seca (10 mL) a 23 °C se añadió carbonato de potasio (1,2262 g, 8,872 mmol) y luego tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0,3408 g, 0,2949 mmol). La mezcla se purgó con argón y se colocó bajo vacío y el proceso de purga y vacío se repitió tres veces. Antes de calentar, se añadió **66.50A** (1,6019 g, 5,888 mmol) por medio de una jeringa y luego la mezcla se calentó hasta 90 °C. Después de 19 horas, la LC-MS mostró que la reacción estaba completa. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y luego se diluyó con agua. Después de extraer tres veces con EtOAc, la mezcla se concentró al vacío y luego se purificó en gel de sílice (0%-10% de EtOAc / hexano) para obtener **66.50B** en forma de un aceite claro (994.4 mg, 90% de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8,00 (1 H, dd, J=8,0, 1,8 Hz), 7,94

(1 H, d, J=1,6 Hz), 7,50 (3 H, m), 7,16 (1 H, t, J=9,0 Hz), 6,63 (1H, t), 5,53 (1 H, s), 3,96 (3 H, s), 2,25 (2 H, td, J=7,0, 2,3 Hz), 1,65 (2 H, t, J=7,0 Hz), 0,85 (6 H, s).



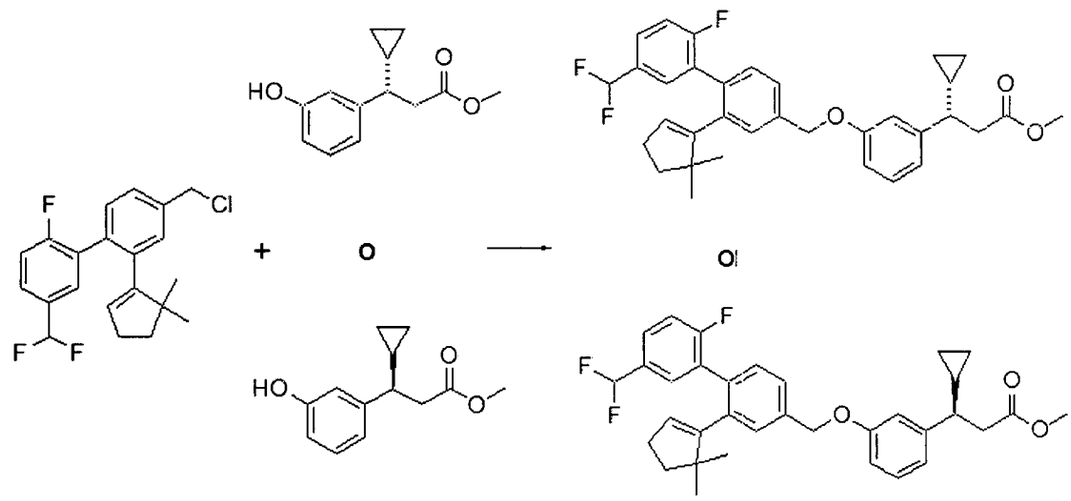
66.50B **66.5 °C**

[0802] (5'-(Difluorometil)-2-(5,5-dimetil-1-ciclopenten-1-il)-2'-fluoro-1,1'-bifenil-4-il)metanol (66.5 °C). A una solución enfriada de **66.50B** (0,2349 g, 0,6274 mmol) en THF seco (5 mL) a 0 °C se añadió LAH (1,0 M en THF) (1,3 mL, 1,3 mmol) gota a gota. Después de completar la adición, la reacción se mantuvo a 0 °C y se controló con TLC y LCMS. Después de 45 minutos, se añadió NaOH 1 N para neutralizar la reacción (se produjo gas). La solución resultante se extrajo tres veces con EtOAc. Después de secar sobre sulfato de magnesio anhidro, filtrar y concentrar, el residuo luego se purificó por flash cromatografía (gel de SiO_2 60, eluido con 0%-50% de EtOAc en hexanos). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron hasta un aceite incoloro como **66.5 °C** (166.6 mg, 77% de rendimiento). ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,47 (2 H, m), 7,38 (2 H, m), 7,14 (1 H, t, J=9,0 Hz), 6,62 (1H, t), 5,50 (1 H, td, J=2,4, 1,0 Hz), 4,76 (2 H, s), 2,23 (2 H, td, J=7,0, 2,3 Hz), 1,74 (3 H, m), 0,85 (6 H, s).



66.5 °C **66.50D**

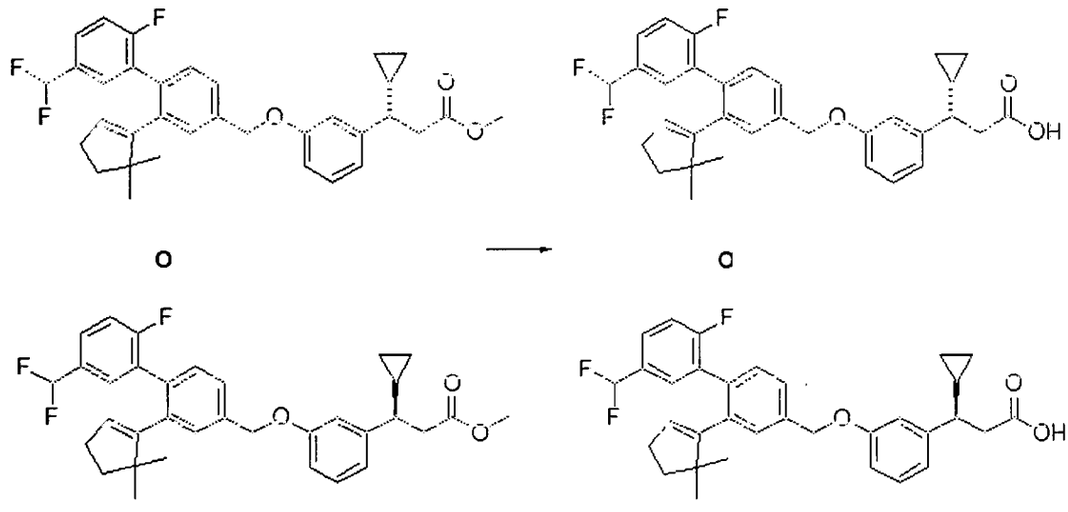
[0803] **4-(Clorometil)-5'-(difluorometil)-2-(5,5-dimetil-1-ciclopenten-1-il)-2'-fluoro-1,1'-bifenilo (66.50D).** A una solución de **66.5 °C** (0,1666 g, 0,481 mmol) en DCM seco (3 mL) y DMF seca (0,06 mL) se añadió cloruro de tionilo (0,07 mL, 0,96 mmol) a 0 °C. La solución resultante se calentó hasta temperatura ambiente y se controló con TLC y LCMS. Después de 45 minutos, la reacción se concentró y luego se purificó por cromatografía flash en gel de sílice (0-5% de EtOAc / hexano) para obtener **66.50D** (172.1 mg, 98% de rendimiento). ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,46 (2 H, m), 7,39 (1 H, m), 7,33 (1 H, m), 7,28 (1 H, d, J=1,7 Hz), 7,17 (1 H, m), 6,62 (1H, t), 5,51 (1 H, td, J=2,3, 1,0 Hz), 4,64 (2 H, s), 2,24 (2 H, td, J=7,1, 2,4 Hz), 1,68 (2 H, m), 0,85 (6 H, s).



66.50D **66.6X** **66.50E**

[0804] **(3S)-3-ciclopropil-3-(3-(((5'-(difluorometil)-2-(5,5-dimetil-1-ciclopenten-1-il)-2'-fluoro-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)propanoato de metilo o (3R)-3-ciclopropil-**

3-(3-(((5'-(difluorometil)-2-(5,5-dimetil-1-ciclopenten-1-il)-2'-fluoro-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)propanoato de metilo (66.50E). A un vial que contenía **66.6X** (0,0321 g, 0,146 mmol) en 1,00 mL de DMF seca se añadió carbonato de cesio (0,0577 g, 0,177 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos y luego se añadió **66.50D** (0,0604 g, 0,166 mmol). Después de 22 horas, la reacción se diluyó con agua y luego se extrajo cinco veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas luego se lavaron una vez con salmuera y se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. El sólido se filtró y el solvente se concentró. El residuo se purificó por cromatografía flash en gel de sílice (0-5% de EtOAc / hexano) para obtener **66.50E** (60.8 mg, 76% de rendimiento). MS ESI (pos.) m/e: 566.0 $(M+H_2O)^+$.

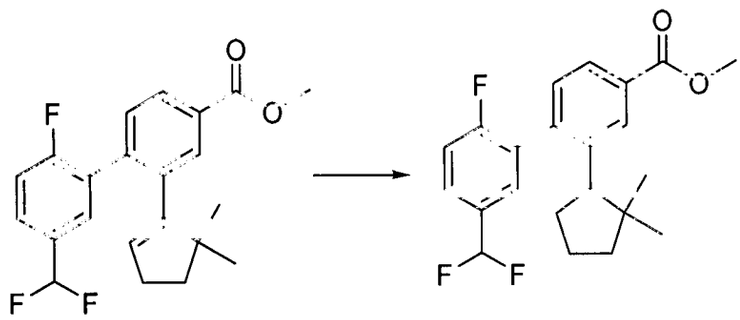


66.50E **66.50**

[0805] Ácido (3S)-3-Ciclopropil-3-(3-(((5'-(difluorometil)-2-(5,5-dimetil-1-ciclopenten-1-il)-2'-fluoro-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)propanoico o ácido (3R)-3-ciclopropil-3-(3-(((5'-(difluorometil)-2-(5,5-dimetil-1-ciclopenten-1-il)-2'-fluoro-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)propanoico (66.50). Una solución premezclada de NaOH 2 M (0,5 mL, 1,00 mmol), MeOH (1 mL) y THF (1 mL) se añadió a un vial que contenía **66.50E** (0,0608 g, 0,111 mmol). La solución resultante se agitó a

temperatura ambiente y se controló con TLC y LC-MS. Después de 24 horas, la mezcla se diluyó con agua, se acidificó con HCl acuoso 1 M y luego se extrajo cinco veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y luego se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía flash en gel de sílice (0-40% de EtOAc / hexano) para obtener **66.50** en forma de un aceite incoloro (47,8 mg, 81% de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,49 (3 H, m), 7,37 (2 H, m), 7,25 (1 H, t, J=7,8 Hz), 7,15 (1 H, t, J=8,8 Hz), 6,94 (3 H, m), 6,77 (1H, t), 5,51 (1 H, m), 5,12 (2 H, s), 2,87 (2 H, m), 2,44 (1 H, m), 2,24 (2 H, td, J=7,0, 2,3 Hz), 1,64 (2 H, t, J=7,0 Hz), 1,10 (1 H, m), 0,84 (6 H, s), 0,65 (1 H, m), 0,49 (1 H, m), 0,31 (1 H, dq, J=9,6, 4,8 Hz), 0,17 (1 H, dq, J=9,7, 5,0 Hz). MS ESI (neg.) m/e: 532,9 $(M-H)^+$.

[0806] **Ejemplo 66.51**

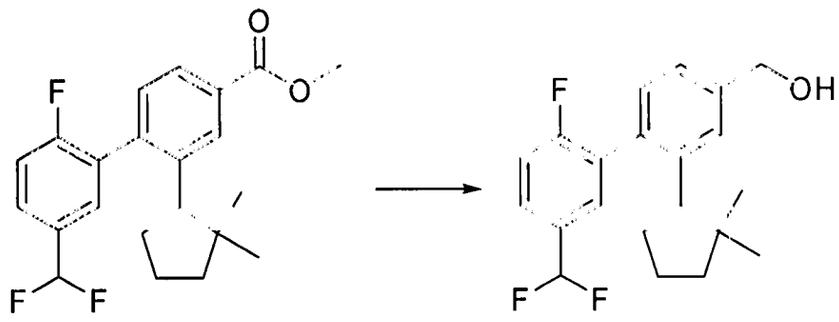


66.50B **66.51A**

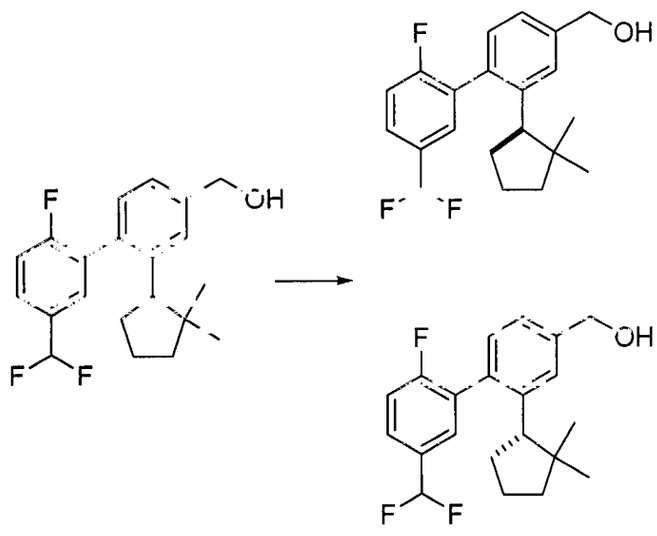
[0807] **5'-(difluorometil)-2-(2,2-dimetilciclopentil)-2'-fluoro-1,1'-bifenil-4-carboxilato de metilo (66.51A).** A un recipiente seco que contenía **66.50B** (0,8621 g, 2,303 mmol) en MeOH seco (10 mL) y EtOAc (2 mL) se añadió paladio (al 10% en peso en carbón activado) (0,2455 g, 0,2307 mmol). Después de purgar, la mezcla se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente. La reacción se controló con TLC y LC-MS. Después de 22,5 horas, la reacción se filtró a través de Celite. Después de concentrar, el residuo se identificó como

459

66.51A y se usó sin purificación (863 mg, 99% de rendimiento). MS ESI (pos.) m/e: 376.9 $(M+H)^+$.



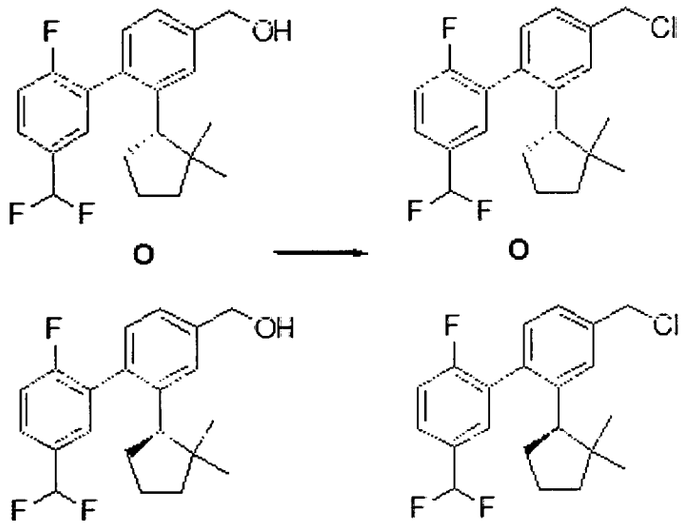
66.51 A **66.51 B**



66.51B **66.51C y 66.51D**

[0808] (5'-(Difluorometil)-2-(2,2-dimetilciclopentil)-2'-fluoro-1,1'-bifenil-4-il)metanol (66.51B). A una solución enfriada de **66.51A** (0,8631 g, 2,293 mmol) en THF seco (15,4 mL) a 0 °C se añadió LAH (1,0 M en THF) (4,6 mL, 4,6 mmol) gota a gota. Después de completar la adición, la reacción se mantuvo a 0 °C y se controló con TLC y LCMS. Después de 45 minutos, se añadió NaOH 1 N para neutralizar la reacción (se produjo gas). La solución resultante se extrajo tres veces con EtOAc. Después de secar sobre sulfato de magnesio anhidro, filtrar y concentrar, el residuo luego se purificó por flash cromatografía (gel de SiO_2 60, eluido con 0%-100% de EtOAc en hexanos). Las fracciones que contenían el producto deseado se

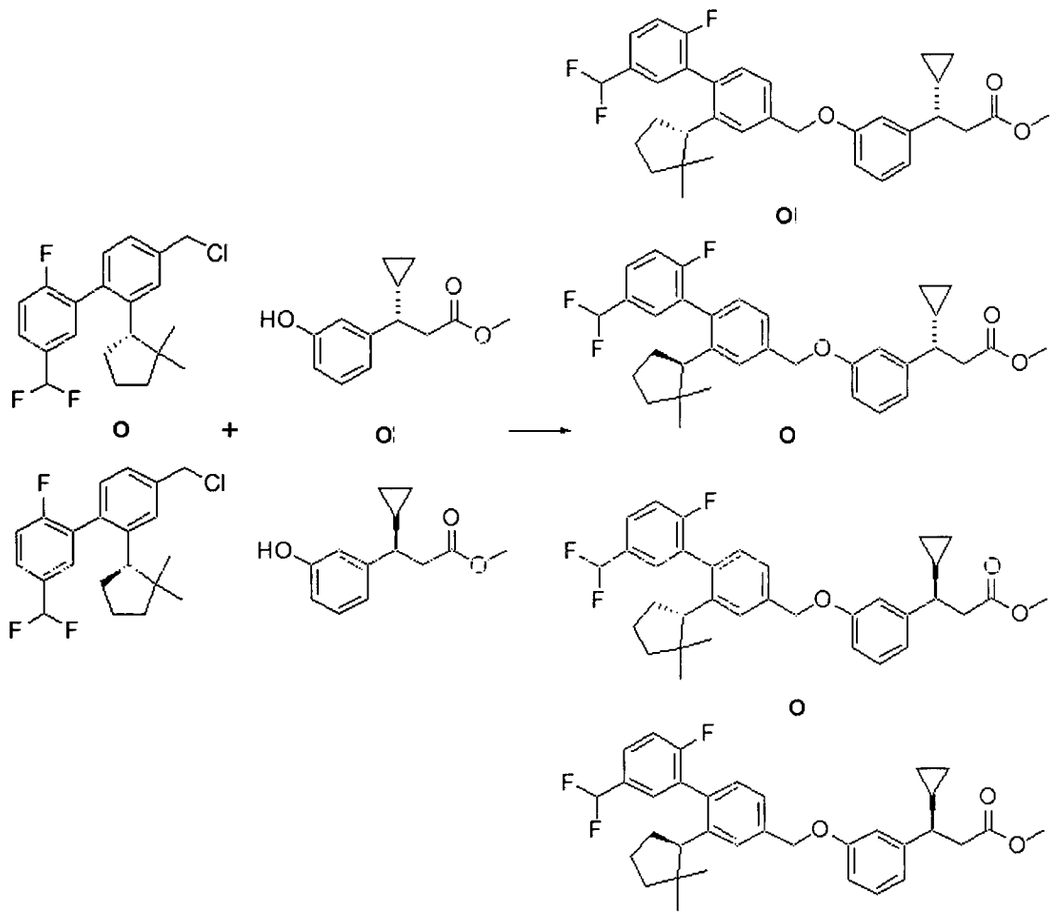
combinaron y se concentraron hasta un aceite incoloro como **66.51B** (617,1 mg, 77% de rendimiento). MS ESI (pos.) m/e: 331,0 $(M-H_2O)^+$. La separación quiral de **66.51B** se realizó en una columna de Chiracel-OD (4% de IPA en hexano) para dar **66.51C** (pico 1) y **66.51D** (pico 2). Ambos enantiómeros se usaron para sintetizar los compuestos de ejemplo y ambos enantiómeros dieron compuestos activos.



66.51D **66.51E**

[0809] 4-(Clorometil)-5'-(difluorometil)-2-((1S)-2,2-dimetilciclopentil)-2'-fluoro-1,1'-bifenilo o 4-(clorometil)-5'-(difluorometil)-2-((1R)-2,2-dimetilciclopentil)-2'-fluoro-1,1'-bifenilo (66.51E). A una solución de **66.51D** (0,2882 g, 0,827 mmol) en DCM seco (10,5 mL) y DMF seca (0,08 mL) se añadió cloruro de tionilo (0,12 mL, 1,65 mmol) a 0 °C. La solución resultante se calentó hasta temperatura ambiente y se controló con TLC y LCMS. Después de 45 minutos, la reacción se concentró y luego se purificó por cromatografía flash en gel de sílice (0-5% de EtOAc / hexano) para obtener **66.51E** (272.1 mg, 90% de rendimiento).

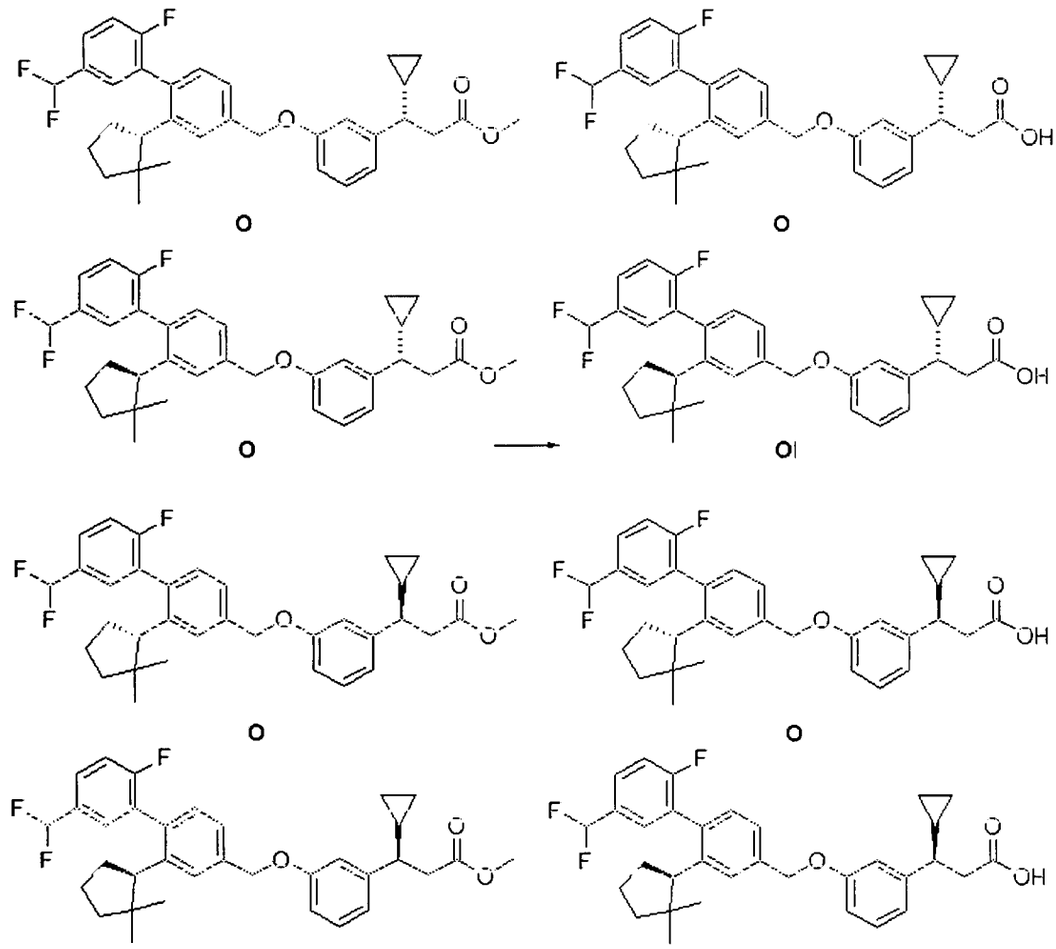
L061



66.51E **66.6X** **66.51F**

[0810] **(3S)-3-ciclopropil-3-(3-(((5'-(difluorometil)-2-((1S)-2,2-dimetilciclopentil)-2'-fluoro-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)propanoato de metilo o (3S)-3-ciclopropil-3-(3-(((5'-(difluorometil)-2-((1R)-2,2-dimetilciclopentil)-2'-fluoro-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)propanoato de metilo o (3R)-3-ciclopropil-3-(3-(((5'-(difluorometil)-2-((1S)-2,2-dimetilciclopentil)-2'-fluoro-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)propanoato de metilo o (3R)-3-ciclopropil-3-(3-(((5'-(difluorometil)-2-((1R)-2,2-dimetilciclopentil)-2'-fluoro-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)propanoato de metilo (66.51F).** A un vial que contenía **66.6X** (0,0338 g, 0,153 mmol) en 1,00 mL de DMF seca se añadió carbonato de cesio (0,0689 g, 0,211 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos y luego se añadió **66.51E** (0,0622 g, 0,170 mmol). Después de 22 horas, la reacción se diluyó con agua y luego se

extrajo cinco veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas luego se lavaron una vez con salmuera y se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. El sólido se filtró y el solvente se concentró. El residuo se purificó por cromatografía flash en gel de sílice (0-5% de EtOAc / hexano) para obtener **66.51F** (64,9 mg, 77% de rendimiento). MS ESI (pos.) m/e: 568.0 $(M+H_2O)^+$.

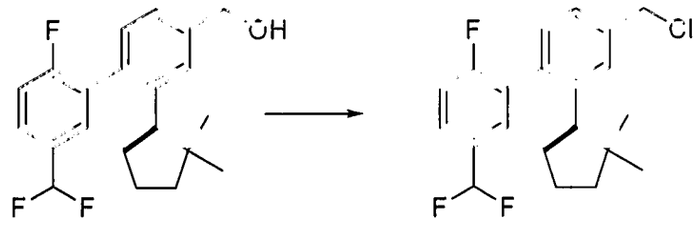


66.51 F **66.51**

[0811] Ácido (3S)-3-Ciclopropil-3-(3-(((5'-(difluorometil)-2-((1S)-2,2-dimetilciclopentil)-2'-fluoro-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)propanoico o ácido (3S)-3-ciclopropil-3-(3-(((5'-(difluorometil)-2-((1R)-2,2-dimetilciclopentil)-2'-fluoro-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)propanoico o ácido (3R)-3-ciclopropil-3-(3-(((5'-(difluorometil)-2-((1S)-2,2-dimetilciclopentil)-2'-fluoro-1,1'-bifenil-4-

il)metil)oxi)fenil)propanoico o ácido (3R)-3-ciclopropil-3-(3-(((5'-(difluorometil)-2-((1R)-2,2-dimetilciclopentil)-2'-fluoro-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)propanoico (66.51). Una solución premezclada de NaOH 2 M (0,5 mL, 1,00 mmol), THF (1 mL) y MeOH (1 mL) se añadió a un vial que contenía **66.51F** (0,0649 g, 0,118 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente y se controló con TLC y LC-MS. Después de 24 horas, la mezcla se diluyó con agua, se acidificó con HCl acuoso 1 M y luego se extrajo cinco veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y luego se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó con HPLC en fase inversa usando 30-90% de Solvente B (0,1% de TFA en acetonitrilo) para obtener **66.51** (36,9 mg, 58% de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,55 (4 H, m), 7,29 (3 H, m), 6,91 (3 H, m), 6,53 (1H, t), 5,12 (2 H, m), 2,90 (3 H, m), 2,37 (1 H, dt, J=9,5, 7,6 Hz), 2,22 (2 H, m), 1,85 (1 H, m), 1,72 (1 H, m), 1,58 (1 H, m), 1,42 (1 H, m), 1,13 (1 H, m), 0,76 (3 H, m), 0,65 (2 H, m), 0,51 (2 H, m), 0,49 (1 H, m), 0,37 (1 H, m), 0,22 (1 H, m). MS ESI (neg.) m/e: 535,0 $(M-H)^+$.

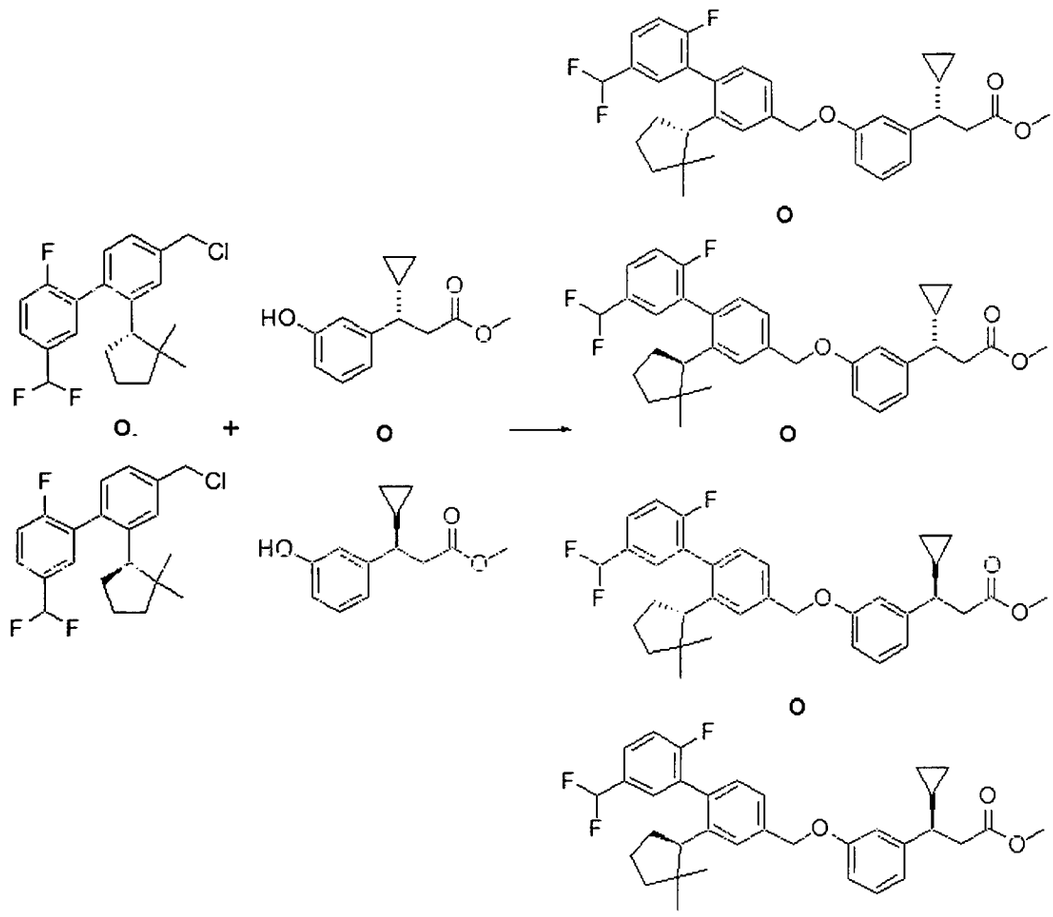
[0812] **Ejemplo 66.52**



66.51C **66.52A**

[0813] **4-(Clorometil)-5'-(difluorometil)-2-((1R)-2,2-dimetilciclopentil)-2'-fluoro-1,1'-bifenilo (66.52A).** A una solución de **66.51C** (0,2798 g, 0,803 mmol) en DCM seco (10 mL) y DMF seca (0,076 mL) se añadió cloruro de tionilo (0,12 mL, 1,65 mmol) a 0 °C. La solución resultante se calentó hasta temperatura ambiente y se controló con TLC y LCMS. Después de

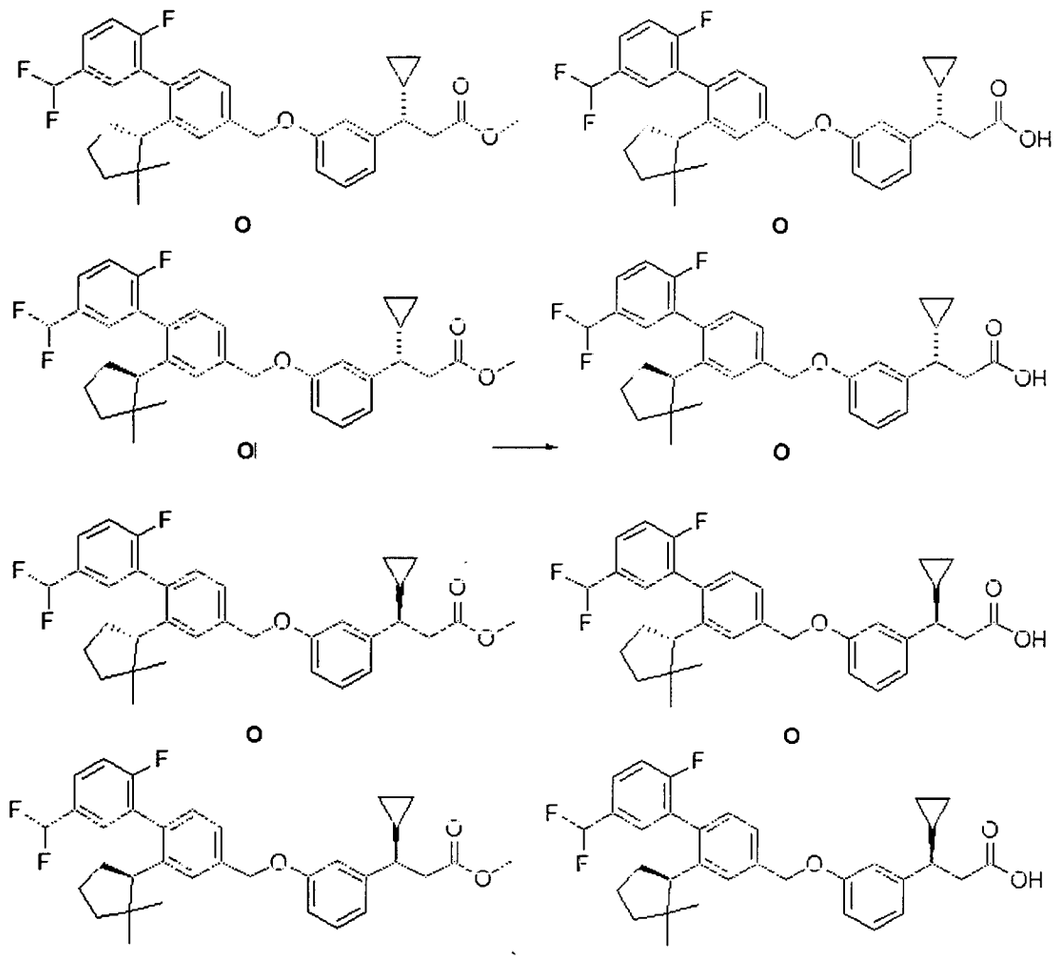
45 minutos, la reacción se concentró y luego se purificó por cromatografía flash en gel de sílice (0-5% de EtOAc / hexano) para obtener **66.52A** (282,5 mg, 96% de rendimiento).



66.52A **66.6X** **66.52B**

[0814] **(3S)-3-ciclopropil-3-(3-(((5'-(difluorometil)-2-((1R)-2,2-dimetilciclopentil)-2'-fluoro-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)propanoato de metilo o (3S)-3-ciclopropil-3-(3-(((5'-(difluorometil)-2-((1S)-2,2-dimetilciclopentil)-2'-fluoro-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)propanoato de metilo o (3R)-3-ciclopropil-3-(3-(((5'-(difluorometil)-2-((1R)-2,2-dimetilciclopentil)-2'-fluoro-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)propanoato de metilo o (3R)-3-ciclopropil-3-(3-(((5'-(difluorometil)-2-((1S)-2,2-dimetilciclopentil)-2'-fluoro-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)propanoato de metilo (66.52B).** A un vial que contenía **66.6X** (0,0258 g, 0,117 mmol)

en 1,00 mL de DMF seca se añadió carbonato de cesio (0,0466 g, 0,143 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos y luego se añadió **66.52A** (0,0478 g, 0,130 mmol). Después de 22 horas, la reacción se diluyó con agua y luego se extrajo cinco veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas luego se lavaron una vez con salmuera y se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. El sólido se filtró y el solvente se concentró. El residuo se purificó por cromatografía flash en gel de sílice (0-5% de EtOAc / hexano) para obtener **66.52B** (57,6 mg, 89% de rendimiento). MS ESI (pos.) m/e: 568.3 $(M+H_2O)^+$.



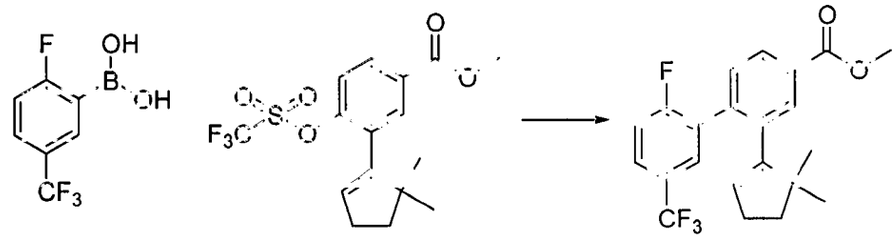
66.52B **66.52**

[0815] Ácido (3S)-3-Ciclopropil-3-(3-(((5'-(difluorometil)-2-((1R)-2,2-dimetilciclopentil)-2'-fluoro-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)propanoico o ácido (3S)-3-ciclopropil-3-(3-

466

(((5'-(difluorometil)-2-((1S)-2,2-dimetilciclopentil)-2'-fluoro-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)propanoico o ácido (3R)-3-ciclopropil-3-(3-(((5'-(difluorometil)-2-((1R)-2,2-dimetilciclopentil)-2'-fluoro-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)propanoico o ácido (3R)-3-ciclopropil-3-(3-(((5'-(difluorometil)-2-((1S)-2,2-dimetilciclopentil)-2'-fluoro-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)propanoico (66.52). Una solución premezclada de NaOH 2 M (0,5 mL, 1,00 mmol), THF (1 mL) y MeOH (1 mL) se añadió a un vial que contenía **66.52B** (0,0576 g, 0,105 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente y se controló con TLC y LC-MS. Después de 24 horas, la mezcla se diluyó con agua, se acidificó con HCl acuoso 1 M y luego se extrajo cinco veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas luego se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y luego se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó con HPLC en fase inversa usando 30-90% de Solvente B (0,1% de TFA en acetonitrilo) para obtener **66.52** (29,3 mg, 52% de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,39 (4 H, m), 7,13 (3 H, m), 6,74 (3 H, m), 6,64 (1H, t), 4,98 (2 H, m), 2,72 (3 H, m), 2,27 (1 H, m), 2,07 (2 H, m), 1,69 (1 H, m), 1,56 (1 H, m), 1,40 (1 H, m), 1,26 (1 H, m), 0,94 (1 H, m), 0,56 (3 H, m), 0,48 (2 H, m), 0,34 (2 H, m), 0,32 (1 H, m), 0,18 (1 H, m), -0,01 (1 H, dq, J=9,7, 5,0 Hz). MS ESI (neg.) m/e: 535,0 $(M-H)^+$.

[0816] **Ejemplo 66.53**

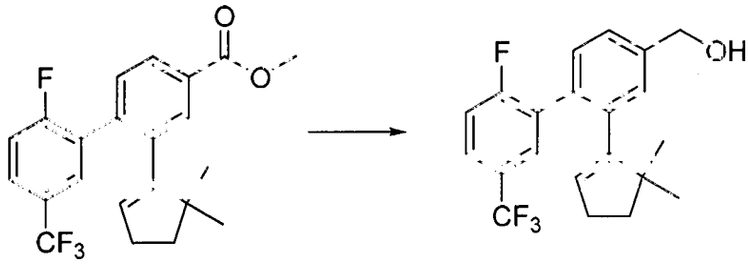


66.6I **66.53A**

[0817] **2-(5,5-dimetil-1-ciclopenten-1-il)-2'-fluoro-5'-(trifluorometil)-1,1'-bifenil-4-carboxilato de metilo**

467

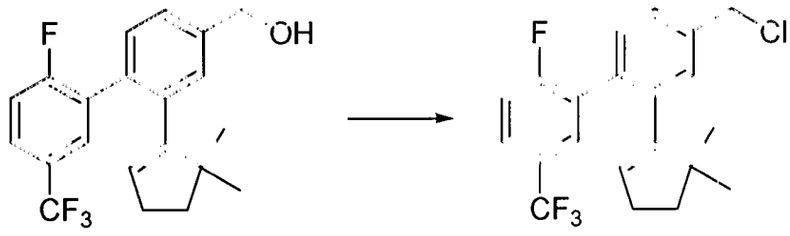
(66.53A). A una solución agitada de **66.6I** (0,7595 g, 2,007 mmol) en DMF (5 mL) a 23 °C se añadió ácido 2-fluoro-5-(trifluorometil)fenilborónico (asequible en comercios de Aldrich Chemical Company, Inc.) (0,8352 g, 4,017 mmol) y carbonato de potasio (0,8357 g, 6,047 mmol) seguido de tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0,2364 g, 0,2046 mmol). La mezcla se calentó hasta 90 °C. Después de 17 horas, la LCMS mostró que la reacción estaba completa. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y luego se diluyó con agua. Después de extraer tres veces con EtOAc, la mezcla se concentró al vacío y luego se purificó en gel de sílice (0%-10% de EtOAc / hexano) para obtener **66.53A** en forma de un aceite claro que se usó sin ulterior purificación (414,2 mg, 53% de rendimiento).



66.53A **66.53B**

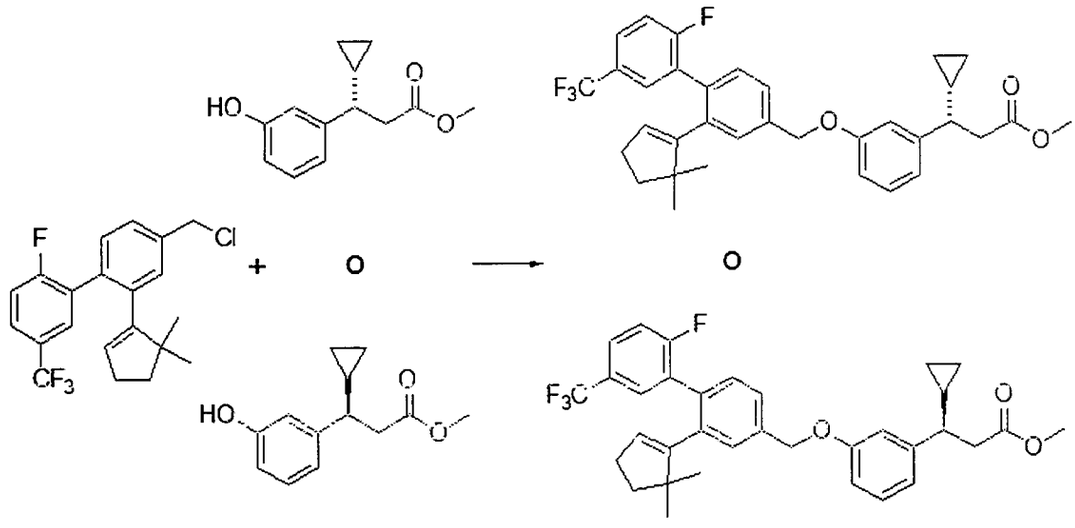
[0818] (2-(5,5-Dimetil-1-ciclopenten-1-il)-2'-fluoro-5'-(trifluorometil)-1,1'-bifenil-4-il)metanol (66.53B). A una solución enfriada de **66.53A** (0,4142 g, 1,056 mmol) en THF seco (7,8 mL) a 0 °C se añadió LAH (1,0 M en THF)(2,2 mL, 2,200 mmol) gota a gota. Después de completar la adición, la reacción se mantuvo a 0 °C y se controló con TLC y LCMS. Después de 45 minutos, se añadió NaOH 1 N para neutralizar la reacción (se produjo gas). La solución resultante se extrajo tres veces con EtOAc. Después de secar sobre sulfato de magnesio anhidro, filtrar y concentrar, el residuo se purificó por flash cromatografía (gel de SiO_2 60, eluido con 0%-100% de EtOAc en hexanos). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron para obtener **66.53B** en

forma de un aceite incoloro (257,4 mg, 67 % de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,61 (2 H, m), 7,40 (2 H, m), 7,17 (1 H, t, J=8,8 Hz), 5,52 (1 H, m), 4,77 (2 H, s), 2,24 (2 H, td, J=7,0, 2,3 Hz), 1,71 (3 H, m), 0,84 (6 H, s).



66.53B **66.53C**

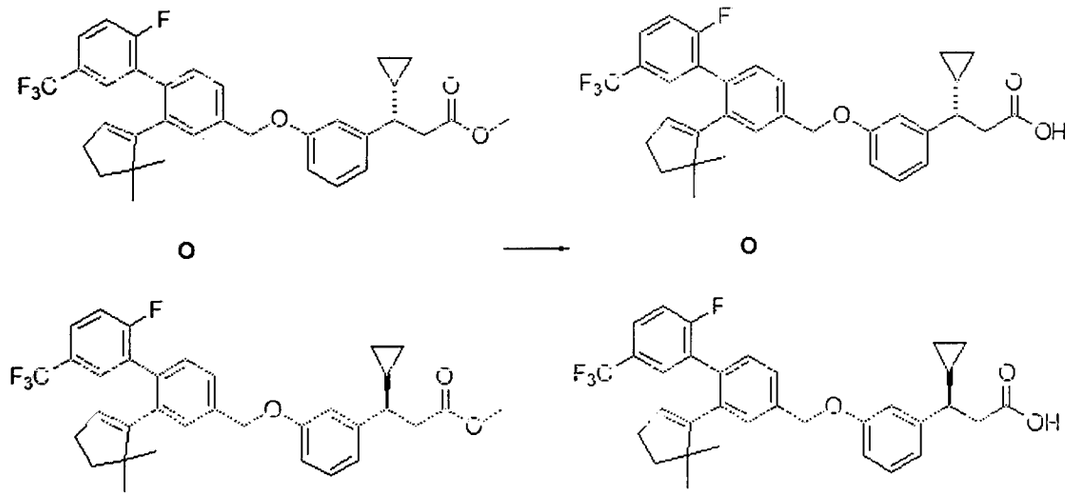
[0819] 4-(Clorometil)-2-(5,5-dimetil-1-ciclopenten-1-il)-2'-fluoro-5'-(trifluorometil)-1,1'-bifenilo (66.53C). A una solución de **66.53B** (0,2574 g, 0,706 mmol) en DCM seco (10 mL) y DMF seca (0,07 mL) se añadió cloruro de tionilo (0,11 mL, 1,51 mmol) a 0 °C. La solución resultante se calentó hasta temperatura ambiente y se controló con TLC y LCMS. Después de 45 minutos, la reacción se concentró y luego se purificó por cromatografía flash en gel de sílice (0-5% de EtOAc / hexano) para obtener **66.53C** (242,8 mg, 90 % de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,60 (2 H, m), 7,40 (1 H, m), 7,35 (2 H, m), 7,21 (1 H, m), 5,52 (1 H, td, J=2,4, 0,9 Hz), 4,66 (2 H, m), 2,24 (2 H, td, J=7,0, 2,3 Hz), 1,68 (2 H, m), 0,84 (6 H, s).



66.53C **66.6X** **66.53D**

[0820] **(3S)-3-ciclopropil-3-(3-(((2-(5,5-dimetil-1-ciclopenten-1-il)-2'-fluoro-5'-(trifluorometil)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)propanoato de metilo o (3R)-3-ciclopropil-3-(3-(((2-(5,5-dimetil-1-ciclopenten-1-il)-2'-fluoro-5'-(trifluorometil)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)propanoato de metilo (66.53D).** A un vial que contenía **66.6X** (0,0358 g, 0,163 mmol) en 1,00 mL de DMF seca se añadió carbonato de cesio (0,0674 g, 0,207 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos y luego se añadió **66.53C** (0,0699 g, 0,183 mmol). Después de 22 horas, la reacción se diluyó con agua y luego se extrajo cinco veces con EtOAc. La extracción orgánica luego se lavó una vez con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El sólido se filtró y el solvente se concentró. El residuo se purificó por cromatografía flash en gel de sílice (0-10% de EtOAc / hexano) para obtener **66.53D** (64,2 mg, 70 % de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,62 (2 H, m), 7,46 (1 H, m), 7,35 (2 H, dd, J=10,8, 1,4 Hz), 7,29 (1 H, m), 7,17 (1 H, t, J=8,8 Hz), 6,93 (3 H, m), 5,51 (1 H, t, J=2,0 Hz), 5,11 (2 H, s), 3,62 (2 H, s), 2,82 (2 H, m), 2,44 (1 H, m), 2,24 (2 H, td, J=7,0, 2,7 Hz), 1,64 (2 H, t, J=7,0 Hz), 1,33

(4 H, m), 0,93 (6 H, m), 0,65 (1 H, m), 0,48 (1 H, m), 0,27 (1 H, dq, J=9,4, 4,8 Hz), 0,21 (1 H, m).

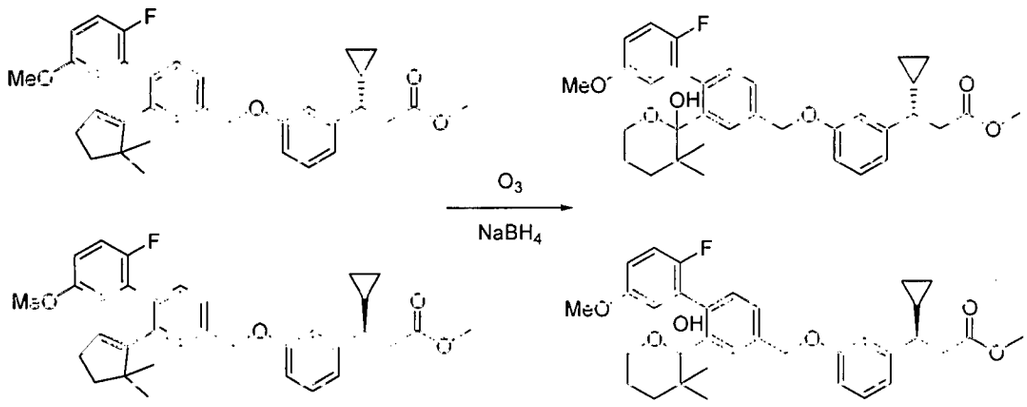


66.53 D **66.53**

[0821] Ácido (3S)-3-Ciclopropil-3-(3-(((2-(5,5-dimetil-1-ciclopenten-1-il)-2'-fluoro-5'-(trifluorometil)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)propanoico o ácido (3R)-3-ciclopropil-3-(3-(((2-(5,5-dimetil-1-ciclopenten-1-il)-2'-fluoro-5'-(trifluorometil)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)propanoico (66.53). Una solución premezclada de NaOH 2 M (0,5 mL, 1,00 mmol), MeOH (1 mL) y THF (1 mL) se añadió a un vial que contenía **66.53D** (0,0642 g, 0,113 mmol). Esta solución se agitó a temperatura ambiente y se controló con TLC y LC-MS. Después de 24 horas, la mezcla se diluyó con agua, se acidificó con HCl acuoso 1 M y luego se extrajo cinco veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y luego se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó con HPLC en fase inversa usando 30-90% de Solvente B (0,1% de TFA en ACN) para obtener **66.53** (46,3 mg, 74% de rendimiento). ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,61 (2 H, m), 7,43 (1 H, dd, J=7,8, 1,7 Hz), 7,37 (2 H, m), 7,28 (3 H, m), 7,17 (1 H, t, J=8,8 Hz), 6,92 (3 H, m), 5,50 (1 H, m), 5,11 (2 H, s), 2,86 (2 H, m), 2,42 (1 H, m), 2,23 (2 H, td,

J=7,0, 2,3 Hz), 1,63 (2 H, t, J=7,0 Hz), 1,08 (1 H, m), 0,82 (6 H, s), 0,65 (1 H, m), 0,48 (1 H, m), 0,30 (1 H, dq, J=9,6, 4,9 Hz), 0,17 (1 H, dddd, J=9,7, 5,1, 5,0, 4,9 Hz). MS ESI (neg.) m/e: 550,9 $(M-H)^+$.

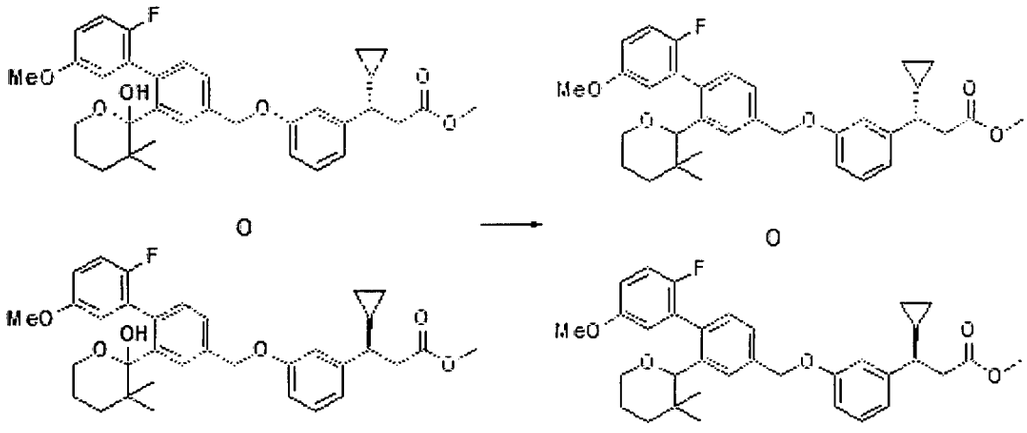
[0822] **Ejemplos 66.54 y 66.55**



66.54A **66.54B**

[0823] **(3S)-3-ciclopropil-3-(3-(((2'-fluoro-2-(2-hidroxi-3,3-dimetiltetrahidro-2H-piran-2-il)-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)propanoato de metilo o (3R)-3-ciclopropil-3-(3-(((2'-fluoro-2-(2-hidroxi-3,3-dimetiltetrahidro-2H-piran-2-il)-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)propanoato de metilo (66.54B).** A una solución de **66.54A** (ver el Ejemplo **14**) (120 mg, 0,227 mmol) en DCM/MeOH (1,5 mL/10 mL) a -78 °C, se burbujeó O_3 (109 mg, 2,27 mmol) durante 10 minutos hasta que no cambió el color azul profundo. Luego se burbujeó nitrógeno en la solución durante 10 minutos. Se añadió $NaBH_4$ (25,8 mg, 0,681 mmol) y la mezcla se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas. Se agregó más $NaBH_4$ (25,8 mg, 0,681 mmol) a la reacción y la LC-MS indicó que la reacción estaba completa. El solvente se eliminó y el residuo se diluyó con EtOAc y se lavó con $NaHCO_3$ saturado, agua y salmuera. La capa orgánica luego se secó, se evaporó y el producto se usó en la siguiente etapa sin ulterior purificación. ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,35 (1 H, d, J=1,5 Hz), 7,27 (1 H, dd, J=7,9, 1,8 Hz), 7,09-7,18

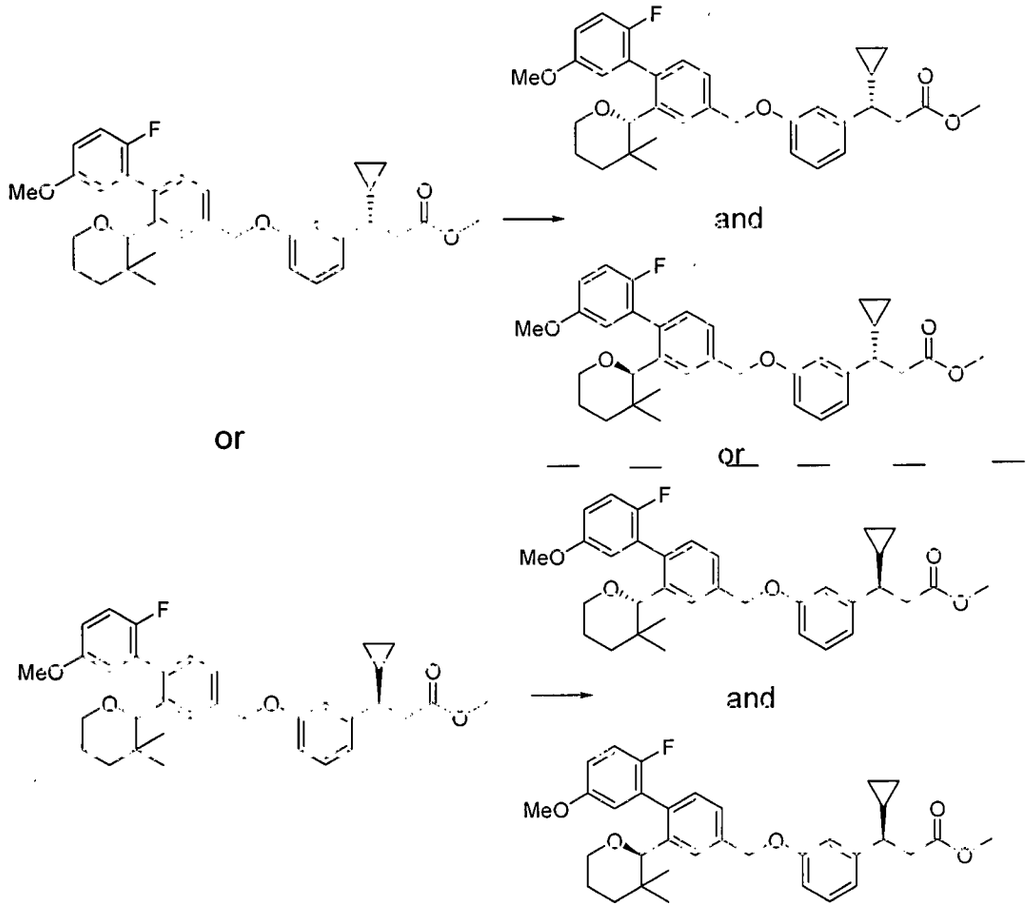
(2 H, m), 6,88 (1 H, t, J=9,0 Hz), 6,56 - 6,78 (5 H, m), 4,97 (2 H, s), 3,56 - 3,73 (3 H, m), 3,46 (3 H, s), 3,46 (1 H, d, J=6,8 Hz), 2,50 - 2,69 (2 H, m), 2,21 (1 H, m), 1,32 (2 H, br. s.), 1,33 (1H, dd, J=7,6, 5,1 Hz), 1,08 - 1,27 (2 H, m), 0,69 - 0,91 (7 H, m), 0,36 - 0,59 (1 H, m), 0,22 - 0,34 (1 H, m), 0,11 (1 H, dt, J=9,7, 4,8 Hz), -0,09 - 0,05 (1 H, m).



66.54B **66.54C**

[0824] **(3S)-3-ciclopropil-3-(3-(((2-(3,3-dimetiltetrahidro-2H-piran-2-il)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)propanoato de metilo o (3R)-3-ciclopropil-3-(3-(((2-(3,3-dimetiltetrahidro-2H-piran-2-il)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)propanoato de metilo (66.54C).** A una solución **66.54B** (128 mg, 0,227 mmol) en 15 mL de DCM a -78 °C se añadió TFA (169 µL, 2,275 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 15 minutos y luego se añadió trietilsilano (363 µL, 2,275 mmol). La mezcla retornó lentamente a temperatura ambiente durante 1 hora. El producto se cromatografió en gel de sílice (hexano:EtOAc 5:1 Rf=0,2) para dar el producto. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,47 (1 H, dd, J=14,1, 2,0 Hz), 7,26 (1 H, ddd, J=12,7, 8,0, 2,3 Hz), 6,97 - 7,17 (2 H, m), 6,80 - 6,97 (1 H, m), 6,48 - 6,78 (5H, m), 4,95 (2 H, s), 3,99-4,07(1H, m), 3,64 (3 H, d, J=3,1 Hz), 3,46 (3 H, s), 3,30-3,35

(1 H, dd, J=11,5, 2,5 Hz), 2,52 - 2,71 (2 H, m), 2,20 (1 H, ddd, J=10,0, 7,6, 7,4 Hz), 1,05 - 1,34 (4 H, m), 0,66 - 0,94 (4 H, m), 0,41 (1 H, m), 0,34 - 0,59 (1 H, m), 0,23-0,26 (1H, m), 0,17-0,23 (3 H, m), 0,05 - 0,15 (1 H, m), -0,01-0,08 (1 H, m). Espectro de masa (ESI) m/e = 564,00 [M+18].

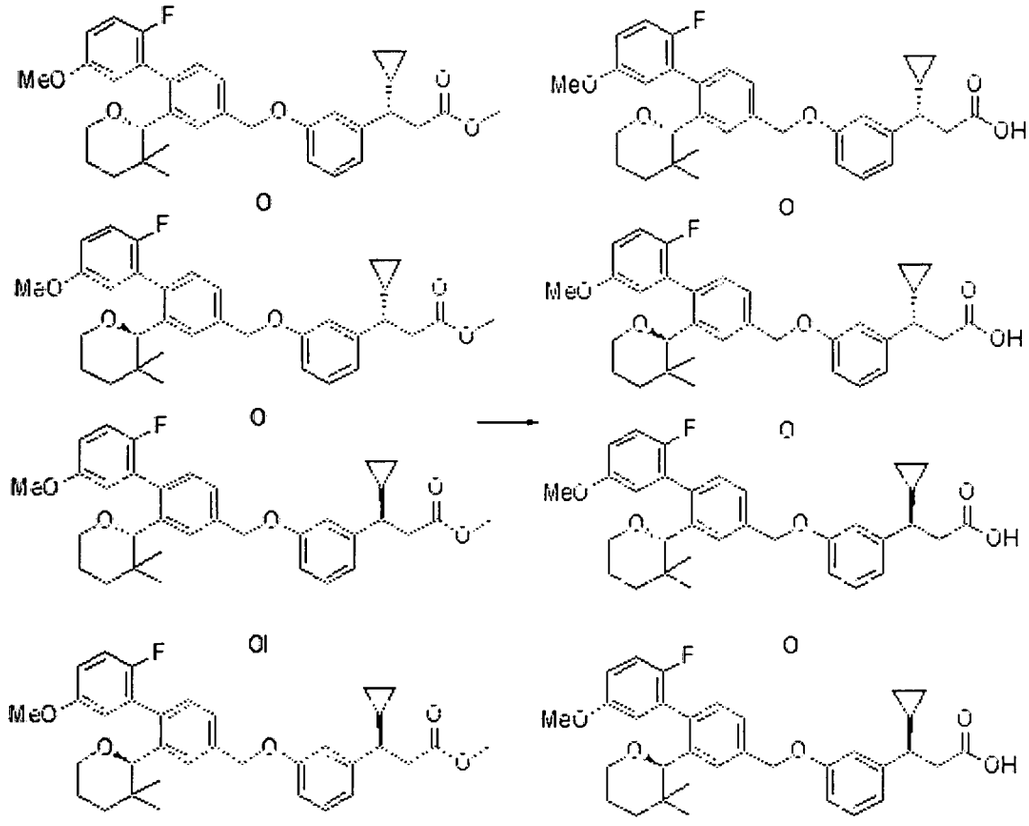


66.54C **66.54D y 66.55D**

[0825] **(3S)-3-ciclopropil-3-(3-(((2-((2S)-3,3-dimetiltetrahidro-2H-piran-2-il)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)propanoato de metilo y (3S)-3-ciclopropil-3-(3-(((2-((2R)-3,3-dimetiltetrahidro-2H-piran-2-il)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)propanoate; o metil (3R)-3-ciclopropil-3-(3-(((2-((2S)-3,3-dimetiltetrahidro-2H-piran-2-il)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)propanoato de metilo y (3R)-3-ciclopropil-3-(3-(((2-((2R)-3,3-**

474

dimetiltetrahidro-2H-piran-2-il)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)propanoato de metilo (66.54D y 66.55D). Los Compuestos **66.54D** y **66.55D** se separaron por HPLC quiral usando una columna OD-H con 4% de isopropanol isocrático en hexano. El primer enantiómero eluido era **66.54D**. Espectro de masa (ESI) m/e = 564,00 [M+18]. El segundo enantiómero eluido era **66.55D**.



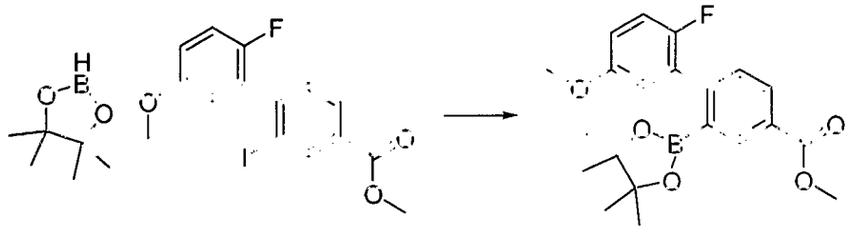
66.54D **66.54**

66.55D **66.55**

[0826] Ácido (3S)-3-Ciclopropil-3-(3-(((2-((2S)-3,3-dimetiltetrahidro -2H-piran-2-il)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)propanoico y ácido (3S)-3-ciclopropil-3-(3-(((2-((2R)-3,3-dimetiltetrahidro-2H-piran-2-il)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)propanoico; o ácido (3R)-3-ciclopropil-3-(3-(((2-((2S)-3,3-dimetiltetrahidro-2H-piran-2-il)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)propanoico y

ácido (3R)-3-ciclopropil-3-(3-(((2-((2R)-3,3-dimetiltetrahidro-2H-piran-2-il)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)propanoico (66.54 y 66.55). La mezcla de **66.54D** (35 mg, 0,064 mmol), LiOH, monohidrato (8,9 µL, 0,32 mmol) en la mezcla de solventes (THF:MeOH:H_2O = 2:2:1) se agitó durante 2 horas. El producto resultante se purificó por HPLC para dar **66.54**. Espectro de masa (ESI) m/e = 533,2 [M+1]. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,40 (1 H, dd, J=7,6, 1,8 Hz), 7,23 (1 H, ddd, J=12,7, 8,0, 2,0 Hz), 7,00 - 7,13 (2 H, m), 6,84 - 6,93 (1 H, m), 6,58 - 6,75 (5 H, m), 4,94 - 5,03 (2 H, m), 4,30 (1 H, s), 3,97 - 4,10 (1 H, m), 3,63 (3 H, d, J=5,5 Hz), 3,24 - 3,38 (1 H, m), 2,49 - 2,66 (2 H, m), 2,11 (1 H, ddd, J=8,8, 7,8, 1,4 Hz), 1,70 - 1,85 (1 H, m), 1,06 - 1,34 (3 H, m), 0,84 - 0,95 (1 H, m, J=8,9, 8,9, 4,3, 4,1 Hz), 0,74 (3 H, d, J=2,7 Hz), 0,42 (1 H, tt, J=8,8, 4,7 Hz), 0,16 - 0,33 (4 H, m), 0,06 - 0,15 (1 H, m, J=9,5, 5,1, 4,8, 4,8 Hz), -0,04 - 0,04 (1 H, m). El Ejemplo **66.55** se sintetizó usando **66.55D** en vez de **66.54D**. Espectro de masa (ESI) m/e = 533,2 [M+1].

[0827] **Ejemplo 66.56**

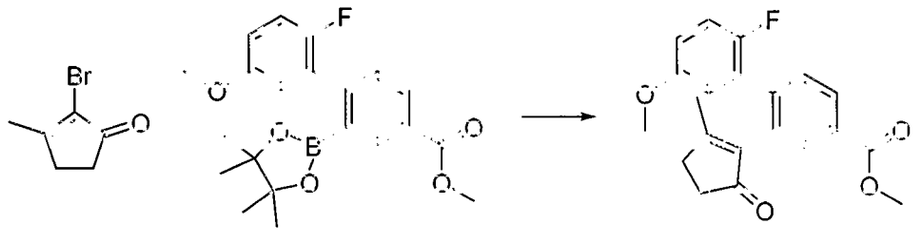


66.15D **66.56A**

[0828] **2'-fluoro-5'-(metiloxi)-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,1'-bifenil-4-carboxilato de metilo (66.56A)**. Un vial con tapa a rosca se cargó con **66.15D** (2,08 g, 5,39 mmol),. 1,4-dioxano (20 mL) y aducto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II)-DCM (disponible de Strem) (0,220 g, 0,269 mmol). La suspensión se salpicó con N_2 y a ella se añadieron TEA (2,25 mL, 16,2 mmol) y 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (disponible de Aldrich) (1,17

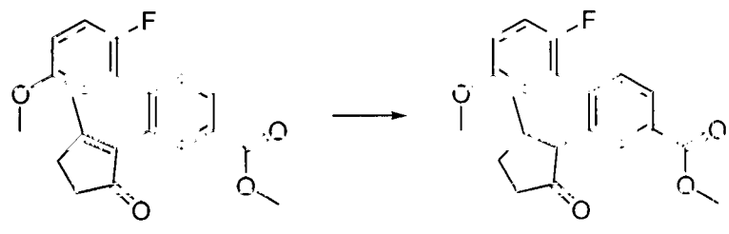
476

mL, 8,08 mmol). La mezcla resultante se agitó durante la noche a 100 °C (vial sellado), se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, HCl 1 N y salmuera, se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron. El producto crudo se purificó dos veces por cromatografía flash en gel de sílice (0-15% de EtOAc / hexano) para obtener **66.56A** (1,09 g, 52% de rendimiento) en forma de un sólido blanco cristalino.



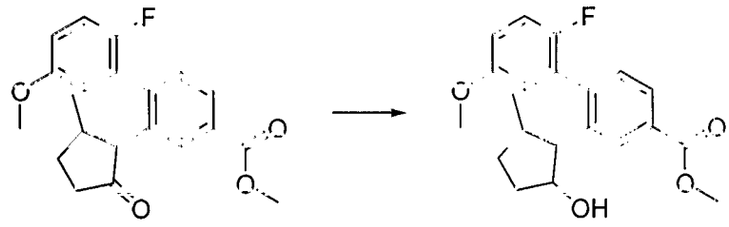
66.56A **66.56B**

[0829] 2'-fluoro-2-(2-metil-5-oxo-1-ciclopenten-1-il)-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-carboxilato de metilo (66.56B). Un vial con tapa a rosca se cargó con 2-bromo-3-metil-2-ciclopenten-1-ona (disponible de Aldrich) (0,68 g, 3,9 mmol), **66.56A** (1,00 g, 2,6 mmol), fosfato de potasio (1,6 g, 7,8 mmol), 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo (disponible de Aldrich) (0,33 g, 0,80 mmol), acetato de paladio (II) (disponible de Aldrich) (0,058 g, 0,26 mmol), THF desgasificado (17 mL) y agua (0,23 mL, 13 mmol). La mezcla se purgó tres veces con N_2, se agitó durante 48 horas a temperatura ambiente bajo N_2, se filtró a través de gel de sílice (EtOAc) y se concentró. La trituración del residuo crudo con éter dio como resultado **66.56B** (0,72 g, 78% de rendimiento) en forma de un sólido amarillo pálido.



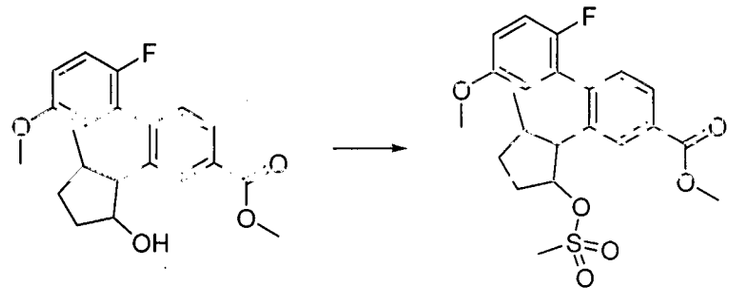
66.56B **66.56C**

[0830] **2'-fluoro-2-(2-metil-5-oxociclopentil)-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-carboxilato de metilo (66.56C).** Un tubo a presión se cargó con **66.56B** (0,72 g, 2,0 mmol), EtOAc (20 mL) y Pd/C (10% en peso) (0,22 g, 0,20 mmol). El tubo se purgó tres veces con H_2 a 45 psi y se selló y los contenidos se agitaron durante 48 horas. La mezcla se filtró a través de gel de sílice (EtOAc) y se concentró. El producto crudo se purificó por cromatografía flash en gel de sílice (0-20% de EtOAc / hexano) para obtener **66.56C** (mezcla de diastereómeros) (0,63 g, 87% de rendimiento) en forma de un aceite incoloro.



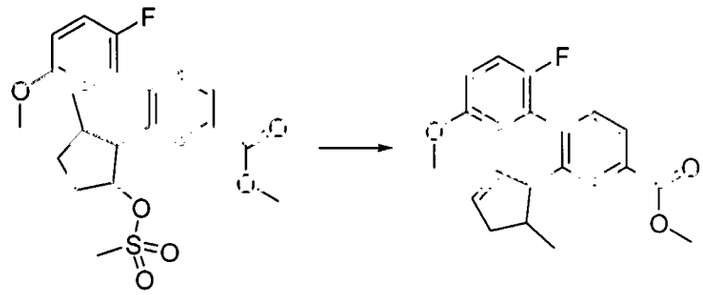
66.56C **66.56D**

[0831] **2'-fluoro-2-(2-hidroxi-5-metilciclopentil)-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-carboxilato de metilo (66.56D).** Un recipiente de 100 mL de base redonda se cargó con **66.56C** (mezcla de diastereómeros) (0,59 g, 1,7 mmol) y 1:1 THF/MeOH (15 mL). A la solución se añadió borhidruro de sodio (0,063 g, 1,7 mmol) en una porción a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 1 hora, se neutralizó con HCl 1 N y se extrajo con éter. Las capas orgánicas combinadas se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron para obtener **66.56D** (mezcla de diastereómeros) en forma de un aceite incoloro. El producto así obtenido se usó sin ulterior purificación.



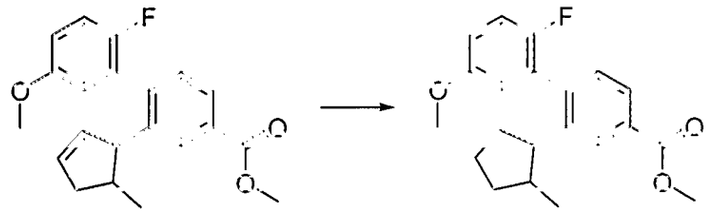
66.56D **66.56E**

[0832] **2'-fluoro-2-(2-metil-5-((metilsulfonil)oxi)ciclopentil)-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-carboxilato de metilo (66.56E).** Un recipiente de 250 mL de base redonda se cargó con **66.56D** (mezcla de diastereómeros) (0,61 g, 1,7 mmol), DCM (10 mL) y TEA (0,28 mL, 2,0 mmol) y se enfrió hasta 0 °C. A la solución fría se añadió cloruro de metansulfonilo (disponible de Aldrich) (0,16 mL, 2,0 mmol) gota a gota. El baño de enfriamiento se retiró y la mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y salmuera, se secó ($MgSO_4$) y se concentró. El producto crudo se purificó por cromatografía flash en gel de sílice (0-40% de EtOAc / hexano) para obtener **66.56E** (mezcla de diastereómeros) (0,69 g, 93% de rendimiento) en forma de un aceite incoloro.



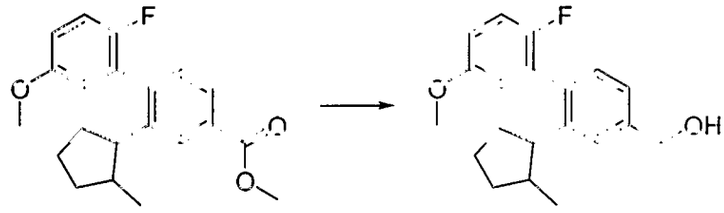
66.56E **66.56F**

[0833] **2'-fluoro-2-(5-metil-2-ciclopenten-1-il)-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-carboxilato de metilo (66.56F).** Un recipiente de 200 mL de base redonda se cargó con **66.56E** (mezcla de diastereómeros) (0,59 g, 1,4 mmol), tolueno (10 mL) y DBU (2,0 mL, 14 mmol). La solución resultante se agitó durante 16 horas a 95 °C, se enfrió hasta temperatura ambiente y se neutralizó con HCl 1 N. La mezcla se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y salmuera, se secó ($MgSO_4$) y se concentró. El producto inicial se purificó por cromatografía flash en gel de sílice (0-10% de EtOAc / hexano) para obtener **66.56F** (mezcla de diastereómeros) (0,31 g, 67% de rendimiento) en forma de un aceite incoloro.



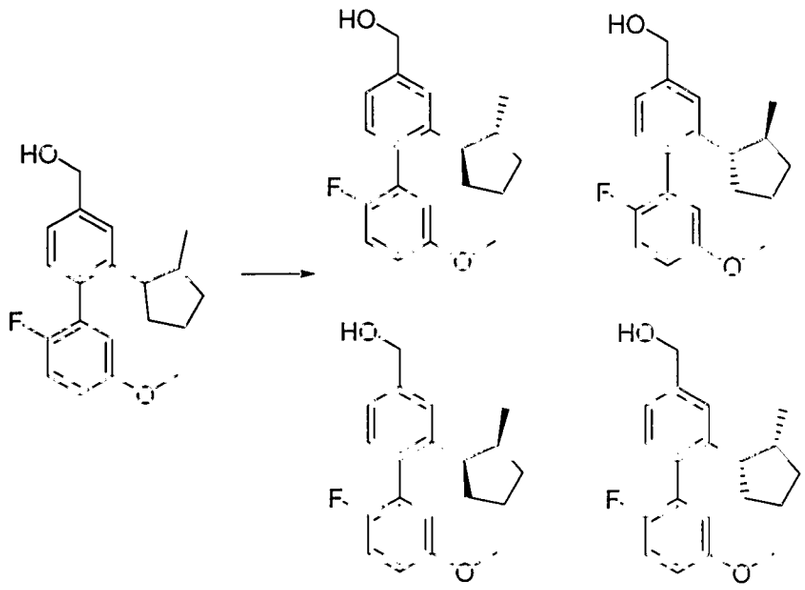
66.56F **66.56G**

[0834] 2'-fluoro-2-(2-metilciclopentil)-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-carboxilato de metilo (66.56G). Un recipiente de 100 mL de base redonda se cargó con **66.56F** (mezcla de diastereómeros) (0,31 g, 0,91 mmol), EtOAc (10 mL) y Pd/C (10% en peso) (0,097 g, 0,091 mmol). La mezcla se purgó tres veces con H_2, se agitó durante la noche bajo un balón de H_2, se filtró a través de gel de sílice (EtOAc) y se concentró para obtener **66.56G** (mezcla de diastereómeros) (0,31 g, 99% de rendimiento) en forma de un aceite incoloro.



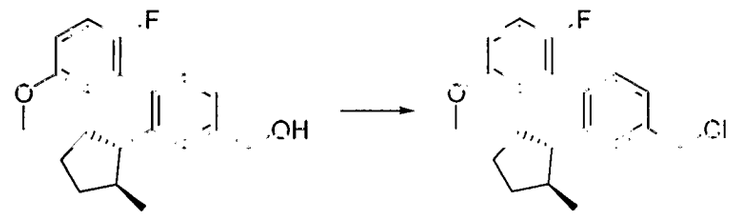
66.56G **66.56H**

[0835] (2'-Fluoro-2-(2-metilciclopentil)-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metanol (66.56H). Un recipiente de 200 mL de base redonda se cargó con **66.56G** (0,31 g, 0,91 mmol) y THF (10 mL). A la solución se añadió LAH (1,0 M en THF) (0,91 mL, 0,91 mmol) gota a gota a temperatura ambiente. La solución resultante se agitó durante 15 minutos, se neutralizó con sal acuosa saturada de Rochelle y se extrajo con éter. Las capas orgánicas combinadas se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron. El producto inicial se purificó por cromatografía flash en gel de sílice (0-30% de EtOAc / hexano) para obtener **66.56H** (mezcla de diastereómeros) (0,27 g, 95% de rendimiento) en forma de un aceite incoloro.



66.56H **66.56I y 66.56J y 66.56K y 66.56L**

[0836] **(2'-Fluoro-2-((1R,2R)-2-metilciclopentil)-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metanol y (2'-fluoro-2-((1R,2S)-2-metilciclopentil)-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metanol y (2'-fluoro-2-((1S,2S)-2-metilciclopentil)-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metanol y (2'-fluoro-2-((1S,2R)-2-metilciclopentil)-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metanol (66.56I, 66.56J, 66.56K y 66.56L).** **66.56H** (0,27 g, 0,86 mmol) se resolvió por HPLC quiral (columna Chiralcel OD, 2% de IPA/hexano, detección a 220 nm) para obtener (en orden de elución) una mezcla epimérica de **66.56I** y **66.56J**, **66.56K** (0,11 g, 41% de rendimiento) y **66.56L** (0,030 g, 11% de rendimiento) en forma de aceites incoloros. La mezcla epimérica de **66.56I** y **66.56J** se resolvió por HPLC quiral (columna Chiralpak AD, 2% de IPA/hexano, detección a 220 nm) para obtener (en orden de elución) **66.56I** (0,11 g, 41% de rendimiento) y **66.56J** (0,028 g, 10% de rendimiento) en forma de aceites incoloros.



66.56K **66.56M**

481

Sólo se muestra uno de los estereoisómeros con anterioridad, pero podría ser cualquiera de cuatro.

[0837] **4-(Clorometil)-2'-fluoro-2-((1S,2S)-2-metilciclopentil)-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenilo o 4-(clorometil)-2'-fluoro-2-((1R,2R)-2-metilciclopentil)-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenilo o 4-(clorometil)-2'-fluoro-2-((1R,2S)-2-metilciclopentil)-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenilo o 4-(clorometil)-2'-fluoro-2-((1S,2R)-2-metilciclopentil)-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenilo (66.56M).** Un recipiente cónico de 25 mL se cargó con **66.56K** (0,12 g, 0,38 mmol) y DCM (3 mL). A la solución se añadieron cloruro de tionilo (disponible de Aldrich) (0,056 mL, 0,76 mmol) y DMF catalítica (una gota). La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente y se concentró. El producto crudo se purificó por cromatografía flash en gel de sílice (0-5% de EtOAc / hexano) para obtener **66.56M** (0,093 g, 73%) en forma de un aceite incoloro.

[0838] **Ácido (3S)-3-Ciclopropil-3-(3-(((2'-fluoro-2-((1S,2S)-2-metilciclopentil)-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)propanoico o ácido (3S)-3-Ciclopropil-3-(3-(((2'-fluoro-2-((1R,2R)-2-metilciclopentil)-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)propanoico o ácido (3S)-3-Ciclopropil-3-(3-(((2'-fluoro-2-((1R,2S)-2-metilciclopentil)-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)propanoico o ácido (3S)-3-Ciclopropil-3-(3-(((2'-fluoro-2-((1S,2R)-2-metilciclopentil)-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)propanoico o ácido (3R)-3-Ciclopropil-3-(3-(((2'-fluoro-2-((1S,2S)-2-metilciclopentil)-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)propanoico o ácido (3R)-3-Ciclopropil-3-(3-(((2'-fluoro-2-((1R,2R)-2-metilciclopentil)-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)propanoico o ácido (3R)-3-Ciclopropil-3-(3-(((2'-fluoro-2-((1R,2S)-2-metilciclopentil)-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)propanoico o ácido (3R)-3-Ciclopropil-3-(3-**

(((2'-fluoro-2-((1S,2R)-2-metilciclopentil)-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)propanoico (66.56). **66.56** se preparó a partir de **66.56M** y **8.4** de acuerdo con los métodos análogos descritos en el Ejemplo **7**. MS ESI (pos.) m/e: 503,2 $(M+H)^+$, 520,3 $(M+H_2O)^+$, 525,3 $(M+Na)^+$.

[0839] **Ejemplo 66.57**

[0840] **Diastereómero de 66.56 (66.57). El** Ejemplo 66.**57** se preparó a partir del compuesto de clorometilo derivado de **66.56L** y **8.4** de acuerdo con los métodos análogos descritos en el Ejemplo 66.**56**. MS ESI (pos.) m/e: 503,2 $(M+H)^+$, 520,3 $(M+H_2O)^+$, 525,3 $(M+Na)^+$.

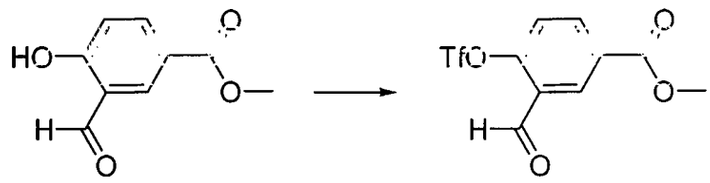
[0841] **Ejemplo 66.58**

[0842] **Diastereómero de 66.56 y 66.57 (66.58). El** Ejemplo 66.**58** se preparó a partir del compuesto de clorometilo derivado de **66.56I** y **8,4** de acuerdo con los métodos análogos descritos en el Ejemplo 66.**56**. MS ESI (pos.) m/e: 503,2 $(M+H)^+$, 520,3 $(M+H_2O)^+$, 525,3 $(M+Na)^+$.

[0843] **Ejemplo 66.59**

[0844] **Diastereómero de 66.56, 66.57 y 66.58 (66.59)**. El Ejemplo 66.**59** se preparó a partir del compuesto de clorometilo derivado de **66.56J** y **8.4** de acuerdo con los métodos análogos descritos en el Ejemplo 66.**56**. MS ESI (pos.) m/e: 503,2 $(M+H)^+$, 520,3 $(M+H_2O)^+$, 525,3 $(M+Na)^+$.

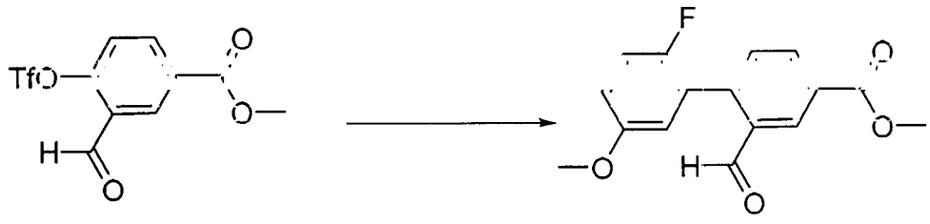
[0845] **Ejemplo 66.60**



66.60A **66.60B**

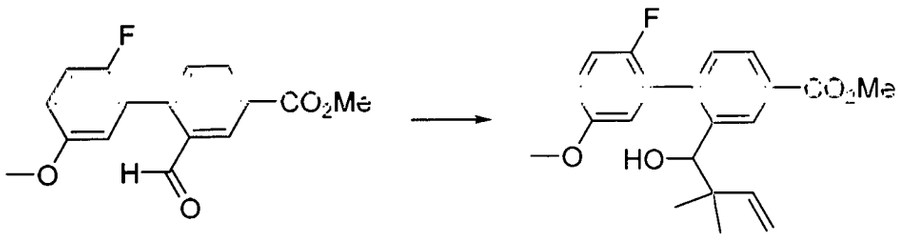
[0846] **3-formil-4-(trifluorometilsulfoniloxi)benzoato de metilo (66.60B)**. TEA (6,81 mL, 48,8 mmol) y N,N-dimetilpiridin-4-amina (0,298 g, 2,44 mmol) se añadieron a una solución de 3-formil-4-hidroxibenzoato de metilo (asequible en

comercios de Aldrich) (4,40 g, 24,4 mmol) en DCM (26 mL). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos y luego la N-feniltrifluorometansulfonimida (9,60 g, 26,9 mmol) se añadió en una porción. La mezcla luego se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después de eliminar el solvente, el residuo se purificó por flash cromatografía (gel de sílice, 1:1 EtOAc / hexano) y dio **66.60B**, un aceite incoloro, en 99% de rendimiento (7,57 g).



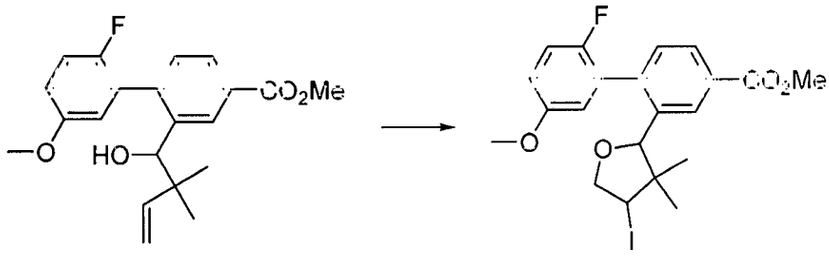
66.60B **66.60C**

[0847] 2'-fluoro-2-formil-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-carboxilato de metilo (66.60C). Una mezcla de 3-formil-4-(trifluorometil-sulfoniloxi)benzoato de metilo **(66.60B)** (7,57 g, 24,2 mmol), ácido 2-fluoro-5-metoxi-fenilborónico (asequible en comercios de Aldrich) (12,4 g, 72.7 mmol), carbonato de cesio (27,6 g, 84.9 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (2,80 g, 2,42 mmol) en 1,2-dimetoxietano (DME) (75 mL) se desgasificó con N_2 a temperatura ambiente La mezcla se calentó a 95 °C durante 9 horas. Después de eliminar el solvente, el residuo se purificó por flash cromatografía (gel de sílice, 1:19 EtOAc / hexano) y dio **66.60C**, un sólido blanco, en 56% de rendimiento (2,9 g). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δppm 9,88 (dd, J = 4Hz, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,28 (m, 1H), 7,69 (d, j = 8 Hz, 1H), 7,29 (t, J = 9 HZ, 1H), 7,08 (m, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,79 (s, 3H).



66.60C **66.60D**

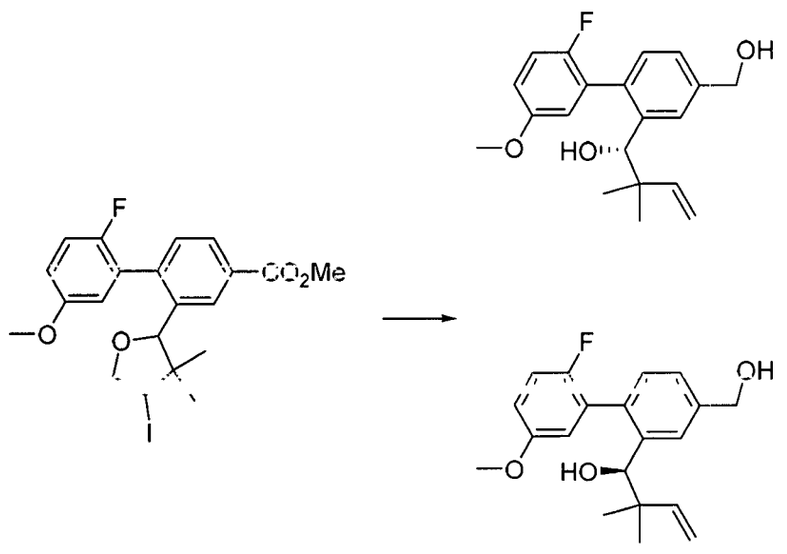
[0848] **2'-fluoro-2-(1-hidroxi-2,2-dimetil-3-butenil)-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-carboxilato de metilo (66.60D).** A una mezcla de **66.60C** (0,38 g, 1,3 mmol), 1-bromo-3-metilbut-2-eno (asequible en comercios de Aldrich) (0,31 mL, 2,6 mmol) y yoduro de sodio (0,40 g, 2,6 mmol) en DMF (8 mL), se añadió indio (0,30 g, 2,6 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y luego se añadieron más 1-bromo-3-metilbut-2-eno (100 mg) e indio (100 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora más. La reacción se neutralizó con agua (20 mL) y se extrajo con EtOAc (200 mL). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. Después de eliminar el solvente, el residuo se purificó por flash cromatografía (gel de sílice, 1:4 EtOAc / hexano) y dio el producto (66.**60D**), en 94% de rendimiento.



66.60D **66.60E**

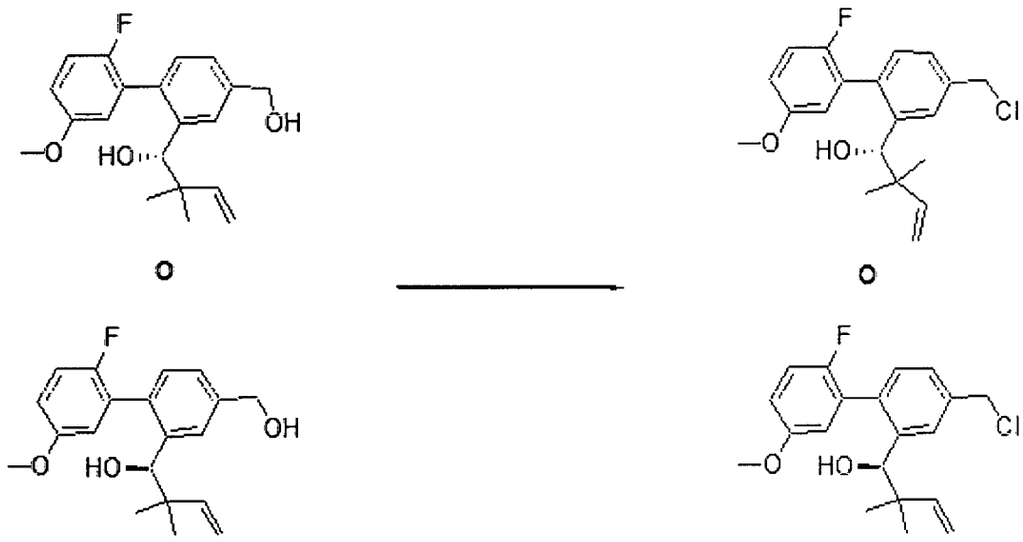
[0849] **2'-fluoro-2-(3-yodo-2,2-dimetilciclopentil)-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-carboxilato de metilo (66.60E).** A una mezcla de $NaHCO_3$ (0,035 g, 0,42 mmol) y **66.60D** (0,050 g, 0,14 mmol) en ACN (2 mL), se añadió yodo (0,12 g, 0,49 mmol). La mezcla luego se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. A continuación, la mezcla se vertió en una solución 0,2

M de $Na_2S_2O_3$ y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se filtró. Después de eliminar el solvente, el residuo se purificó por flash cromatografía (gel de sílice, 1:19 EtOAc / hexano) y dio el producto **66.60E**, un sólido blanco, en 84% de rendimiento.



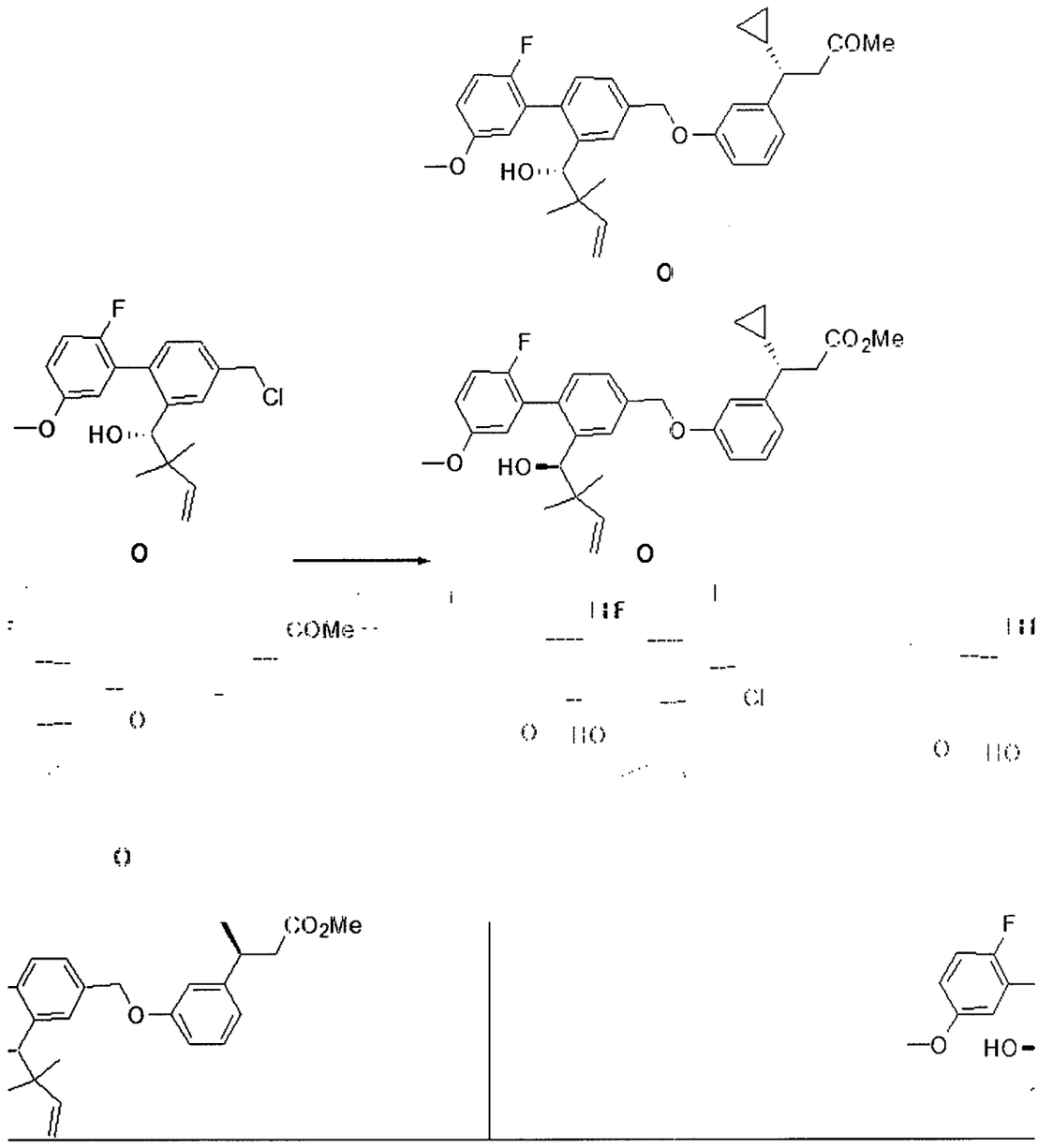
66.60E **66.60F y 66.60G**

[0850] (1S)-1-(2'-Fluoro-4-(hidroximetil)-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-2-il)-2,2-dimetil-3-buten-1-ol (66.60F) y (1R)-1-(2'-fluoro-4-(hidroximetil)-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-2-il)-2,2-dimetil-3-buten-1-ol (66.60G). A una mezcla de **66.60E** (0,460 g, 0,950 mmol) en THF (12 mL), se añadió LAH (0,108 g, 2,85 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos. La mezcla de reacción luego se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se filtró. Después de eliminar el solvente, el residuo se purificó por flash cromatografía (gel de sílice, 1:2 EtOAc / hexano) y dio un producto racémico, que se separó por cromatografía quiral (columna: OD-H; solvente: 6% de i-PrOH/hexano) para obtener **66.60F** (72 mg) (tiempo de retención = 12,9 min) y **66.60G** (74 mg) (tiempo de retención = 18,2 min).



66.60F **66.60H**

[0851] **(1S)-1-(4-(Clorometil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-2-il)-2,2-dimetil-3-buten-1-ol o (1R)-1-(4-(clorometil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-2-il)-2,2-dimetil-3-buten-1-ol (66.60H).** Cloruro de tionilo (0,27 g, 2,2 mmol) se añadió a una solución de **66.60F** (0,074 g, 0,22 mmol) en DCM (2 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 40 minutos. Después de eliminar el solvente, se obtuvo **66.60H.**

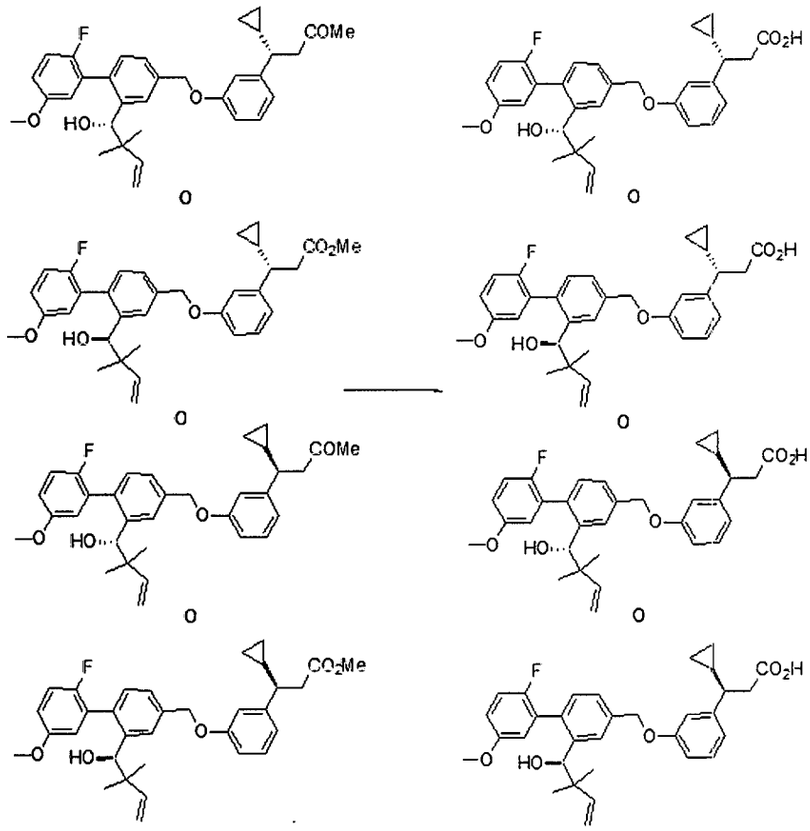


66.60H 66.60I

[0852] Éster metílico del ácido (3S)-3-Ciclopropil-3-(3-(((2'-fluoro-2-((1S)-1-hidroxi-2,2-dimetil-3-butenil)-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)propanoico o éster metílico del ácido (3S)-3-ciclopropil-3-(3-(((2'-fluoro-2-((1R)-1-hidroxi-2,2-dimetil-3-butenil)-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)propanoico o éster metílico del ácido (3R)-3-ciclopropil-3-(3-(((2'-fluoro-2-((1S)-1-hidroxi-2,2-dimetil-3-butenil)-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)propanoico o éster metílico del ácido (3R)-

488

3-ciclopropil-3-(3-(((2'-fluoro-2-((1R)-1-hidroxi-2,2-dimetil-3-butenil)-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)propanoico (66.60I). Una mezcla de **8.4** (0,019 g, 0,087 mmol), **66.60H** (0,019 g, 0,054 mmol) y Cs_2CO_3 (0,035 g, 0,11 mmol) en DMF (1,5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de eliminar el solvente, el residuo se purificó por flash cromatografía (gel de sílice, 1:6 EtOAc / hexano) y dio **66.60I** (30 mg).



66.60I **66.60**

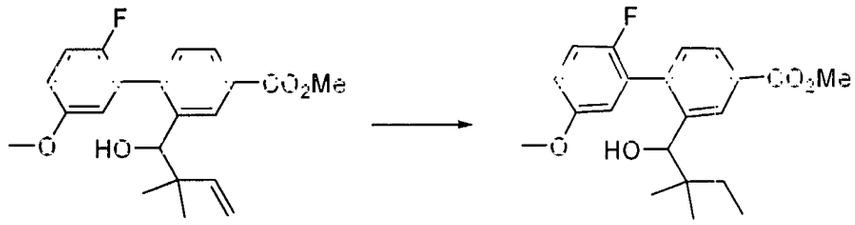
[0853] Ácido (3S)-3-Ciclopropil-3-(3-(((2'-fluoro-2-((1S)-1-hidroxi-2,2-dimetil-3-butenil)-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)propanoico o ácido (3S)-3-ciclopropil-3-(3-(((2'-fluoro-2-((1R)-1-hidroxi-2,2-dimetil-3-butenil)-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)propanoico o ácido (3R)-3-ciclopropil-3-(3-(((2'-fluoro-2-((1S)-1-hidroxi-2,2-dimetil-3-butenil)-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-

489

il)metil)oxi)fenil)propanoico o ácido (3R)-3-ciclopropil-3-(3-(((2'-fluoro-2-((1R)-1-hidroxi-2,2-dimetil-3-butenil)-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)propanoico (66.60). Una mezcla de **60.60I** (0,030 g, 0,056 mmol), NaOH (ac, 10%) (0,6 mL) y EtOH (2 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. El producto se purificó por HPLC en fase inversa y se obtuvo **66.60** (7 mg). MS ESI (neg.) m/e: 517 $(M-H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,64 (d, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,18-7,23 (m, 2H), 7,03 (m, 1H), 6,76 (m, 1H),5,78 (m, 1H), 5,16 (s, 2H), 5,03 (m, 2H), 3,81 (m, 3H), 2,64-2,83 (m, 2H), 2,34(m, 1H), 1,27 (m, 1H), 1,05(m, 1H), 0,84 (s, 3H), 0,79 (s, 3H), 0,59 (m, 1H), 0,46 (m, 1H), 0,29 (m, 1H), 0,17 (m, 1H).

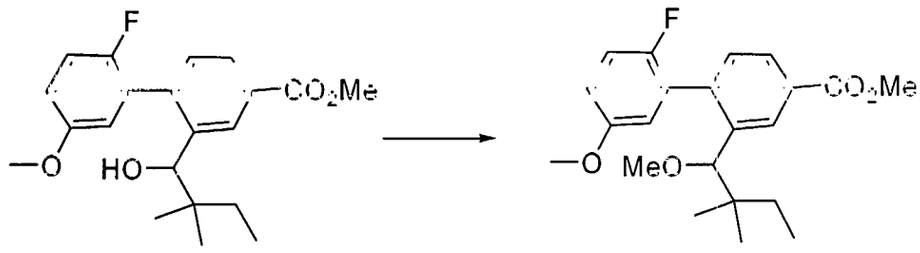
[0854] Ácido (3S)-3-Ciclopropil-3-(3-(((2'-fluoro-2-((1S)-1-hidroxi-2,2-dimetil-3-butenil)-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)propanoico o ácido (3S)-3-ciclopropil-3-(3-(((2'-fluoro-2-((1R)-1-hidroxi-2,2-dimetil-3-butenil)-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)propanoico o ácido (3R)-3-ciclopropil-3-(3-(((2'-fluoro-2-((1S)-1-hidroxi-2,2-dimetil-3-butenil)-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)propanoico o ácido (3R)-3-ciclopropil-3-(3-(((2'-fluoro-2-((1R)-1-hidroxi-2,2-dimetil-3-butenil)-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)propanoico (66.61). El Ejemplo **66.61** se preparó a partir de **66.60H** y **8.4** usando las condiciones de alquilación e hidrólisis descritas con respecto a 60.60I. El producto se purificó por HPLC en fase inversa y se obtuvo **66.61** (6 mg). MS ESI (neg.) m/e: 517 $(M-H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,40 (d, 1H), 7,33 (m, 1H), 7,10-7,40 (m, 3H), 6,79-6,89 (m, 5H), 5,76 (m, 1H), 5,14 (s, 2H), 4,74 (m, 2H), 3,79 (s, 3H), 2,64-2,77 (m, 2H), 2,32(m, 1H), 1,03 (m, 1H), 0,82 (s, 3H), 0,72 (s, 3H), 0,57 (m, 1H), 0,38 (m, 1H), 0,28 (m, 1H), 0,11 (m, 1H).

[0855] **Ejemplo 66.62**



66.60D **66.62A**

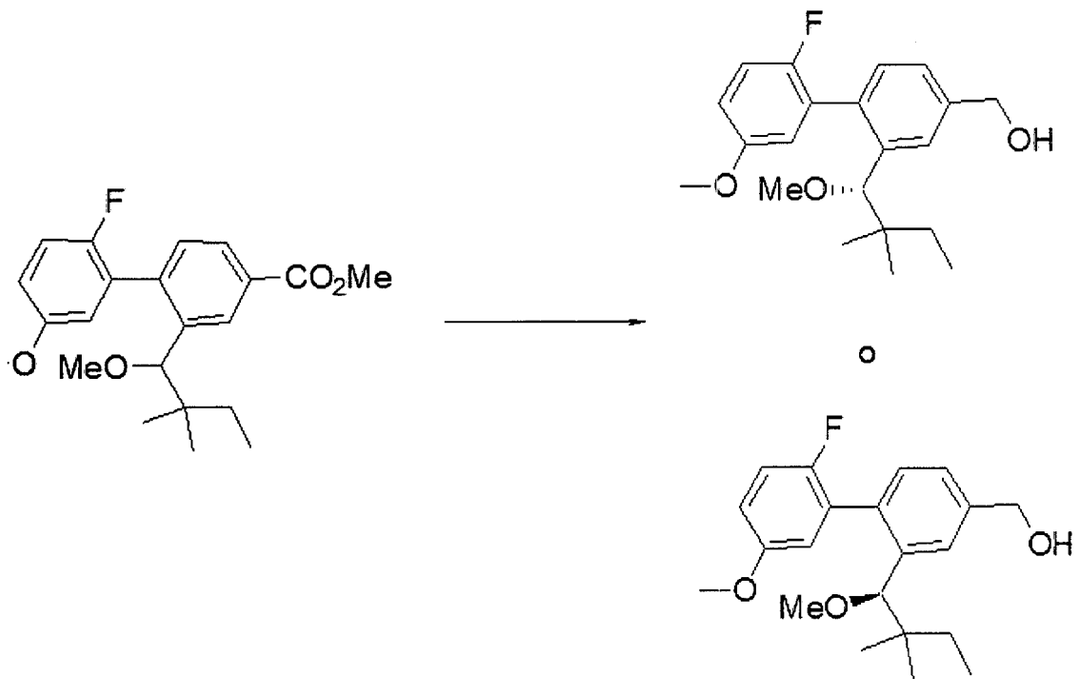
[0856] **2'-fluoro-2-(1-hidroxi-2,2-dimetilbutil)-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-carboxilato de metilo (66.62A).** A una solución de **66.60D** (0,453 g, 1,26 mmol) en MeOH (10 mL) (desgasificado por N_2), se añadió paladio sobre carbón (0,135 g, 1,26 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente bajo H_2 durante 18 h. La mezcla de reacción luego se filtró a través de gel de sílice. Después de eliminar el solvente, se obtuvo **66.62A** (394 mg) en forma de un aceite incoloro.



66.62A **66.62B**

[0857] **2-(2,2-dimetil-1-(metiloxi)butil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-carboxilato de metilo (66.62B).** A una solución de **66.62A** (0,39 g, 1,1 mmol) en DMF (5 mL), se añadió NaH (0,034 g, 1,4 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos y luego se añadió yodometano (0,20 mL, 3,2 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 60 minutos y luego se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y salmuera y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de eliminar el solvente, el residuo se purificó por flash cromatografía (gel de sílice, 1:9 EtOAc / hexano) y dio **66.62B**, aceite incoloro, en 64% de rendimiento (260 mg).

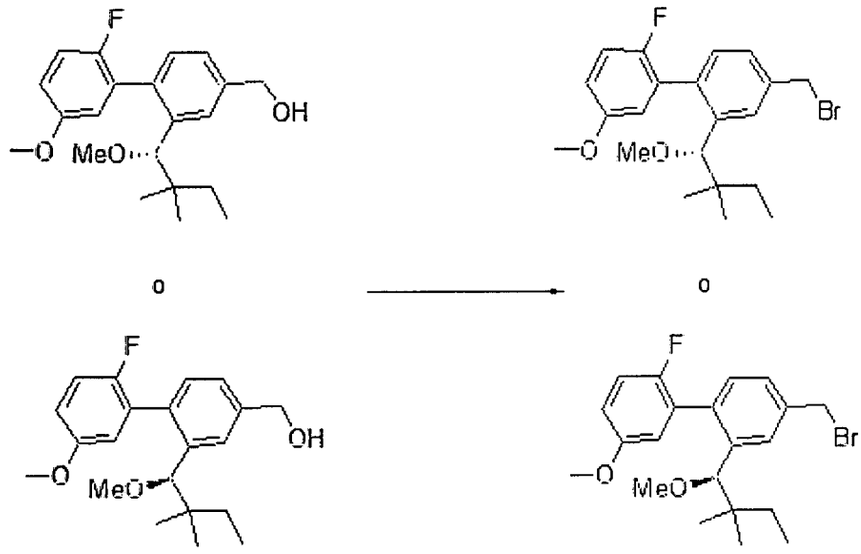
491



66.62B **66.62C y 66.62D**

[0858] **(2-((1S)-2,2-Dimetil-1-(metiloxi)butil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metanol y (2-((1R)-2,2-dimetil-1-(metiloxi)butil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metanol (66.62C y 66.62D).** A una solución de **66.62B** (0,26 g, 0,69 mmol) en THF (4 mL), se añadió LAH (0,026 g, 0,69 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos y luego se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de eliminar el solvente, el residuo se purificó por flash cromatografía (gel de sílice, 1:6 EtOAc / hexano) y dio un producto racémico (157 mg) en forma de un aceite incoloro, que se separó por cromatografía quiral (columna: OD; solvente: 6% i-PrOH /hexano) para obtener **66.62C** (68 mg) (tiempo de retención =11,8 min) y **66.62D** (70 mg) (tiempo de retención =15,1 min).

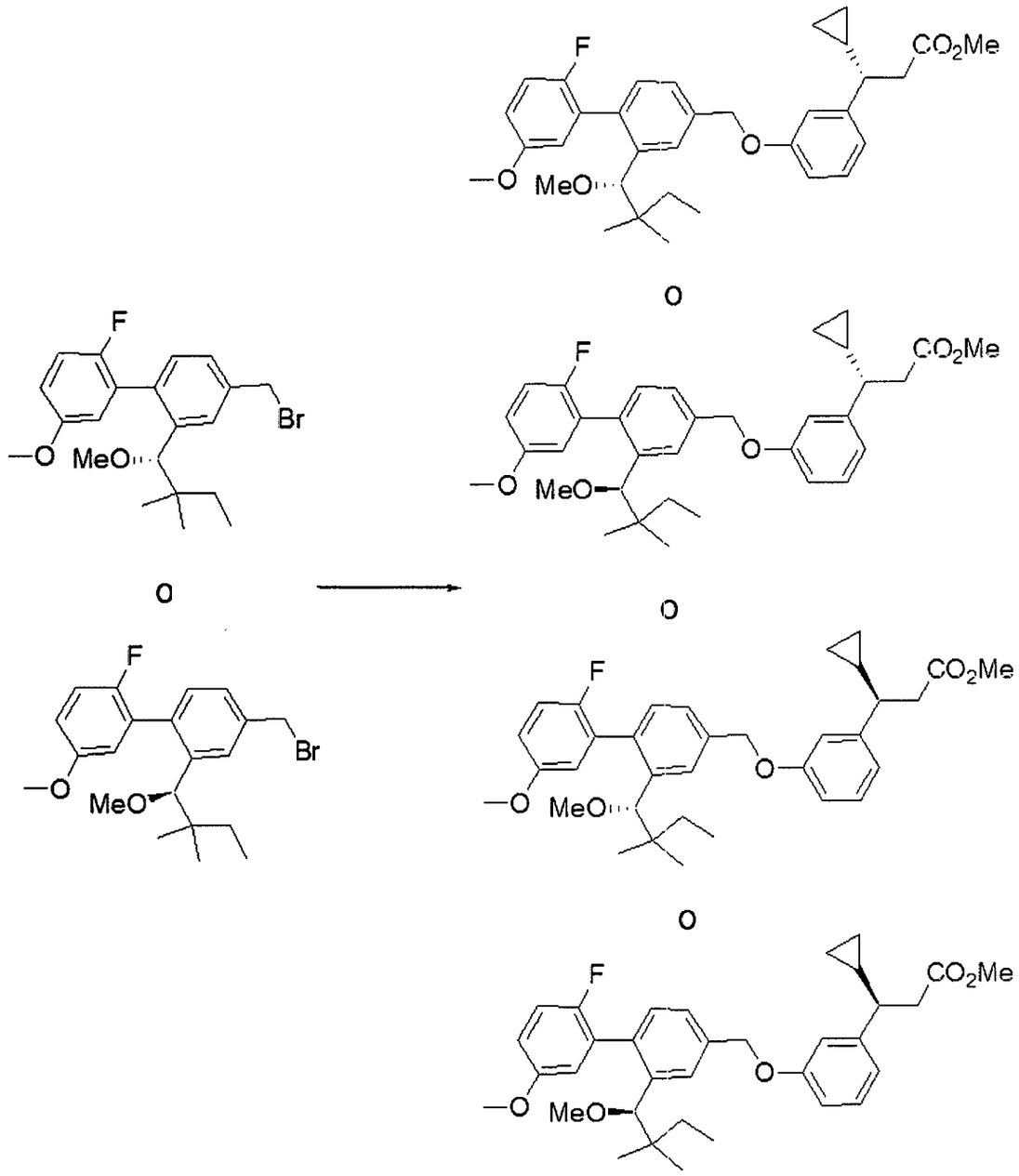
492



66.62C **66.62E**

[0859] **4-(Bromometil)-2-((1S)-2,2-dimetil-1-(metiloxi)butil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenilo o 4-(bromometil)-2-((1R)-2,2-dimetil-1-(metiloxi)butil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenilo (66.62E).** A una solución de **66.62C** (0,070 g, 0,20 mmol) en THF (2 mL), se añadió trifenilfosfina (0,11 g, 0,40 mmol) y 1-bromopirrolidin-2,5-diona (0,072 g, 0,40 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Después de eliminar el solvente, el residuo se purificó por flash cromatografía (gel de sílice, 1:6 EtOAc / hexano) y dio **66.62E** (73 mg).

493

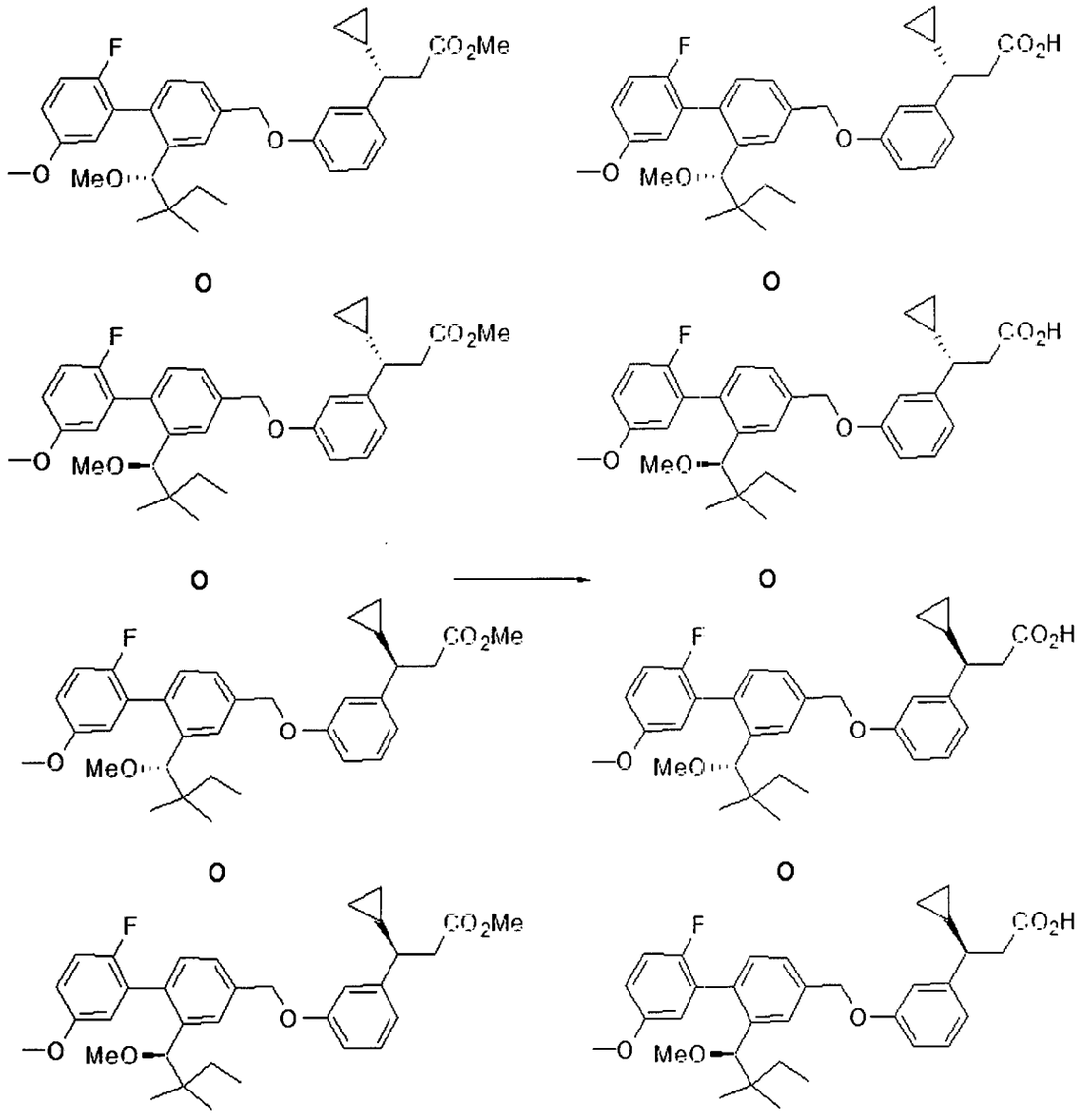


66.62E 66.62F

[0860] (3S)-3-ciclopropil-3-(3-(((2-((1S)-2,2-dimetil-1-(metiloxi)butil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)propanoato de metilo o (3S)-3-ciclopropil-3-(3-(((2-((1R)-2,2-dimetil-1-(metiloxi)butil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)propanoato de metilo o (3R)-3-ciclopropil-3-(3-(((2-((1S)-2,2-dimetil-1-(metiloxi)butil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)propanoato de metilo o (3R)-3-ciclopropil-3-(3-(((2-((1R)-2,2-dimetil-1-(metiloxi)butil)-2'-fluoro-5'-

494

(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)propanoato de metilo (66.62F). Una mezcla de **8.4** (0,018 g, 0,082 mmol), **66.62E** (0,024 g, 0,059 mmol) y Cs_2CO_3 (0,038 g, 0,12 mmol) en DMF (2 mL) se agitaron a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de eliminar el solvente, el residuo se purificó por flash cromatografía (gel de sílice, 1:6 EtOAc / hexano) y dio **66.62F** (25 mg).

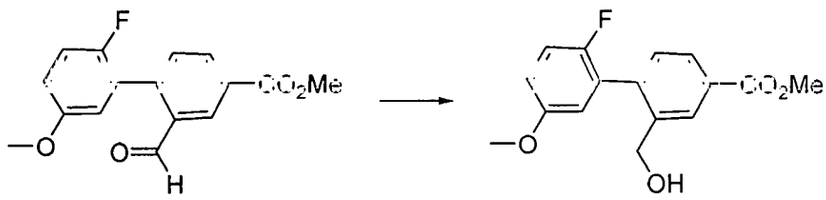


66.62F **66.62**

495

[0861] **Ácido (3S)-3-Ciclopropil-3-(3-(((2-((1S)-2,2-dimetil-1-(metiloxi)butil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)propanoico o ácido (3S)-3-ciclopropil-3-(3-(((2-((1R)-2,2-dimetil-1-(metiloxi)butil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)propanoico o ácido (3R)-3-ciclopropil-3-(3-(((2-((1S)-2,2-dimetil-1-(metiloxi)butil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)propanoico o ácido (3R)-3-ciclopropil-3-(3-(((2-((1R)-2,2-dimetil-1-(metiloxi)butil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)propanoico (66.62).** Una mezcla de **66.62F** (0,025 g, 0,044 mmol), NaOH (ac, 10%) (1 mL) y EtOH (3 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 horas. Después de eliminar el solvente, la mezcla se acidificó con HCl 1 N hasta pH 3-5 y se extrajo con EtOAc (120 mL). La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de filtrar y eliminar el solvente, el residuo se purificó por flash cromatografía (gel de sílice, 1:6 MeOH / DCM) y dio **66.62** (6,4 mg). MS ESI (neg.) m/e: 533 $(M-H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,57 (m, 1H), 7,43 (m, 1H), 7,08-7,23 (m, 2H), 7,05 (m, 1H), 6,84-6,90 (m, 4H), 6,75 (m, 1H), 5,16 (s, 2H), 4,06-4,29 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,23-3,29 (m, 3H), 2,78-2,80 (m, 2H), 2,37(m, 1H), 1,27 (m, 2H), 1,07 (m, 2H), 1,03 (m, 1H), 0,71 (s, 3H), 0,60 (m, 3H), 0,49 (m, 3H), 0,44 (m, 1H), 0,30 (m, 1H), 0,18 (m, 1H).

[0862] **Ejemplo 66.63**

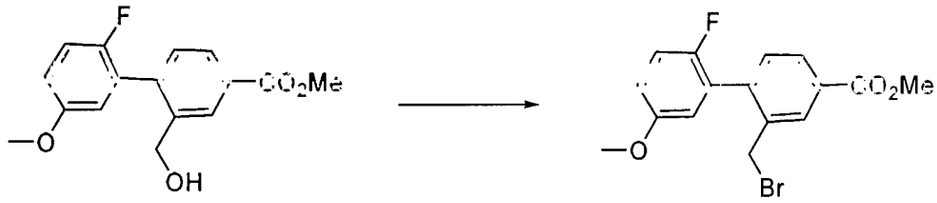


66.60C **66.63A**

[0863] **2'-fluoro-2-(hidroximetil)-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-carboxilato de metilo (66.63A).** Tetrahidroborato de

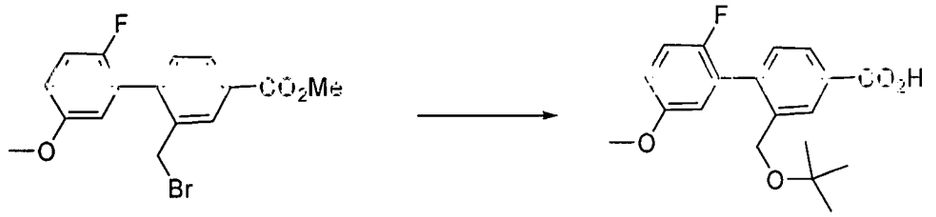
496

sodio (disponible de Aldrich) (0,656 g, 17,3 mmol) se añadió en porciones lentamente a **66.60C** (1,00 g, 3,47 mmol) en MeOH (20 mL). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 25 minutos. Después de eliminar el solvente, el residuo se purificó por flash cromatografía (gel de sílice, 1:2 EtOAc / hexano) y dio **60.63A** (725 mg) en 72% de rendimiento.



66.63A **66.63B**

[0864] 2-(bromometil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-carboxilato de metilo (66.63B). A una solución de **66.63A** (0,725 g, 2,50 mmol) y trifenilfosfina (2,62 g, 9,99 mmol) en THF (20 mL) se añadió en porciones 1-bromopirrolidin-2,5-diona (disponible de Aldrich) (1,78 g, 9,99 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. Después de eliminar el solvente, el residuo se purificó por flash cromatografía (gel de sílice, 1:9 EtOAc / hexano) y dio **60.63B** (882 mg) en 100% de rendimiento.

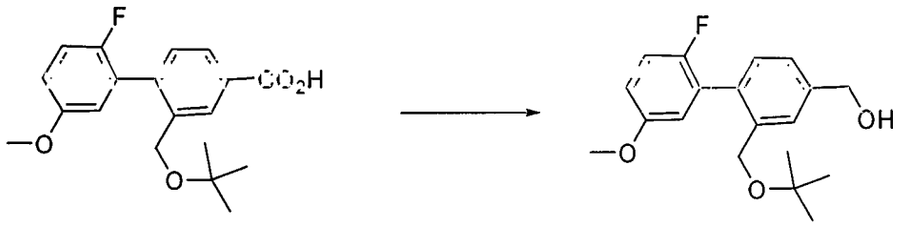


66.63B **66.63C**

[0865] Ácido 2-(((1,1-Dimetiletil)oxi)metil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-carboxílico (66.63C). Una mezcla de **66.63B** (0,245 g, 0,69 mmol) y 2-metilpropan-2-olato de sodio (0,20 g, 2,1 mmol) en DMF (6 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 28 minutos. La mezcla se acidificó con HCl 1 N hasta pH 3-4 y luego se extrajo con EtOAc (100 mL). La fase

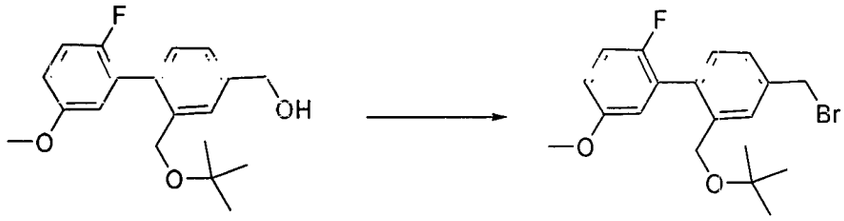
497

orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de eliminar el solvente, el residuo se purificó por flash cromatografía (gel de sílice, 1:4 EtOAc / hexano) y dio **60.63B** (49 mg) en 20% de rendimiento.



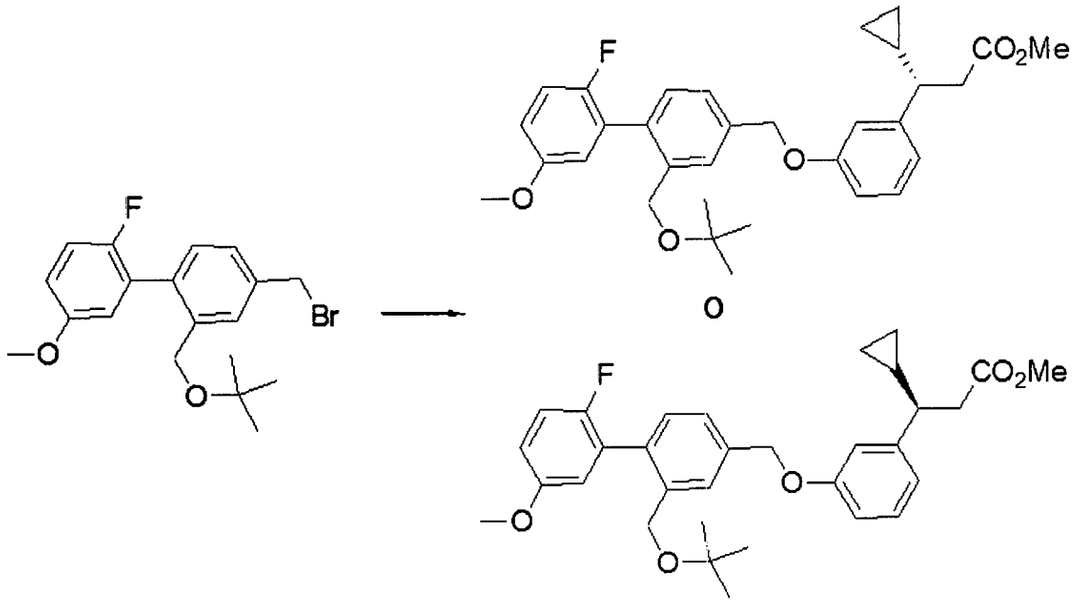
66.63C **66.63D**

[0866] **(2-(((1,1-Dimetiletil)oxi)metil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metanol (66.63D).** LAH (0,15 mL, 0,15 mmol) se añadió a una solución de **66.63C** (0,049 g, 0,15 mmol) en THF (2 mL). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos y luego se vertió lentamente en salmuera (5 mL). La mezcla se extrajo con EtOAc (2 x 50 mL). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de filtrar y eliminar el solvente, el residuo se purificó por flash cromatografía (gel de sílice, 1:2 EtOAc / hexano) y dio **60.63D** (6 mg).



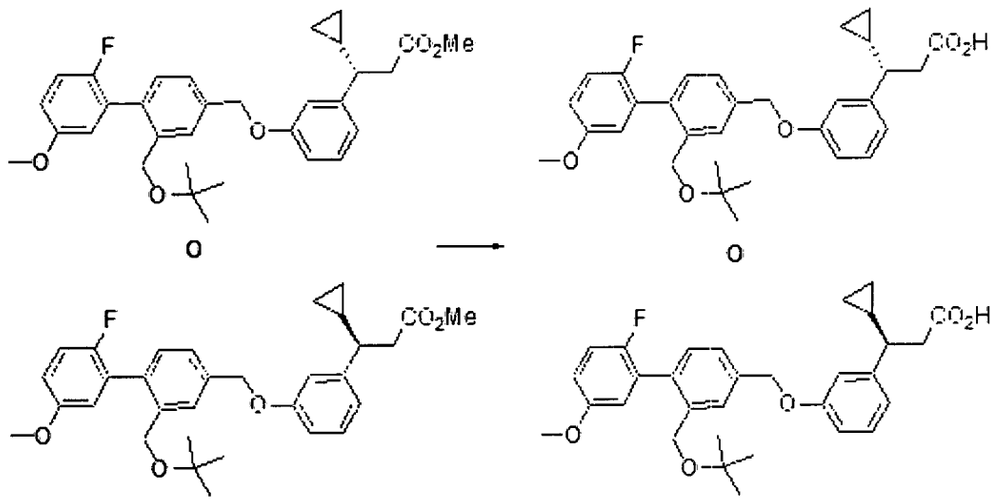
66.63D **66.63E**

[0867] **4-(Bromometil)-2-(((1,1-dimetiletil)oxi)metil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenilo (66.63E).** El compuesto de bromometilo **66.63E** se preparó usando un procedimiento análogo al establecido para la síntesis de **66.63B.**



66.63E **66.63F**

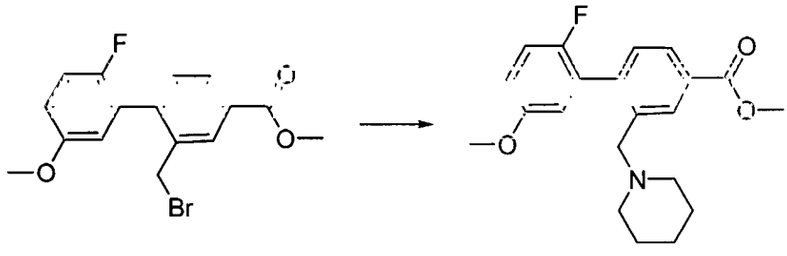
[0868] **(3S)-3-ciclopropil-3-(3-(((2-(((1,1-dimetiletil)oxi)metil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)propanoato de metilo o (3R)-3-ciclopropil-3-(3-(((2-(((1,1-dimetiletil)oxi)metil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)propanoato de metilo (66.63F).** Una mezcla de **8,4** (0,0046 g, 0,021 mmol), **66.63E** (0,0061 g, 0,016 mmol) y Cs_2CO_3 (0,010 g, 0,032 mmol) en DMF (1 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Después de eliminar el solvente, el residuo se purificó por flash cromatografía (gel de sílice, 1:4 EtOAc / hexano) y dio **60.63F** (6 mg).



66.63F **66.63**

[0869] Ácido (3S)-3-Ciclopropil-3-(3-(((2-(((1,1-dimetiletil)oxi)metil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)propanoico o ácido (3R)-3-ciclopropil-3-(3-(((2-(((1,1-dimetiletil)oxi)metil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)propanoico (66.63). **66.63F** se convirtió en **66.63** usando un procedimiento análogo al usado en **66.62.** MS ESI (neg.) m/e: 505 $(M-H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,53 (s, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,23-7,24 (m, 2H), 7,03 (m, 1H), 6,84-6,92 (m, 4H), 6,79 (m, 1H), 5,18 (m, 2H), 4,33 (m, 2H), 3,79 (s, 3H), 2,73 (m, 1H), 2,60 (m, 1H), 2,31(m, 1H), 1,20 (m, 1H), 1,10 (s, 9H), 0,90 (m, 1H), 0,60 (m, 1H), 0,49 (m, 1H), 0,34 (m, 1H), 0,20 (m, 1H).

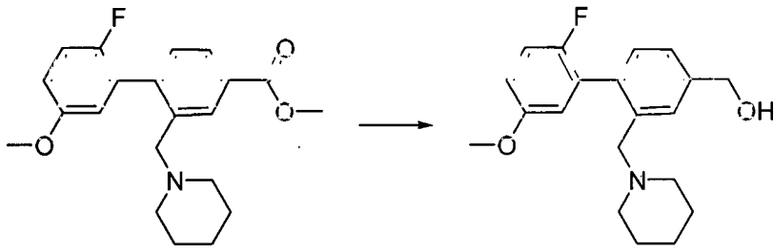
[0870] **Ejemplo 66.64**



66.63B **66.64A**

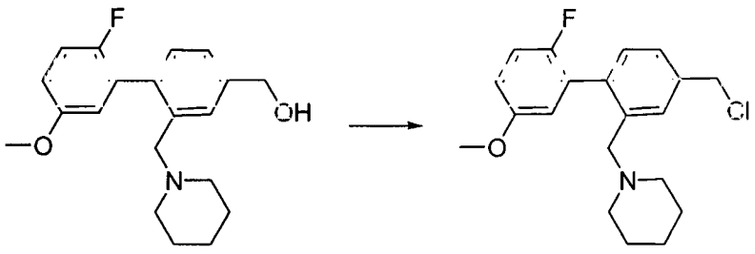
[0871] 2'-fluoro-5'-(metiloxi)-2-(1-piperidinilmetil)-1,1'-bifenil-4-carboxilato de metilo (66.64A). Piperidina (asequible en comercios de Aldrich) (0,038 g, 0,44 mmol) se

añadió a una solución de **66.63B** (0,13 g, 0,37 mmol) en DMSO (3 mL). El Cs_2CO_3 (0,18 g, 0,55 mmol) luego se añadió a la reacción y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. EtOAc (100 mL) se añadió y la fase orgánica se lavó con agua y salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de eliminar el solvente, el residuo se purificó por flash cromatografía (gel de sílice, 1:1 EtOAc/DCM) y dio **66.64A** (100 mg) en 76% de rendimiento. MS ESI (pos.) m/e: 358 $(M+H)^+$.



66.64A **66.64B**

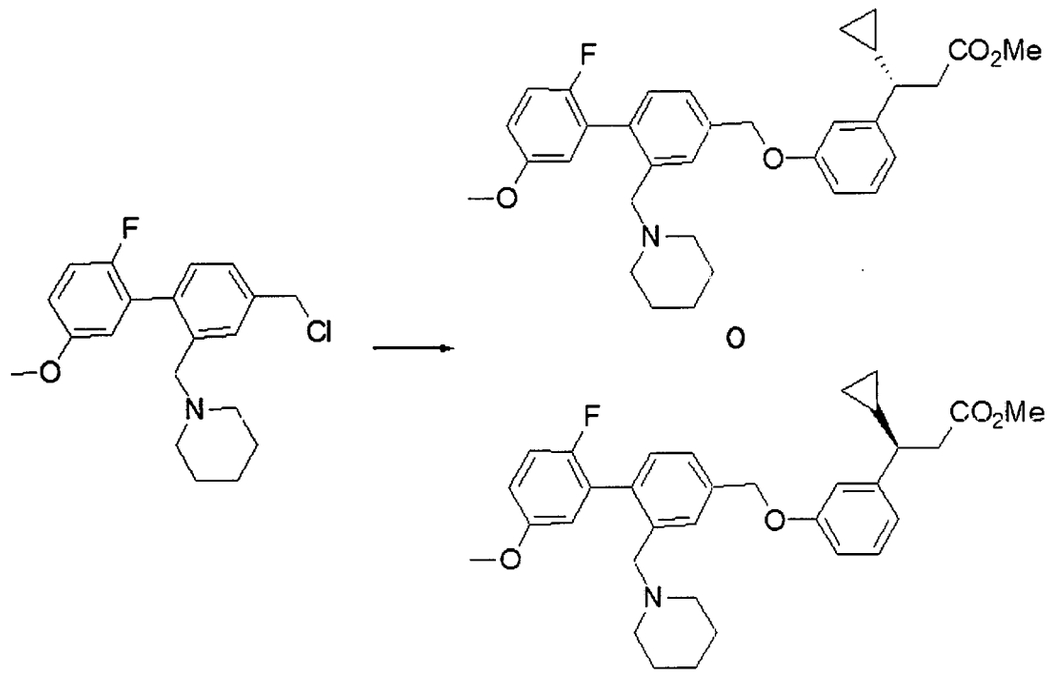
[0872] (2'-Fluoro-5'-(metiloxi)-2-(1-piperidinilmetil)-1,1'-bifenil-4-il)metanol (66.64B). LAH (solución 1,0 M en THF) (0,55 mL, 0,55 mmol) se añadió a una solución de **66.64A** (0,098 g, 0,27 mmol) en THF (5 mL). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y luego se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y salmuera y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de eliminar el solvente, se obtuvo **66.64B** en forma de un aceite incoloro en 100% de rendimiento.



66.64B **66.64C**

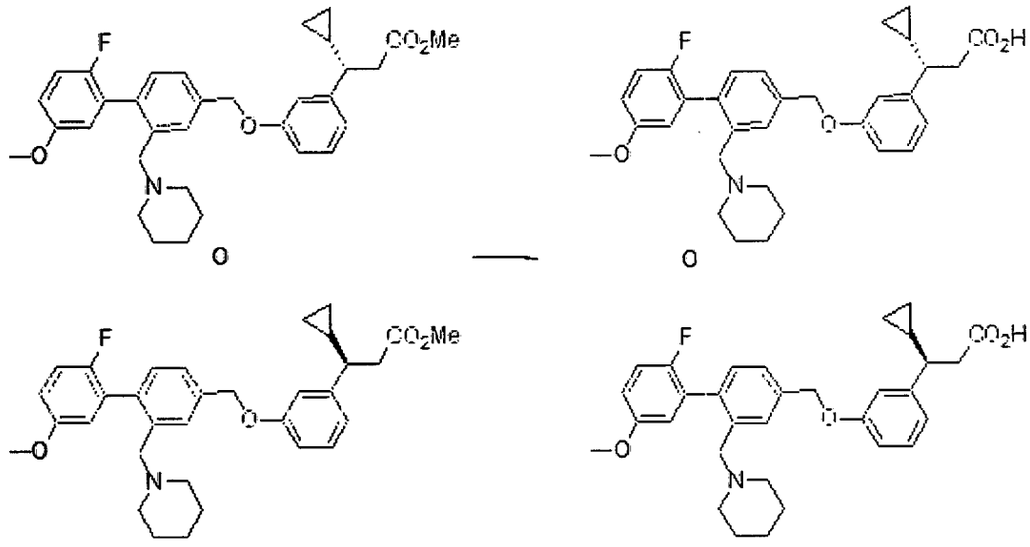
[0873] 1-((4-(Clorometil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperidina (66.64C). Cloruro de tionilo (0,066 g, 0,56 mmol) se añadió a una solución de **66.64B** (0,023 g, 0,070 mmol) en DCM (1 mL). La mezcla resultante se agitó a

temperatura ambiente durante 2 horas. Después de eliminar el solvente, se obtuvo **66.64C** en 100% de rendimiento.



66.64C **66.64D**

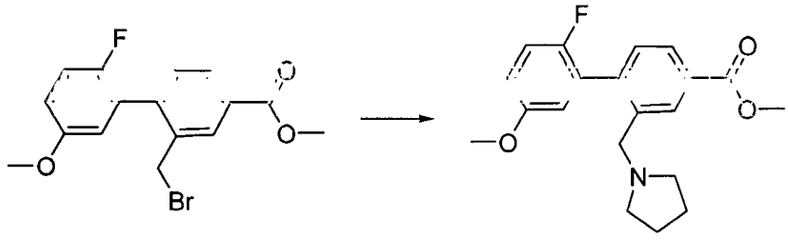
[0874] **(3S)-3-ciclopropil-3-(3-(((2'-fluoro-5'-(metiloxi)-2-(1-piperidinilmetil)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)propanoato de metilo o (3R)-3-ciclopropil-3-(3-(((2'-fluoro-5'-(metiloxi)-2-(1-piperidinilmetil)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)propanoato de metilo (66.64D).** El compuesto **66.64D** se preparó usando un procedimiento similar al usado para preparar **66.63F.**



66.64D **66.64**

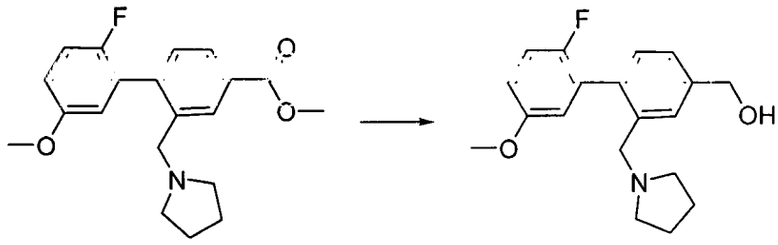
[0875] **Ácido (3S)-3-Ciclopropil-3-(3-(((2'-fluoro-5'-(metiloxi)-2-(1-piperidinilmetil)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)propanoico o ácido (3R)-3-ciclopropil-3-(3-(((2'-fluoro-5'-(metiloxi)-2-(1-piperidinilmetil)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)propanoico (66.64).** Una mezcla de **66.64D** (0,039 g, 0,073 mmol), NaOH (ac, 10%) (0,6 mL) y EtOH (2 mL) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El producto resultante se purificó por HPLC en fase inversa. Después de eliminar el solvente, se obtuvo **66.64** (sal de TFA) (26 mg). MS ESI (neg.) m/e: 516 $(M-H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,20(m, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,21-7,31 (m, 2H), 7,07 (m, 1H), 6,86-6,96 (m, 4H), 5,19 (s, 2H), 4,04-4,40 (m, 2H), 3,10-3,31 (m, 2H), 2,66 (m, 3H), 1,62 (m, 5H), 1,25 (m, 1H), 1,00 (m, 1H), 0,50 (m, 1H), 0,24-0,29 (m, 1H), 0,10 (m, 1H).

[0876] **Ejemplo 66.65**



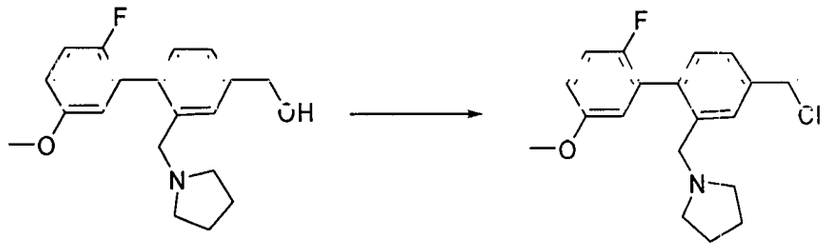
66.63B **66.65A**

[0877] **2'-fluoro-5'-(metiloxi)-2-(1-pirrolidinilmetil)-1,1'-bifenil-4-carboxilato de metilo (66.65A).** El compuesto **66.65A** se sintetizó usando un procedimiento análogo al usado para **66.64A** usando pirrolidina en vez de piperidina. MS ESI (pos.) m/e: 344 $(M+H)^+$.



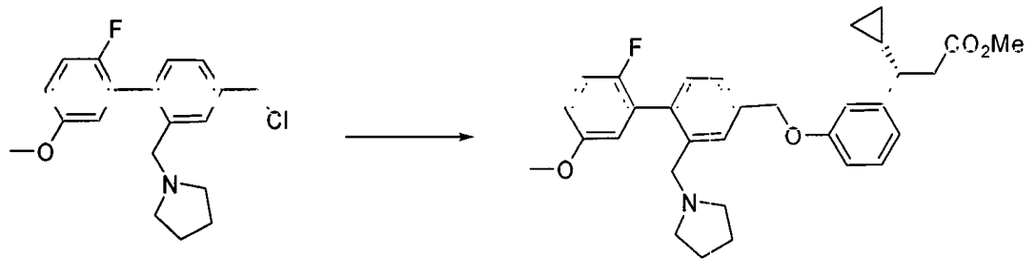
66.65A **66.65B**

[0878] **(2'-Fluoro-5'-(metiloxi)-2-(1-pirrolidinilmetil)-1,1'-bifenil-4-il)metanol (66.65B).** El compuesto **66.65B** se sintetizó usando un procedimiento análogo al usado para **66.64B.**



66.65B **66.65C**

[0879] **1-((4-(Clorometil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-2-il)metil)pirrolidina (66.65C).** El compuesto **66.65C** se sintetizó usando un procedimiento análogo al usado para **66.64C.**



66.65C **66.65D**

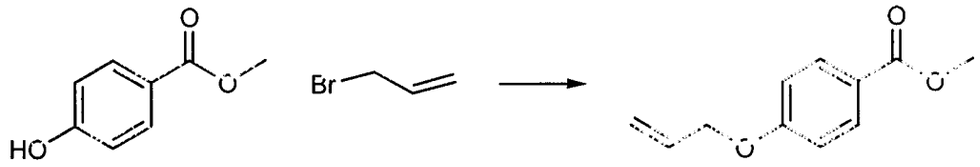
[0880] **(3S)-3-ciclopropil-3-(3-(((2'-fluoro-5'-(metiloxi)-2-(1-pirrolidinilmetil)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)propanoato de metilo o (3R)-3-ciclopropil-3-(3-(((2'-fluoro-5'-(metiloxi)-2-(1-pirrolidinilmetil)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)propanoato de metilo (66.65D).** El compuesto **66.65D** se sintetizó usando un procedimiento análogo al usado para **66.64D.**

[0881] **Ácido (3S)-3-Ciclopropil-3-(3-(((2'-fluoro-5'-(metiloxi)-2-(1-pirrolidinilmetil)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)propanoico o ácido (3R)-3-ciclopropil-3-(3-(((2'-fluoro-5'-(metiloxi)-2-(1-pirrolidinilmetil)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)propanoico (66.65).** El Ejemplo **66.65** se sintetizó usando un procedimiento análogo al usado para **66.64.** Después de eliminar el solvente, se obtuvieron 41 mg de **66.65** (sal de TFA). MS ESI (neg.) m/e: 502 $(M-H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δppm 9,68 (m, H), 7,83 (s, 1H), 7,60 (m, 1H), 7,39 (m, 1H), 7,21-7,30 (m, 2H), 7,07 (m, 1H), 6,86-6,96 (m, 4H), 5,17 (s, 2H), 4,04-4,40 (m, 2H), 3,34 (m, 2H), 2,59-2,70 (m, 4H), 2,27 (m, 1H), 1,79 (m, 4H), 1,00 (m, 1H), 0,50 (m, 1H), 0,24 (m, 2H), 0,10 (m, 1H).

[0882] **Ácido (3S)-3-(3-(3-(5,5-Dimetilciclopent-1-enil)-4-(2-metoxipiridin-4-il)benciloxi)fenil)-3-ciclopropilpropanoico o ácido (3R)-3-(3-(3-(5,5-dimetilciclopent-1-enil)-4-(2-metoxipiridin-4-il)benciloxi)fenil)-3-ciclopropilpropanoico (66.66).** Este compuesto se preparó usando el mismo método descrito para **66.12** usando ácido 2-metoxipiridin-4-ilborónico

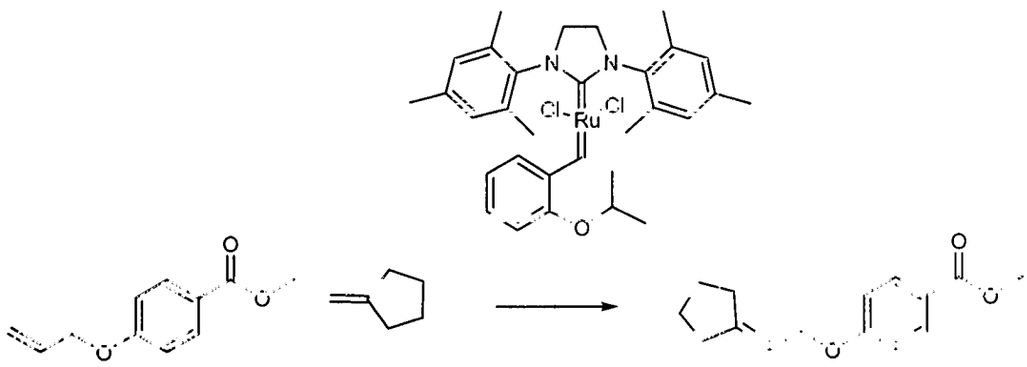
(asequible en comercios de Asymchem) como reactivo de acoplamiento de Suzuki. MS ESI (pos.) m/e: 498.2 $(M+H)^+$.

[0883] **Ejemplo 66.67**



66.67A

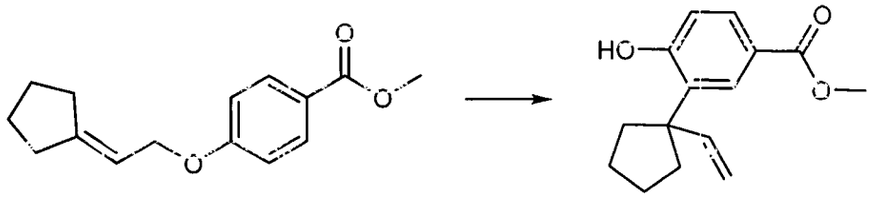
[0884] **4-(aliloxi)benzoato de metilo (66.67A)**. La mezcla de reacción de éster metílico de ácido 4-hidroxibenzoico (20,0 g, 131,0 mmol), bromuro de alilo (17,0 g, 138,0 mmol) y carbonato de potasio (45,0 g, 329,0 mmol) en DMSO (30,0 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 8 horas. El EtOAc (150 mL) se añadió y la fase orgánica se lavó con agua (30 x 3 mL). La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$. El solvente se eliminó. El producto así obtenido era de calidad suficiente como para usar en la siguiente etapa sin ulterior purificación, (25,0 g, rendimiento del 99%). ^1H RMN(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,91 (2 H, m), 6,86 (2 H, m), 5,98 (1 H, dt, J=17,2, 5,3 Hz), 5,35 (1 H, dd, J=17,2, 1,6 Hz), 5,24 (1 H, dd, J=10,6, 1,6 Hz), 4,52 (2 H, d, J=5,5 Hz), 3,81 (3 H, s).



66.67A **66.67B**

[0885] **4-(2-ciclopentilidenetoxi)benzoato de metilo (66.67B)**. A una solución de 4-(aliloxi)benzoato de metilo **66.67A** (3,00 g, 16,0 mmol) y metilenciclopentano (1,9 g, 23,0

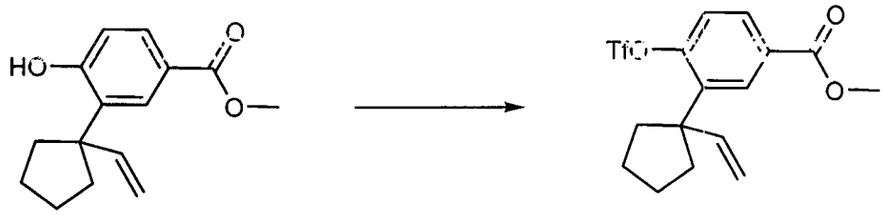
mmol) en DCM (5,0 mL) se añadió reactivo de Hoveida Grubbs (0,39 g, 0,62 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción resultante se desgasificó tres veces y se agitó a 55 °C bajo nitrógeno durante la noche. La mezcla de reacción se purificó por Combi Flash la cromatografía en gel de sílice (hexano/EtOAc 95/5) para dar el compuesto **66.67B**, (2,60 g, rendimiento del 68 %). ^{1}H RMN(500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,82 - 7,93 (2 H, m), 6,80 - 6,88 (2 H, m), 5,44 - 5,56 (1 H, m), 4,47 (2 H, d, J=6,6 Hz), 3,80 (3 H, s), 2,20 - 2,31 (4 H, m), 1,50 - 1,71 (4 H, m).



66.67B **66.67C**

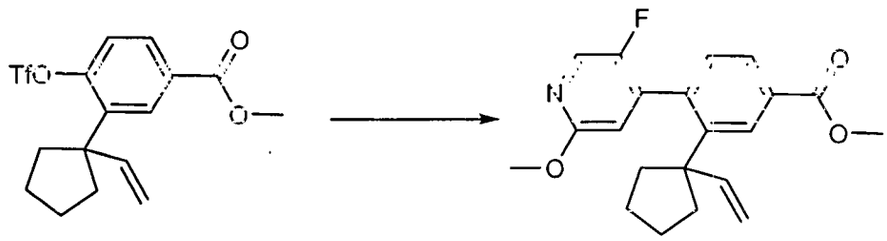
[0886] 4-hidroxi-3-(1-vinilciclopentil)benzoato de metilo (66.67C). Una mezcla de 4-(2-ciclopentilideneetoxi)benzoato de metilo **66.67B** (0,50 g, 2,0 mmol), N,N-dietilanilina (3,2 mL, 20 mmol) y N,O-bis(trimetilsilil)acetamida (2,5 mL, 10 mmol) en un tubo sellado de 20 mL se calentó a 240 °C durante 48 horas. La reacción luego se enfrió hasta temperatura ambiente, se añadió éter (60 mL) y la mezcla se lavó con HCl (3 N, 20 mL). La capa orgánica se separó y el solvente se eliminó. El residuo se disolvió en MeOH (10 mL) y HCl (3 N, 2 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. El éter (80 mL) se añadió y la mezcla se lavó con $NaHCO_3$ (30 mL) y salmuera (15 mL). La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$. Después de filtrar, el solvente se eliminó. El residuo se purificó por Combi Flash columna de gel de sílice, eluyendo con hexano/EtOAc (95/5) para dar el compuesto **66.67C**, (0,15 g, rendimiento del 30 %). ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,90 (1 H, d, J=2,2 Hz), 7,80 (1 H, dd, J=8,3, 2,0 Hz), 6,81 (1 H, d, J=8,3 Hz), 5,99 (1 H, dd, J=17,6, 10,5 Hz), 5,77 (1 H, s),

5,18 (1 H, dd, J=10,5, 1,0 Hz), 5,08 (1 H, d, J=17,6 Hz), 3,82 (3 H, s), 1,89 - 2,03 (4 H, m), 1,56 - 1,78 (4 H, m). MS ESI (neg.) m/e: 245,1 $(M-H)^+$.



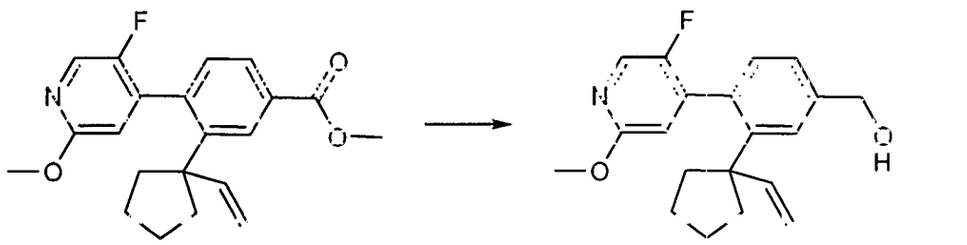
66.67C **66.67D**

[0887] 4-(trifluorometilsulfoniloxi)-3-(1-vinilciclopentil)benzoato de metilo (66.67D). A una solución de 4-hidroxi-3-(1-vinilciclopentil)benzoato de metilo **66.67C** (0,19 g, 0,77 mmol) y una cantidad catalítica de DMAP en piridina (1,5 mL) se añadió lentamente anhídrido trifluorometansulfónico (0,17 mL, 1,0 mmol) a 0 °C. Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. El EtOAc (70 mL) se añadió y la mezcla se lavó con ácido cítrico (15,0 mL, 1 M en agua) y salmuera (20,0 mL) y luego se secó con sulfato de magnesio. Después de filtrar, el solvente se eliminó. El producto deseado **66.67 D** fue suficiente para usar en la siguiente etapa. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8,06 (1 H, d, J=2,3 Hz), 7,87 (1 H, dd, J=8,6, 2,0 Hz), 7,16 (1 H, s), 5,85 (1 H, dd, J=17,2, 10,6 Hz), 4,95 (1 H, d, J=10,6 Hz), 4,72 (1 H, d, J=17,2 Hz), 3,83 (3 H, s), 2,12 - 2,28 (2 H, m), 1,74 - 1,94 (2 H, m), 1,66 (4 H, m).



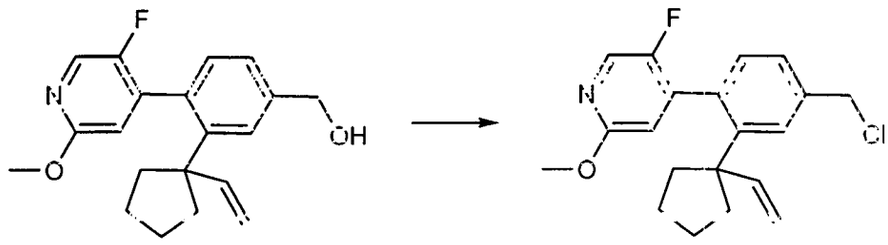
66.67D **66.67E**

[0888] **4-(5-fluoro-2-metoxipiridin-4-il)-3-(1-vinilciclopentil)benzoato de metilo (66.67E)**. Una mezcla de 4-(trifluorometilsulfoniloxi)-3-(1-vinilciclopentil)benzoato de metilo **66.67 D** (0,29 g, 0,8 mmol), ácido 5-fluoro-2-metoxipiridin-4-ilborónico (0,2 g, 1,0 mmol) (asequible en comercios de Asymchem), fosfato de potasio (0,5 g, 2,0 mmol), S-fos (0,06 g, 0,2 mmol) y acetato de paladio (0,02 g, 0,08 mmol) en DMF (1,5 mL) se purgó con nitrógeno tres veces. La mezcla resultante se calentó a 90 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se purificó por Combi Flash gel de sílice, eluyendo con hexano/EtOAc (9/1) para dar **66.67 E**. ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8,20 (1 H, d, J=1,7 Hz), 8,00 (1 H, s), 7,91 (1 H, dd, J=7,8, 1,7 Hz), 7,10 (1 H, d, J=8,1 Hz), 6,63 (1 H, d, J=4,9 Hz), 5,87 (1 H, dd, J=17,4, 10,5 Hz), 4,97 (1 H, d, J=10,5 Hz), 4,69 (1 H, d, J=17,4 Hz), 3,98 (3 H, s), 3,85 (3 H, s), 2,00 - 2,20 (1 H, m), 1,80 - 1,96 (1 H, m), 1,51 - 1,75 (6 H, m). MS ESI (pos.) m/e: 355,9 $(M+H)^+$.



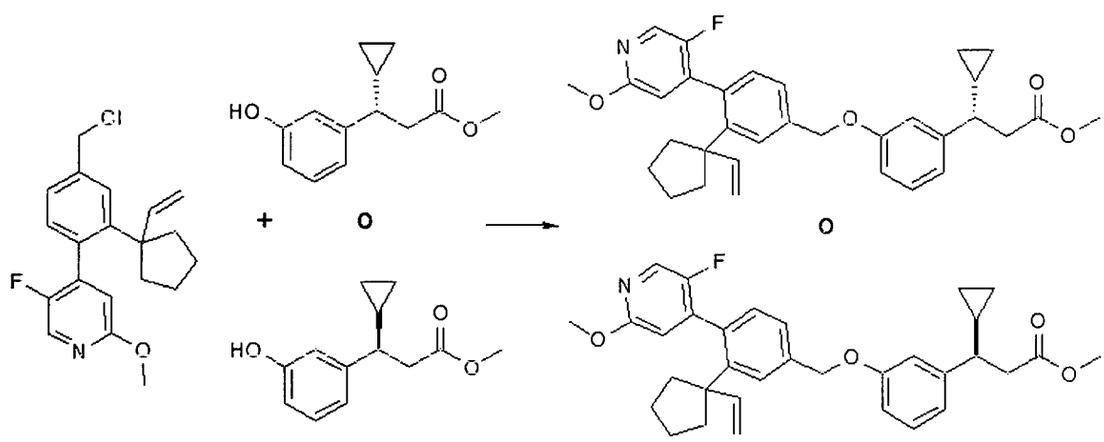
66.67E **66.67F**

[0889] **(4-(5-Fluoro-2-metoxipiridin-4-il)-3-(1-vinilciclopentil)fenil)metanol (66.67F)**. A una solución de 4-(5-fluoro-2-metoxipiridin-4-il)-3-(1-vinilciclopentil)benzoato de metilo **66.67E** (51,0 mg, 143 µmol) en THF (2,0 mL) se añadió lentamente LAH, (solución 1,0 M en éter dietílico)(0,30 mL, 287 µmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a 50 °C durante 1 hora. Se emplearon condiciones de elaboración estándar y el solvente se eliminó. El producto deseado se usó en la siguiente etapa sin ulterior purificación. MS ESI (pos.) m/e: 328,2 $(M+H)^+$.



66.67F **66.67G**

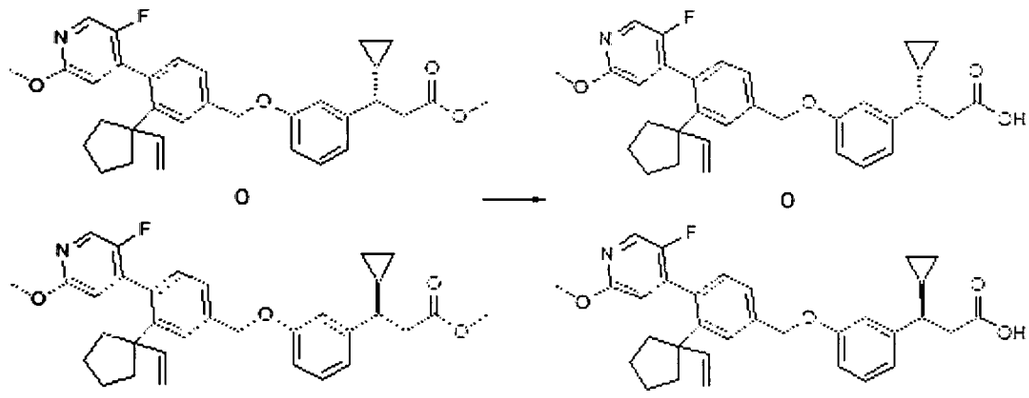
[0890] **4-(4-(Clorometil)-2-(1-vinilciclopentil)fenil)-5-fluoro-2-metoxipiridina (66.67G).** A una solución de (4-(5-fluoro-2-metoxipiridin-4-il)-3-(1-vinilciclopentil)fenil)metanol **66.67F** (47,0 mg, 144 µmol) en DMF (0,01 mL) y DCM (4,0 mL) se añadió lentamente cloruro de tionilo (14,7 µL, 201 µmol) a 0 °C. Después de la adición, la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El solvente se eliminó y el producto deseado se usó directamente en la siguiente etapa. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8,01 - 8,11 (1 H, m), 7,98 (1 H, m), 7,47 (1 H, s), 6,94 (1 H, d, J=7,8 Hz), 6,69 - 6,82 (1 H, m), 5,80 (1 H, dd, J=17,2, 10,6 Hz), 4,89 (1 H, d, J=10,2 Hz), 4,52 - 4,69 (3 H, m), 3,89 (3 H, s), 1,68 - 1,84 (4 H, m), 1,49 - 1,67 (4 H, m).



66.67G **66.6X** **66.67H**

[0891] **3-(3-(4-(5-fluoro-2-metoxipiridin-4-il)-3-(1-vinilciclopentil)benciloxi)fenil)-3-ciclopropilpropanoato de (3S)-metilo o 3-(3-(4-(5-fluoro-2-metoxipiridin-4-il)-3-(1-vinilciclopentil)benciloxi)fenil)-3-ciclopropilpropanoato de**

(3R)-metilo (66.67H). La mezcla de reacción de **66.67G** (24,0 mg, 69.4 µmol), **66.6X** (15,3 mg, 69.4 µmol) y carbonato de cesio (de alto grado de pureza Cabot) (33,9 mg, 104 µmol) en DMSO (1,5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La LCMS indicó que la reacción estaba completa. EtOAc (50 mL) se añadió y la mezcla se lavó con salmuera (15 x 2 mL) y luego se secó sobre $MgSO_4$. Después de filtrar, el solvente se eliminó. El producto así obtenido se usó en la siguiente etapa sin ulterior purificación. MS ESI (pos.) m/e: 530,2 $(M+H)^+$.

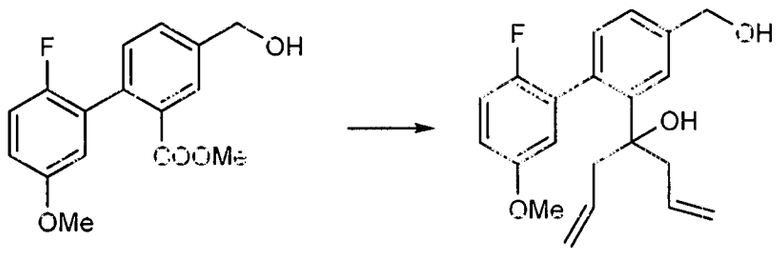


66.67H **66.67**

[0892] Ácido (3S)-3-(3-(4-(5-Fluoro-2-metoxipiridin-4-il)-3-(1-vinilciclopentil)benciloxi)fenil)-3-ciclopropilpropanoico o ácido (3R)-3-(3-(4-(5-fluoro-2-metoxipiridin-4-il)-3-(1-vinilciclopentil)benciloxi)fenil)-3-ciclopropilpropanoico (66.67). Una mezcla de reacción de **66.67H** (36,8 mg, 69 µmol) y LiOH (3,33 mmol en agua, 0,2 mL, 695 µmol) en MeOH (1,0 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La LCMS indicó que la reacción estaba completa. La mezcla de reacción se llevó a un pH de 6 con HCl (3,0 N en agua) y se purificó por HPLC preparativa (fase inversa) para dar el producto **66.67**. ^1H RMN (400 MHz, CD_3CN) δ ppm 7,87 (1 H, s), 7,50 (1 H, d, J=1,6 Hz), 7,23 (1 H, dd, J=7,8, 1,6 Hz), 7,04 - 7,17 (1 H, m), 6,88 - 6,96 (1 H, m), 6,68 - 6,83 (3 H, m), 6,46 - 6,60 (1 H, m), 5,74 (1 H, dd, J=17,2, 10,6 Hz), 5,01 (2 H, s), 4,79 (1 H, d,

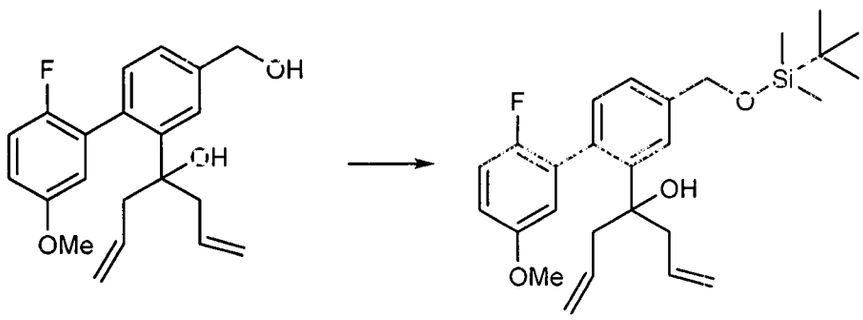
J=10,6 Hz), 4,57 (1 H, d, J=17,2 Hz), 3,75 (3 H, s), 2,51 - 2,70 (2 H, m), 2,14 (1 H, td, J=9,2, 6,3 Hz), 1,85 - 2,01 (1 H, m), 1,59 - 1,74 (1 H, m), 1,33 - 1,59 (6 H, m), 0,81 - 0,96 (1 H, m), 0,35 - 0,49 (1 H, m), 0,08 - 0,27 (2 H, m, J=12,2, 12,2, 8,5, 3,9 Hz), 0,00 (1 H, ddd, J=9,5, 4,6, 4,3 Hz). MS ESI (neg.) m/e: 514,3 $(M-H)^+$.

[0893] **Ejemplo 66.68**



66.13E **66.68A**

[0894] **4-(2'-Fluoro-4-hidroximetil-5'-metoxi-bifenil-2-il)-hepta-1,6-dien-4-ol (66.68A)** A una solución de **66.13E** (712 mg, 2453 µmol) en benceno, se añadió bromuro de alilmagnesio (24528 µL, 24528 µmol) en éter. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y luego se neutralizó con NH_4Cl saturado. EtOAc se añadió y la capa orgánica se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica luego se secó y se concentró para dar un residuo que se purificó por columna flash para dar el producto en forma de un aceite (670 mg, 80%).

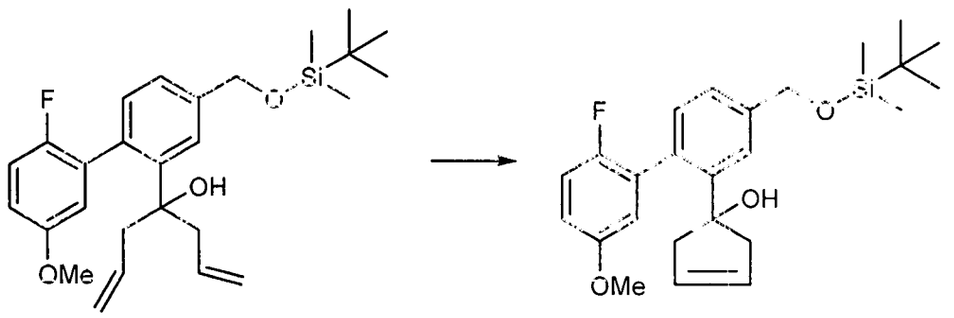


66.68A **66.68B**

[0895] **4-[4-(ter-Butil-dimetil-silaniloximetil)-2'-fluoro-5'-metoxi-bifenil-2-il]-hepta-1,6-dien-4-ol (66.68B)** El

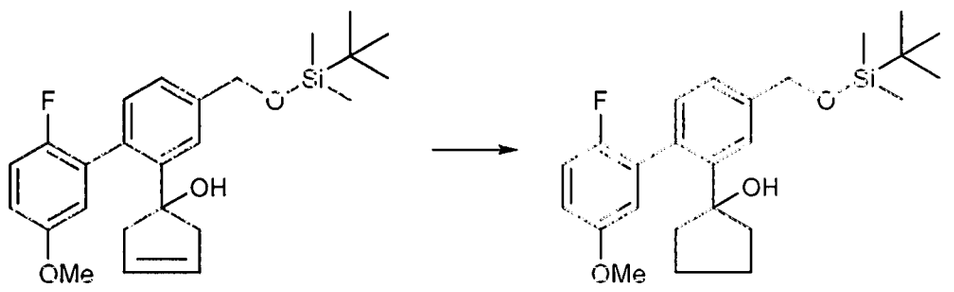
512

compuesto **66.68B** se sintetizó a partir de **66.68A** usando un método análogo al método usado para preparar el compuesto **66.13J** a partir de **66.13H**. MS ESI m/e: 457,3 $(M+1)^+$.



66.68B **66.68C**

[0896] 1-[4-(ter-Butil-dimetil-silaniloximetil)-2'-fluoro-5'-metoxi-bifenil-2-il]-ciclopent-3-enol (66.68C). A una solución de **66.68B** (259 mg, 567 µmol) en 20 mL de DCM, se añadió (bajo una atmósfera de nitrógeno) reactivo de Grubbs en 20 mL de DCM por medio de una jeringa. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El solvente luego se eliminó al vacío para dar un residuo que se purificó por cromatografía Combiflash para dar el producto en forma de un aceite (110 mg, 45%). MS ESI m/e: 429,3 $(M+H)^+$.

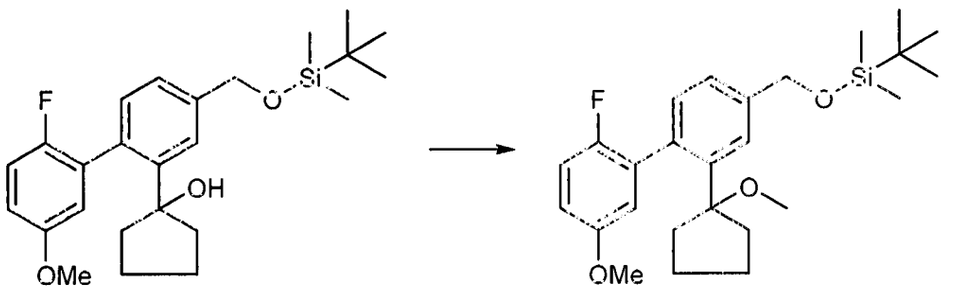


66.68C **66.68D**

[0897] 1-[4-(ter-Butil-dimetil-silaniloximetil)-2'-fluoro-5'-metoxi-bifenil-2-il]-ciclopentanol (66.68D) A una solución de **66.68C** (100 mg, 212 µmol) en EtOAc, se añadió 10% PtO_2/C (50 mg). La mezcla luego se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno durante 0,5 horas, el sólido se filtró y el filtrado se

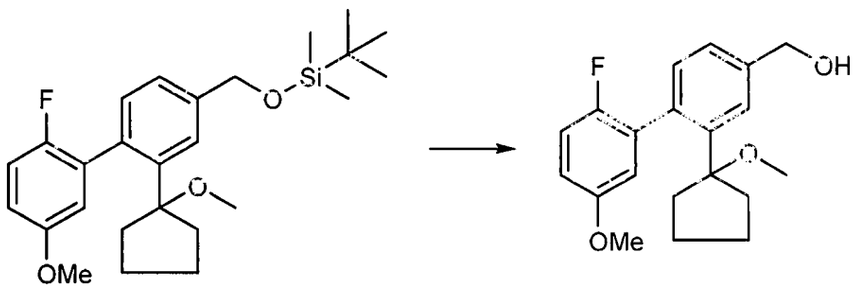
513

concentró para dar el producto en forma de un aceite que se usó en la siguiente etapa.



66.68D **66.68E**

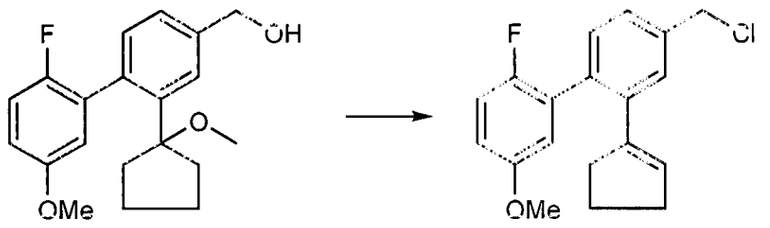
[0898] ter-Butil-[2'-fluoro-5'-metoxi-2-(1-metoxi-ciclopentil)-bifenil-4-ilmetoxi]-dimetil-silano (66.68E) El compuesto **66.68E** se sintetizó a partir de **66.68D** usando un método análogo al método usado para preparar el compuesto **66.41E** a partir de **66.41D**. MS ESI m/e: 445,3 $(M+H)^+$.



66.68E **66.68F**

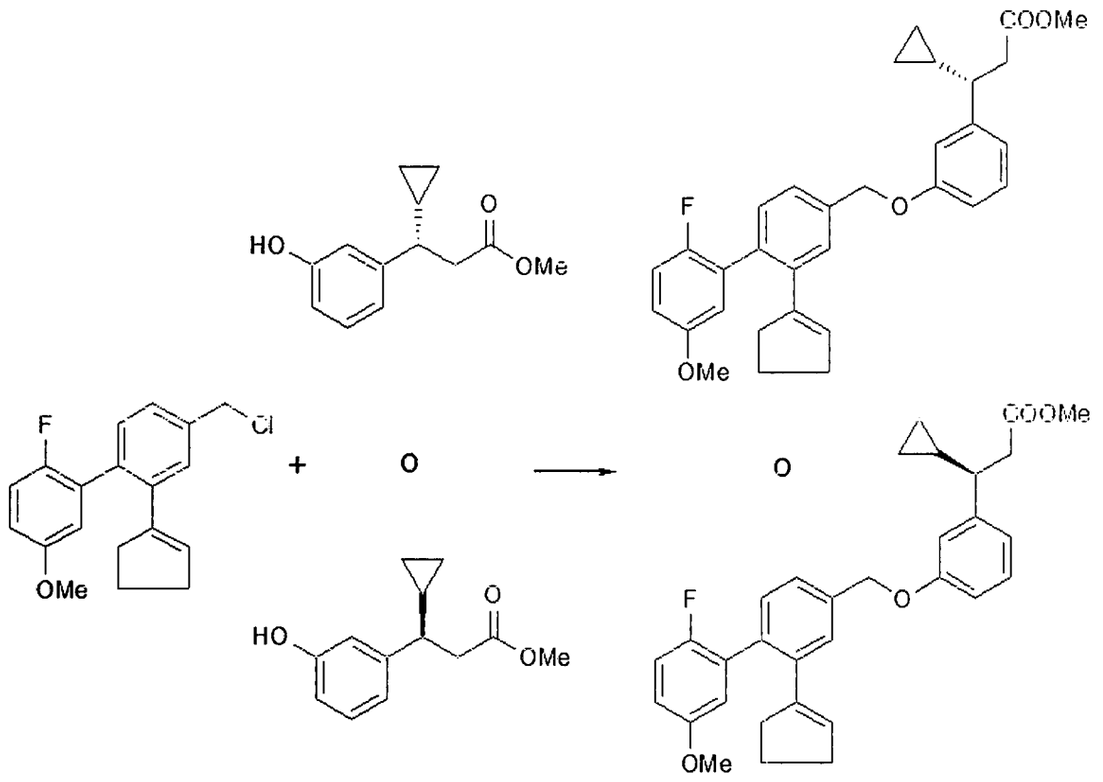
[0899] [2'-Fluoro-5'-metoxi-2-(1-metoxi-ciclopentil)-bifenil-4-il]-metanol (66.68F). A una solución de **66.68E** (66 mg, 168 µmol) en MeOH, se añadió PPTS (11 mg, 45 µmol) y la mezcla se agitó durante 16 horas. El solvente luego se eliminó al vacío para dar un residuo que se purificó por cromatografía Combiflash para dar el producto en forma de un aceite (30 mg, 61%). MS ESI m/e: 331,2 $(M+H)^+$.

514



66.68F **66.68G**

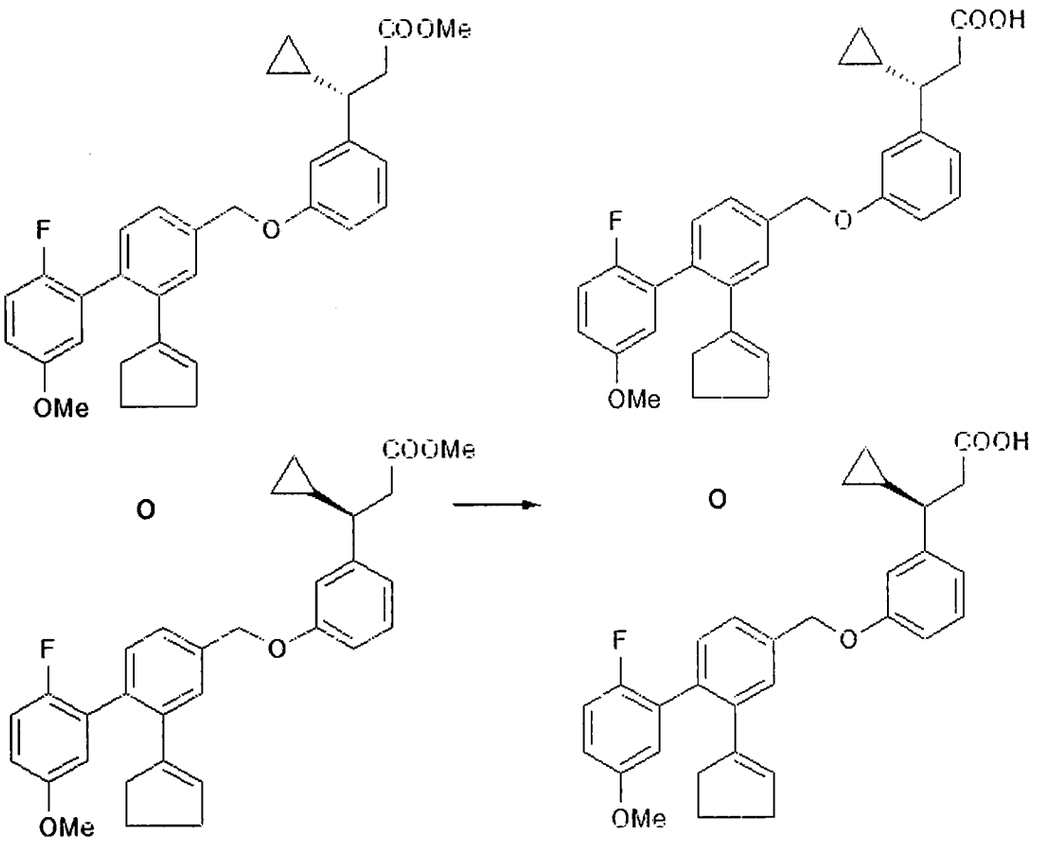
[0900] 4-Clorometil-2-ciclopent-1-enil-2'-fluoro-5'-metoxi-bifenilo (66.68G). El compuesto **66.68G** se sintetizó a partir de **66.68F** usando un método análogo al método usado para preparar el compuesto **66.12D** a partir de **66.12C.** MS ESI m/e: 317,1 $(M+1)^+$.



66.68G **66.6X** **66.68H**

[0901] Éster metílico del ácido (S)-3-[3-(2-Ciclopent-1-enil-2'-fluoro-5'-metoxi-bifenil-4-ilmetoxi)-fenil]-3-ciclopropil-propiónico o éster metílico del ácido (R)-3-[3-(2-ciclopent-1-enil-2'-fluoro-5'-metoxi-bifenil-4-ilmetoxi)-fenil]-3-ciclopropil-propiónico (66.68H). El compuesto **66.68H** se sintetizó a partir de **66.68G** y **66.6X** usando un método

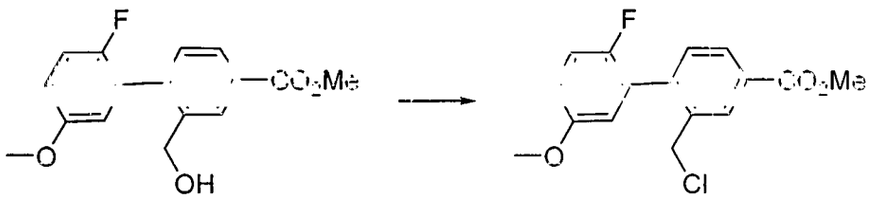
análogo al método usado para preparar el compuesto **66.13P**. MS ESI m/e: 501,3 $(M+H)^+$.



66.68H **66.68**

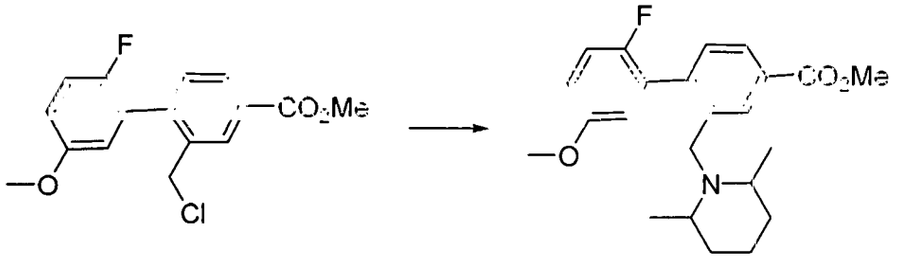
[0902] Ácido (S)-3-[3-(2-Ciclopent-1-enil-2'-fluoro-5'-metoxi-bifenil-4-ilmetoxi)-fenil]-3-ciclopropil-propiónico o ácido (R)-3-[3-(2-ciclopent-1-enil-2'-fluoro-5'-metoxi-bifenil-4-ilmetoxi)-fenil]-3-ciclopropil-propiónico (66.68). El compuesto **66.68** se sintetizó a partir de **66.68H** por medio de un método análogo al usado para preparar el compuesto **66.13** a partir de **66.13P**. MS ESI m/e: 487.2 $(M+1)^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,44 (m, 1H,), 7,37 (m, 1H), 7,29 (m, 1H), 7,24 (m, 1H), 6,99 (m, 1H,), 6,79-6,89 (m, 5H), 5,52 (m, 1H), 5,07 (s, 2H), 3,78 (s, 3H), 2,78 (m, 2H), 2,36 (m, 4H), 1,85 (m, 2H), 1,27 (m, 1H), 1,03 (m, 1H), 0,58 (m, 1H), 0,43 (m, 1H), 0,28 (m, 1H), 0,17 (m, 1H).

[0903] **Ejemplo 66.69**



66.63A **66.69A**

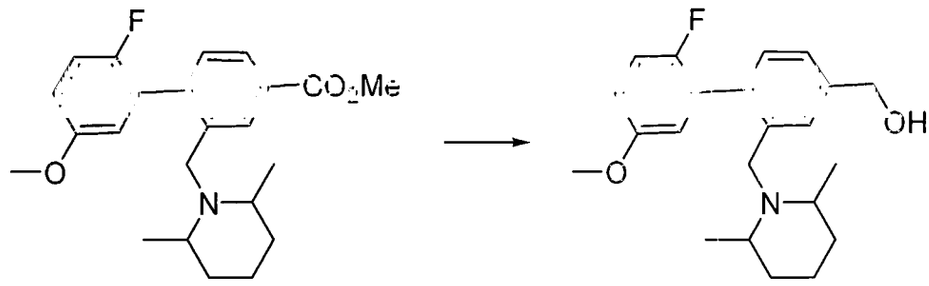
[0904] **2-(clorometil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-carboxilato de metilo (66.69A).** Cloruro de tionilo (disponible de Aldrich) (4,46 g, 37,5 mmol) se añadió a una solución o **66.63A** en DCM (6 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y luego a 50 °C durante 3 horas. Después de eliminar el solvente, el residuo se purificó por flash cromatografía (gel de sílice, 1:9 EtOAc / hexano) y dio **66.69A** (386 mg) en forma de un aceite incoloro.



66.69A **66.69B**

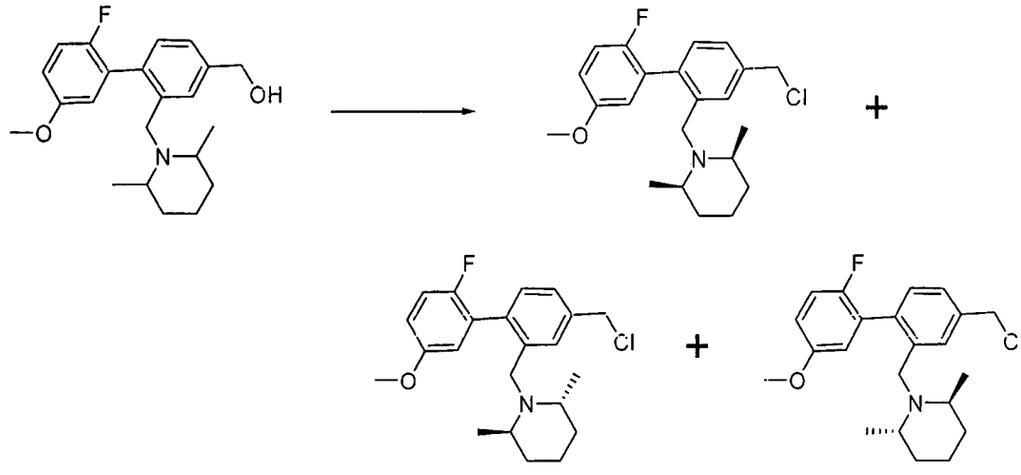
[0905] **2-((2,6-dimetil-1-piperidinil)metil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-carboxilato de metilo (66.69B).** Una mezcla de **66.69A** (0,094 g, 0,30 mmol), 2,6-dimetilpiperidina (0,069 g, 0,61 mmol) (asequible en comercios de Aldrich) y carbonato de cesio (0,20 g, 0,61 mmol) en DMSO (4 mL) se agitó a 70 °C durante 24 horas. El producto se purificó por HPLC en fase inversa para dar **66.69B** en 30% de rendimiento.

517



66.69B **66.69C**

[0906] **(2-((2,6-Dimetil-1-piperidinil)metil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metanol (66.69C).** LAH (solución 1,0 M en THF) (0,088 mL, 0,088 mmol) se añadió lentamente a una solución de **66.69B** (0,034 g, 0,088 mmol) en THF (1 mL). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 25 minutos y luego se vertió en salmuera (2 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. Después de eliminar el solvente, el residuo se purificó por flash cromatografía (gel de sílice, 1:1 EtOAc / hexano) y dio **66.69C** (22 mg) en forma de un aceite incoloro.

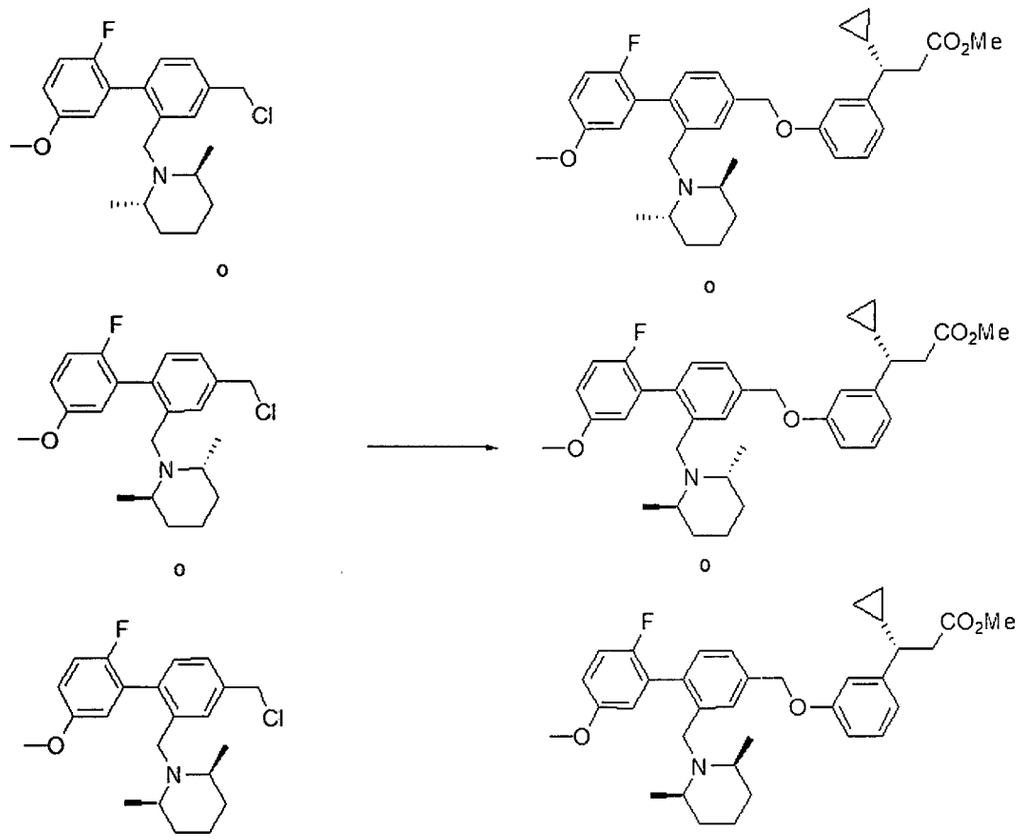


66.69C **66.69D y 66.69E**

[0907] **(2R.6S)-1-((4-(Clorometil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-2-il)metil)-2,6-dimetilpiperidina y (2S.6S)-1-((4-(clorometil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-2-il)metil)-2,6-dimetilpiperidina y (2R.6R)-1-((4-(clorometil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-2-il)metil)-2,6-**

518

dimetilpiperidina (66.69D). Cloruro de tionilo (disponible de Aldrich) (0,11 mL, 1,5 mmol) se añadió a una solución de **66.69C** (0,022 g, 0,062 mmol) en DCM (0,2 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. El producto se purificó por HPLC en fase inversa para dar **66.69D** (6 mg) y **66.69E** (8 mg). Uno de estos incluía la mezcla racémica de los compuestos trans R,R y S,S y el otro era el compuesto R,S cis. La configuración de cis- y trans-2,6-dimetilpiperidina no se confirmó.



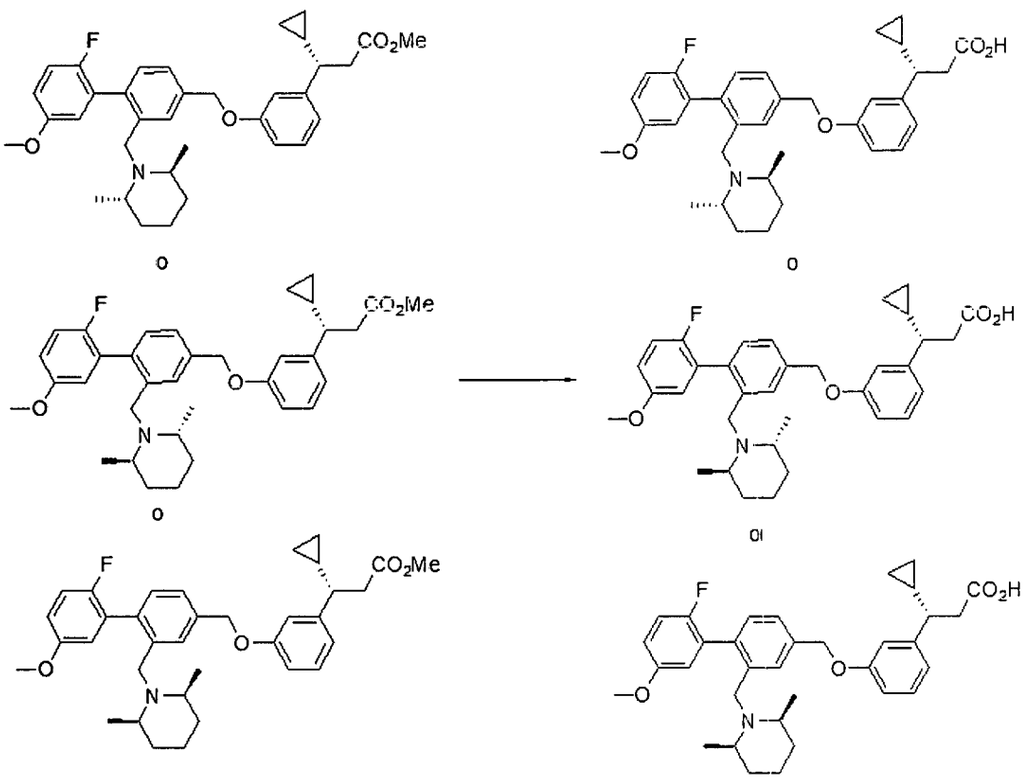
o los compuestos del compuesto de R ciclopropilo

66.69D **66.69F**

[0908] (3S)-3-ciclopropil-3-(3-(((2-(((2R.6S)-2,6-dimetil-1-piperidinil)metil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)propanoato de metilo o (3S)-3-ciclopropil-3-(3-(((2-(((2R.6R)-2,6-dimetil-1-piperidinil)metil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)propanoato de metilo y (3S)-3-ciclopropil-

519

3-(3-(((2-(((2S.6S)-2,6-dimetil-1-piperidinil)metil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)propanoato de metilo; o (3R)-3-ciclopropil-3-(3-(((2-(((2R.6S)-2,6-dimetil-1-piperidinil)metil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)propanoato de metilo o (3R)-3-ciclopropil-3-(3-(((2-(((2R.6R)-2,6-dimetil-1-piperidinil)metil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)propanoato de metilo y (3R)-3-ciclopropil-3-(3-(((2-(((2S.6S)-2,6-dimetil-1-piperidinil)metil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)propanoato de metilo (66.69F). El compuesto éster del título se sintetizó a partir de **66.69D** usando el mismo procedimiento empleado para preparar **66.62F.**



o los compuestos con la cabeza de R ciclopropilo

66.69F

o los compuestos con la cabeza de R ciclopropilo

66.69

[0909] **Ácido (3S)-3-Ciclopropil-3-(3-(((2-(((2R.6S)-2,6-dimetil-1-piperidinil)metil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)propanoico o ácido (3S)-3-ciclopropil-3-(3-(((2-(((2R.6R)-2,6-dimetil-1-piperidinil)metil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)propanoico y ácido (3S)-3-ciclopropil-3-(3-(((2-(((2S.6S)-2,6-dimetil-1-piperidinil) metil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil) propanoico; o (3R)-3-ciclopropil-3-(3-(((2-(((2R.6S)-2,6-dimetil-1-piperidinil)metil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)propanoico o ácido (3R)-3-ciclopropil-3-(3-(((2-(((2R.6R)-2,6-dimetil-1-piperidinil)metil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)propanoico y ácido (3R)-3-ciclopropil-3-(3-(((2-(((2S.6S)-2,6-dimetil-1-piperidinil)metil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)propanoico (66.69).** El Ejemplo **66.69** se preparó a partir de **66.69F** usando un procedimiento similar al usado para preparar **66.65**. Después de eliminar el solvente, se obtuvieron 4 mg de **66.69** (sal de TFA). MS ESI (neg.) m/e: 544 $(M-H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9,54(m, 1H), 7,73-7,77 (m, 1H), 7,57-7,59 (m, 1H), 7,34-7,39 (m, 1H), 7,10-7,24 (m, 2H), 6,88-6,90 (m, 3H), 6,78-6,80 (m, 2H), 5,22 (s, 2H), 4,30-4,60 (m, 1H), 4,11-4,16 (m, 1H), 3,97 (m, 1H), 3,66 (m, 1H), 2,66-2,83 (m, 3H), 2,33 (m, 1H), 1,69 (m, 2H), 1,55 (m, 2H), 1,25-1,34 (m, 6H), 1,01-1,13 (m, 2H), 0,77-0,86 (m, 1H), 0,60 (m, 1H), 0,45 (m, 1H), 0,29 (m, 1H), 0,18 (m, 1H).

[0910] **(3S)-3-ciclopropil-3-(3-(((2-(((2R.6S)-2,6-dimetil-1-piperidinil)metil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)propanoato de metilo o (3S)-3-ciclopropil-3-(3-(((2-(((2R.6R)-2,6-dimetil-1-piperidinil)metil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)propanoato de metilo y (3S)-3-ciclopropil-3-(3-(((2-(((2S.6S)-2,6-dimetil-1-piperidinil)metil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-**

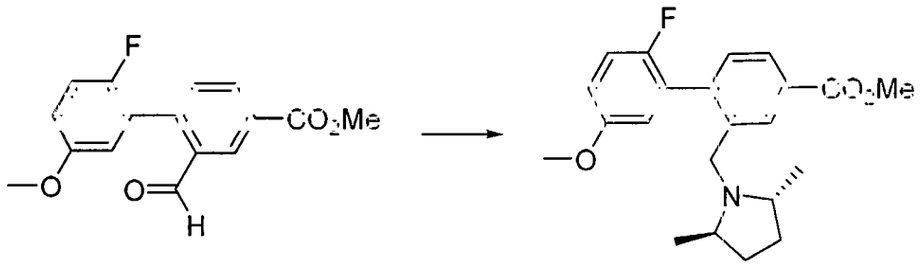
521

il)metil)oxi)fenil)propanoato de metilo; o (3R)-3-ciclopropil-3-(3-(((2-(((2R.6S)-2,6-dimetil-1-piperidinil)metil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)propanoato de metilo o (3R)-3-ciclopropil-3-(3-(((2-(((2R.6R)-2,6-dimetil-1-piperidinil)metil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)propanoato de metilo y (3R)-3-ciclopropil-3-(3-(((2-(((2S.6S)-2,6-dimetil-1-piperidinil)metil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)propanoato de metilo (66.70A). El éster metílico **66.70A** se obtuvo a partir de **66.69E** usando el mismo procedimiento descrito con anterioridad con respecto a **66.69**.

[0911] Ácido (3S)-3-Ciclopropil-3-(3-(((2-(((2R.6S)-2,6-dimetil-1-piperidinil)metil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)propanoico o ácido (3S)-3-ciclopropil-3-(3-(((2-(((2R.6R)-2,6-dimetil-1-piperidinil)metil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)propanoico y ácido (3S)-3-ciclopropil-3-(3-(((2-(((2S.6S)-2,6-dimetil-1-piperidinil)metil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil) propanoico; o ácido (3R)-3-ciclopropil-3-(3-(((2-(((2R.6S)-2,6-dimetil-1-piperidinil)metil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)propanoico o ácido (3R)-3-ciclopropil-3-(3-(((2-(((2R.6R)-2,6-dimetil-1-piperidinil)metil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)propanoico y ácido (3R)-3-ciclopropil-3-(3-(((2-(((2S.6S)-2,6-dimetil-1-piperidinil)metil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)propanoico (66.70). El Ejemplo 66.70 se preparó a partir de **66.70A** usando un procedimiento similar al usado para preparar **66.65**. Después de eliminar el solvente, se obtuvieron 3,6 mg de **66.70** (sal de TFA). MS ESI (neg.) m/e: 544 $(M-H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9,50 (m, 1H), 7,73-7,77 (m, 1H), 7,57-7,59 (m, 1H), 7,36-7,39 (m, 1H), 7,13-7,24 (m, 2H), 6,88-6,90 (m, 3H), 6,78-6,88 (m, 2H), 5,22 (s, 2H),

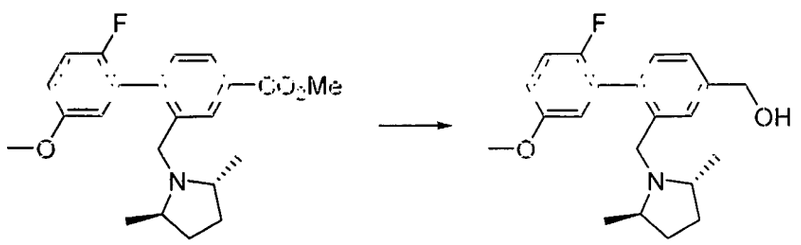
4,30-4,60 (m, 1H), 4,13-4,14 (m, 1H), 3,97 (m, 1H), 3,67 (m, 1H), 2,66-2,85 (m, 3H), 2,33 (m, 1H), 1,72 (m, 2H), 1,55 (m, 2H), 1,25-1,33 (m, 6H), 1,01-1,13 (m, 2H), 0,77-0,86 (m, 1H), 0,60 (m, 1H), 0,45 (m, 1H), 0,29 (m, 1H), 0,18 (m, 1H).

[0912] **Ejemplo 66.71**



66.60C **66.71A**

[0913] **2-(((2R,5R)-2,5-dimetil-1-pirrolidinil)metil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-carboxilato de metilo (66.71A).** Cianoborhidruro de sodio (0,071 g, 1,1 mmol) se añadió a una solución de **66.60C** (0,180 g, 0,62 mmol) y (2R,5R)-2,5-dimetilpirrolidina (disponible de Aldrich) (0,073 g, 0,74 mmol) en MeOH (3 mL). La reacción se agitó a 110 °C durante 30 minutos y luego se diluyó con EtOAc (100 mL). La mezcla se lavó con una solución acuosa de Na_2CO_3 y salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de filtrar, el solvente se eliminó y el residuo se purificó por flash cromatografía (gel de sílice, 1:6 EtOAc / hexano) y dio **66.71A** (32 mg).

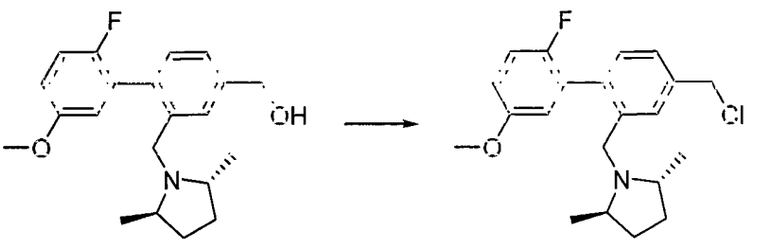


66.71A **66.71B**

[0914] **(2-(((2R,5R)-2,5-Dimetil-1-pirrolidinil)metil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metanol (66.71B).** LAH

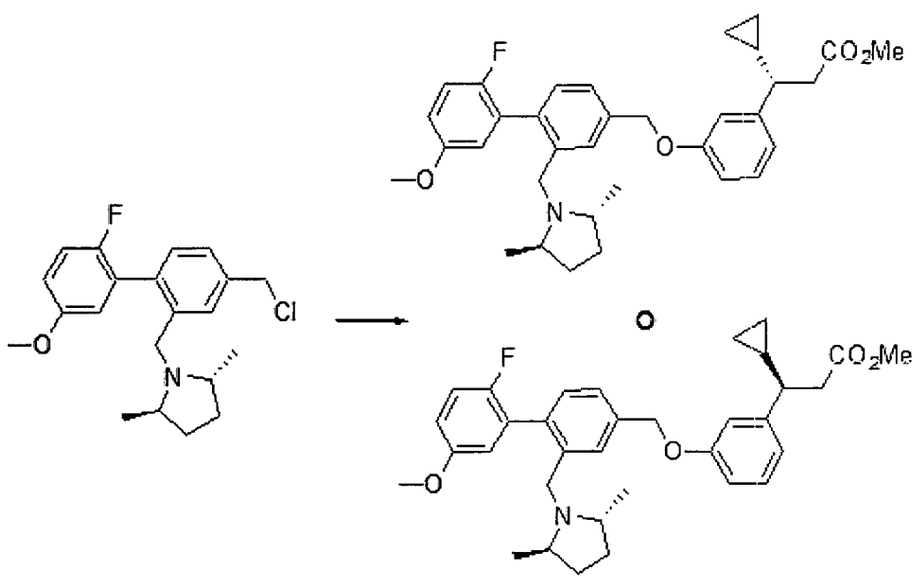
523

(solución 1,0 M en THF) (0,086 mL, 0,086 mmol) se añadió lentamente a una solución de **66.71A** (0,032 g, 0,086 mmol) en THF (1,5 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 33 minutos. La mezcla se vertió en salmuera (2 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 30 mL). La fase orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. Después de eliminar el solvente, se obtuvo **66.71B** (29 mg).



66.71B **66.71C**

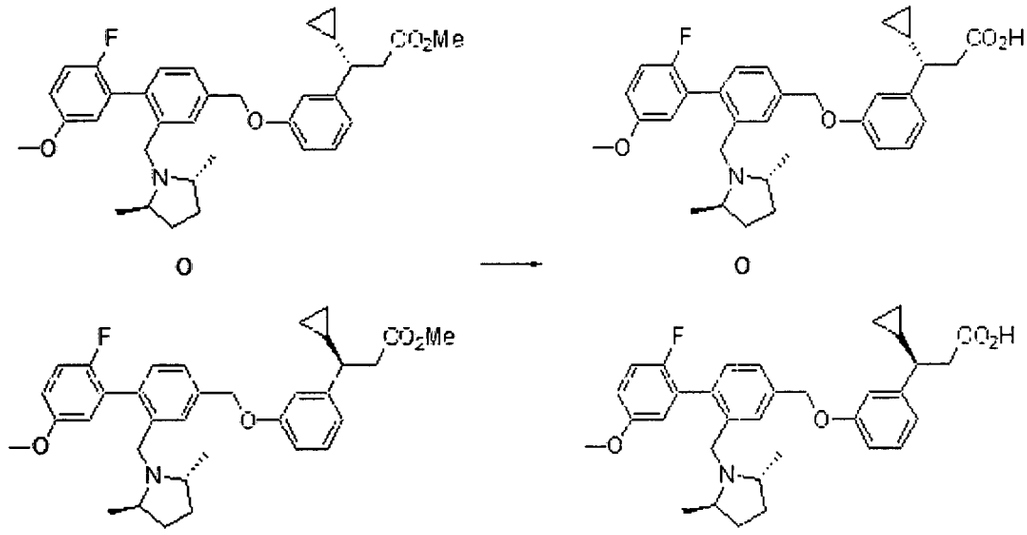
[0915] (2R,5R)-1-((4-(Clorometil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-2-il)metil)-2,5-dimetilpirrolidina (66.71C). Cloruro de tionilo (0,25 g, 2,1 mmol) se añadió a una solución de **66.71B** (0,029 g, 0,084 mmol) en DCM (0,7 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de eliminar el solvente, se obtuvo **66.71C** (28 mg).



66.71C **66.71D**

524

[0916] **(3S)-3-ciclopropil-3-(3-(((2-(((2R,5R)-2,5-dimetil-1-pirrolidinil)metil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)propanoato de metilo o (3R)-3-ciclopropil-3-(3-(((2-(((2R,5R)-2,5-dimetil-1-pirrolidinil)metil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)propanoato de metilo (66.71D).** El compuesto del título se preparó a partir de **66.71C** y **66.6X** usando un procedimiento similar al descrito para **66.62F.**



66.71D **66.71**

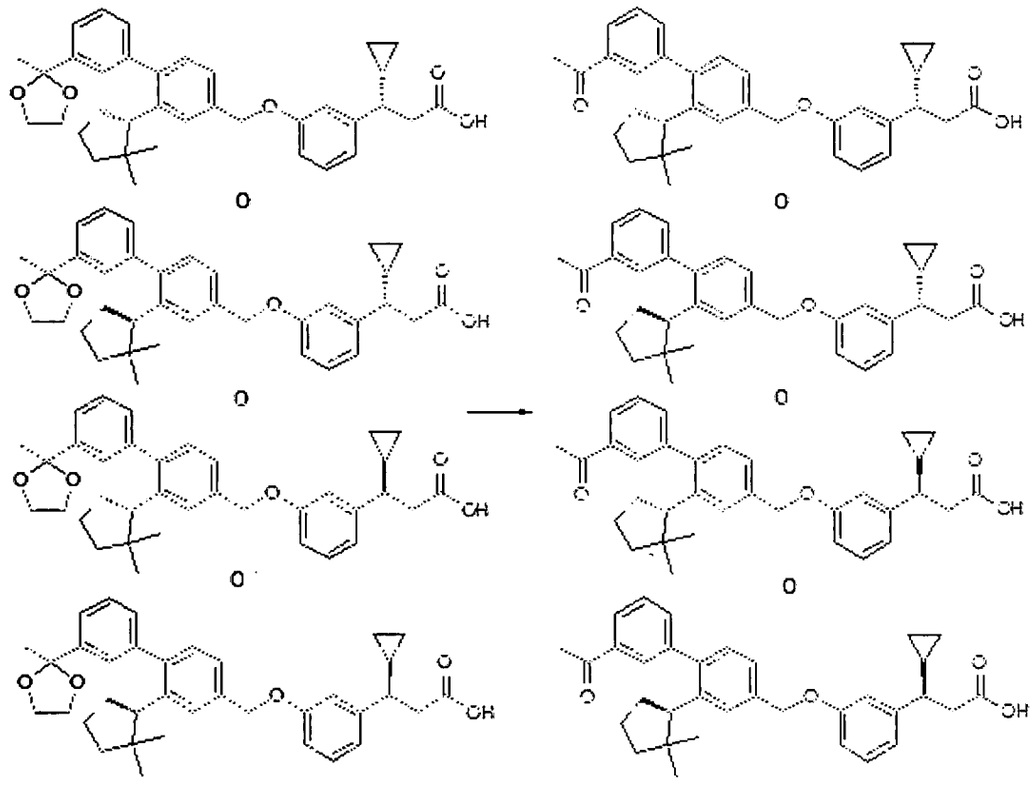
[0917] **Ácido (3S)-3-Ciclopropil-3-(3-(((2-(((2R,5R)-2,5-dimetil-1-pirrolidinil)metil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)propanoico o ácido (3R)-3-ciclopropil-3-(3-(((2-(((2R,5R)-2,5-dimetil-1-pirrolidinil)metil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)propanoico (66.71).** **El** Ejemplo 66.71 se preparó a partir de **66.71D** usando un procedimiento análogo al usado para preparar **66.65.** Después de eliminar el solvente, se obtuvieron 15 mg de **66.71** (sal de TFA). MS ESI (neg.) m/e: 530 $(M-H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 9,55 (m, 1H), 7,87 (m, 1H), 7,62-7,64 (m, 1H), 7,41-7,43 (m, 1H), 7,31 (m, 1H), 7,22 (m, 1H), 7,08 (m, 1H), 6,93 (m, 2H), 6,87 (m, 2H), 5,19 (s,

2H), 4,10-4,40 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,60-3,80(m, 1H), 2,65 (m, 1H), 2,27 (m, 1H), 2,08 (m, 1H), 1,56 (m, 2H), 1,26 (m, 1H), 1,14 (m, 1H), 0,85-1,05 (m, 3H), 0,85 (m, 1H), 0,49 (m, 1H), 0,20-0,30 (m, 2H), 0,11 (m, 1H).

[0918] **Ácido (S)-3-(3-((S)-3-((S)-2,2-Dimetilciclopentil)-4-(3-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)fenil)benciloxi)fenil)-3-ciclopropilpropanoico o su estereoisómero (66.72).** Este compuesto se preparó as el mismo método descrito para **66.6** usando **66.6X** y ácido 3-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)fenilborónico como reactivo de acoplamiento de Suzuki para formar el reactivo de bifenilo. MS ESI (neg.) m/e: 553,3 $(M-H)^+$.

[0919] **Ácido (3S)-3-(3-(((2-(1-Azepanilmetil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)-3-ciclopropilpropanoico o ácido (3R)-3-(3-(((2-(1-azepanilmetil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)-3-ciclopropilpropanoico (66.73).** El compuesto del título se sintetizó usando un procedimiento análogo al descrito en **66.64** a partir de azepan (asequible en comercios de Aldrich) en vez de piperidina. Después de eliminar el solvente, se obtuvo **66.73** (26 mg) en forma de la sal de TFA. MS ESI (neg.) m/e: 530 $(M-H)^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 9,37 (m, 1H), 7,91 (m, 1H), 7,63-7,65 (m, 1H), 7,41-7,43 (m, 1H), 7,22-7,33 (m, 1H), 7,06-7,10 (m, 1H), 6,88-6,98 (m, 4H), 5,18 (s, 2H), 4,05-4,20 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 2,90-3,17 (m, 4H), 2,67 (m, 2H), 2,30 (m, 1H), 1,49 (m, 8H), 1,00 (m, 1H), 0,52 (m, 1H), 0,26 (m, 2H), 0,11 (m, 1H).

[0920] **Ejemplo 66.74**



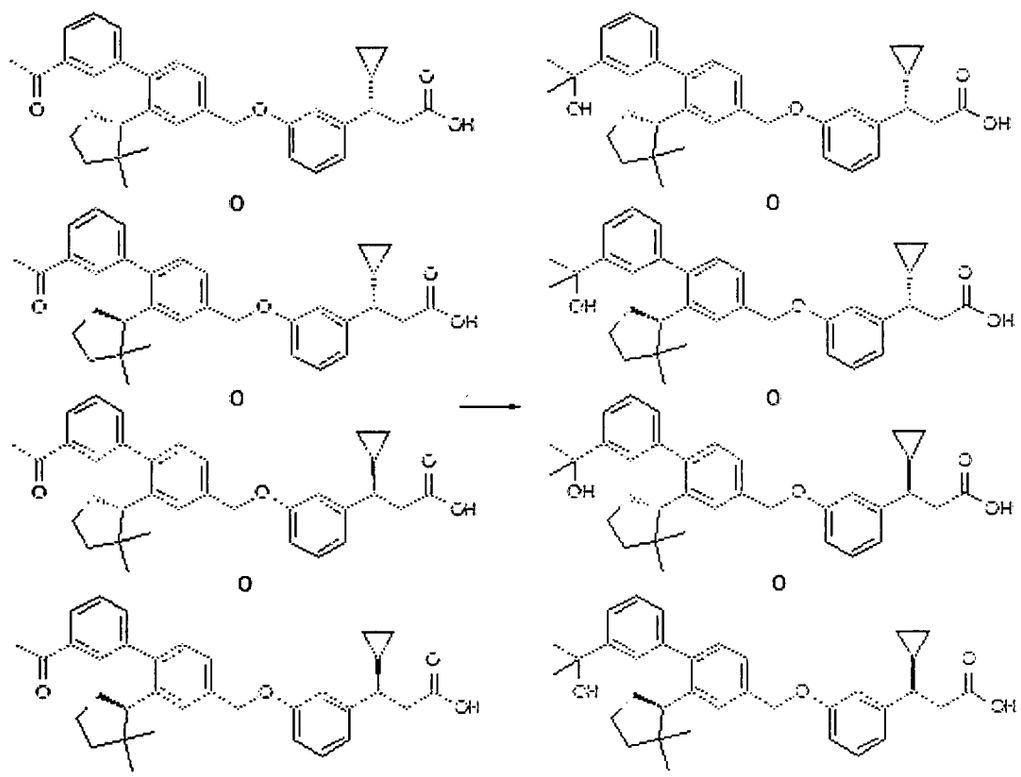
66.72 **66.74**

[0921] Ácido (S)-3-(3-((S)-3-((S)-2,2-Dimetilciclopentil)-4-(3-acetilfenil)benciloxi)fenil)-3-ciclopropilpropanoico o su estereoisómero (66.74). A un recipiente con **66.72** (39 mg, 70 µmol) se añadió PPTS (5,3 mg, 21 µmol), 2 mL de acetona, 0,1 mL de agua. La reacción se calentó a reflujo. Después de aproximadamente 3 horas, la reacción había dejado un poco de material de partida y se almacenó en el refrigerador durante 48 horas. Se agregó un poco más de PPTS y la reacción se calentó durante dos horas más. La reacción luego se concentró, se diluyó con EtOAc y se lavó con $NaHCO_3$ y salmuera. La cromatografía en gel de sílice dio como resultado 28 mg de **66.74** (78%). MS ESI (neg.) m/e: 509,0 $(M-H)^+$.

[0922] Ácido (3S)-3-Ciclopropil-3-(3-(((2'-fluoro-5'-(metiloxi)-2-(((2S)-2-metil-1-piperidinil)metil)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)propanoico o ácido (3R)-3-ciclopropil-3-(3-(((2'-fluoro-5'-(metiloxi)-2-(((2S)-2-metil-1-piperidinil)metil)-1,1'-bifenil-4-

il)metil)oxi)fenil)propanoico (66.75). El compuesto del título se sintetizó usando un procedimiento análogo al descrito en **66.64** a partir de (S)-2-metilpiperidina (asequible en comercios de Aldrich) en vez de piperidina. Después de eliminar el solvente, **66.75** (5 mg) se obtuvo as te sal de TFA. MS ESI (neg.) m/e: 530 $(M-H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 10,60 (m, 1H), 7,74 (m, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,34 (m, 1H), 7,10-7,17 (m, 2H), 6,85-7,00 (m, 3H), 6,60-6,80 (m, 2H), 5,23 (m, 2H), 4,70 (m, 1H), 4,10-3,20 (m, 1H), 3,81 (m, 3H), 3,05 (m, 1H), 2,60-2,90 (m, 3H), 2,35 (m, 1H), 1,90-2,06 (m, 1H), 1,65-1,80 (m, 1H), 1,40-1,55 (,1H), 1,27 (m, 3H), 0,90-1,20 (m, 2H), 0,60 (m, 1H), 0,47 (m, 1H), 0,30 (m, 1H), 0,19 (m, 1H).

[0923] **Ejemplo 66.76**

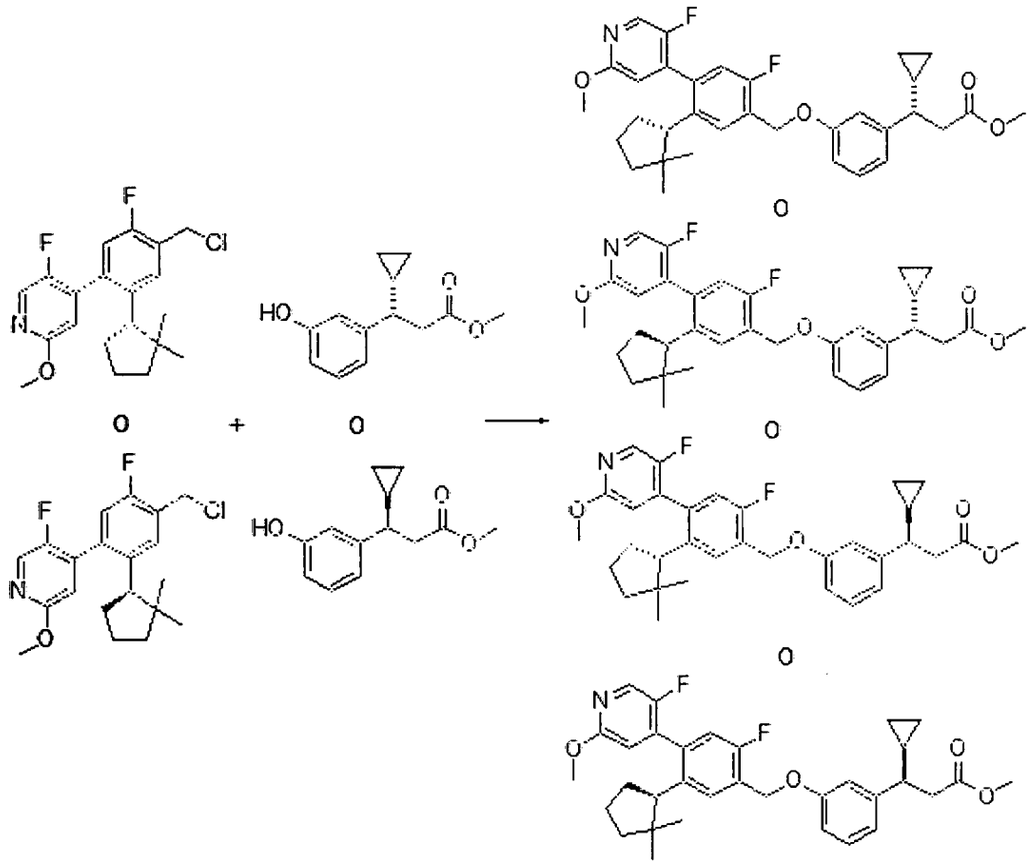


66.74 **66.76**

[0924] Ácido (S)-3-(3-((S)-3-((S)-2,2-dimetilciclopentil)-4-(3-(2-hidroxipropan-2-il)fenil)benciloxi)fenil)-3-ciclopropilpropanoico o su estereoisómero (66.76). El Ejemplo 66.**74** (26,5 mg, 52 µmol) se azeotropeó con tolueno. THF

anhidro se añadió y la reacción se enfrió en un baño de hielo. Se agregó bromuro de metilmagnesio (3,0 M en éter dietílico) (52 µL, 156 µmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas y luego se neutralizó con NH_4Cl. La purificación con cromatografía en gel de sílice dio como resultado 14 mg de producto **66.76** (51%). MS ESI (neg.) m/e: 525,1 $(M-H)^+$.

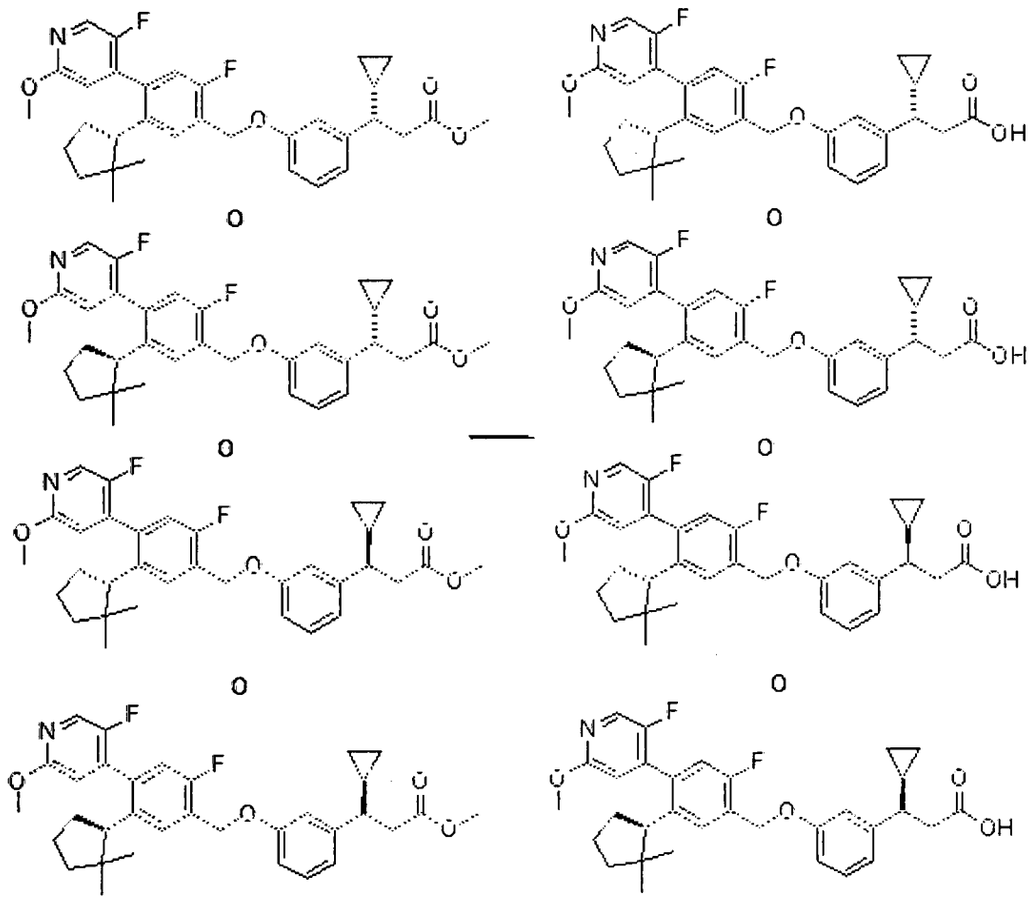
[0927] **Ejemplo 66.77**



[0928] **83.34C** **66.6X** **66.77A** **(3S)-3-ciclopropil-3-(3-(((5-((1S)-2,2-dimetilciclopentil)-2-fluoro-4-(5-fluoro-2-(metiloxi)-4-piridinil)fenil)metil)oxi)fenil)propanoato de metilo o (3S)-3-ciclopropil-3-(3-(((5-((1R)-2,2-dimetilciclopentil)-2-fluoro-4-(5-fluoro-2-(metiloxi)-4-piridinil)fenil)metil)oxi)fenil)propanoato de metilo o (3R)-3-ciclopropil-3-(3-(((5-((1S)-2,2-dimetilciclopentil)-2-fluoro-**

529

4-(5-fluoro-2-(metiloxi)-4-piridinil)fenil)metil)oxi)fenil)propanoato de metilo o (3R)-3-ciclopropil-3-(3-(((5-((1R)-2,2-dimetilciclopentil)-2-fluoro-4-(5-fluoro-2-(metiloxi)-4-piridinil)fenil)metil)oxi)fenil)propanoato de metilo (66.77A). A un vial que contenía **66.6X** (0,0251 g, 0,114 mmol) en 1,50 mL de DMF seca se añadió carbonato de cesio (0,0447 g, 0,137 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos y se añadió luego **83.34C** (0,0447 g, 0,122 mmol). Después de 22 horas, la reacción se diluyó con agua y luego la mezcla se extrajo cinco veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas luego se lavaron una vez con salmuera y se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. El sólido se filtró y el solvente se concentró. El residuo se purificó por cromatografía flash en gel de sílice (0-30% de EtOAc / hexano) para obtener **66.77 A** (53,6 mg, 86 % de rendimiento). MS ESI (pos.) m/e: 550,3 $(M+H)^+$.



66.77A **66.77**

[0929] **Ácido (3S)-3-Ciclopropil-3-(3-(((5-((1S)-2,2-dimetilciclopentil)-2-fluoro-4-(5-fluoro-2-(metiloxi)-4-piridinil)fenil)metil)oxi)fenil)propanoico o ácido (3S)-3-ciclopropil-3-(3-(((5-((1R)-2,2-dimetilciclopentil)-2-fluoro-4-(5-fluoro-2-(metiloxi)-4-piridinil)fenil)metil)oxi)fenil)propanoico o ácido (3R)-3-ciclopropil-3-(3-(((5-((1S)-2,2-dimetilciclopentil)-2-fluoro-4-(5-fluoro-2-(metiloxi)-4-piridinil)fenil)metil)oxi)fenil)propanoico o ácido (3R)-3-ciclopropil-3-(3-(((5-((1R)-2,2-dimetilciclopentil)-2-fluoro-4-(5-fluoro-2-(metiloxi)-4-piridinil)fenil)metil)oxi)fenil)propanoico (66.90).** Una solución premezclada de 2 M NaOH (0,5 mL, 1,00 mmol), MeOH (1 mL) y THF (1 mL) se añadió a un vial que contenía **66.77A**

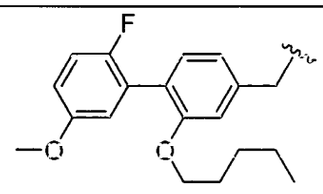
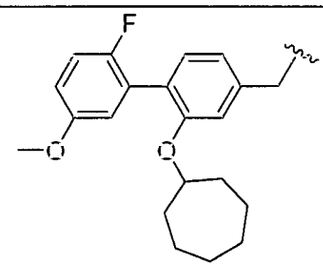
(0,0536 g, 0,0975 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente y se controló con TLC y LC-MS. Después de 24 horas, la mezcla se diluyó con agua y se acidificó con solución acuosa 1 M de HCl y luego se extrajo cinco veces con EtOAc. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía flash en gel de sílice (0-30% de EtOAc / hexano) para obtener **66.77** (41,2 mg, 79 % de rendimiento). MS ESI (pos.) m/e: 536,2 $(M+H)^+$. MS ESI (neg.) m/e: 534,1 $(M-H)^+$.

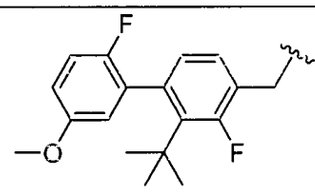
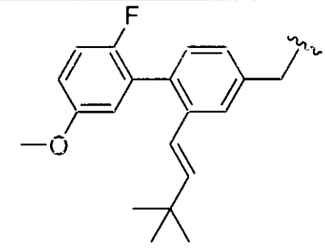
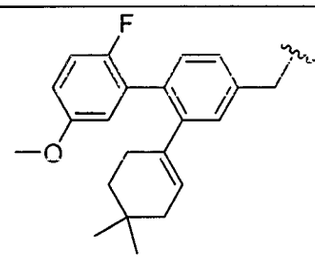
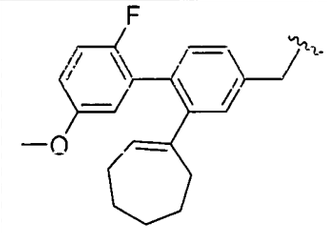
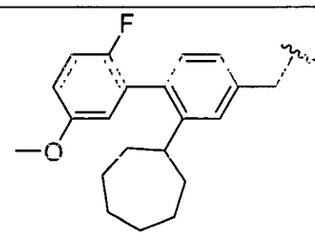
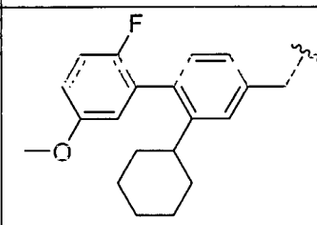
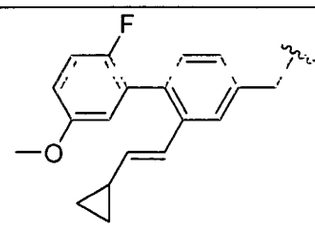
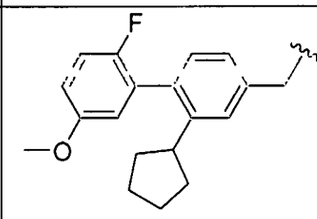
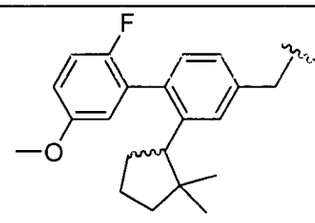
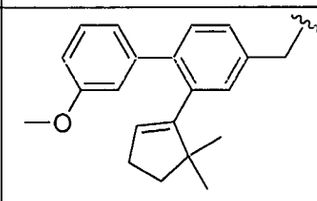
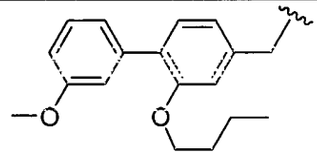
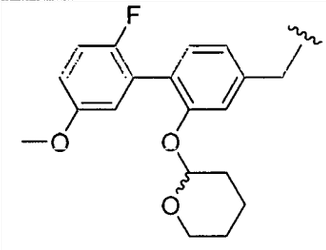
[0930] **Ejemplo 67**

[0931] Los siguientes compuestos se prepararon a partir de **43.6 y** el compuesto apropiado de halometilo o hidroximetilo de acuerdo con los métodos descritos en la presente. Cada uno de los compuestos en la siguiente tabla se prepararon usando el mismo enantiómero de fenol.

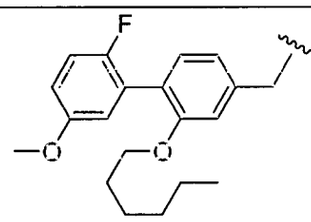
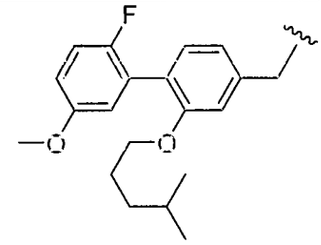
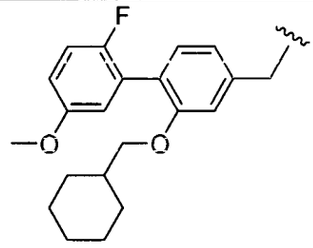
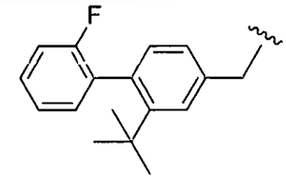
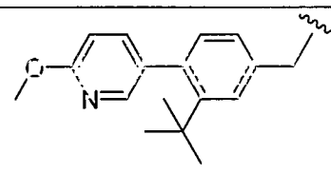
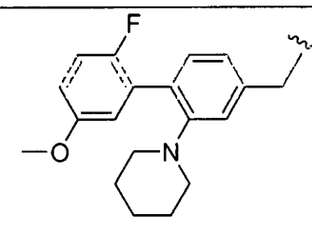
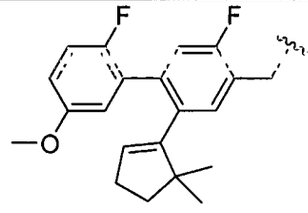
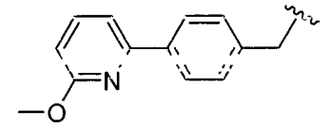
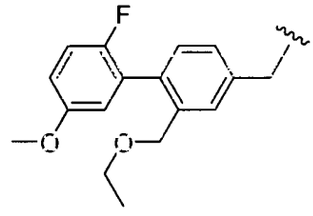
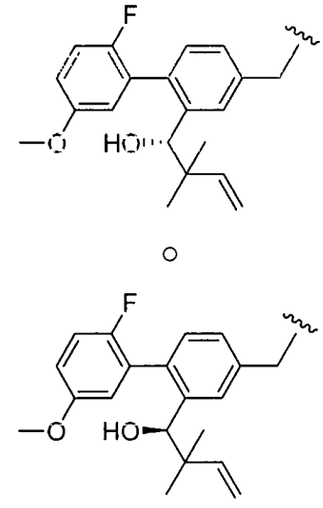
Tabla 7



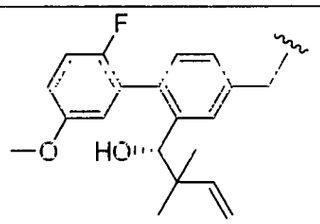
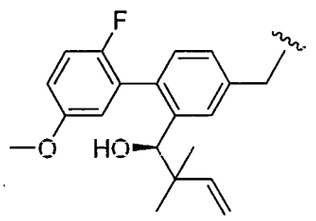
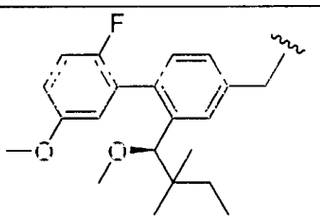
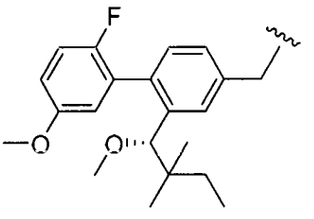
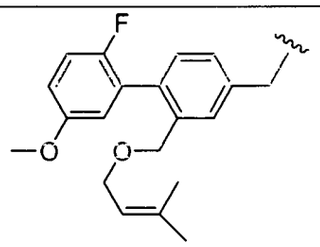
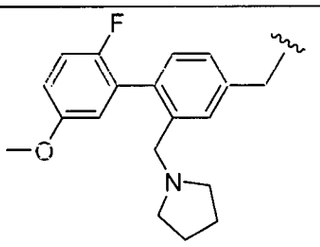
Compuesto	TG	Compuesto	TG
67.1		67.2	

Compuesto	TG	Compuesto	TG
67.3		67.4	
67.5		67.6	
67.7		67.8	
67.9		67.10	
67.11		67.12	
67.13		67.14	

533

Compuesto	TG	Compuesto	TG
67.15		67.16	
67.17		67.18	
67.19		67.20	
67.21		67.22	
67.23		67.24	

534

Compuesto	TG	Compuesto	TG
67.25	 o  pero no igual que 67.24	67.26	 o 
67.27		67.28	

[0932] **Ácido (3R)-3-(3-(((2'-Fluoro-5'-(metiloxi)-2-(pentiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)hexanoico o ácido (3S)-3-(3-(((2'-fluoro-5'-(metiloxi)-2-(pentiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)hexanoico (67.1).** MS ESI (neg.) m/e: 507,2 (M-H).

[0933] **Ácido (3R)-3-(3-(((2-(Ciclohептiloxi)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)hexanoico o ácido (3S)-3-(3-(((2-(cicloheptiloxi)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)hexanoico (67.2).** ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,30 (1 H, d, J=7,6 Hz), 7,23 (1 H, t, J=7,8 Hz), 7,00 - 7,06 (3 H, m), 6,81 - 6,90 (5 H, m), 5,07 (2 H, s), 4,42 (1 H, dt, J=7,8, 3,8 Hz), 3,80 (3 H, s), 3,05 - 3,11 (1 H, m), 2,63 (2 H, dd, J=7,3, 5,6 Hz), 1,87 - 1,93 (2 H, m),

1,67 - 1,75 (2 H, m), 1,56 - 1,65 (4 H, m), 1,49 - 1,53 (4 H, m), 1,34 - 1,41 (2 H, m), 1,15 - 1,24 (2 H, m), 0,84 - 0,88 (3 H, t, J=7,3 Hz).

[0934] **Ácido (3R)-3-(3-(((2-(1,1-Dimetiletil)-2',3-difluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)hexanoico o ácido (3S)-3-(3-(((2-(1,1-dimetiletil)-2',3-difluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)hexanoico (67.3).** MS ESI (neg.) m/e: 991,5 $(2M-H)^+$, 495,2 $(M-H)^+$.

[0935] **Ácido (3R)-3-(3-(((2-((1E)-3,3-Dimetil-1-butenil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)hexanoico o ácido (3S)-3-(3-(((2-((1E)-3,3-dimetil-1-butenil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)hexanoico (67.4).** MS ESI (neg.) m/e: 503,2 $(M-H)^+$.

[0936] **Ácido (3R)-3-(3-(((2-(4,4-Dimetil-1-ciclohexen-1-il)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)hexanoico o ácido (3S)-3-(3-(((2-(4,4-dimetil-1-ciclohexen-1-il)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)hexanoico (67.5).** MS ESI (neg.) m/e: 529,3 $(M-H)^+$.

[0937] **Ácido (3R)-3-(3-(((2-(1-Ciclohepten-1-il)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)hexanoico o ácido (3S)-3-(3-(((2-(1-ciclohepten-1-il)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)hexanoico (67.6).** MS ESI (neg.) m/e: 515,2 $(M-H)^+$.

[0938] **Ácido (3R)-3-(3-(((2-Cicloheptil-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)hexanoico o ácido (3S)-3-(3-(((2-cicloheptil-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)hexanoico (67.7).** MS ESI (neg.) m/e: 517,3 $(M-H)^+$.

[0939] **Ácido (3R)-3-(3-(((2-Ciclohexil-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)hexanoico o ácido (3S)-3-(3-(((2-ciclohexil-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-**

bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)hexanoico (67.8). MS ESI (neg.) m/e: 503,2 $(M-H)^+$.

[0940] Ácido (3R)-3-(3-(((2-((E)-2-Ciclopropiletenil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)hexanoico o ácido (3S)-3-(3-(((2-((E)-2-ciclopropiletenil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)hexanoico (67.9). MS ESI (neg.) m/e: 975.4 $(2M-H)^+$, 487.2 $(M-H)^+$.

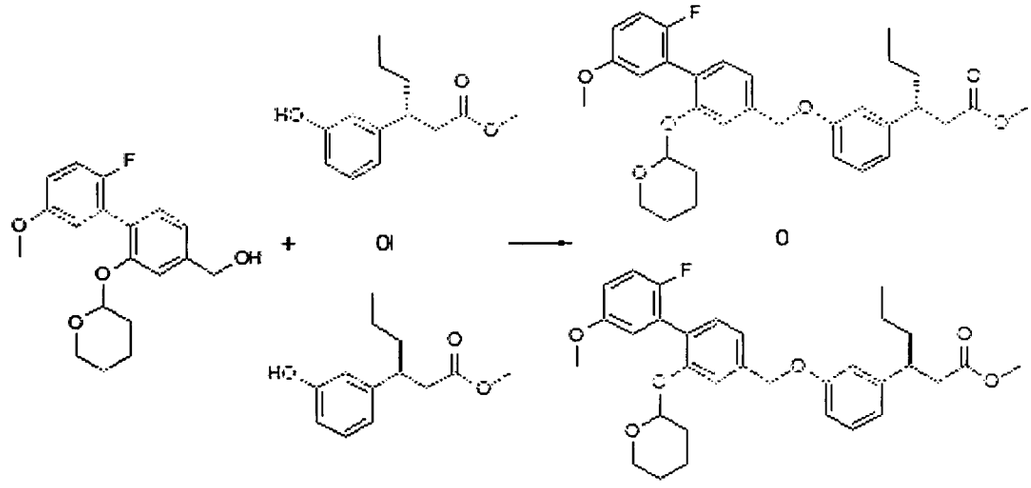
[0941] Ácido (3R)-3-(3-(((2-Ciclopentil-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)hexanoico o ácido (3S)-3-(3-(((2-ciclopentil-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)hexanoico (67.10). MS ESI (neg.) m/e: 979.5 $(2M-H)^+$, 489.2 $(M-H)^+$.

[0942] Ácido (3R)-3-(3-(((2-(2,2-Dimetilciclopentil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)hexanoico o ácido (3S)-3-(3-(((2-(2,2-dimetilciclopentil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)hexanoico (67.11). MS ESI (neg.) m/e: 497.4 (M-H).

[0943] Ácido (3R)-3-(3-(((2-(5,5-Dimetil-1-ciclopenten-1-il)-3'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)hexanoico o ácido (3S)-3-(3-(((2-(5,5-dimetil-1-ciclopenten-1-il)-3'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)hexanoico (67.12). MS ESI (neg.) m/e: 497.4 (M-H).

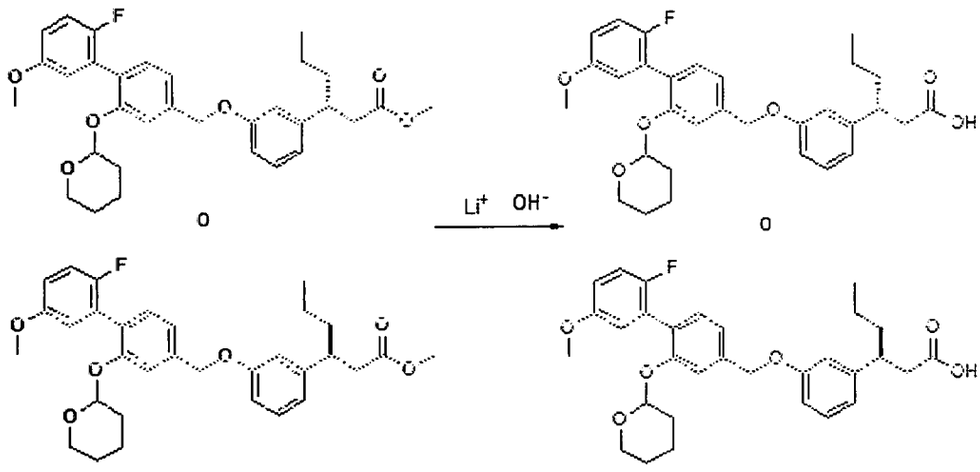
[0944] Ácido (3R)-3-(3-(((2-(Butiloxi)-3'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)hexanoico o ácido (3S)-3-(3-(((2-(butiloxi)-3'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)hexanoico (67.13). ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δppm 7,35 (d, 1H), 7,31 (t, 1H), 7,23 (t, 1H), 7,13 (m, 2H), 7,07 (m, 2H), 6,87 (m, 3H), 6,81 (bd, 1H), 5,06 (s, 2H), 3,99 (t, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,08 (m, 1H), 2,63 (m, 2H), 1,71 (m, 2H), 1,60 (m, 2H), 1,43 (m, 2H), 1,18 (m, 2H), 0,92 (t, 3H), 0,85 (t, 3H).

[0945] **Ejemplo 67.14**



26.4 **43.6** **67.14A**

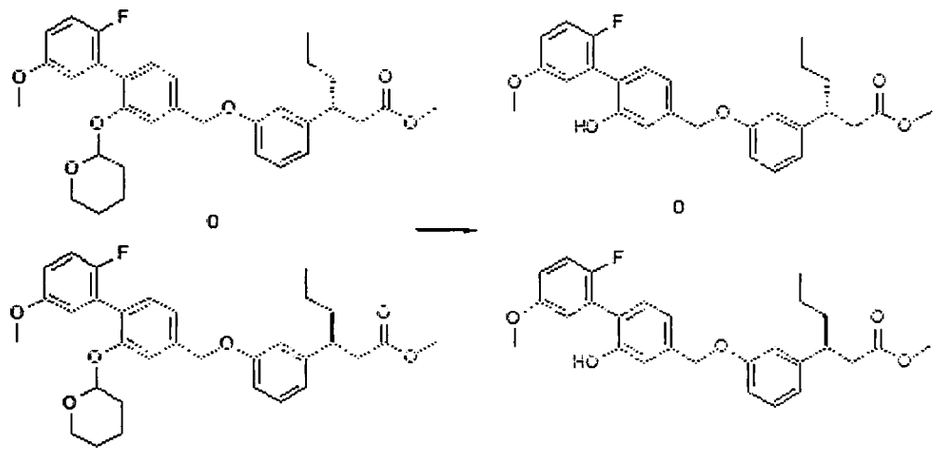
[0946] **(3R)-3-(3-(((2'-fluoro-5'-(metiloxi)-2-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)hexanoato de metilo o (3S)-3-(3-(((2'-fluoro-5'-(metiloxi)-2-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)hexanoato de metilo (67.14A).** A un recipiente que contenía **43.6** (300,0 mg, 1350 µmol), **26.4** (583.2 mg, 1755 µmol) y trifenilfosfina soportada con polímero (674.8 mg, 2024 µmol) en DCM (6 mL) se añadió azodicarboxilato de dietilo (318,8 µL, 2024 µmol) a 0 °C. La mezcla luego se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. La reacción se concentró y luego se purificó por sílice cromatografía (0 a 20% de EtOAc / hexanos) para dar **67.14A** (311,7 mg, 43.04% de rendimiento).



67.14A **67.14**

[0947] **Ácido (3R)-3-(3-(((2'-Fluoro-5'-(metiloxi)-2-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)hexanoico o ácido (3S)-3-(3-(((2'-fluoro-5'-(metiloxi)-2-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)hexanoico (67.14).** A una solución de **67.14A** (15,0 mg, 28 µmol) en THF/MeOH (2/1) (1,5 mL) se añadió LiOH (0,500 mL, 500 µmol). La mezcla resultante se agitó durante la noche a 23 °C, se neutralizó con HCl 1 N en exceso y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía (0 a 40% de EtOAc / hexanos) para obtener a **67.14** (9,6 mg, 66% de rendimiento): MS ESI (neg.) m/e: 521,2 (M-H).

[0948] **Ejemplo 67.15**



539

67.14A **67.15A**

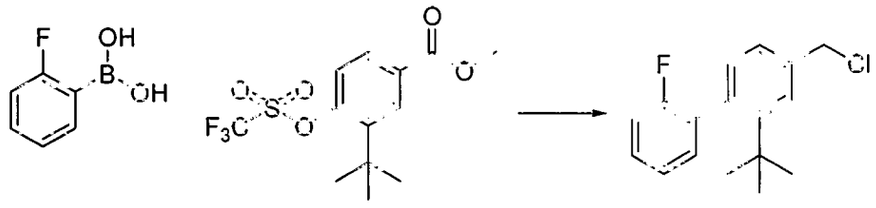
[0949] **(3R)-3-(3-(((2'-fluoro-2-hidroxi-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)hexanoato de metilo o (3S)-3-(3-(((2'-fluoro-2-hidroxi-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)hexanoato de metilo (67.15A).** A una solución de **67.14A** (295 mg, 550 µmol) en MeOH (2,5 mL) se añadió PPTS (13,8 mg, 55,0 µmol) a temperatura ambiente. La mezcla se calentó durante la noche, se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y salmuera, se secó ($MgSO_4$) y se concentró. El producto crudo se purificó por cromatografía flash en gel de sílice (0-25% de EtOAc / hexano) para obtener **67.15A** (132,5 mg, 53,3% de rendimiento) en forma de un aceite incoloro.

[0950] **Ácido (3R)-3-(3-(((2'-Fluoro-2-(hexiloxi)-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)hexanoico o ácido (3S)-3-(3-(((2'-fluoro-2-(hexiloxi)-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)hexanoico (67.15).** El Ejemplo **67.15** se sintetizó a partir de **67.15A** por medio de un método análogo al usado para preparar el compuesto **27** usando 1-bromohexano que está disponible de Aldrich. MS ESI (neg.) m/e: 521,2 (M-H).

[0951] **Ácido (3R)-3-(3-(((2'-Fluoro-5'-(metiloxi)-2-((4-metilpentil)oxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)hexanoico o ácido (3S)-3-(3-(((2'-fluoro-5'-(metiloxi)-2-((4-metilpentil)oxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)hexanoico (67.16).** El Ejemplo **67.16** se sintetizó a partir de **67.15A** por medio de un método análogo al usado para preparar el compuesto **27** usando 1-bromo-4-metilpentano que es asequible en comercios de Aldrich. ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,30 (1 H, d, J=8,1 Hz), 7,24 (1 H, t, J=7,8 Hz), 6,97 - 7,10 (3 H, m), 6,79 - 6,92 (5 H, m), 5,07 (2 H, s), 3,97 (2 H, t, J=6,5 Hz), 3,80 (3 H, s), 3,05 - 3,12 (1 H, m), 2,58 - 2,69 (2 H, m), 1,47 - 1,71 (5 H, m), 1,12 - 1,33 (4 H, m), 0,76 - 0,91 (9 H, m).

[0952] **Ácido (3R)-3-(3-(((2-((Ciclohexilmetil)oxi)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)hexanoico o ácido (3S)-3-(3-(((2-((ciclohexilmetil)oxi)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)hexanoico (67.17).** El Ejemplo **67.17** se sintetizó a partir de **67.15A** por medio de un método análogo al usado para preparar el compuesto **27** usando cloruro de ciclohexilmetilo que es asequible en comercios de Alfa Aesar. ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,31 (1 H, d, J=7,2 Hz), 7,21 - 7,28 (1 H, m), 7,01 - 7,10 (3 H, m), 6,81 - 6,92 (5 H, m), 5,08 (2 H, s), 3,82 (3 H, s), 3,79 (2 H, d, J=5,9 Hz), 3,06 - 3,14 (1 H, m), 2,65 (2 H, dd, J=7,4, 3,3 Hz), 1,55 - 1,78 (8 H, m), 1,08 - 1,32 (5 H, m), 0,93 - 1,05 (2 H, m), 0,84 - 0,90 (3 H, m).

[0953] **Ejemplo 67.18**



8,7 **67.18A**

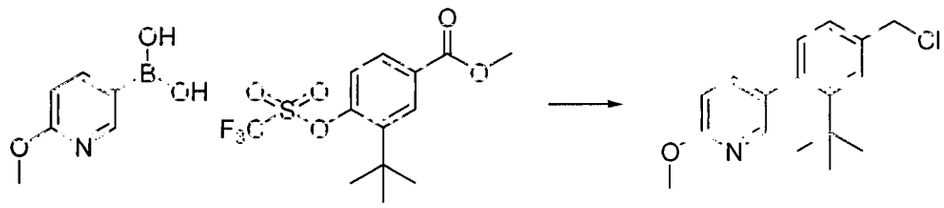
[0954] **4-(Clorometil)-2-(1,1-dimetiletil)-2'-fluoro-1,1'-bifenilo (67.18A).** La formación del compuesto de clorometilo **67.18A** se realizó de manera análoga al Ejemplo **8.7-8.10**, descrito en la presente usando ácido 2-fluorobencenoborónico (asequible en comercios de Aldrich) para obtener **67.18A** en forma de un aceite incoloro (532,3 mg, 80 % de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,63 (1 H, d, *J*=1,6 Hz), 7,48 (1 H, m), 7,35 (4 H, m), 6,97 (1 H, d, *J*=7,8 Hz), 4,83 (2 H, s), 1,16 (9 H, s).

[0955] **Ácido (3R)-3-(3-(((2-(1,1-Dimetiletil)-2'-fluoro-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)hexanoico o ácido (3S)-3-(3-(((2-(1,1-dimetiletil)-2'-fluoro-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)hexanoico (67.18).** La alquilación y la

541

hidrólisis se realizaron de manera análoga al Ejemplo **66.6** (usando **67.18A** y **43.6** (derivado del pico uno de la separación quiral de **43.4** de la columna OD), descrito en la presente) para obtener **67.18** (41,8 mg, 82 % de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,64 (1 H, d, *J*=1,6 Hz), 7,37 (2 H, m), 7,29 (2 H, m), 7,18 (2 H, m), 7,09 (1 H, m), 6,92 (3 H, m), 5,10 (2 H, s), 3,15 (1 H, m), 2,65 (2 H, ddd, *J*=17,6, 15,7, 7,4 Hz), 1,69 (2 H, m), 1,29 (12 H, m), 0,88 (3 H, t, *J*=7,4 Hz). MS ESI (neg.) m/e: 447,1 $(M-H)^+$.

[0956] **Ejemplo 67.19**



8.7 **67.19 A**

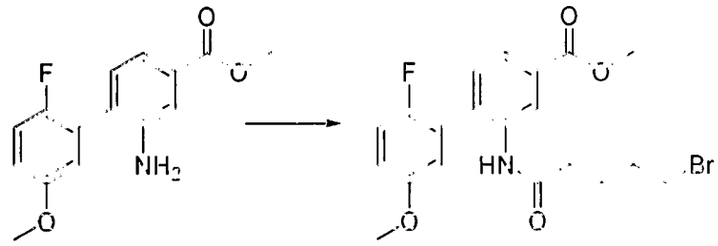
[0957] **5-(4-(Clorometil)-2-(1,1-dimetiletil)fenil)-2-(metiloxi)piridina (67.19A).** La formación del cloruro se realizó de manera análoga al Ejemplo **8.7-8.10**, descrito en la presente usando ácido 6-(metiloxi)-3-piridinilborónico que es asequible en comercios de Aldrich para obtener **67.19A** MS ESI (pos.) m/e: 290.2 $(M+H)^+$.

[0958] **Ácido (3R)-3-(3-(((3-(1,1-Dimetiletil)-4-(6-(metiloxi)-3-piridinil)fenil)metil)oxi)fenil)hexanoico o ácido (3S)-3-(3-(((3-(1,1-dimetiletil)-4-(6-(metiloxi)-3-piridinil)fenil)metil)oxi)fenil)hexanoico (67.19).** La alquilación y la hidrólisis se realizaron de manera análoga al Ejemplo **66.6** (usando **67.19A** y **43.6** (derivado del pico uno de la separación quiral de **43.4** de la columna OD), descrito en la presente) para obtener **67.19**. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8,08 (1 H, d, J=2,3 Hz), 7,61 (1 H, d, J=1,6 Hz), 7,50 (1 H, dd, J=8,4, 2,5 Hz), 7,32 (2 H, m), 7,04 (1 H, d, J=7,8 Hz), 6,90 (3 H, m), 6,78 (1 H, d, J=8,6 Hz), 5,09 (2 H, s), 4,01 (3 H, s), 3,15 (1 H, m), 2,65 (2 H, ddd, J=17,6, 15,7, 7,4 Hz),

542

1,69 (2 H, m), 1,28 (11 H, m), 0,87 (3 H, t, J=7,4 Hz). MS ESI (neg.) m/e: 460.1 $(M-H)^+$.

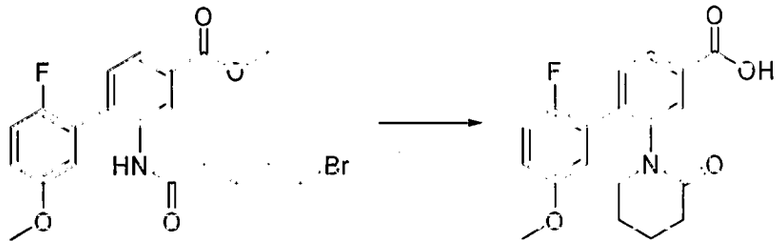
[0959] **Ejemplo 67.20**



66.15C **67.20A**

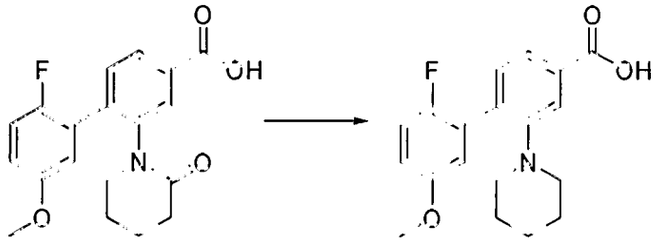
[0960] **2-((5-bromopentanoil)amino)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-carboxilato de metilo (67.20 C).** A un recipiente de base redonda seco que contenía **66.15C** (0,7779 g, 2,83 mmol) se añadió cloroformo seco (8 mL) a 0 °C. Después de cinco minutos, se añadió cloruro de 5-bromovalerilo (0,5 mL, 3,73 mmol) (asequible en comercios de Aldrich) seguido de la adición gota a gota de piridina seca (0,31 mL, 3,80 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se controló con TLC y LC-MS. Después de 3 horas, la reacción se diluyó con DCM y se lavó dos veces con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, dos veces con agua y una vez con salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, luego se filtró y se concentró. El residuo se purificó por recristalización a partir de isopropanol para obtener **67.20A** en forma de un sólido blanquecino (726,2 mg, 59% de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8,78 (1 H, s), 7,91 (1 H, d, J=7,8 Hz), 7,36 (1 H, d, J=7,8 Hz), 7,15 (1 H, t, J=9,2 Hz), 7,08 (1 H, s), 6,97 (1 H, dt, J=9,0, 3,7 Hz), 6,81 (1 H, dd, J=5,9, 3,1 Hz), 3,94 (3 H, s), 3,83 (3 H, s), 3,39 (2 H, t, J=6,3 Hz), 2,28 (2 H, t, J=7,0 Hz), 1,89 (2 H, m), 1,82 (2 H, m).

543



67.20A **67.20B**

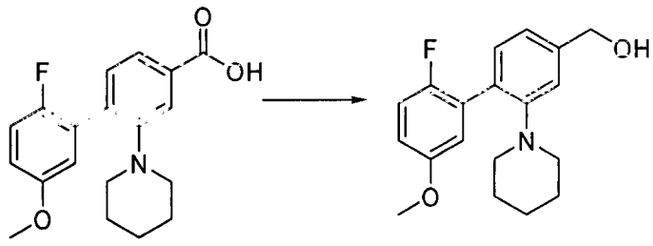
[0961] Ácido 2'-Fluoro-5'-(metiloxi)-2-(2-oxo-1-piperidinil)-1,1'-bifenil-4-carboxílico (67.20B). A un vial seco que contenía **67.20A** (0,5858 g, 1,337 mmol) se añadió DMF seca (25 mL). La mezcla se agitó a 0 °C durante aproximadamente 15 minutos, luego se añadió ter-butóxido de potasio (0,3766 g, 3,356 mmol) cuidadosamente en porciones. La mezcla se calentó hasta 145 °C y se controló con TLC y LC-MS. Después de 2,5 horas, la reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y luego se neutralizó cuidadosamente con solución acuosa 2 M de ácido cítrico. Después de extraer tres veces con DCM, la capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó con cromatografía flash en gel de sílice (0-25% MeOH en DCM) para obtener **67.20B** en forma de un aceite (440,1 mg, 96% de rendimiento). MS ESI (neg.) m/e: 342,0 $(M-H)^+$.



67.20B **67.20C**

[0962] Ácido 2'-Fluoro-5'-(metiloxi)-2-(1-piperidinil)-1,1'-bifenil-4-carboxílico (67.20C). A una solución enfriada de **67.20B** (0,4401 g, 1,282 mmol) en THF seco (8 mL) a 0 °C se añadió complejo de borano·THF, 1,0 M en THF (2,5 mL, 2,5 mmol) gota a gota. Después de completar la adición, la reacción se mantuvo a 0 °C y se controló con TLC y LCMS. Después de 3

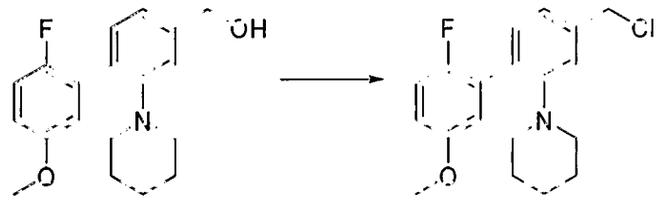
horas, se añadió agua para neutralizar la reacción y la solución resultante se extrajo tres veces con EtOAc. Las extracciones orgánicas se combinaron y se lavaron sucesivamente con bicarbonato de sodio acuoso saturado, agua y luego salmuera. Después de secar sobre sulfato de magnesio anhidro, filtrar y concentrar, el residuo se purificó con cromatografía flash en gel de sílice (0-25% MeOH en DCM) para obtener **67.20C** en forma de un aceite (292,9 mg, 69% de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,85 (2 H, m), 7,36 (1 H, d, J=7,8 Hz), 7,11 (2 H, m), 6,86 (1 H, dt, J=8,9, 3,6 Hz), 3,83 (3 H, s), 2,85 (4 H, m), 1,46 (6 H, m).



67.20C **67.20D**

[0963] (2'-Fluoro-5'-(metiloxi)-2-(1-piperidinil)-1,1'-bifenil-4-il)metanol (67.20D). A una solución enfriada de **67.20C** (0,2929 g, 0,8893 mmol) en THF seco (10 mL) a 0 °C se añadió LAH (1 M en THF)(1,8 mL, 1,8 mmol). Después de completar la adición, la reacción se mantuvo a 0 °C y se controló con TLC y LCMS. Después de 2 horas, se añadió NaOH 1 N para neutralizar la reacción (se produjo gas). La solución resultante se extrajo tres veces con EtOAc. Después de secar sobre sulfato de magnesio anhidro, filtrar y concentrar, el residuo se purificó por flash cromatografía (gel de SiO_2 60, eluido con 0%-50% de EtOAc en hexanos). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron para obtener **67.20D** en forma de un aceite incoloro (231,8 mg, 83% de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,25 (1 H, d, J=9,0 Hz), 7,11 (4 H, m), 6,82 (1 H, dt, J=9,0, 3,5 Hz),

4,71 (2 H, d, J=5,5 Hz), 3,81 (3 H, s), 2,81 (4 H, m), 1,69 (1 H, s), 1,43 (6 H, m).



67.20D **67.20E**

[0964] **1-(4-(Clorometil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-2-il)piperidina (67.20E).** A una solución de **67.20D** (0,2318 g, 0,73 mmol) en DMF seca (0,03 mL) y DCM seco (3 mL) se añadió cloruro de tionilo (0,13 mL, 1,8 mmol) a 0 °C. La solución resultante se calentó hasta temperatura ambiente y se controló con TLC y LCMS. Después de 45 minutos, la reacción se diluyó con DCM y luego se lavó una vez con bicarbonato de sodio acuoso saturado y una vez con salmuera. Después de secar sobre sulfato de magnesio anhidro, filtrar y eliminar el solvente a presión reducida, el residuo se purificó por cromatografía flash en gel de sílice (0-5% de EtOAc / hexano) para obtener **67.20E** (86.3 mg, 35% de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,16 (1 H, m), 7,00 (4 H, m), 6,72 (1 H, dt, J=9,0, 3,5 Hz), 4,50 (2 H, s), 3,71 (3 H, s), 2,71 (4 H, m), 1,34 (6 H, m).

[0965] **Ácido (3R)-3-(3-(((2'-Fluoro-5'-(metiloxi)-2-(1-piperidinil)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)hexanoico o ácido (3S)-3-(3-(((2'-fluoro-5'-(metiloxi)-2-(1-piperidinil)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)hexanoico (67.20).** La alquilación y la hidrólisis se realizaron de manera análoga al Ejemplo **66.6** (usando **67.20E** y **43.6** (derivado del pico uno de la separación quiral de **43.4** de la columna OD), descrito en la presente) para obtener **67.19** (37,2 mg, 72% de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,19 (2 H, m), 7,07 (4 H, m), 6,80 (4 H, m), 4,95 (2 H, s), 3,72 (3 H, s), 3,04 (1 H, m), 2,72 (4

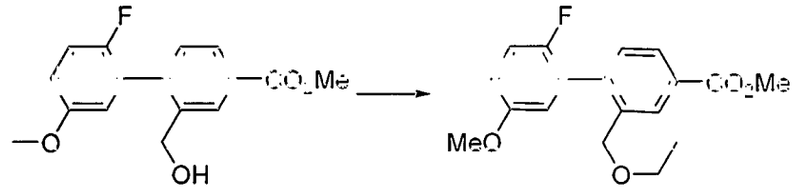
546

H, m), 2,55 (2 H, m), 1,59 (2 H, m), 1,34 (6 H, m), 1,15 (2 H, m), 0,77 (3 H, t, J=7,2 Hz). MS ESI (pos.) m/e: 506,0 $(M+H)^+$.

[0966] Ácido (3R)-3-(3-(((2-(5,5-dimetil-1-ciclopenten-1-il)-2',5-difluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)hexanoico (67.21). La alquilación y la hidrólisis se realizaron de manera análoga al Ejemplo **66.6** (usando **43.6** (derivado del pico uno de la separación quiral de **43.4** de la columna OD) y **66.43I**, descrito en la presente) para obtener **67.21** (29,2 mg, 72% de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,35 (1 H, d, J=7,4 Hz), 7,24 (1 H, t, J=8,0 Hz), 7,08 (1 H, d, J=10,6 Hz), 6,98 (1 H, t, J=9,0 Hz), 6,89 (5 H, m), 5,51 (1 H, m), 5,16 (2 H, s), 3,76 (3 H, s), 3,13 (1 H, m), 2,64 (2 H, ddd, J=18,0, 15,7, 7,4 Hz), 2,24 (2 H, td, J=7,0, 2,3 Hz), 1,68 (4 H, m), 1,24 (2 H, m), 0,90 (9 H, m). MS ESI (neg.) m/e: 532,9 $(M-H)^+$.

[0967] Ácido (3R)-3-(3-(((4-(6-(Metiloxi)-2-piridinil)fenil)metil)oxi)fenil)hexanoico o ácido (3S)-3-(3-(((4-(6-(metiloxi)-2-piridinil)fenil)metil)oxi)fenil)hexanoico (67.22). MS ESI (pos.) m/e: 462,3 $(M+H)^+$.

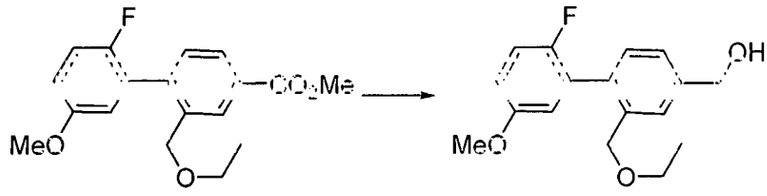
[0968] <u>Ejemplo 67.23</u>



66.63A **67.23A**

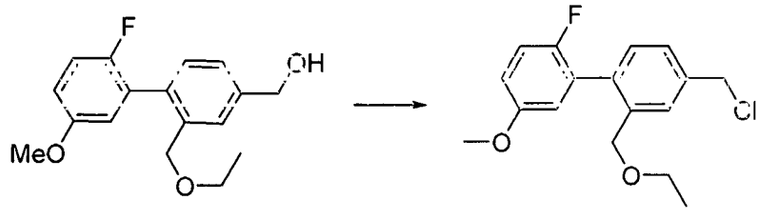
[0969] 2-((etiloxi)metil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-carboxilato de metilo (67.23A). A una solución de **66.63A** (0,200 g, 0,689 mmol) en DMF (5 mL), se añadió NaH (0,0198 g, 0,827 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Luego se añadió yoduro de etilo y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y salmuera y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de eliminar el solvente, el

residuo se purificó por flash cromatografía (gel de sílice, 1:1 EtOAc / hexano) y dio **67.23A** en 79% de rendimiento. MS ESI (pos.) m/e: 336 $(M+18)^+$.



67.23A **67.23B**

[0970] (2-((Etiloxi)metil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metanol (67.23B). El Ejemplo **67.23A** se redujo usando LAH usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 66.**6** para obtener **67.23B.**



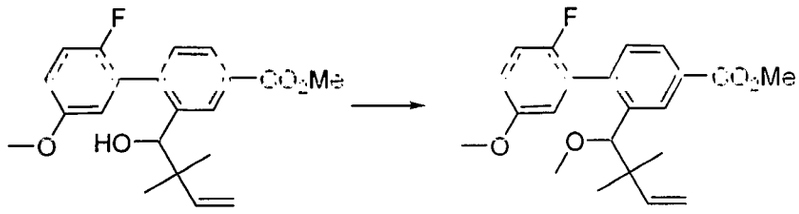
67.23B **67.23C**

[0971] 4-(Clorometil)-2-((etiloxi)metil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenilo (67.23C). El compuesto **67.23B** se convirtió en el compuesto de clorometilo usando un procedimiento análogo al descrito en Ejemplo 66.**6.**

[0972] Ácido (3R)-3-(3-(((2-((Etiloxi)metil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)hexanoico o ácido (3S)-3-(3-(((2-((etiloxi)metil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)hexanoico (67.23). La alquilación y la hidrólisis se realizaron de manera análoga al Ejemplo **66.6** (usando **43.6** (derivado del pico uno de la separación quiral de **43.4** de la columna OD) y **67.23C,** descrito en la presente) para obtener **67.23.** MS ESI (neg.) m/e: 479 $(M-H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 7,59 (m, 1H), 7,43-7,45 (m, 1H), 7,17-7,27 (m, 3H), 6,95-6,99 (m, 1H), 6,83-6,87 (m, 3H), 6,79

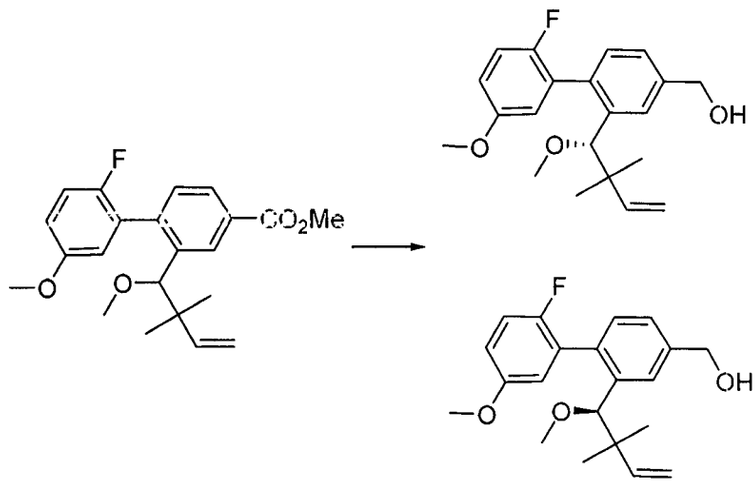
(m, 1H), 5,13 (s, 2H), 4,28 (s, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,34 (m, 2H), 2,95 (m, 1H), 2,43-2,57(m, 2H), 1,51 (m, 2H), 1,13 (m, 2H), 1,03 (t, 3H), 0,78 (t, 3H).

[0973] **Ejemplo 67.24**



66.60D **67.24A**

[0974] **2-(2,2-dimetil-1-(metiloxi)-3-butenil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-carboxilato de metilo (67.24).** El compuesto **66.60D** se alquiló usando un procedimiento similar al descrito en **66.62B** para dar el compuesto **67.24A.**



67.24A **67.24B y 67.24C**

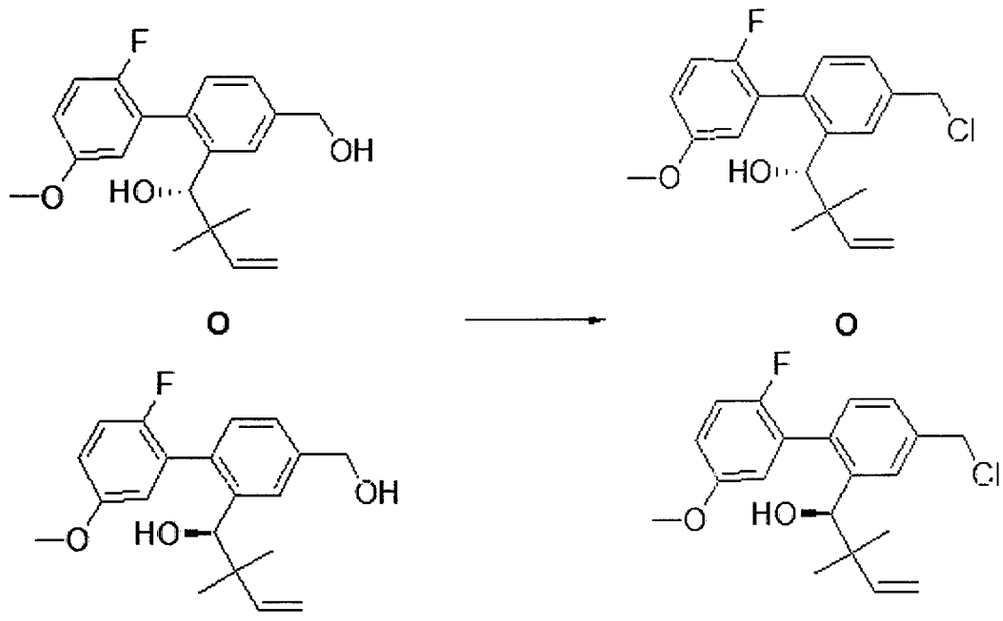
[0975] **(2-((1S)-2,2-Dimetil-1-(metiloxi)-3-butenil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metanol y (2-((1R)-2,2-dimetil-1-(metiloxi)-3-butenil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metanol (67.24B y 67.24C).**

A una solución de **67.24A** (0,187 g, 0,52 mmol) en THF (10 mL), se añadió gota a gota LAH (0,020 g, 0,52 mmol). La reacción luego se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos y luego se vertió cuidadosamente en agua y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de

eliminar el solvente, el residuo se purificó por flash cromatografía (gel de sílice, 1:2 EtOAc / hexano) y dio el producto racémico (168 mg) en forma de un aceite incoloro, que se separó por cromatografía quiral (columna: OD; solvente: 3% i-PrOH /hexano) para obtener **66.24B** (70 mg, primer pico) y **66.24C** (85 mg, segundo pico).

[0976] **Ácido (3R)-3-(3-(((2-((1S)-2,2-Dimetil-1-(metiloxi)-3-butenil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)hexanoico o ácido (3R)-3-(3-(((2-((1R)-2,2-dimetil-1-(metiloxi)-3-butenil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)hexanoico o ácido (3S)-3-(3-(((2-((1S)-2,2-Dimetil-1-(metiloxi)-3-butenil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)hexanoico o ácido (3S)-3-(3-(((2-((1R)-2,2-dimetil-1-(metiloxi)-3-butenil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)hexanoico (67.24).** La alquilación y la hidrólisis se realizaron de manera análoga al Ejemplo 66.6 (usando **43.6** (derivado del pico uno de la separación quiral de **43.4** de la columna OD) y **66.24B** (derivado del pico uno de la separación quiral del producto de reducción de **67.24A)** para obtener **67.24.** MS ESI (neg.) m/e: 533 $(M-H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,53 (m, 1H), 7,42-7,45 (m, 1H), 7,17-7,23 (m, 2H), 7,01-7,07 (m, 1H), 6,80-6,89 (m, 4H), 6,73-6,75 (m, 1H), 6,39(m, 2H), 5,75 (m, 1H), 5,14 (m, 2H), 3,81 (m, 2H), 3,07 (m, 3H), 3,09 (m, 1H), 2,13 (m, 2H), 1,62 (m, 2H), 1,29 (m, 6H), 1,21 (m, 2H), 0,87 (m, 3H).

[0977] **Ejemplo 67.25**



66.60G **67.25A**

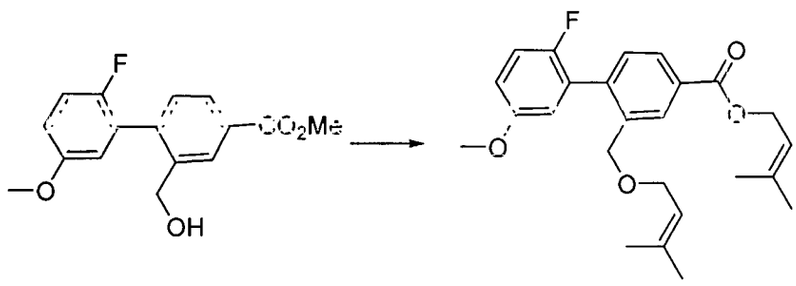
[0978] **(1S)-1-(4-(Clorometil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-2-il)-2,2-dimetil-3-buten-1-ol o (1R)-1-(4-(clorometil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-2-il)-2,2-dimetil-3-buten-1-ol (67.25A).** El compuesto de hidroximetilo **66.60G** se cloró usando un procedimiento análogo al usado para preparar el Ejemplo 66.**60H,** (usando pico dos de la separación quiral del producto de reducción de **66.60E** de la columna OD, descrito en la presente) para obtener **67.25A.**

[0979] **Ácido (3R)-3-(3-(((2'-Fluoro-2-((1S)-1-hidroxi-2,2-dimetil-3-butenil)-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)hexanoico o ácido (3R)-3-(3-(((2'-fluoro-2-((1R)-1-hidroxi-2,2-dimetil-3-butenil)-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)hexanoico 67.25).** La alquilación y la hidrólisis se realizaron de manera análoga al Ejemplo 66.**6** (usando **43.6** (derivado del pico uno de la separación quiral de **43.4** de la columna OD) y **67.25A** (derivado del pico dos de la separación quiral del producto de reducción de **66.60E)** para obtener **67.25**.MS ESI (neg.) m/e: 519 (M-H). ^{1}H RMN

(400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,69 (d, 1H), 7,39 (m, 1H), 7,05-7,25 (m, 3H), 6,94 (m, 1H), 6,79-6,84 (m, 4H), 5,78 (m, 1H), 5,14 (m, 2H), 4,71 (m, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,03 (m, 1H), 2,52-2,58 (m, 2H), 1,59 (m, 2H), 1,16 (m, 2H), 0,82 (m, 6H), 0,72 (s, 3H).

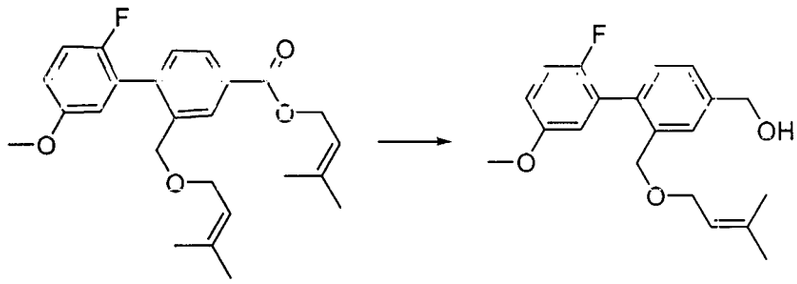
[0980] **Ácido (3R)-3-(3-(((2-((1S)-2,2-Dimetil-1-(metiloxi)butil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)hexanoico o ácido (3R)-3-(3-(((2-((1R)-2,2-dimetil-1-(metiloxi)butil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)hexanoico o ácido (3S)-3-(3-(((2-((1S)-2,2-dimetil-1-(metiloxi)butil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)hexanoico o ácido (3S)-3-(3-(((2-((1R)-2,2-dimetil-1-(metiloxi)butil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)hexanoico (67.26).** La alquilación y la hidrólisis se realizaron de manera análoga al Ejemplo 66.**6** (usando **43.6** (derivado del pico uno de la separación quiral de **43.4** de la columna OD), también usando el derivado de cloruro del pico uno de la separación quiral del producto de reducción de **66.60E**, descrito en la presente) para obtener **67.26**. MS ESI (neg.) m/e: 536 (M-H). ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,58 (m, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,22 (m, 2H), 6,82-6,88 (m, 4H), 6,74 (m, 1H), 5,15 (s, 2H), 4,05-4,30 (m, 1H), 3,23-3,29 (m, 3H), 3,08 (m, 1H), 2,61-2,65 (m, 2H), 1,62 (m, 2H), 1,10-1,27 (m, 4H), 0,86 (t, 3H), 0,72 (s, 3H), 0,61 (m, 3H), 0,49 (m, 3H).

[0981] **Ejemplo 67.27**



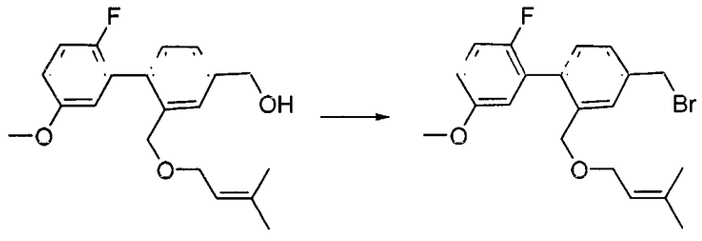
66.63A **67.27A**

[0982] **2'-fluoro-2-(((3-metil-2-butenil)oxi)metil)-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-carboxilato de 3-Metil-2-butenilo (67.27A).** A una solución de **66.63A** (0,322 mmol) en DMF (4 mL), se añadió NaH (0,0100 g, 0,419 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. 1-Bromo-3-metilbut-2-eno (0,240 g, 1,61 mmol) (asequible en comercios de Aldrich) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de eliminar el solvente, el residuo se purificó por flash cromatografía (gel de sílice, 1:6 EtOAc / hexano) y dio **67.27A** en forma de un aceite incoloro, en 77% de rendimiento. MS ESI (pos.) m/e: 430 $(M+18)^+$.



67.27A **67.27B**

[0983] **(2'-Fluoro-2-(((3-metil-2-butenil)oxi)metil)-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metanol (67.27B).** La conversión del éster **67.27A** en el compuesto hidroximetilo **67.27B** se realizó usando un procedimiento análogo al descrito en Ejemplo **66.63D.**



67.27B **67.27C**

[0984] **4-(Bromometil)-2'-fluoro-2-(((3-metil-2-butenil)oxi)metil)-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenilo (67.27C).** El

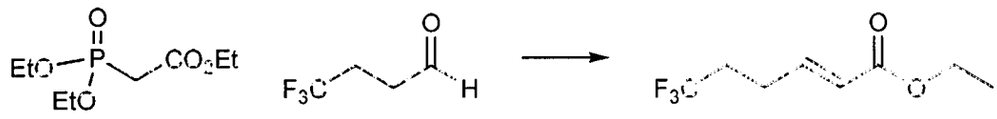
compuesto de hidroximetilo **67.2B** se convirtió en bromometilo **67.27C** usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 66.**62E**.

[0985] Ácido (3R)-3-(3-(((2'-Fluoro-2-(((3-metil-2-butenil)oxi)metil)-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)hexanoico o ácido (3S)-3-(3-(((2'-fluoro-2-(((3-metil-2-butenil)oxi)metil)-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)hexanoico (67.27). La alquilación y la hidrólisis se realizaron de manera análoga al Ejemplo **66.6** (usando **43.6** (derivado del pico uno de la separación quiral de **43.4** de la columna OD) y **67.27C**) para obtener **67.27**. MS ESI (neg.) m/e: 519 (M-H). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δppm 7,59 (m, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,21-7,29 (m, 2H), 7,02-7,07 (m, 1H), 6,80-6,87 (m, 5H), 5,23 (m, 1H), 5,15 (s, 2H), 4,37 (s, 2H), 3,92 (d, 3H), 3,06 (m, 1H), 2,52-2,65 (m, 2H), 1,70 (m, 3H), 1,62 (m, 2H), 1,58 (s, 3H), 1,21 (m, 2H), 0,87 (t, 3H).

[0986] Ácido (3R)-3-(3-(((2'-Fluoro-5'-(metiloxi)-2-(1-pirrolidinilmetil)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)hexanoico o ácido (3S)-3-(3-(((2'-fluoro-5'-(metiloxi)-2-(1-pirrolidinilmetil)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)hexanoico (67.28). La alquilación y la hidrólisis se realizaron de manera análoga al Ejemplo 66.**6** (usando **43.6** (derivado del pico uno de la separación quiral de **43.4** de la columna OD) y **66.65C**) para obtener **67.28**. Después de eliminar el solvente, se obtuvo **67.28** (sal de TFA), 28 mg. MS ESI (neg.) m/e: 504 $(M-H)^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,70(m, 1H) ,7,84 (s, 1H), 7,60 (m, 1H), 7,39 (m, 1H), 7,21-7,30 (m, 2H), 7,05-7,07 (m, 1H), 6,3-6,95 (m, 1H), 6,88 (m, 2H), 6,83 (m, 1H), 5,17 (s, 2H), 4,10-4,40 (m, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,40-3,60 (m, 4H), 2,97 (m, 1H), 2,42-2,55 (m, 2H), 1,80 (m, 4H), 1,51 (m, 2H), 1,06 (m, 2H), 0,80 (t, 3H).

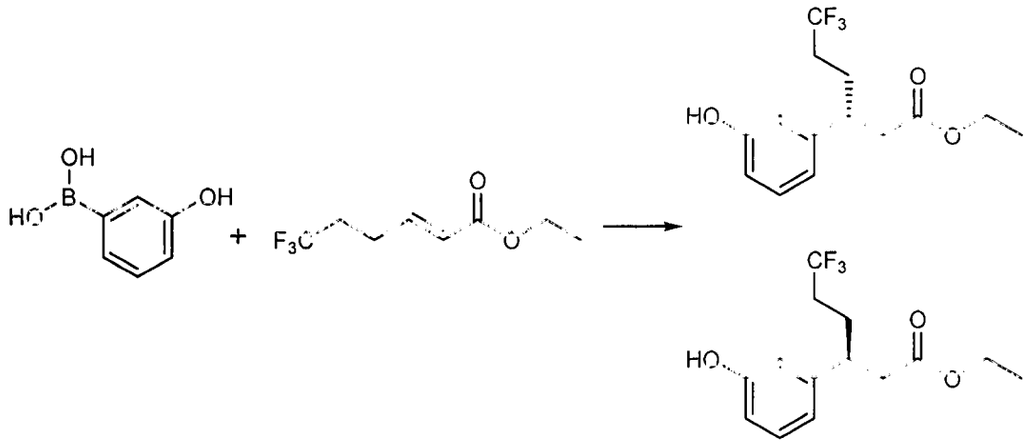
[0987] <u>Ejemplo 68</u>

[0988] Síntesis de (3R)-6,6,6-trifluoro-3-(3-hidroxifenil)hexanoato de metilo (68).



68.A **68.B**

[0989] **6,6,6-trifluorohex-2-enoato de (E)-etilo (68.B).** A una suspensión de cloruro de litio (0,504 g, 11,9 mmol) en MeCN (20 mL) se añadieron 2-(dietoxifosforil)acetato de etilo (disponible de Aldrich) (1,91 mL, 9,52 mmol) y DBU (1,42 mL, 9,52 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se enfrió hasta 0 °C y 4,4,4-trifluorobutanal (disponible de Matrix Scientific) (1,00 g, 7,93 mmol) se añadió gota a gota. La mezcla resultante se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla se dividió en agua y EtOAc. Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc adicional. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía flash en gel de sílice (0-10% de EtOAc / hexano) para obtener 6,6,6-trifluorohex-2-enoato de (E)-etilo **68.B** (6:1 E/Z) en forma de un líquido incoloro (1,13 g, 73%).



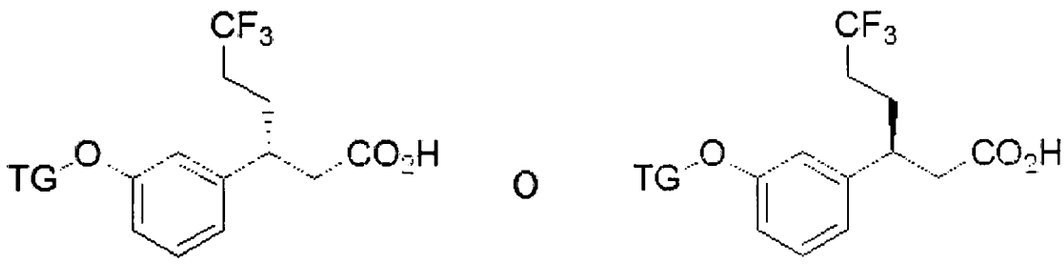
68.B **68**

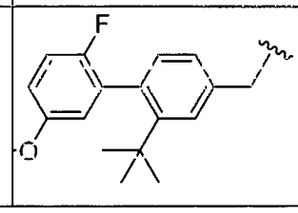
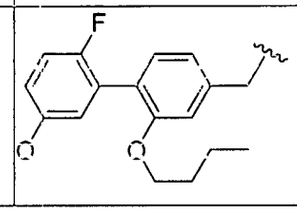
[0990] **(3R)-6,6,6-trifluoro-3-(3-hidroxifenil)hexanoato de metilo o (3S)-6,6,6-trifluoro-3-(3-hidroxifenil)hexanoato de metilo (68).** Una mezcla de ácido 3-hidroxifenilborónico (disponible de Aldrich) (1,8 g, 13 mmol) y dímero de hidroxi[(S)-BINAP]-rodio (I) (0,19 g, 0,13 mmol) en 1,4-

dioxano (10 mL, 2,5 mmol) se salpicó con N_2. A la mezcla se añadieron agua (1,0 mL, 2,5 mmol) y 6,6,6-trifluorohex-2-enoato de (E)-etilo **68.B** (0,56 mL, 2,5 mmol). La solución resultante de color marrón rojizo se calentó hasta 45 °C y se agitó durante 3 horas (vial sellado). La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc, se lavó con $NaHCO_3$ acuoso saturado y salmuera, se secó ($MgSO_4$) y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía flash en gel de sílice (0-25% de EtOAc / hexano) para obtener 6,6,6-trifluoro-3-(3-hidroxifenil)hexanoato de (R)-etilo y 6,6,6-trifluoro-3-(3-hidroxifenil)hexanoato de (S)-etilo **68** en forma de un aceite amarillo pálido (84% e.e.). La mezcla enantioméricamente enriquecida luego se purificó por HPLC quiral (Chiralcel OD, 3% i-PrOH/hexano, 220 nm) para obtener **68** en forma de un aceite incoloro (0,65 g, > 99% e.e.). Se cree que el enantiómero R es el mayor producto usado en las siguientes etapas.

[0991] Los siguientes compuestos se prepararon a partir de **68** y el compuesto apropiado de halometilo o hidroximetilo de acuerdo con los métodos descritos en la presente. Ambos compuestos en la siguiente tabla se prepararon usando el mismo enantiómero del fenol.

Tabla 8



Compuesto	TG	Compuesto	TG
68.1		68.2	

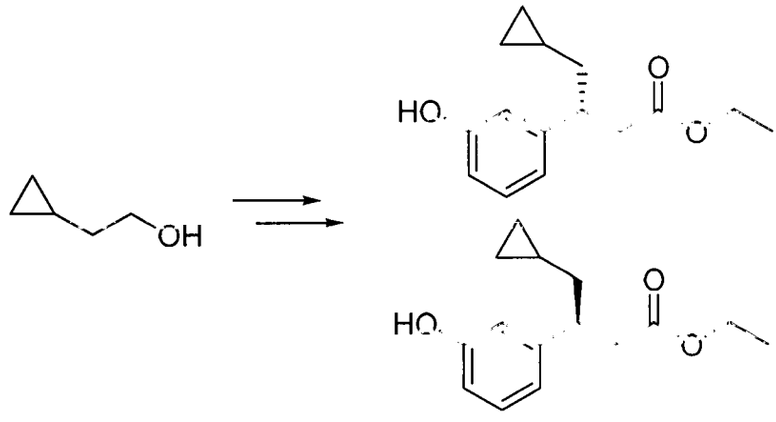
556

[0992] **Ácido (3R)-3-(3-(((2-(1,1-Dimetiletil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)-6,6,6-trifluorohexanoico o ácido (3S)-3-(3-(((2-(1,1-dimetiletil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)-6,6,6-trifluorohexanoico (68.1).** ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δppm 7,60 (d, 1H), 7,28 (m, 2H), 7,05 (d, 1H), 6,99 (t, 1H), 6,91 (dd, 1H), 6,84 (m, 2H), 6,80 (bd, 1H), 6,77 (dd, 1H), 5,07 (s, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,10 (m, 1H), 2,67 (m, 2H), 1,91 (m, 4H), 1,23 (s, 9H).

[0993] **Ácido (3R)-3-(3-(((2-(Butiloxi)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)-6,6,6-trifluorohexanoico o ácido (3S)-3-(3-(((2-(butiloxi)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)-6,6,6-trifluorohexanoico (68.2).** ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,29 (d, 1H), 7,26 (t, 1H), 7,06 (m, 2H), 7,02 (t, 1H), 6,89 (m, 2H), 6,82 (m, 3H), 5,07 (s, 2H), 3,99 (t, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,09 (m, 1H), 2,67 (m, 2H), 1,91 (m, 4H), 1,66 (m, 2H), 1,37 (m, 2H), 0,88 (t, 3H).

[0994] **Ejemplo 69**

[0995] **Síntesis de 4-ciclopropil-3-(3-hidroxifenil)butanoato de (R)-etilo o 4-ciclopropil-3-(3-hidroxifenil)butanoato de (S)-etilo (69).**



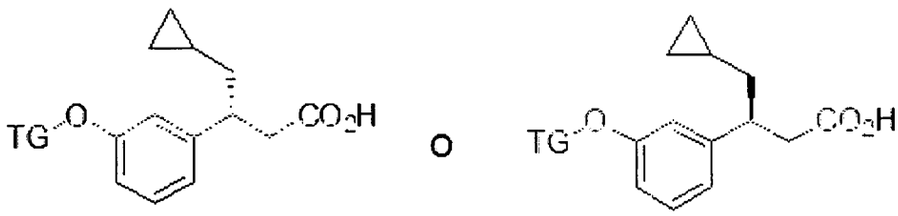
69

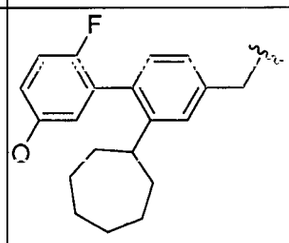
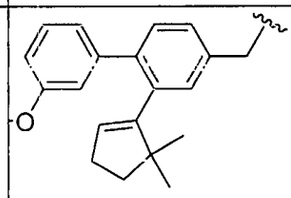
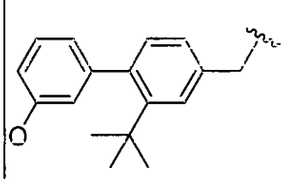
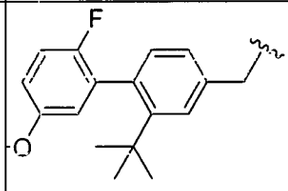
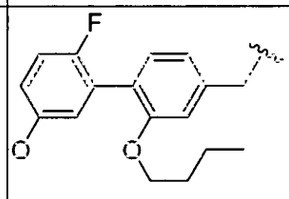
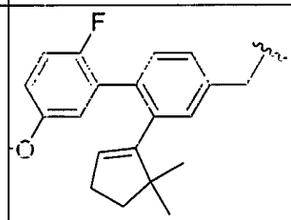
557

[0996] **4-ciclopropil-3-(3-hidroxifenil)butanoato de (R)-etilo y 4-ciclopropil-3-(3-hidroxifenil)butanoato de (S)-etilo (69).** El compuesto **69** (99% e.e.) se preparó a partir de 2-ciclopropiletanol (asequible en comercios de Alfa Aesar) de acuerdo con los métodos análogos descritos en el Ejemplo **70**. La resolución quiral final se logró por HPLC quiral (columna Chiralcel OD, 3% de IPA/hexano, detección a 220 nm) para obtener **69** como el primero de dos picos eluidos. Se cree que es el enantiómero R.

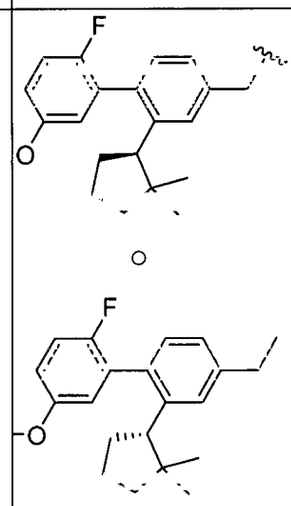
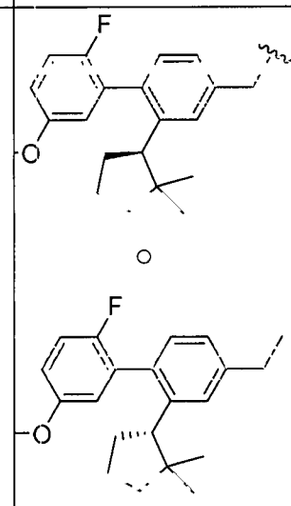
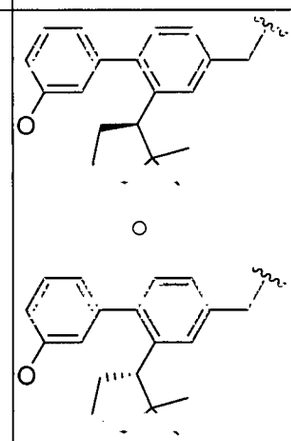
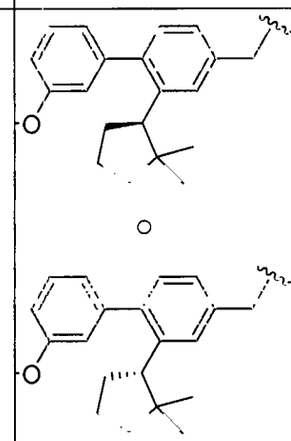
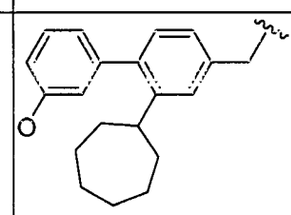
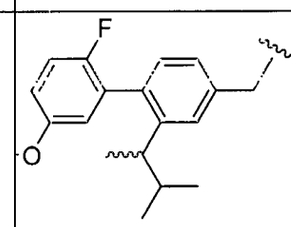
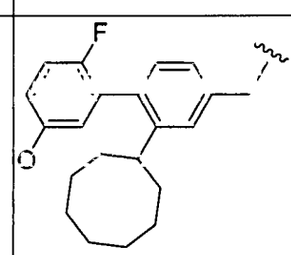
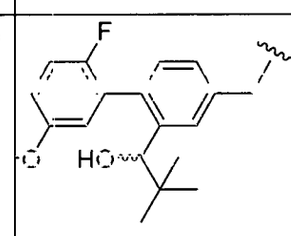
[0997] Los siguientes compuestos se prepararon a partir de **69 y** el compuesto apropiado de halometilo o hidroximetilo de acuerdo con los métodos descritos en la presente. Cada uno de los compuestos en la siguiente tabla se prepararon usando el mismo enantiómero del fenol.

Tabla 9

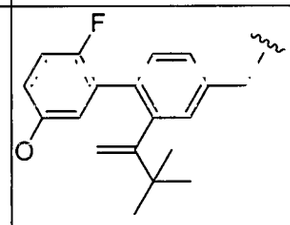
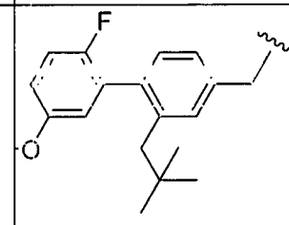
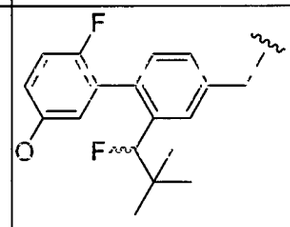
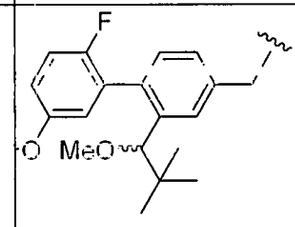
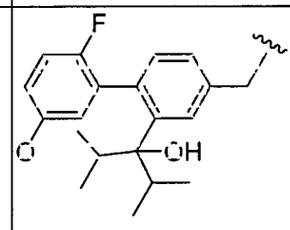
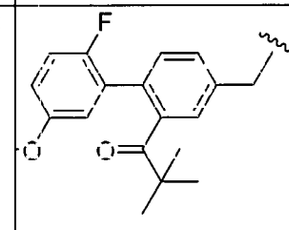
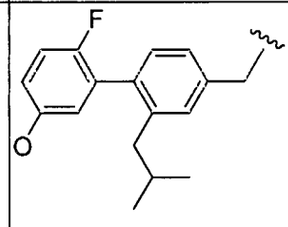
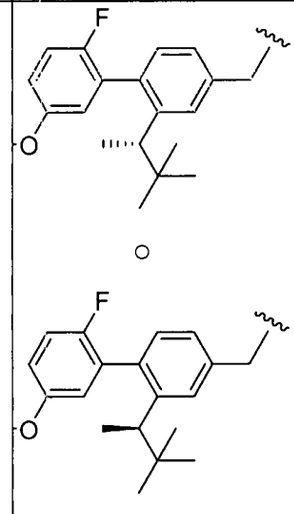
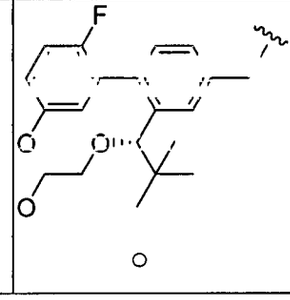
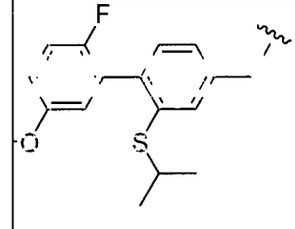


Compuesto	TG	Compuesto	TG
69.1		69.2	
69.3		69.4	
69.5		69.6	

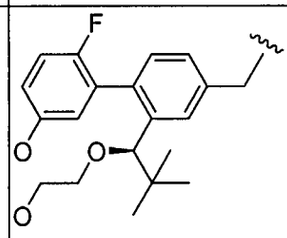
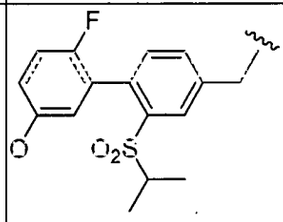
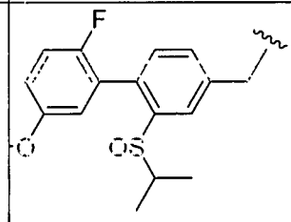
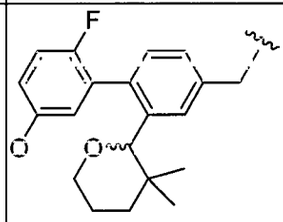
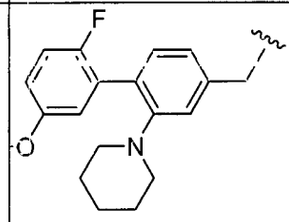
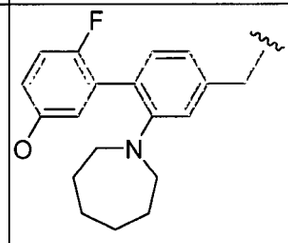
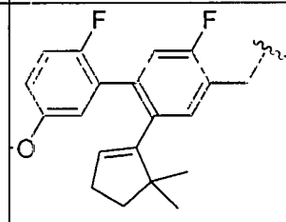
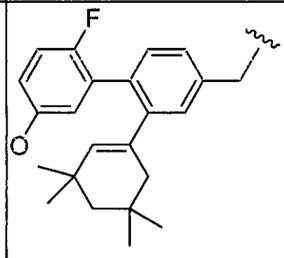
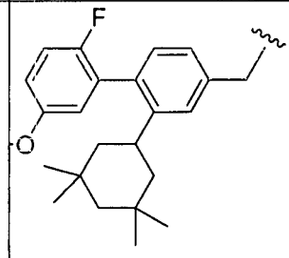
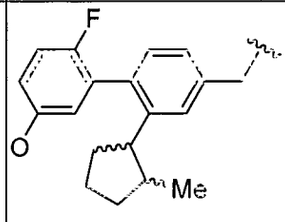
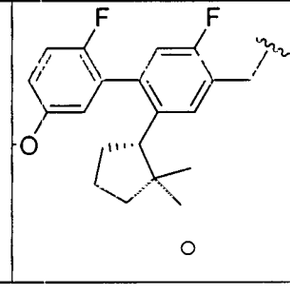
558

Compuesto	TG	Compuesto	TG
69.7		69.8	 no igual que 69.7
69.9		69.10	 no igual que 69.9
69.11		69.12	
69.13		69.14	

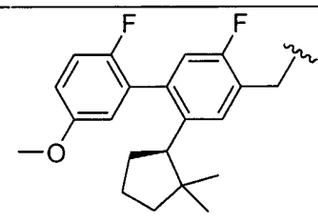
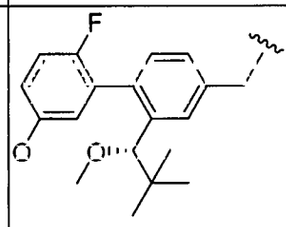
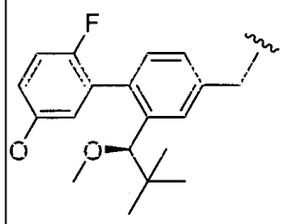
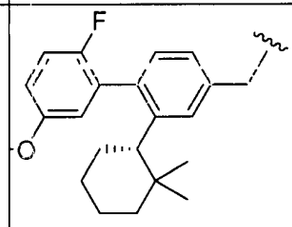
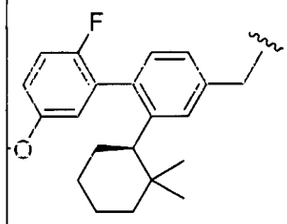
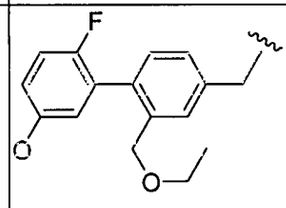
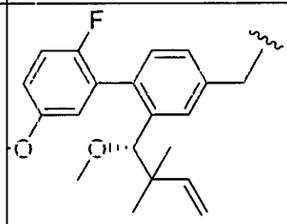
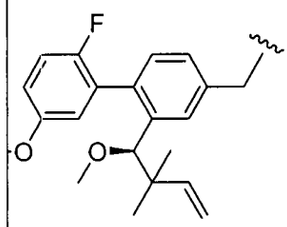
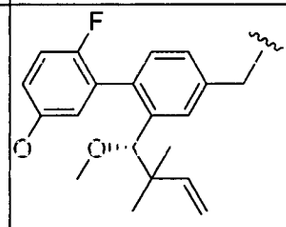
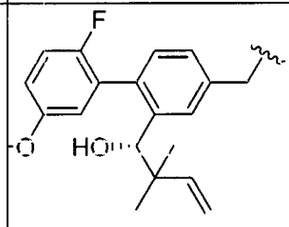
559

Compuesto	TG	Compuesto	TG
69.15		69.16	
69.17		69.18	
69.19		69.20	
69.21		69.22	
69.23		69.24	

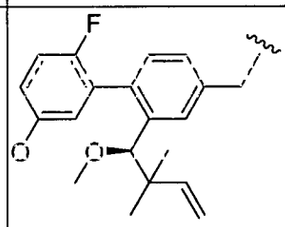
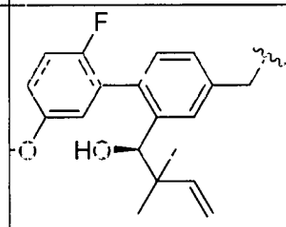
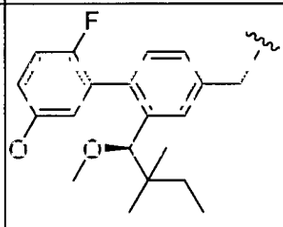
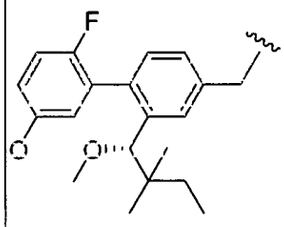
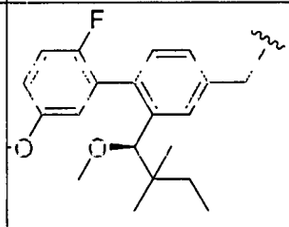
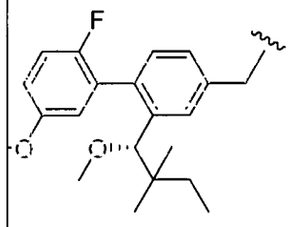
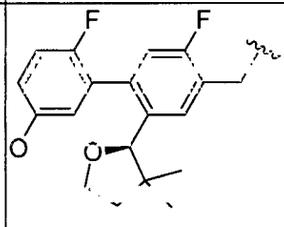
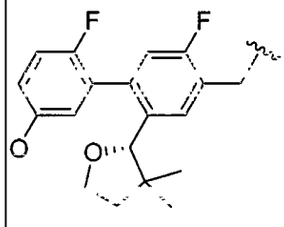
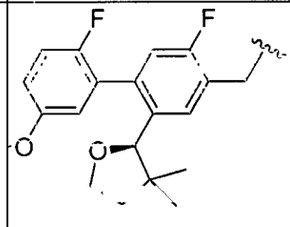
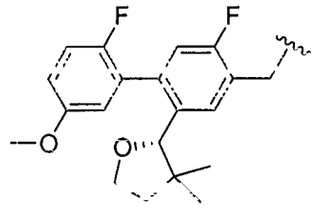
560

Compuesto	TG	Compuesto	TG
			
69.25		69.26	
69.27		69.28	
69.29		69.30	
69.31		69.32	
69.33		69.34	

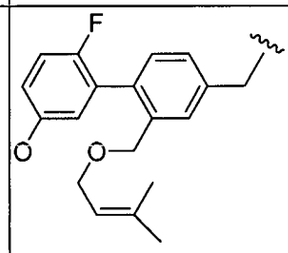
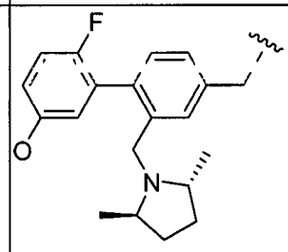
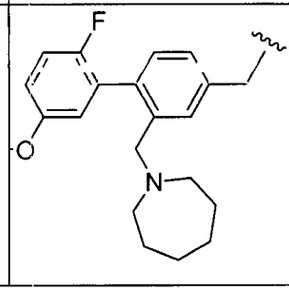
561

Compuesto	TG	Compuesto	TG
			
69.35	 o 	69.36	 o 
69.37		69.38	 o 
69.39	 o	69.40	 o

562

Compuesto	TG	Compuesto	TG
	 ero no igual que 69.38		
69.41	 o 	**69.42**	 o  ero no igual que 69.41
69.43	 o 	**69.44**	 o  pero no igual que 69.43

563

Compuesto	TG	Compuesto	TG
69.45		69.46	
69.47		69.48	

[0998] **Ácido (3R)-3-(3-(((2-Cicloheptil-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)-4-ciclopropilbutanoico o ácido (3S)-3-(3-(((2-cicloheptil-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)-4-ciclopropilbutanoico (69.1).** MS ESI (neg.) m/e: 529,3 $(M-H)^+$.

[0999] **Ácido (3R)-4-Ciclopropil-3-(3-(((2-(5,5-dimetil-1-ciclopenten-1-il)-3'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)butanoico o ácido (3S)-4-ciclopropil-3-(3-(((2-(5,5-dimetil-1-ciclopenten-1-il)-3'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)butanoico (69.2).** MS ESI (neg.) m/e: 509,2 $(M-H)^+$.

[01000] **Ácido (3R)-4-Ciclopropil-3-(3-(((2-(1,1-dimetiletil)-3'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)butanoico o ácido (3S)-4-ciclopropil-3-(3-(((2-(1,1-dimetiletil)-3'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)butanoico (69.3).** (MS ESI (neg.) m/e: 471.3 (M-H). ^{1}H RMN (400 MHz) ($CDCl_3$) δppm 7,55 (1 H, d, J=1,6 Hz), 7,25 (3 H, m), 7,02 (1 H, d, J=7,4 Hz), 6,85 (5 H, dt, J=5,5, 2,7 Hz), 6,81 (1 H, s), 5,04 (2 H, s), 3,78 (3 H, s), 3,23 (1 H, m), 2,75 (1 H, m), 2,66 (1 H, m), 1,68 (1 H, ddd, J=13,9,

564

8,4, 5,9 Hz), 1,37 (1 H, m), 1,20 (9 H, s), 0,55 (1 H, m), 0,39 (2 H, m), 0,04 (2 H, m).

[01001] Ácido (3R)-4-Ciclopropil-3-(3-(((2-(1,1-dimetiletil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)butanoico o ácido (3S)-4-ciclopropil-3-(3-(((2-(1,1-dimetiletil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)butanoico (69.4). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δppm 7,60 (dd, 1H), 7,29 (dd, 1H), 7,24 (t, 1H), 7,04 (d, 1H), 6,99 (t, 1H), 6,86 (m, 4H), 6,77 (dd, 1H), 5,07 (s, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,21 (m, 1H), 2,75 (dd, 1H), 2,64 (dd, 1H), 1,71 (m, 1H), 1,34 (m, 1H), 1,23 (s, 9H), 0,52 (m, 1H), 0,36 (m, 2H), 0,00 (m, 2H).

[01002] Ácido (3R)-3-(3-(((2-(Butiloxi)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)-4-ciclopropilbutanoico o ácido (3S)-3-(3-(((2-(butiloxi)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)-4-ciclopropilbutanoico (69.5). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δppm 7,28 (d, 1H), 7,23 (t, 1H), 7,06 (m, 2H), 7,02 (t, 1H), 6,85 (m, 5H), 5,07 (s, 2H), 3,98 (t, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,21 (m, 1H), 2,75 (dd, 1H), 2,64 (dd, 1H), 1,70 (m, 1H), 1,66 (m, 2H), 1,36 (m, 3H), 0,88 (t, 3H), 0,52 (m, 1H), 0,36 (m, 2H), 0,00 (m, 2H).

[01003] Ácido (3R)-4-Ciclopropil-3-(3-(((2-(5,5-dimetil-1-ciclopenten-1-il)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)butanoico o ácido (3S)-4-ciclopropil-3-(3-(((2-(5,5-dimetil-1-ciclopenten-1-il)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)butanoico (69.6). MS ESI (pos.) m/e: 546,3 $(M+H_2O)^+$.

[01004] Ácido (3R)-4-Ciclopropil-3-(3-(((2-((1R)-2,2-dimetilciclopentil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)butanoico o ácido (3R)-4-ciclopropil-3-(3-(((2-((1S)-2,2-dimetilciclopentil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)butanoico o ácido (3S)-4-ciclopropil-3-(3-(((2-((1R)-2,2-dimetilciclopentil)-2'-fluoro-

5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)butanoico o ácido (3S)-4-ciclopropil-3-(3-(((2-((1S)-2,2-dimetilciclopentil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)butanoico (69.7). MS ESI (neg.) m/e: 529,3 $(M-H)^+$.

[01005] Ácido (3R)-4-Ciclopropil-3-(3-(((2-((1S)-2,2-dimetilciclopentil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)butanoico o ácido (3R)-4-ciclopropil-3-(3-(((2-((1R)-2,2-dimetilciclopentil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)butanoico o ácido (3S)-4-ciclopropil-3-(3-(((2-((1S)-2,2-dimetilciclopentil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)butanoico o ácido (3S)-4-ciclopropil-3-(3-(((2-((1R)-2,2-dimetilciclopentil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)butanoico (69.8). MS ESI (neg.) m/e: 529,3 $(M-H)^+$.

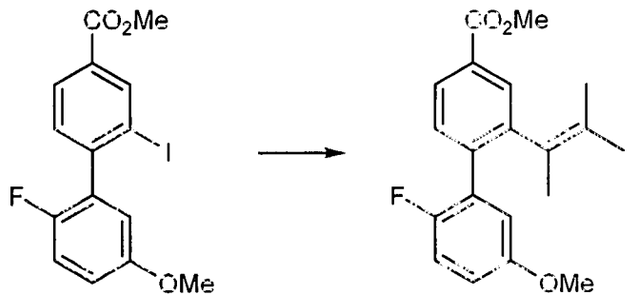
[01006] Ácido (3R)-4-Ciclopropil-3-(3-(((2-((1R)-2,2-dimetilciclopentil)-3'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)butanoico o ácido (3R)-4-ciclopropil-3-(3-(((2-((1S)-2,2-dimetilciclopentil)-3'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)butanoico o ácido (3S)-4-ciclopropil-3-(3-(((2-((1R)-2,2-dimetilciclopentil)-3'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)butanoico o ácido (3S)-4-ciclopropil-3-(3-(((2-((1S)-2,2-dimetilciclopentil)-3'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)butanoico (69.9). MS ESI (neg.) m/e: 511,3 $(M-H)^+$.

[01007] Ácido (3R)-4-Ciclopropil-3-(3-(((2-((1S)-2,2-dimetilciclopentil)-3'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)butanoico o ácido (3R)-4-ciclopropil-3-(3-(((2-((1R)-2,2-dimetilciclopentil)-3'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)butanoico o ácido (3S)-4-ciclopropil-3-(3-(((2-((1S)-2,2-dimetilciclopentil)-3'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)butanoico o ácido (3S)-4-ciclopropil-3-(3-(((2-((1R)-2,2-dimetilciclopentil)-3'-

(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)butanoico (69.10). MS ESI (neg.) m/e: 511,3 $(M-H)^+$.

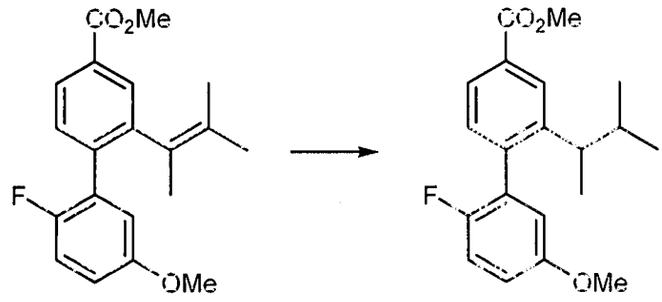
[01008] **Ácido (3R)-3-(3-(((2-Cicloheptil-3'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)-4-ciclopropilbutanoico o ácido (3S)-3-(3-(((2-cicloheptil-3'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)-4-ciclopropilbutanoico (69.11)**. MS ESI (neg.) m/e: 511,3 $(M-H)^+$.

[01009] **Ejemplo 69.12**



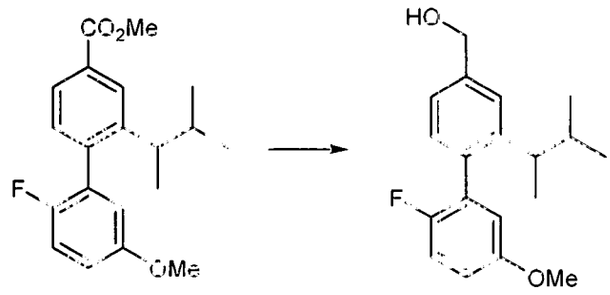
66.15D **69.12A**

[01010] **2-(1,2-dimetil-1-propenil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-carboxilato de metilo (69.12A)**. A una solución agitada de **66.15D** (0,231 g, 0,60 mmol) en DMF (4,00 mL) a 23 °C se añadió ácido 3-metilbut-2-en-2-ilborónico (0,14 g, 1,2 mmol, asequible en comercios de Aldrich) y carbonato de potasio (0,25 g, 1,8 mmol). Tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0,069 g, 0,060 mmol) luego se añadió a la reacción. La mezcla se calentó hasta 90 °C y se continuó agitando durante 18 horas. La reacción luego se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo tres veces con EtOAc. Después de secar sobre sulfato de magnesio anhidro y filtrar, el solvente orgánico se eliminó a presión reducida y el producto luego se purificó en gel de sílice (0-10% de EtOAc en hexanos) para obtener **69.12A** en forma de un aceite incoloro (0,100 g, 51% de rendimiento).



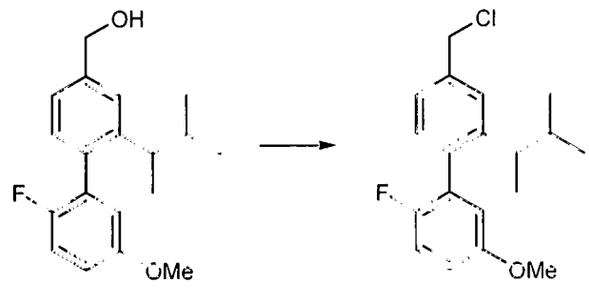
69.12A **69.12B**

[01011] **2-(1,2-dimetilpropil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-carboxilato de metilo (69.12B).** A una solución agitada de **69.12A** (0,050 g, 0,2 mmol) en EtOAc (3 mL) a 23 °C se añadió paladio sobre carbón (0,02 g, 0,2 mmol). La reacción se colocó bajo una atmósfera de hidrógeno y se agitó durante cuatro horas. La reacción luego se filtró y se concentró al vacío. La pureza de **69.12B** pareció ser suficiente de modo que se usó directamente en la siguiente reacción.



69.12B **69.12C**

[01012] **(2-(1,2-Dimetilpropil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metanol (69.12C).** A una solución agitada de **69.12B** (0,050 g, 0,2 mmol) en THF (3 mL) a 0 °C se añadió LAH (0,3 mL, 0,3 mmol, 1,0 M). La reacción se agitó durante una hora y luego se añadió NaOH 1 N (ac) a la mezcla. La reacción se extrajo tres veces con EtOAc. Después de secar sobre sulfato de magnesio anhidro y filtrar, el solvente orgánico se eliminó a presión reducida y el producto se purificó en gel de sílice (0-20% de EtOAc en hexanos) para obtener **69.12C** en forma de un aceite incoloro (0,011 g, 24% de rendimiento).



69.12C **69.12D**

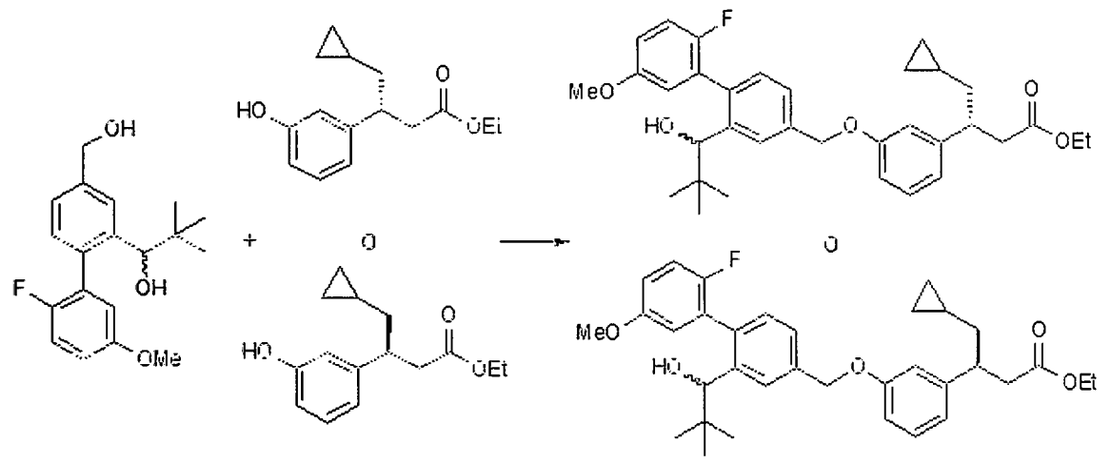
[01013] **4-(Clorometil)-2-(1,2-dimetilpropil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenilo (69.12D).** A una solución agitada de **69.12C** (0,011 g, 0,04 mmol) en DCM (2,00 mL) y DMF (0,003 mL) a 0 °C se añadió cloruro de tionilo (0,005 mL, 0,07 mmol). La reacción luego se agitó a temperatura ambiente durante dos horas, se concentró al vacío y el cloruro **69.12D** se usó crudo sin ulterior purificación (0,011 g, 94% de rendimiento).

[01014] **Ácido (3R)-4-Ciclopropil-3-(3-(((2-(1,2-dimetilpropil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)butanoico o ácido (3S)-4-ciclopropil-3-(3-(((2-(1,2-dimetilpropil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)butanoico 69.12.** La alquilación y la hidrólisis se realizaron de manera análoga al Ejemplo 66.**6** usando **69.12D** y **69** para obtener **69.12** (0,0104 g, 52% de rendimiento en dos etapas). MS ESI (neg.) m/e: 503,2 $(M-H)^+$.

[01015] **Ácido (3R)-3-(3-(((2-Ciclooctil-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)-4-ciclopropilbutanoico o ácido (3S)-3-(3-(((2-ciclooctil-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)-4-ciclopropilbutanoico (69.13).** La alquilación y la hidrólisis se realizaron de manera análoga al Ejemplo 66.**6** usando **66.16G** y **69** para obtener **69.13** (0,021 g, 63% de rendimiento en dos etapas). MS ESI (neg.) m/e: 543.2 $(M-H)^+$.

[01016] **Ejemplo 69.14**

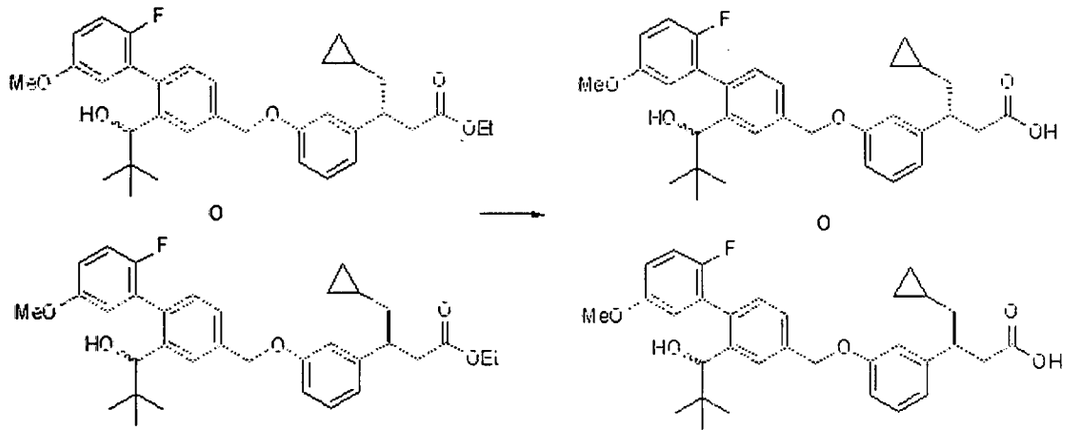
569



66.13G **69** **69.14A**

[01017] **(3R)-4-ciclopropil-3-(3-(((2'-fluoro-2-(1-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)butanoato de etilo o (3S)-4-ciclopropil-3-(3-(((2'-fluoro-2-(1-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)butanoato de etilo (69.14A).** A una solución agitada de **69** (0,078 g, 0,31 mmol) en THF (2,00 mL, 24 mmol) a 23 °C se añadió **66.13G** (0,050 g, 0,16 mmol) seguido de trifenilfosfina (0,082 g, 0,31 mmol) y azodicarboxilato de dietilo (0,049 mL, 0,31 mmol). La reacción luego se agitó durante 23 horas, se diluyó con agua y se extrajo tres veces con EtOAc. Después de secar sobre sulfato de magnesio anhidro y filtrar, el solvente orgánico se eliminó a presión reducida y el producto luego se purificó en gel de sílice (0-20% de EtOAc en hexanos) para obtener **69.14A** en forma de un aceite incoloro (0,045 g, 52% de rendimiento).

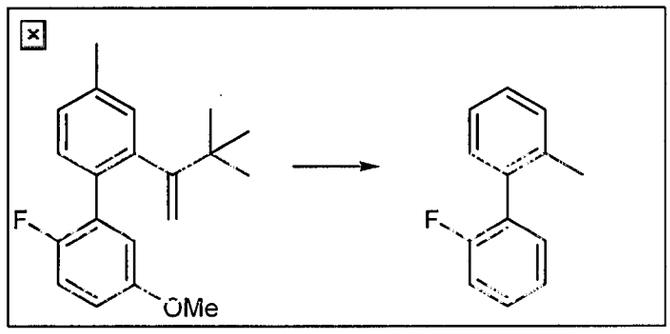
570



69.14A **69.14**

[01018] **Ácido (3R)-4-Ciclopropil-3-(3-(((2'-fluoro-2-(1-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)butanoico o ácido (3S)-4-ciclopropil-3-(3-(((2'-fluoro-2-(1-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)butanoico (69.14).** El hidrólisis se realizó de manera análoga al Ejemplo 66.**6** usando **69.14A** para obtener **69.14** (0,014 g, 98% de rendimiento). MS ESI (neg.) m/e: 519,2 $(M-H)^+$.

[01019] **Ejemplo 69.15**



66.18G **69.15A**

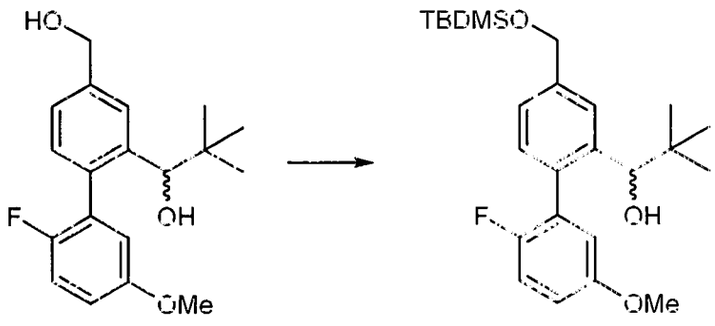
[01020] **4-(Clorometil)-2-(1-(1,1-dimetiletil)etenil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenilo (69.15A).** A una solución agitada de **66.18F** (0,050 g, 0,16 mmol) en DCM (2,00 mL) a 0 °C se añadió DMF (0,0012 mL), seguido de cloruro de tionilo (0,023 mL, 0,32 mmol). La reacción luego se agitó durante 1,5 horas y luego se concentró al vacío. El producto se purificó

571

en gel de sílice (0-10% de EtOAc en hexanos) para obtener **69.15A** en forma de un aceite incoloro (0,050 g, 94% de rendimiento).

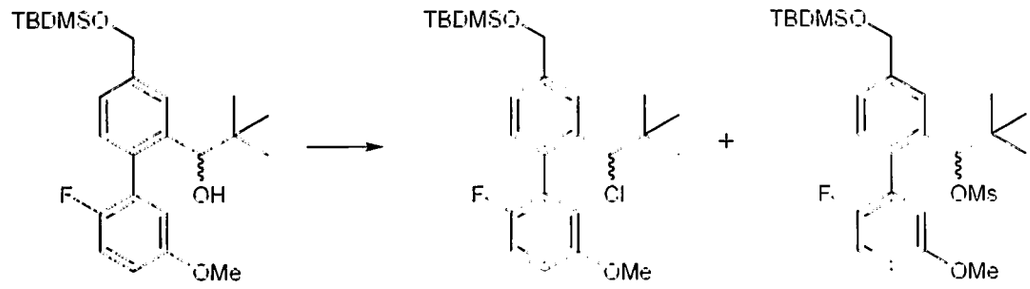
[01021] Ácido (3R)-4-Ciclopropil-3-(3-(((2-(1-(1,1-dimetiletil)etenil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)butanoico o ácido (3S)-4-ciclopropil-3-(3-(((2-(1-(1,1-dimetiletil)etenil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)butanoico (69.15). La alquilación y la hidrólisis se realizaron de manera análoga al Ejemplo 66.6 usando **69.15A** y **69** para obtener **69.15** (0,0342 g, 90% de rendimiento en dos etapas). MS ESI (neg.) m/e: 515,2 $(M-H)^+$.

[01022] <u>Ejemplo 69.16</u>



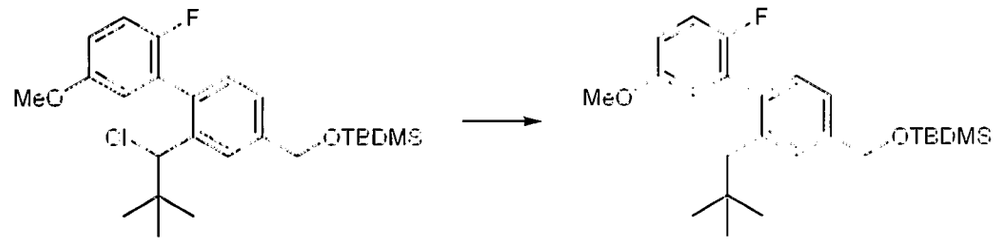
66.13G **69.16A**

[01023] 1-(4-((((1,1-Dimetiletil)(dimetil)silil)oxi)metil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-2-il)-2,2-dimetil-1-propanol (69.16A). A una solución agitada de **66.13G** (0,500 g, 2 mmol) en DCM (10,00 mL) a 23 °C se añadió cloruro de ter-butildimetilsililo (0,3 mL, 2 mmol), seguido de TEA (0,3 mL, 2 mmol) y DMAP (0,02 g, 0,2 mmol). La reacción luego se agitó durante 16 horas y se concentró al vacío. El producto se purificó en gel de sílice (0-10% de EtOAc en hexanos) para obtener **69.16A** en forma de un aceite incoloro (0,655 g, 96% de rendimiento).



69.16A **69.16B** **69.16C**

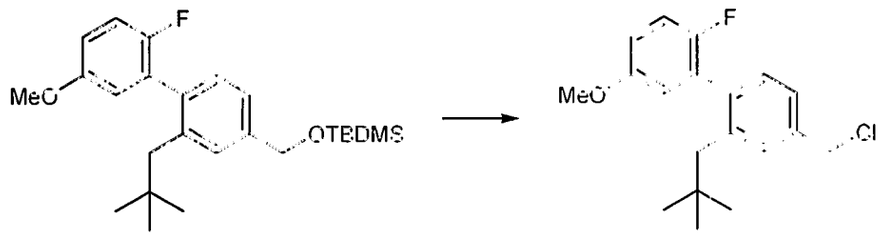
[01024] (((2-(1-Cloro-2,2-dimetilpropil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)(1,1-dimetiletil)dimetilsilano (69.16B). A una solución agitada de **69.16A** (0,200 g, 0,46 mmol) en DCM (5,00 mL) a 0 °C se añadió TEA (0,077 mL, 0,55 mmol), seguido de cloruro de metansulfonilo (0,043 mL, 0,55 mmol). La reacción luego se agitó durante 22 horas, se diluyó con agua y se extrajo tres veces con EtOAc. Después de secar sobre sulfato de magnesio anhidro y filtrar, el solvente orgánico se eliminó a presión reducida y el producto se purificó en gel de sílice (0-10% de EtOAc en hexanos) para obtener **69.16B** en forma de un aceite incoloro (0,090 g, 43% de rendimiento) y otro producto **69.16C** en forma de un aceite claro (0,050 g, 21% de rendimiento).



69.16B **69.16D**

[01025] (1,1-Dimetiletil)(((2-(2,2-dimetilpropil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)dimetilsilano (69.16D). A una solución agitada de **69.16B** (0,015 g, 0,033 mmol) en tolueno (2,00 mL) a 23 °C se añadió AIBN (0,00055 g, 0,0033 mmol) seguido de hidruro de tri-n-butilestaño (0,048 g, 0,17 mmol). La reacción se agitó a 100 °C durante dos horas.

Después de ello, la reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró al vacío. El producto luego se purificó en gel de sílice (0-10% de EtOAc en hexanos) para obtener **69.16D** en forma de un aceite incoloro (0,013 g, 94% de rendimiento).

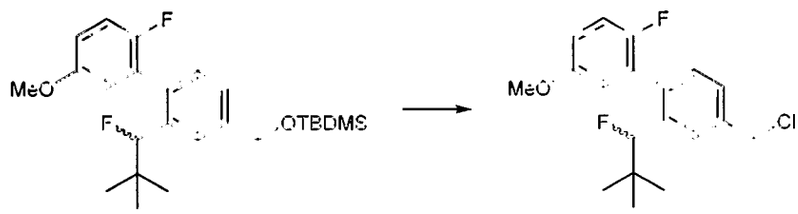


69.16D **69.16E**

[01026] **4-(Clorometil)-2-(2,2-dimetilpropil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenilo (69.16E).** La cloración se realizó de una manera análoga a la empleada en el Ejemplo 66.**6** usando **69.16D** (descrito en la presente) para obtener cloruro **69.16E.**

[01027] **Ácido (3R)-4-Ciclopropil-3-(3-(((2-(2,2-dimetilpropil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)butanoico o ácido (3S)-4-ciclopropil-3-(3-(((2-(2,2-dimetilpropil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)butanoico (69.16).** La alquilación y la hidrólisis se realizaron de manera análoga al Ejemplo 66.**6** usando **69.16E** y **69** para obtener **69.16** (0,0286 g, 70% de rendimiento en dos etapas). MS ESI (neg.) m/e: 503,2 $(M-H)^+$.

[01028] **Ejemplo 69.17**



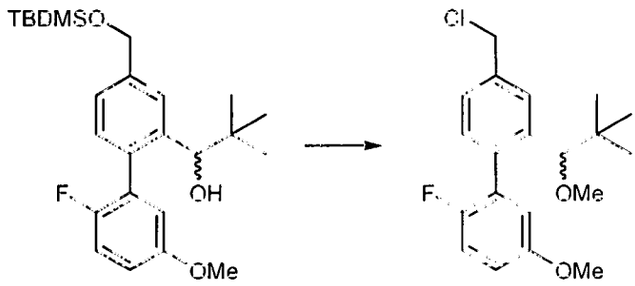
66.30C **69.17A**

[01029] **4-(Clorometil)-2'-fluoro-2-(1-fluoro-2,2-dimetilpropil)-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenilo (69.17A).** La cloración de Ejemplo **66.30C** se realizó de una manera análoga a

la empleada en el Ejemplo 66.**6** usando **66.30C** para obtener cloruro **69.17A.**

[01030] **Ácido (3R)-4-ciclopropil-3-(3-(((2'-fluoro-2-(1-fluoro-2,2-dimetilpropil)-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)butanoico o ácido (3S)-4-ciclopropil-3-(3-(((2'-fluoro-2-(1-fluoro-2,2-dimetilpropil)-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)butanoico (69.17).** La alquilación y la hidrólisis se realizaron de manera análoga al Ejemplo 66.**6** usando **69.17A** y **69** para obtener **69.17** (0,0294 g, 70% de rendimiento en dos etapas). MS ESI (neg.) m/e: 521,2 $(M-H)^+$.

[01031] **Ejemplo 69.18**

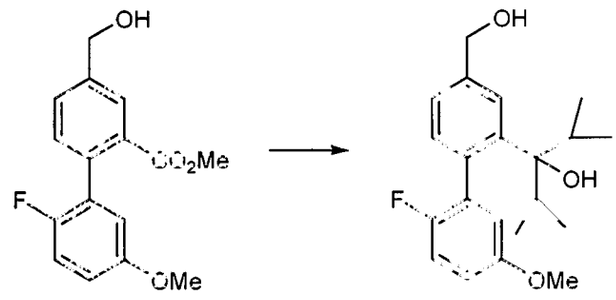


69.16A **69.18A**

[01032] **4-(Clorometil)-2-(2,2-dimetil-1-(metiloxi)propil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenilo (69.18B).** La alquilación y la cloración se realizaron de una manera análoga a la empleada en el Ejemplo 66.**13** usando **69.16A** para obtener cloruro **69.18A.**

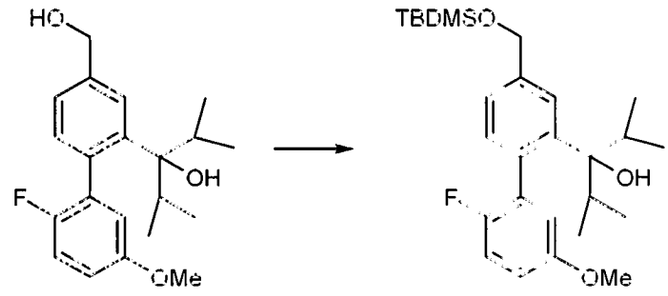
[01033] **Ácido (3R)-4-Ciclopropil-3-(3-(((2-(2,2-dimetil-1-(metiloxi)propil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)butanoico o ácido (3S)-4-ciclopropil-3-(3-(((2-(2,2-dimetil-1-(metiloxi)propil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)butanoico (69.18).** La alquilación y la hidrólisis se realizaron de manera análoga al Ejemplo 66.**6** usando **69.18A** y **69** para obtener **69.18** (0,0297 g, 69% de rendimiento en dos etapas). MS ESI (neg.) m/e: 533,2 $(M-H)^+$.

[01034] **Ejemplo 69.19**



66.13E **69.19A**

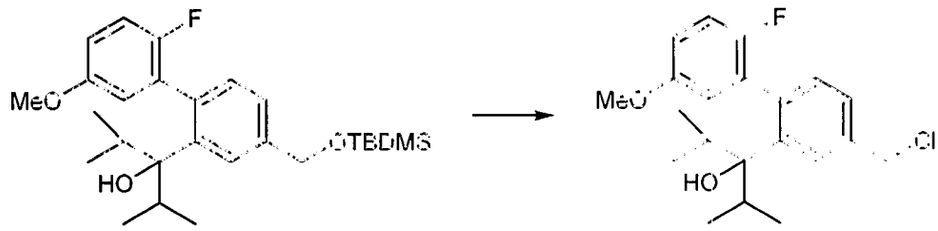
[01035] **3-(2'-Fluoro-4-(hidroximetil)-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-2-il)-2,4-dimetil-3-pentanol (69.19A).** A una solución agitada de **66.13E** (0,500 g, 1,7 mmol) en THF (17 mL, 1,7 mmol) a -78 °C se añadió isopropil-litio (8,6 mL, 6,0 mmol). La reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 22 horas. La reacción luego se diluyó con una solución saturada de cloruro de amonio y se extrajo tres veces con EtOAc. Después de secar sobre sulfato de magnesio anhidro y filtrar, el solvente orgánico se eliminó a presión reducida y el producto luego se purificó en gel de sílice (0-20% de EtOAc en hexanos) para obtener **69.19A** en forma de un aceite amarillo (0,450 g, 75% de rendimiento).



69.19A **69.19B**

[01036] **3-(4-((((1,1-Dimetiletil)(dimetil)silil)oxi)metil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-2-il)-2,4-dimetil-3-pentanol (69.19B).** A una solución agitada de **66.19A** (0,500 g, 1 mmol) en DCM (10,00 mL) a 23 °C se añadió cloruro de ter-butildimetilsililo (0,3 mL, 2 mmol), seguido de TEA (0,2 mL, 2

mmol) y DMAP (0,02 g, 0,1 mmol). La reacción luego se agitó durante 2,5 horas y luego se concentró al vacío. El producto se purificó en gel de sílice (0-10% de EtOAc en hexanos) para obtener **69.19B** en forma de un aceite incoloro (0,600 g, 90% de rendimiento).



66.19B **69.19C**

[01037] 3-(4-(Clorometil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-2-il)-2,4-dimetil-3-pentanol (69.19C). A una solución agitada de **69.19B** (0,050 g, 0,1 mmol) en DCM (2,00 mL) a 23 °C se añadió DMF (0,0008 mL) seguido de cloruro de tionilo (0,01 mL, 0,2 mmol). La reacción luego se agitó durante 1,5 horas y luego se concentró al vacío. El producto se purificó en gel de sílice (0-10% de EtOAc en hexanos) para obtener **69.19C** en forma de un aceite incoloro (0,04 g, 100% de rendimiento).

[01038] Ácido (3R)-4-Ciclopropil-3-(3-(((2'-fluoro-2-(1-hidroxi-2-metil-1-(1-metiletil)propil)-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)butanoico o ácido (3S)-4-ciclopropil-3-(3-(((2'-fluoro-2-(1-hidroxi-2-metil-1-(1-metiletil)propil)-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)butanoico (69.19). La alquilación y la hidrólisis se realizaron de manera análoga al Ejemplo 66.6 usando **69.19C** y **69** para obtener **69.19** (0,0236 g, 71% de rendimiento en dos etapas). MS ESI (neg.) m/e: 547,3 $(M-H)^+$.

[01039] Ácido (3R)-4-Ciclopropil-3-(3-(((2-(2,2-dimetilpropanoil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)butanoico o ácido (3S)-4-ciclopropil-3-(3-(((2-(2,2-dimetilpropanoil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)butanoico (69.20). La reacción de

577

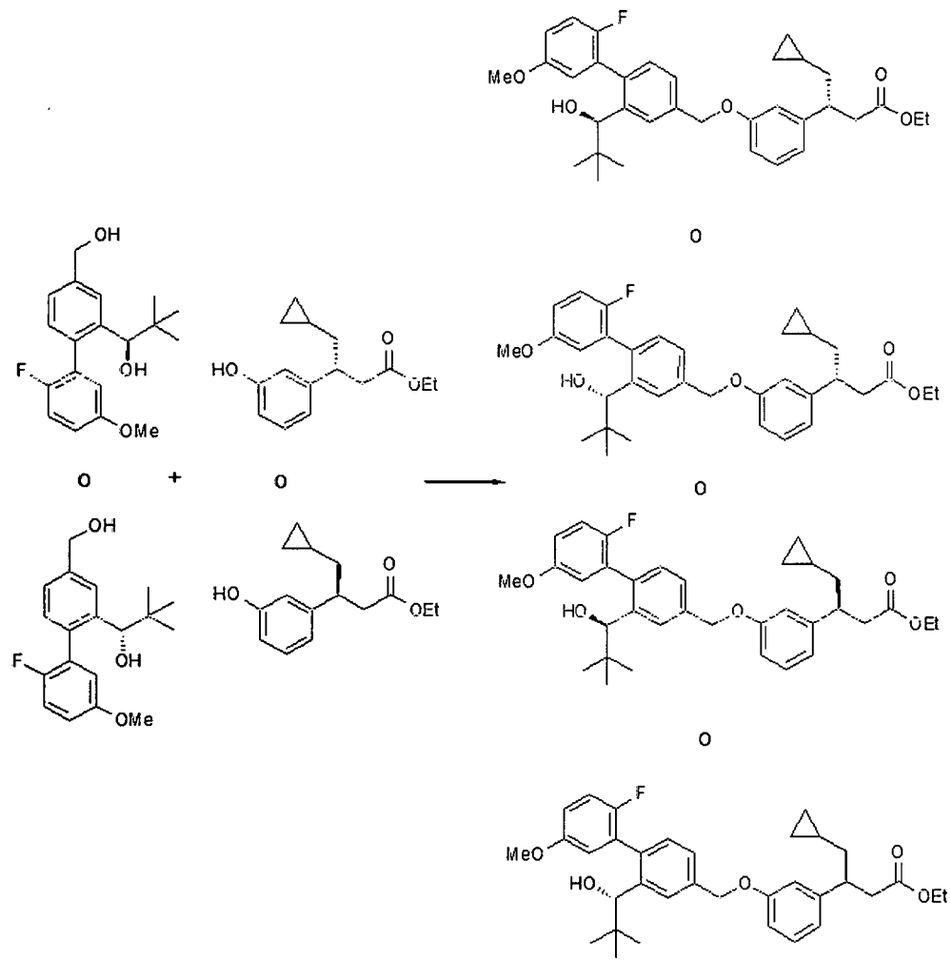
Mitsunobu y la hidrólisis se realizaron de manera análoga al Ejemplo **26.5** (Mitsunobu) y **66.6** (hidrólisis) usando **66.13F** y **69** para obtener **69.20**. MS ESI (neg.) m/e: 517,3 $(M-H)^+$.

[01040] **Ácido (3R)-4-Ciclopropil-3-(3-(((2'-fluoro-5'-(metiloxi)-2-(2-metilpropil)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)butanoico o ácido (3S)-4-ciclopropil-3-(3-(((2'-fluoro-5'-(metiloxi)-2-(2-metilpropil)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)butanoico (69.21).** La alquilación y la hidrólisis se realizaron de manera análoga al Ejemplo 66.6 usando **66.20G** y **69** para obtener **69.21** (0,0405 g, 100% de rendimiento). MS ESI (neg.) m/e: 489.2 $(M-H)^+$.

[01041] **Ácido (3R)-4-Ciclopropil-3-(3-(((2'-fluoro-5'-(metiloxi)-2-((1R)-1,2,2-trimetilpropil)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)butanoico o ácido (3R)-4-ciclopropil-3-(3-(((2'-fluoro-5'-(metiloxi)-2-((1S)-1,2,2-trimetilpropil)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)butanoico o ácido (3S)-4-ciclopropil-3-(3-(((2'-fluoro-5'-(metiloxi)-2-((1R)-1,2,2-trimetilpropil)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)butanoico o ácido (3S)-4-ciclopropil-3-(3-(((2'-fluoro-5'-(metiloxi)-2-((1S)-1,2,2-trimetilpropil)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)butanoico (69.22).** La alquilación y la hidrólisis se realizaron de manera análoga al Ejemplo 66.6 usando **69** y **66.18M** o **66.18N** (derivado del pico dos de la separación quiral de **66.18J** en la columna OD, descrito en la presente) para obtener **69.22** (0,0315 g, 75% de rendimiento en dos etapas). MS ESI (neg.) m/e: 517,3 $(M-H)^+$.

[01042] **Ejemplo 69.23**

578



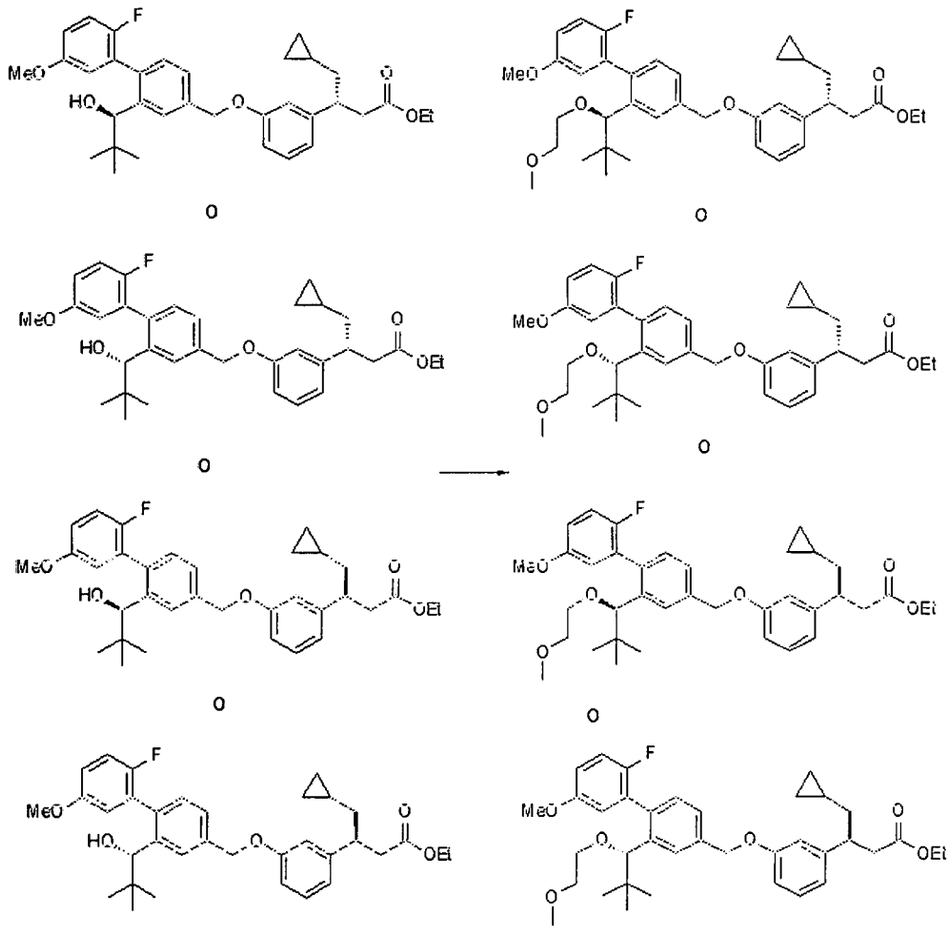
66.

13H o 66.13I 69 69.23A

[01043] (3R)-4-ciclopropil-3-(3-(((2'-fluoro-2-((1R)-1-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)butanoato de etilo o (3R)-4-ciclopropil-3-(3-(((2'-fluoro-2-((1S)-1-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)butanoato de etilo o (3S)-4-ciclopropil-3-(3-(((2'-fluoro-2-((1R)-1-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)butanoato de etilo o (3S)-4-ciclopropil-3-(3-(((2'-fluoro-2-((1S)-1-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)butanoato de teilo (69.23A). A una solución agitada de **69** (0,500 g, 2,0 mmol) en THF (20,00 mL, 244 mmol) a 23 °C se añadió **66.13H** o **66.13I** (0,64 g, 2,0 mmol, pico dos de la separación quiral de **66.13G**) seguido de trifenilfosfina (0,79 g, 3,0 mmol) y luego

579

por adición gota a gota de DEAD (0,48 mL, 3,0 mmol) durante dos horas. La reacción luego se agitó durante 21 horas. La reacción luego se diluyó con agua y se extrajo tres veces con EtOAc. Después de secar sobre sulfato de magnesio anhidro y filtrar, el solvente orgánico se eliminó a presión reducida y el producto luego se purificó en gel de sílice (0-20% de EtOAc en hexanos) para obtener **69.23A** en forma de un aceite incoloro (1,00 g, 91% de rendimiento).



69.23A **69.23B**

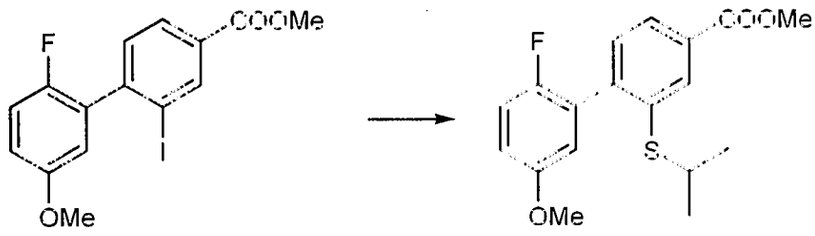
[01044] (3R)-4-ciclopropil-3-(3-(((2-((1R)-2,2-dimetil-1-((2-(metiloxi)etil)oxi)propil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)butanoato de etilo o (3R)-4-ciclopropil-3-(3-(((2-((1S)-2,2-dimetil-1-((2-(metiloxi)etil)oxi)propil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)butanoato de etilo o (3S)-4-

ciclopropil-3-(3-(((2-((1R)-2,2-dimetil-1-((2-(metiloxi)etil)oxi)propil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)butanoato de etilo o (3S)-4-ciclopropil-3-(3-(((2-((1S)-2,2-dimetil-1-((2-(metiloxi)etil)oxi)propil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)butanoato de etilo (69.23B). A una solución agitada de **69.23A** (0,050 g, 0,091 mmol) en DMF (2,00 mL) a 23 °C se añadió 1-bromo-2-metoxietano (0,019 g, 0,14 mmol) (asequible en comercios de Aldrich) seguido de hidruro de sodio (0,0026 g, 0,11 mmol). La reacción se agitó a 60 °C durante 21 horas, se diluyó con agua y se extrajo tres veces con EtOAc. Después de secar sobre sulfato de magnesio anhidro y filtrar, el solvente orgánico se eliminó a presión reducida y el producto luego se purificó en gel de sílice (0-5% de EtOAc en hexanos) para obtener **69.23B** en forma de un aceite incoloro (0,018 g, 33% de rendimiento)

[01045] Ácido (3R)-4-Ciclopropil-3-(3-(((2-((1R)-2,2-dimetil-1-((2-(metiloxi)etil)oxi)propil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)butanoico o ácido (3R)-4-ciclopropil-3-(3-(((2-((1S)-2,2-dimetil-1-((2-(metiloxi)etil)oxi)propil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)butanoico o ácido (3S)-4-ciclopropil-3-(3-(((2-((1R)-2,2-dimetil-1-((2-(metiloxi)etil)oxi)propil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)butanoico o ácido (3S)-4-ciclopropil-3-(3-(((2-((1S)-2,2-dimetil-1-((2-(metiloxi)etil)oxi)propil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)butanoico (69.23). El hidrólisis de **69.23B** se realizó de manera análoga al Ejemplo 66.6 para obtener **69.23** (0,0072 g, 42% de rendimiento). MS ESI (neg.) m/e: 577.3 $(M-H)^+$.

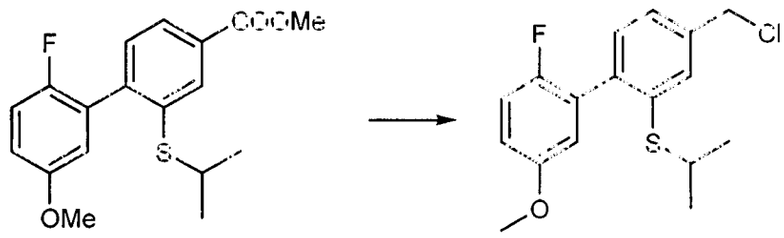
[01046] **Ejemplo 69.24**

581



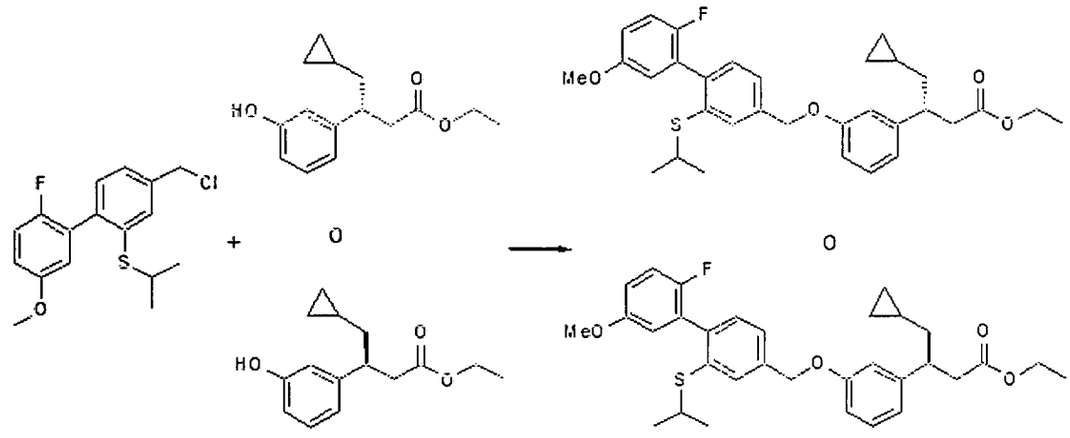
66.15D **69.24A**

[01047] Éster metílico del ácido 2'-Fluoro-2-isopropilsulfanil-5'-metoxi-bifenil-4-carboxílico (69.24A). Un tubo se cargó con **66.15D** (213 mg, 552 µmol), N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (143 mg, 1103 µmol) y tolueno, se evacuó y se rellenó con nitrógeno tres veces. $Pd_2(dba)_3$, 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetil-9H-xanteno (31,9 mg, 55,2 µmol) y propano-2-tiol (63,0 mg, 827 µmol) se añadieron a la mezcla y luego la mezcla se desgasificó tres veces. La suspensión se calentó a reflujo durante la noche, se filtró y se concentró para dar un residuo que se purificó por cromatografía en gel de sílice para dar **69.24A** en forma de un sólido amarillo pálido (164 mg, 89%). MS ESI m/e: 335,2 $(M+1)^+$.



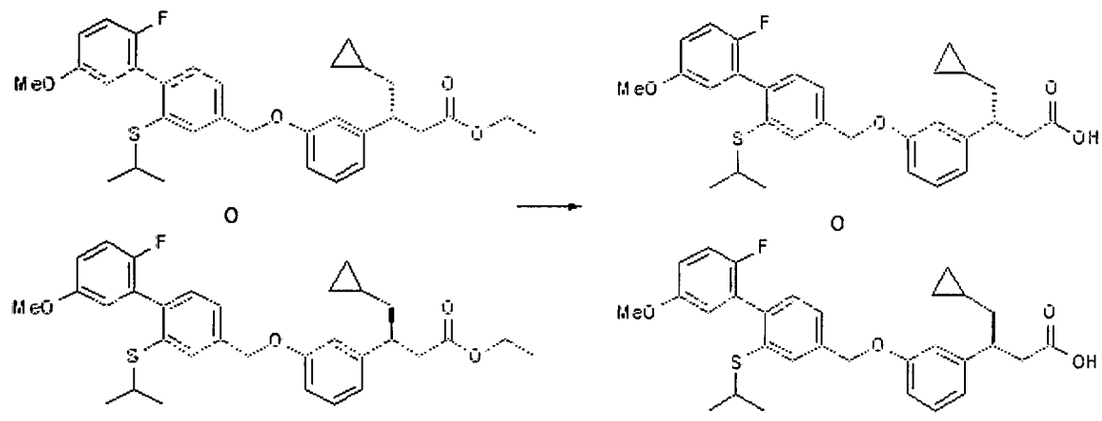
69.24A **69.24B**

[01048] 4-Clorometil-2'-fluoro-2-isopropilsulfanil-5'-metoxi-bifenilo (69.24B). La reducción y la cloración de **69.24A** se realizó en una manera análoga a la usada para sintetizar **8.10**. MS ESI m/e: 325,10 $(M+H)^+$.



69.24B **69** **69.24C**

[01049] **Éster etílico del ácido (R)-4-Ciclopropil-3-[3-(2'-fluoro-2-isopropilsulfanil-5'-metoxi-bifenil-4-ilmetoxi)-fenil]-butírico o éster etílico del ácido (S)-4-ciclopropil-3-[3-(2'-fluoro-2-isopropilsulfanil-5'-metoxi-bifenil-4-ilmetoxi)-fenil]-butírico (69.24C)** El compuesto **69.24C** se sintetizó por medio de un método análogo al método usado para la preparación de compuesto **66.13P** a partir de **69.24F** y **69**. MS ESI m/e: 537,3 $(M+H)^+$.

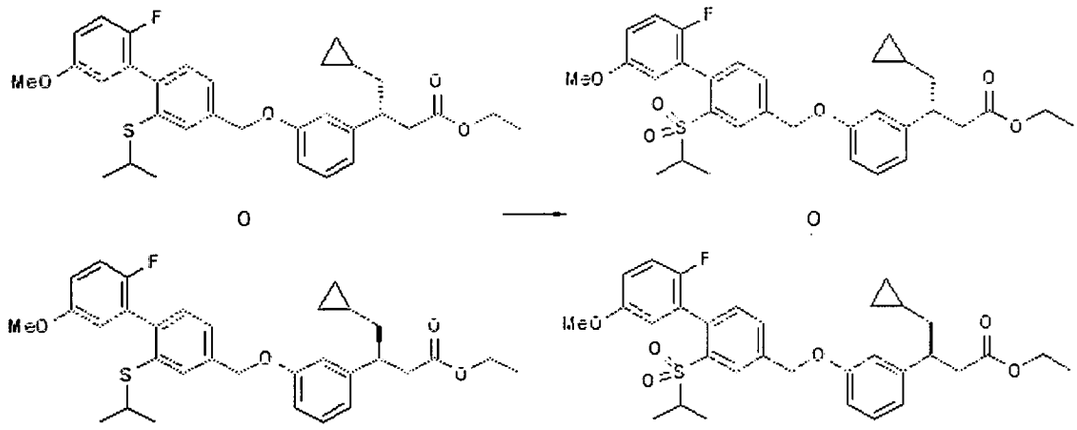


69.24C **69.24**

[01050] **Ácido (R)-4-Ciclopropil-3-[3-(2'-fluoro-2-isopropilsulfanil-5'-metoxi-bifenil-4-ilmetoxi)-fenil]-butírico o ácido (S)-4-ciclopropil-3-[3-(2'-fluoro-2-**

isopropilsulfanil-5'-metoxi-bifenil-4-ilmetoxi)-fenil]-butírico (69.24). El compuesto **69.24** se sintetizó por medio de un método análogo al método usado para el compuesto **66.13** a partir de **69.24C**. MS ESI m/e: 526,2 (M+18). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,52 (s, 1H,), 7,29 (m, 1H), 7,24 (d, J = 8Hz , 1H), 7,20 (t, J = 8Hz, 1H), 7,01 (t, J = 8Hz, 1H) 6,83 (m, 4H), 6,76 (m, 1H), 5,06 (s, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,20 (m, 2H), 2,72 (m, 1H), 2,65 (m, 1H), 1,67 (m, 1H), 1,32 (m, 1H), 1,15 (d, J = 8Hz, 6H), 0,49 (m, 1H), 0,34 (m, 2H), 0,04 (m, 2H).

[01051] **Ejemplo 69.25**



69.24C **69.25A**

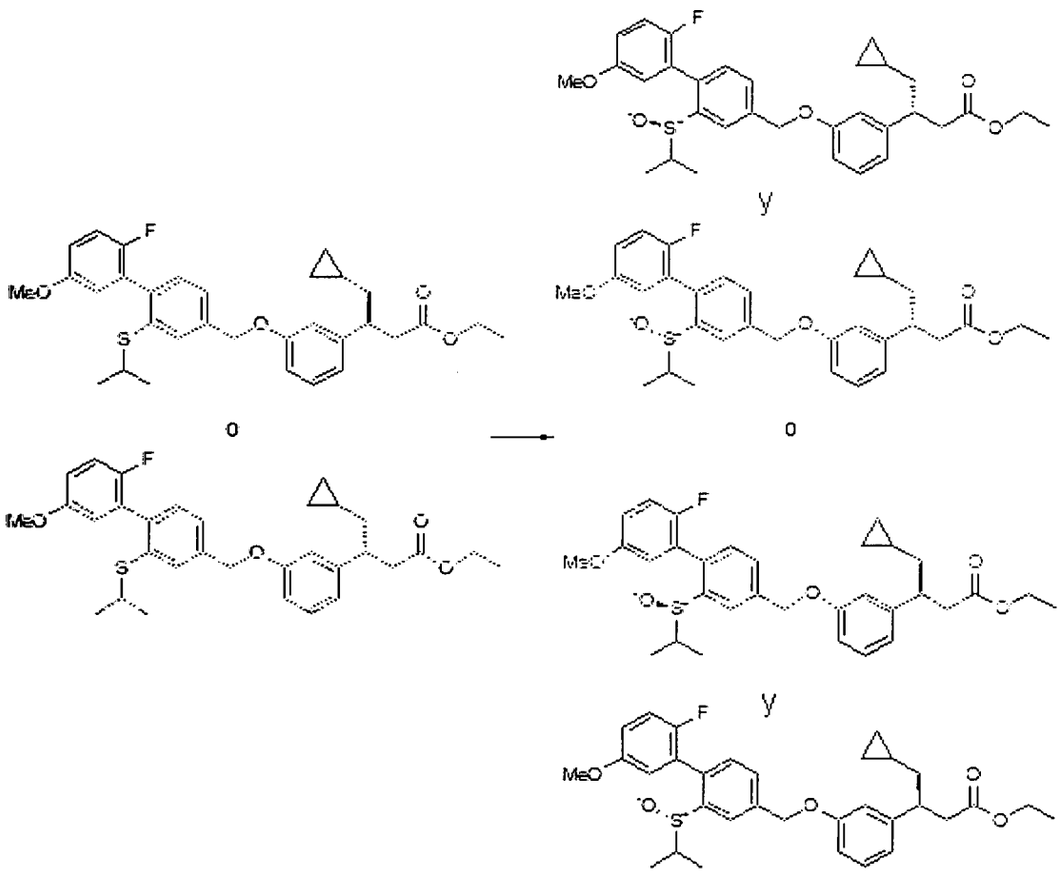
[01052] **Éster etílico del ácido (R)-4-Ciclopropil-3-{3-[2'-fluoro-5'-metoxi-2-(propan-2-sulfonil)-bifenil-4-ilmetoxi]-fenil}-butírico o éster etílico del ácido (S)-4-ciclopropil-3-{3-[2'-fluoro-5'-metoxi-2-(propan-2-sulfonil)-bifenil-4-ilmetoxi]-fenil}-butírico (69.25A).** A una solución de **69.24C** (70 mg, 130 µmol) en DCM, se añadió ácido 3-cloroperoxibenzoico (45 mg, 261 µmol) en una porción. La mezcla resultante se agitó durante la noche y se diluyó con EtOAc. La fase orgánica se lavó con $NaHCO_3$ saturado, agua y salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. El solvente se eliminó al vacío para dar un residuo que se purificó por

584

cromatografía para dar el producto en forma de un aceite (60mg, 81%).

[01053] Ácido (R)-4-Ciclopropil-3-{3-[2'-fluoro-5'-metoxi-2-(propan-2-sulfonil)-bifenil-4-ilmetoxi]-fenil}-butírico o ácido (S)-4-ciclopropil-3-{3-[2'-fluoro-5'-metoxi-2-(propan-2-sulfonil)-bifenil-4-ilmetoxi]-fenil}-butírico (69.25). El compuesto **69.25A** se hidrolizó por medio de un método análogo al método usado para el compuesto **66.13** usando **69.25A**. MS ESI m/e: 558,30 $(M+18)^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8,18 (s, 1H,), 7,71 (d, J = 8Hz, 1H), 7,36 (d, J = 8Hz , 1H), 7,20 (t, J = 8Hz, 1H), 7,01 (m, 1H), 6,78-6,90 (m, 5H), 5,15 (s, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,17 (m, 1H), 2,83 (m, 1H), 2,72 (m, 1H), 2,63 (m, 1H), 1,67 (m, 1H), 1,34 (m, 1H), 1,19 (d, J = 8Hz, 3H), 1,05 (d, J = 8Hz, 3H), 0,37 (m, 1H), 0,34 (m, 2H), 0,04 (m, 2H).

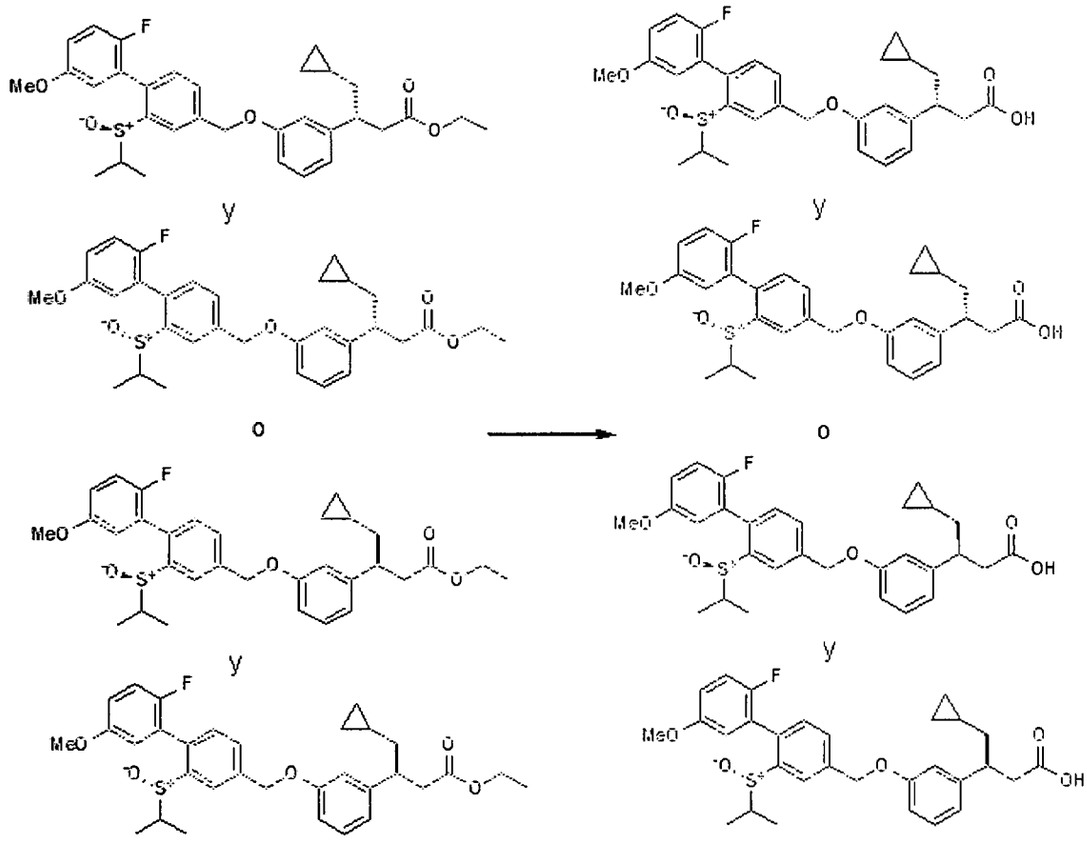
[01054] <u>Ejemplo 69.26</u>



585

69.24C **69.26A**

[01055] Éster etílico del ácido (R)-4-Ciclopropil-3-{3-[2'-fluoro-5'-metoxi-2-(propan-2-sulfinil)-bifenil-4-ilmetoxi]-fenil}-butírico o éster etílico del ácido (S)-4-Ciclopropil-3-{3-[2'-fluoro-5'-metoxi-2-(propan-2-sulfinil)-bifenil-4-ilmetoxi]-fenil}-butírico (69.26A). A una solución de **69.24C** (63,6 mg, 119 µmol) en DCM (5 mL) a 0 °C, se añadió ácido 3-cloroperoxibenzoico (20,4 mg, 119 µmol) en una porción. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche y luego se diluyó con EtOAc. La capa orgánica se lavó con $NaHCO_3$ saturado, agua y salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. Después de filtrar, solvente se eliminó al vacío para dar un residuo que se purificó por cromatografía para dar un aceite (48 mg, 73%).

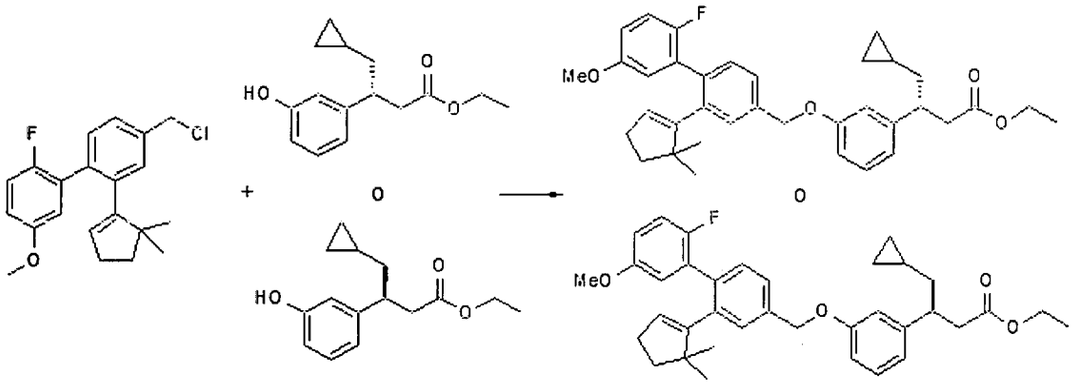


69.26A **69.26**

586

[01056] **Ácido (R)-4-Ciclopropil-3-{3-[2'-fluoro-5'-metoxi-2-(propan-2-sulfinil)-bifenil-4-ilmetoxi]-fenil}-butírico o ácido (S)-4-ciclopropil-3-{3-[2'-fluoro-5'-metoxi-2-(propan-2-sulfinil)-bifenil-4-ilmetoxi]-fenil}-butírico (69.26).** El compuesto **69.26** se preparó por medio de un método análogo al método usado para sintetizar el compuesto **66.13** usando **69.26A.** MS ESI m/e: 525,2 $(M+18)^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,94 (d, J = 8Hz, 1H,), 7,61 (m, 1H), 7,35 (t, J = 8Hz , 1H), 7,18 (dt, J = 8Hz, J = 12Hz, 1H), 7,07 (dt, J = 4Hz , J = 8Hz , 1H,), 6,88 (m, 5H), 5,26 (s, 2H), 3,78 (s, 1,5H), 3,79 (s, 1,5H), 3,17 (m, 1H), 2,74 (m, 1H), 2,57 (m, 2H), 1,75 (m, 1H), 1,37 (m, 1H), 1,03 (d, J = 8Hz, 3H), 0,94 (dd, J = 4Hz, J = 8Hz , 3H), 0,56 (m, 1H), 0,38 (m, 2H), 0,04 (m, 2H).

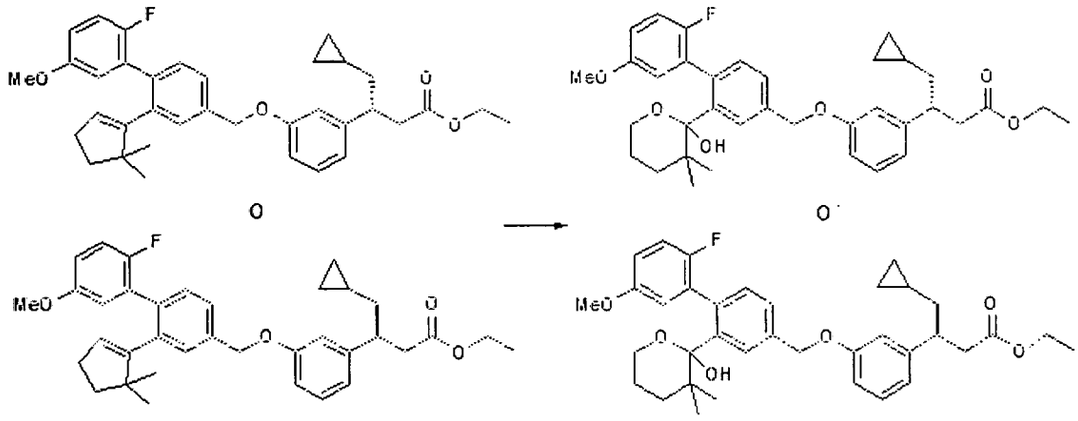
[01057] **Ejemplo de 69.27**



14.5 **69** **69.27A**

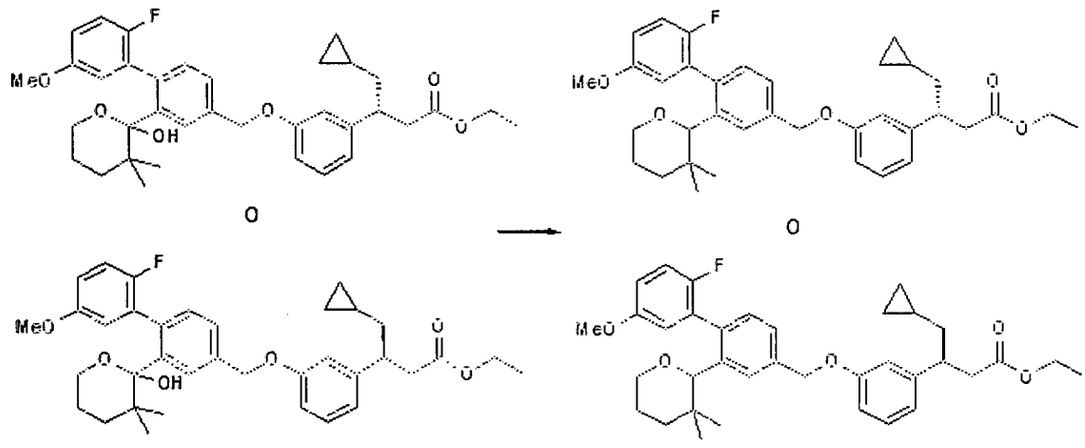
[01058] **Éster etílico del ácido (R)-4-Ciclopropil-3-{3-[2-(5,5-dimetil-ciclopent-1-enil)-2'-fluoro-5'-metoxi-bifenil-4-ilmetoxi]-fenil}-butírico o éster etílico del ácido (S)-4-ciclopropil-3-{3-[2-(5,5-dimetil-ciclopent-1-enil)-2'-fluoro-5'-metoxi-bifenil-4-ilmetoxi]-fenil}-butírico (69.27A).** El compuesto **69.27A** se sintetizó por medio de un método análogo al método usado en la síntesis de **66.13P** usando **14,5 y 69.** MS ESI m/e: 557,3 $(M+H)^+$.

587



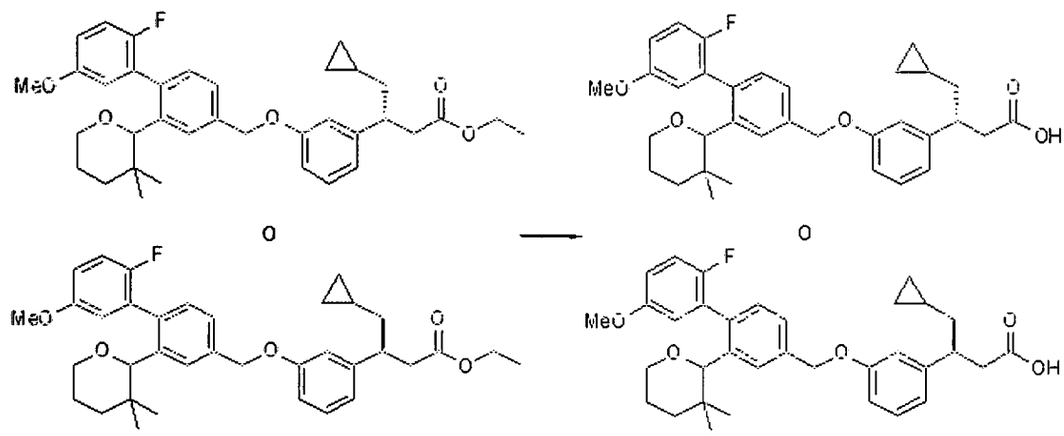
69.27A **69.27B**

[01059] **Éster etílico del ácido (R)-4-Ciclopropil-3-{3-[2'-fluoro-2-(2-hidroxi-3,3-dimetil-tetrahidro-piran-2-il)-5'-metoxi-bifenil-4-ilmetoxi]-fenil}-butírico o éster etílico del ácido (S)-4-ciclopropil-3-{3-[2'-fluoro-2-(2-hidroxi-3,3-dimetil-tetrahidro-piran-2-il)-5'-metoxi-bifenil-4-ilmetoxi]-fenil}-butírico (69.27B)** A una solución de **69.27A** (40 mg, 72 µmol) en un solvente mixto de DCM (0,5 mL) y MeOH (3 mL) a -78 °C, se burbujeó O_3 durante 10 minutos. Luego se burbujeó nitrógeno en la solución durante 10 minutos. El borhidruro de sodio (8,2 mg, 216 µmol) se añadió y la solución se calentó hasta temperatura ambiente durante la noche. El solvente se evaporó, el residuo se diluyó con EtOAc, la capa orgánica se lavó con $NaHCO_3$ saturado, agua y salmuera. La capa orgánica luego se secó, se filtró, se evaporó al vacío para obtener **69.27B** (36 mg) que se usó sin purificación. MS ESI m/e: 608,3 $(M+18)^+$.



69.27B **69.27C**

[01060] Éster etílico del ácido (R)-4-Ciclopropil-3-{3-[2-(3,3-dimetil-tetrahidro-piran-2-il)-2'-fluoro-5'-metoxi-bifenil-4-ilmetoxi]-fenil}-butírico o éster etílico del ácido (S)-4-ciclopropil-3-{3-[2-(3,3-dimetil-tetrahidro-piran-2-il)-2'-fluoro-5'-metoxi-bifenil-4-ilmetoxi]-fenil}-butírico (69.27C). A una solución de **66.27B** (30 mg, 51 µmol) en DCM (3 mL) a -78 °C, se añadió ácido 2,2,2-trifluoroacético (TFA)(58 mg, 508 µmol). La mezcla se agitó durante 15 minutos y luego se añadió trietilsilano (59 mg, 508 µmol) y la mezcla retornó lentamente a temperatura ambiente durante 1 hora. El solvente se eliminó al vacío para dar un residuo que se purificó por cromatografía en gel de sílice para dar un aceite (20 mg, 69%). MS ESI m/e: 575.3 $(M+H)^+$.



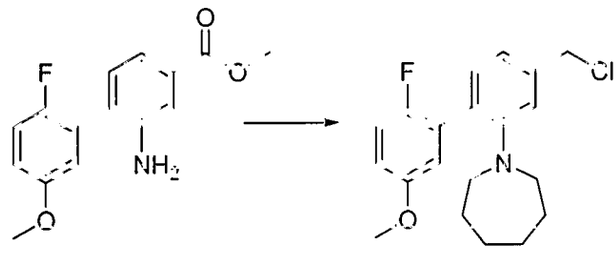
69.27C **69.27**

[01061] Ácido **(R)-4-Ciclopropil-3-{3-[2-(3,3-dimetil-tetrahidro-piran-2-il)-2'-fluoro-5'-metoxi-bifenil-4-ilmetoxi]-fenil}-butírico o ácido (S)-4-ciclopropil-3-{3-[2-(3,3-dimetil-tetrahidro-piran-2-il)-2'-fluoro-5'-metoxi-bifenil-4-ilmetoxi]-fenil}-butírico (69.27).** El compuesto **69.27** se sintetizó a partir de **69.27C** por un método análogo al método usado para preparar el compuesto **66.13** a partir de **66.13P**. MS ESI m/e: 564,3 $(M+18))^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,54 (m, 1H,), 7,38 (m, 1H), 7,17 (m, 2H), 7,01 (m, 1H), 6,78 (m, 5H,), 5,12 (m, 2H), 4,43 (m, 1/2H), 4,19 (s, 1/2H), 4,15 (m, 1H), 3,76 (m, 3H), 3,42 (m, 1H), 3,17 (m, 1H), 2,68 (m, 1H), 2,40-2,56 (m, 1H), 1,89 (m, 1H), 1,69 (m, 1H), 1,32 (m, 4H), 0,87 (m, 3H), 0,51 (m, 1H), 0,35 (m, 5H), 0,03 (m, 2H).

[01062] Ácido (3R)-4-Ciclopropil-3-(3-(((2'-fluoro-5'-(metiloxi)-2-(1-piperidinil)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)butanoico o ácido (3S)-4-ciclopropil-3-(3-(((2'-fluoro-5'-(metiloxi)-2-(1-piperidinil)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)butanoico (69.28). El Ejemplo **69.28** se preparó usando una alquilación y una hidrólisis que se realizaron de manera análoga al Ejemplo 66.**6** (usando **67.20E** y **69**. descrito en la presente) para obtener **67.28** (37,7 mg, 88% de rendimiento). ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,25 (2 H, m), 7,12 (4 H, m), 6,87 (4 H, m), 5,02 (2 H, s), 3,78 (3 H, s), 3,24 (1 H, m), 2,78 (4 H, m), 2,76 (1 H, m), 2,66 (1 H, m), 1,69 (1 H, m), 1,40 (6 H, m), 1,32 (1 H, ddd, J=13,9, 7,8, 6,1 Hz), 0,54 (1 H, m), 0,39 (2 H, m), 0,08 (2 H, m). MS ESI (pos.) m/e: 518,0 $(M+H)^+$.

[01063] **Ejemplo de 69.29**

590



66.15C **69.29A**

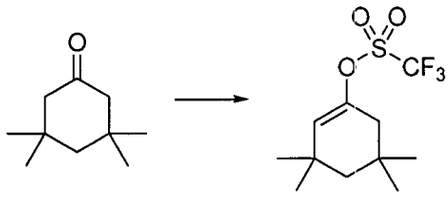
[01064] **1-(4-(Clorometil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-2-il)azepan (69.29A).** Una estrategia de acilación, reducción y cloración se empleó similar a la del Ejemplo **67.20E** (descrito en la presente) para obtener **67.29A.** Se usó cloruro de 6-bromohexanoílo asequible en comercios (0,9 mL, 6,02 mmol) como reactivo de acilación. MS ESI (pos.) m/e: 348,0 $(M+H)^+$.

[01065] **Ácido(3R)-3-(3-(((2-(1-Azepanil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)-4-ciclopropilbutanoico o ácido (3S)-3-(3-(((2-(1-azepanil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)-4-ciclopropilbutanoico (69.29).** La alquilación y la hidrólisis se realizaron de manera análoga al Ejemplo 66.**6** usando **67.29A** y **69** para obtener **69.29.** El residuo se purificó con HPLC usando 30-90% de solvente B (0,1% de TFA en acetonitrilo) durante 45 minutos para obtener **69.29** como una sal de TFA (4,0 mg). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,70 (1 H, s), 7,51 (1 H, d, J=7,8 Hz), 7,31 (1 H, d, J=7,8 Hz), 7,22 (1 H, t, J=7,8 Hz), 7,11 (1 H, t, J=9,0 Hz), 6,97 (1 H, ddd, J=8,9, 3,9, 3,6 Hz), 6,89 (3 H, m), 6,78 (1 H, s), 5,22 (2 H, s), 3,82 (3 H, m), 3,60 (4 H, dd, J=6,5, 3,7 Hz), 3,22 (1 H, m), 2,77 (1 H, dd, J=15,5, 5,3 Hz), 2,54 (1 H, dd, J=15,3, 9,8 Hz), 1,83 (4 H, s), 1,71 (1 H, ddd, J=13,9, 8,0, 5,9 Hz), 1,61 (4 H, s), 1,34 (1 H, dt, J=14,2, 7,2 Hz), 0,59 (1 H, m), 0,44 (2 H, m), 0,05 (1 H, td, J=8,9, 4,9 Hz), -0,02 (1 H, td, J=8,9, 4,9 Hz). MS ESI (pos.) m/e: 532,0 $(M+H)^+$.

591

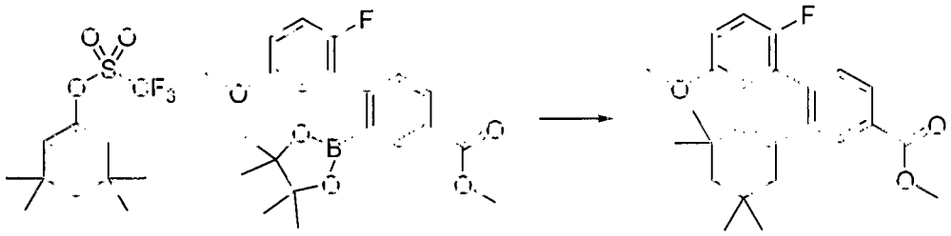
[01066] Ácido (3R)-4-ciclopropil-3-(3-(((2-(5,5-dimetil-1-ciclopenten-1-il)-2',5-difluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)butanoico o ácido (3S)-4-ciclopropil-3-(3-(((2-(5,5-dimetil-1-ciclopenten-1-il)-2',5-difluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)butanoico (69.30). La alquilación y la hidrólisis se realizaron de manera análoga al Ejemplo 66.6 (usando **66.43I** y **69.** descrito en la presente) para obtener **69.30** (38,9 mg, 78% de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,36 (1 H, d, J=7,4 Hz), 7,24 (1 H, t, J=7,8 Hz), 7,08 (1 H, d, J=9,8 Hz), 6,98 (1 H, t, J=9,0 Hz), 6,90 (3 H, m), 6,84 (2 H, m), 5,51 (1 H, s), 5,17 (2 H, s), 3,76 (3 H, s), 3,27 (1 H, m), 2,79 (1 H, m), 2,69 (1 H, m), 2,24 (2 H, td, J=7,0, 2,3 Hz), 1,72 (1 H, ddd, J=13,9, 8,4, 5,9 Hz), 1,65 (2 H, t, J=6,8 Hz), 1,35 (1 H, ddd, J=13,9, 7,8, 6,1 Hz), 0,81 (6 H, s), 0,57 (1 H, m), 0,42 (2 H, m), 0,07 (1 H, m), -0,01 (1 H, m). MS ESI (neg.) m/e: 544,9 $(M-H)^+$.

[01067] Ejemplo 69.31



69.31A

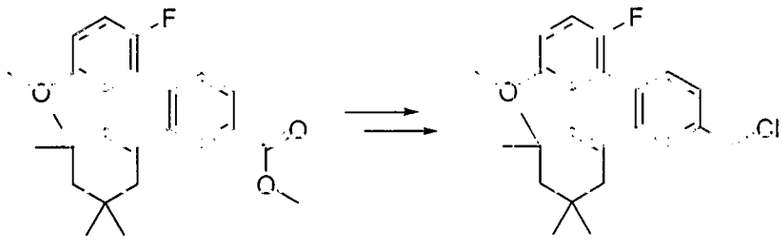
[01068] Trifluorometansulfonato de 3,3,5,5-Tetrametilciclohex-1-enilo (69.31A). El compuesto **69.31A** se preparó a partir de 3,3,5,5-tetrametilciclohexanona (disponible de Aldrich) de acuerdo con el método análogo descrito para la síntesis de **A.2.**



592

69.31A **66.56A** **69.31B**

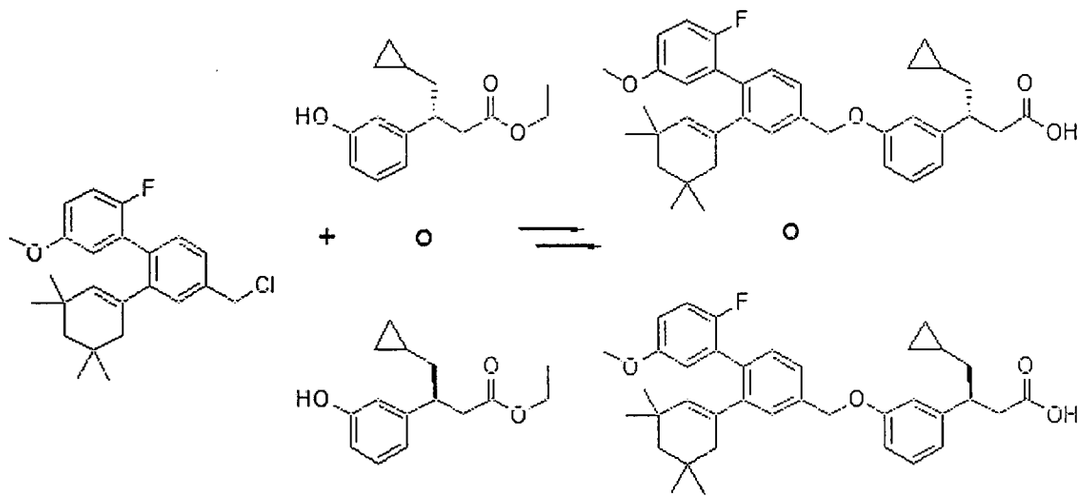
[01069] **2'-fluoro-5'-(metiloxi)-2-(3,3,5,5-tetrametil-1-ciclohexen-1-il)-1,1'-bifenil-4-carboxilato de metilo (69.31B).** Un vial con tapa a rosca se cargó con **66.31A** (0,556 g, 1,94 mmol), THF (10 mL), **66.56A** (0,500 g, 1,29 mmol), fosfato de potasio (0,824 g, 3,88 mmol), 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo (asequible en comercios de Aldrich) (0,165 g, 0,401 mmol), acetato de paladio (II) (0,0291 g, 0,129 mmol) y agua (0,117 mL, 6,47 mmol). La mezcla se purgó con argón y se agitó durante 48 horas a temperatura ambiente bajo un balón de argón. 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo (0,165 g, 0,401 mmol), acetato de paladio (II) (0,0291 g, 0,129 mmol) y **69.31A** (0,556 g, 1,94 mmol) se añadieron y se continuó agitando durante 16 horas a temperatura ambiente bajo argón. La mezcla se filtró a través de gel de sílice (EtOAc) y se concentraron. El producto crudo se purificó por cromatografía flash en gel de sílice (0-5% de EtOAc / hexano) para obtener **69.31B** (0,300 g, 58% de rendimiento) en forma de un aceite incoloro.



69.31B **69.31C**

[01070] **4-(Clorometil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-2-(3,3,5,5-tetrametil-1-ciclohexen-1-il)-1,1'-bifenilo (69.31C).** El compuesto **69.31C** se preparó a partir de **69.31B** de acuerdo con los procedimientos análogos descritos en el Ejemplo 66.**56**.

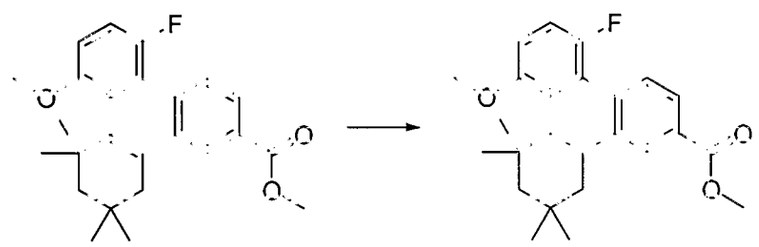
593



69.31C **69** **69.31**

[01071] **Ácido (3R)-4-Ciclopropil-3-(3-(((2'-fluoro-5'-(metiloxi)-2-(3,3,5,5-tetrametil-1-ciclohexen-1-il)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)butanoico o ácido (3S)-4-ciclopropil-3-(3-(((2'-fluoro-5'-(metiloxi)-2-(3,3,5,5-tetrametil-1-ciclohexen-1-il)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)butanoico (69.31).** El Ejemplo **69.31** se preparó a partir de **69** y **69.31C** de acuerdo con los métodos análogos descritos en el Ejemplo **7**. MS ESI (pos.) m/e: 588.3 $(M+H_2O)^+$, 593.3 $(M+Na)^+$.

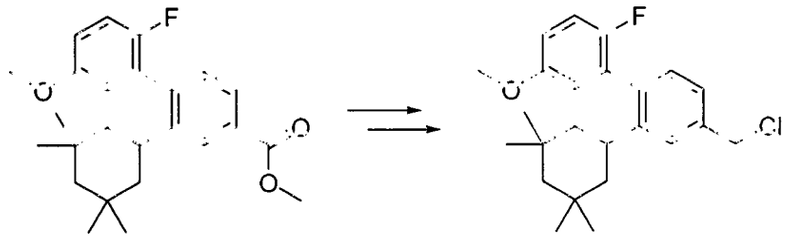
[01072] **Ejemplo 69.32**



69.31B **69.32A**

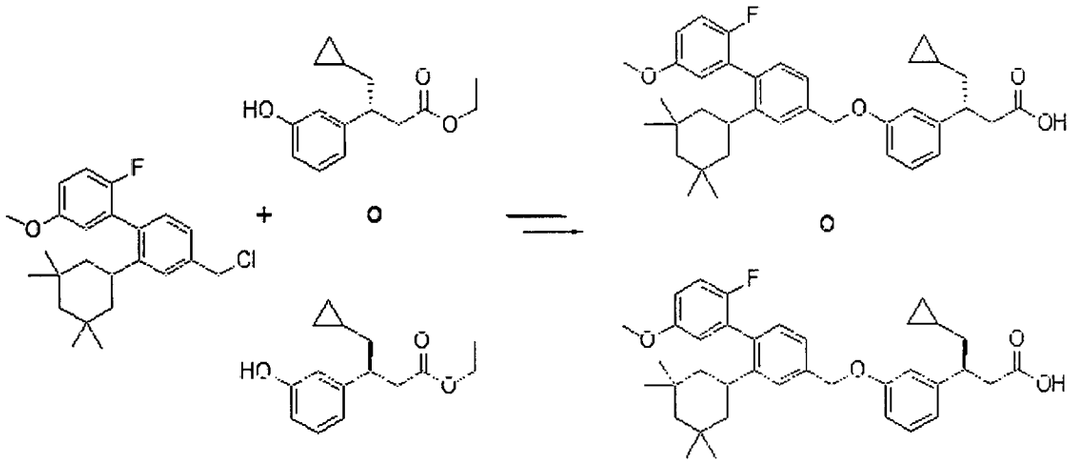
[01073] **2'-fluoro-5'-(metiloxi)-2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)-1,1'-bifenil-4-carboxilato de metilo (69.32A).** Un tubo a presión con tapa a rosca se cargó con **69.31B** (0,22 g, 0,55 mmol), 1:1 EtOAc/MeOH (10 mL) y óxido de platino (IV) (0,025 g, 0,11 mmol). El tubo se purgó tres veces con H_2 a 50 psi y se selló y los contenidos se agitaron durante

la noche. La mezcla se diluyó con EtOAc, se filtró a través de gel de sílice (EtOAc) y se concentraron. El producto crudo se purificó por cromatografía flash en gel de sílice (0-8% de EtOAc / hexano) para obtener **69.32A** (0,13 g, 59% de rendimiento) en forma de un aceite incoloro.



69.32A **69.32B**

[01074] 4-(Clorometil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)-1,1'-bifenilo (69.32B). El compuesto **69.32B** se preparó a partir de **69.32A** de acuerdo con los métodos análogos descritos en el Ejemplo 66.**56**.

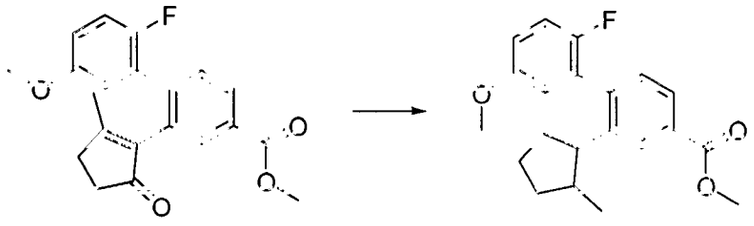


69.32B **69** **69.32**

[01075] Ácido (3R)-4-Ciclopropil-3-(3-(((2'-fluoro-5'-(metiloxi)-2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)butanoico o ácido (3S)-4-ciclopropil-3-(3-(((2'-fluoro-5'-(metiloxi)-2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)butanoico (69.32). **69.32** se preparó a partir de **69** y **69.32B** de acuerdo con los métodos análogos descritos en el Ejemplo **7**. MS ESI (pos.) m/e: 573,3 $(M+H)^+$, 590.3 $(M+H_2O)^+$, 595,3 $(M+Na)^+$.

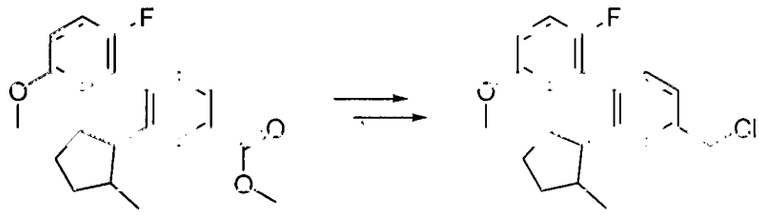
595

[01076] **Ejemplo 69.33**



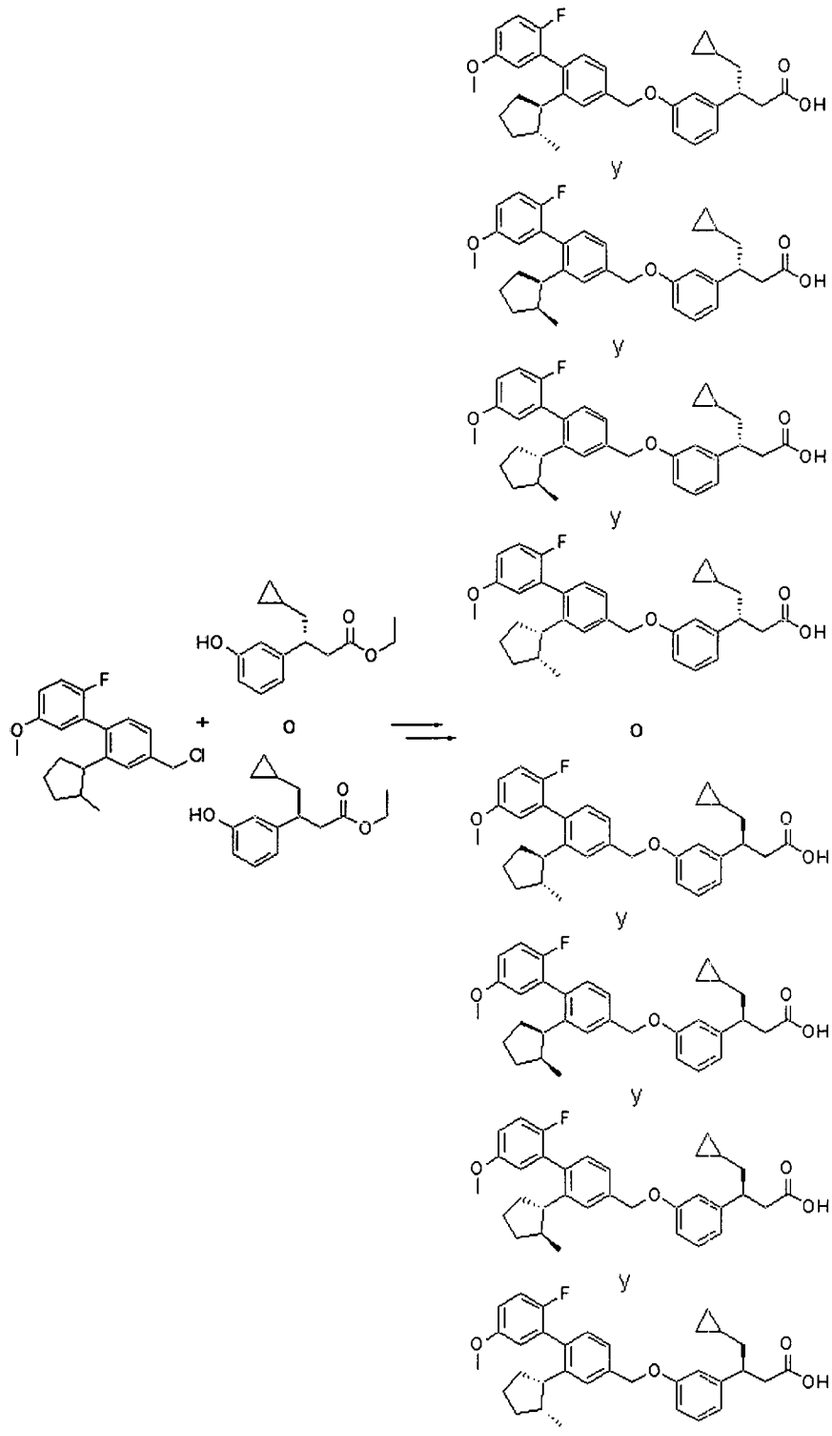
66.56B **69.33A**

[01077] **2'-fluoro-2-(2-metilciclopentil)-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-carboxilato de metilo (69.33A).** Un tubo a presión con tapa a rosca se cargó con **66.56B** (0,31 g, 0,87 mmol), MeOH (10 mL) y óxido de platino (IV) (0,040 g, 0,17 mmol). El tubo se purgó tres veces con H_2 a 45 psi y se selló y los contenidos se agitaron durante la noche. La mezcla se diluyó con EtOAc, se filtró a través de gel de sílice (EtOAc) y se concentraron. El producto crudo se purificó por cromatografía flash en gel de sílice (0-20% de EtOAc / hexano) para obtener **69.33A** (1:1 d.r.) (0,040 g) en forma de un aceite incoloro.



66.33A **69.33 B**

[01078] **4-(Clorometil)-2'-fluoro-2-(2-metilciclopentil)-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenilo (69.33B).** **69.33B** (1:1 d.r.) se preparó a partir de **66.33A** (1:1 d.r.) de acuerdo con los métodos análogos descritos en el Ejemplo 66.**56.**



69.33B 69 69.33

[01079] **Ácido (3R)-4-Ciclopropil-3-(3-(((2'-fluoro-2-(2-metilciclopentil)-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)butanoico o ácido (3S)-4-ciclopropil-3-(3-(((2'-fluoro-2-(2-metilciclopentil)-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)butanoico (69.33).** El Ejemplo

597

69.33 (1:1:1:1 d.r.) se preparó a partir de **69** y **69.33B** (1:1 d.r.) de acuerdo con los métodos análogos descritos en el Ejemplo **7**. MS ESI (pos.) m/e: 534,2 $(M+H_2O)^+$, 539,2 $(M+Na)^+$.

[01080] **Ácido (3R)-4-Ciclopropil-3-(3-(((2-((1S)-2,2-dimetilciclopentil)-2',5-difluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)butanoico o ácido (3R)-4-ciclopropil-3-(3-(((2-((1R)-2,2-dimetilciclopentil)-2',5-difluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)butanoico o ácido (3S)-4-ciclopropil-3-(3-(((2-((1R)-2,2-dimetilciclopentil)-2',5-difluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)butanoico o ácido (3S)-4-Ciclopropil-3-(3-(((2-((1S)-2,2-dimetilciclopentil)-2',5-difluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)butanoico (69.34)**. MS ESI (neg.) m/e: 547,3 $(M-H)^+$.

[01081] **Ácido (3R)-4-Ciclopropil-3-(3-(((2-((1S)-2,2-dimetil-1-(metiloxi)propil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)butanoico (3R)-4-ciclopropil-3-(3-(((2-((1R)-2,2-dimetil-1-(metiloxi)propil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)butanoico o ácido (3S)-4-ciclopropil-3-(3-(((2-((1S)-2,2-dimetil-1-(metiloxi)propil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)butanoico o ácido (3S)-4-ciclopropil-3-(3-(((2-((1R)-2,2-dimetil-1-(metiloxi)propil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)butanoico (69.35)**. MS ESI (neg.) m/e: 533,2 $(M-H)^+$.

[01082] **Ácido (3R)-4-Ciclopropil-3-(3-(((2-((1S)-2,2-dimetilciclohexil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)butanoico o ácido (3R)-4-ciclopropil-3-(3-(((2-((1R)-2,2-dimetilciclohexil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)butanoico o ácido (3S)-4-ciclopropil-3-(3-(((2-((1S)-2,2-dimetilciclohexil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)butanoico o ácido (3S)-4-ciclopropil-3-(3-(((2-((1R)-2,2-dimetilciclohexil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-**

598

il)metil)oxi)fenil)butanoico (69.36). MS ESI (neg.) m/e: 543.2 $(M-H)^+$.

[01083] Ácido (3R)-4-Ciclopropil-3-(3-(((2-((etiloxi)metil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)butanoico o ácido (3S)-4-ciclopropil-3-(3-(((2-((etiloxi)metil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)butanoico (69.37). La alquilación y la hidrólisis se realizaron de manera análoga al Ejemplo **67.23** usando **67.23C** y **69** para obtener **67.37**. MS ESI (neg.) m/e: 491 $(M-H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δppm 7,60 (m, 1H), 7,44-7,46 (m, 1H), 7,18-7,27 (m, 3H), 6,96-7,00 (m, 1H), 6,91 (m, 1H), 6,82-6,87 (m, 3H), 5,15 (s, 2H), 4,29 (s, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,36 (m, 2H), 3,07 (m, 1H), 2,65 (m, 1H), 2,48 (m, 1H), 1,55 (m, 2H), 1,33 (m, 1H), 1,04 (t, 3H), 0,45 (m, 1H), 0,27 (m, 2H), 0,02 (m, 1H), -0,09 (m, 1H).

[01084] Ácido (3R)-4-Ciclopropil-3-(3-(((2-((1S)-2,2-dimetil-1-(metiloxi)-3-butenil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)butanoico o ácido (3R)-4-ciclopropil-3-(3-(((2-((1R)-2,2-dimetil-1-(metiloxi)-3-butenil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)butanoico o ácido (3S)-4-ciclopropil-3-(3-(((2-((1S)-2,2-dimetil-1-(metiloxi)-3-butenil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)butanoico o ácido (3S)-4-ciclopropil-3-(3-(((2-((1R)-2,2-dimetil-1-(metiloxi)-3-butenil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)butanoico (69.38). La alquilación y la hidrólisis se realizaron de manera análoga al Ejemplo **67.24** usando pico uno de la separación quiral de **67.24A** en la columna OD y **69** para obtener **69.38**. MS ESI (neg.) m/e: 545 $(M-H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δppm 7,53 (m, 1H), 7,42-7,45 (m, 1H), 7,16-7,24 (m, 2H), 7,01-7,07 (m, 1H), 6,82-6,90 (m, 4H), 6,73-6,75 (m, 1H), 5,70-5,77 (m, 1H), 5,14 (m, 1H), 4,70-4,85 (m, 2H), 4,22 (m ,1H), 3,81 (m, 3H), 3,32 (m, 3H), 2,62-2,79 (m, 3H), 1,70-1,73 (m, 2H), 1,29 (m, 6H), 1,18 (m, 2H), 0,90-

0,99 (m, 2H), 0,53 (m, 1H), 0,37 (m, 1H), 0,00-0,10 (m, 2H).

[01085] **Ácido (3R)-4-Ciclopropil-3-(3-(((2-((1S)-2,2-dimetil-1-(metiloxi)-3-butenil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)butanoico o ácido (3R)-4-ciclopropil-3-(3-(((2-((1R)-2,2-dimetil-1-(metiloxi)-3-butenil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)butanoico o ácido (3S)-4-ciclopropil-3-(3-(((2-((1S)-2,2-dimetil-1-(metiloxi)-3-butenil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)butanoico o ácido (3S)-4-ciclopropil-3-(3-(((2-((1R)-2,2-dimetil-1-(metiloxi)-3-butenil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)butanoico (69.39).** La alquilación y la hidrólisis se realizaron de manera análoga al Ejemplo **67.24** (usando pico dos de la separación quiral de **67.24A** en la columna OD y **69**) para obtener **69.39.** Este es un diastereómero de **69.38.** MS ESI (neg.) m/e: 545 $(M-H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ.ppm 7,53 (m, 1H), 7,42-7,45 (m, 1H), 7,16-7,24 (m, 2H), 7,01-7,07 (m, 1H), 6,82-6,90 (m, 4H), 6,73-6,75 (m, 1H), 5,70-5,77 (m, 1H), 5,14 (m, 1H), 4,70-4,85 (m, 2H), 4,22 (m ,1H), 3,81 (m, 3H), 3,32 (m, 3H), 2,62-2,79 (m, 3H), 1,70-1,73 (m, 2H), 1,26 (m, 6H), 1,18 (m, 2H), 0,76-0,90 (m, 2H), 0,53 (m, 1H), 0,37 (m, 1H), 0,00-0,10 (m, 2H).

[01086] **Ácido (3R)-4-Ciclopropil-3-(3-(((2'-fluoro-2-((1S)-1-hidroxi-2,2-dimetil-3-butenil)-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)butanoico o ácido (3R)-4-ciclopropil-3-(3-(((2'-fluoro-2-((1R)-1-hidroxi-2,2-dimetil-3-butenil)-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)butanoico o ácido (3S)-4-ciclopropil-3-(3-(((2'-fluoro-2-((1S)-1-hidroxi-2,2-dimetil-3-butenil)-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)butanoico o ácido (3S)-4-ciclopropil-3-(3-(((2'-fluoro-2-((1R)-1-hidroxi-2,2-dimetil-3-butenil)-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)butanoico (69.40).** La alquilación y la hidrólisis se realizaron de manera análoga al Ejemplo **67.25** (usando **67.25A** (derivado del

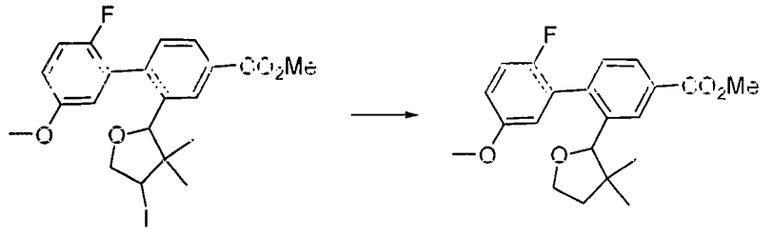
pico uno de la separación quiral de **67.24A)** en la columna OD y **69**) para obtener **69.40**. MS ESI (neg.) m/e: 531 (M-H). ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,66-7,71 (d, 1H), 7,20 (m, 1H), 7,05-7,18 (m, 3H), 6,82- 6,95 (m, 5H), 5,78 (m, 1H), 5,14 (m, 2H), 4,71 (m, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,13 (m, 1H), 2,52-2,58 (m, 2H), 1,65 (m, 2H), 1,34 (m, 1H), 1,19 (m, 1H), 0,81 (s, 3H), 0,71 (s, 3H), 0,48 (m, 1H), 0,34 (M, 2H), 0,01(m, 1H), -0,07 (m, 1H).

[01087] Ácido (3R)-4-Ciclopropil-3-(3-(((2-((1S)-2,2-dimetil-1-(metiloxi)butil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)butanoico o ácido (3R)-4-ciclopropil-3-(3-(((2-((1S)-2,2-dimetil-1-(metiloxi)butil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)butanoico (69.41). La alquilación y la hidrólisis se realizaron de manera análoga al Ejemplo 66.**62** (usando **66.62E** (derivado del pico dos de la separación quiral de **66.62B)** en la columna OD y **69**) para obtener **69.41**. MS ESI (neg.) m/e: 547 $(M-H)^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,58 (m, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,20-7,23 (m, 2H), 7,05 (m, 1H), 6,84-6,90 (m, 4H), 6,75 (m, 1H), 5,15 (s, 2H), 4,06-4,29 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,23-3,29 (m, 3H), 2,73-2,80 (m, 1H), 2,61-2,67 (m, 2H), 1,72 (m, 1H), 1,35 (m, 2H), 1,07 (m, 1H), 0,80 (m, 1H), 0,72 (s, 3H), 0,61 (m, 3H), 0,49-0,52 (m, 4H), 0,36 (m, 2H), 0,02-0,04 (m, 2H).

[01088] Ácido (3R)-4-Ciclopropil-3-(3-(((2-((1S)-2,2-dimetil-1-(metiloxi)butil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)butanoico o ácido (3R)-4-ciclopropil-3-(3-(((2-((1R)-2,2-dimetil-1-(metiloxi)butil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)butanoico o ácido (3S)-4-ciclopropil-3-(3-(((2-((1S)-2,2-dimetil-1-(metiloxi)butil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)butanoico o ácido (3S)-4-ciclopropil-3-(3-(((2-((1R)-2,2-dimetil-1-(metiloxi)butil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-

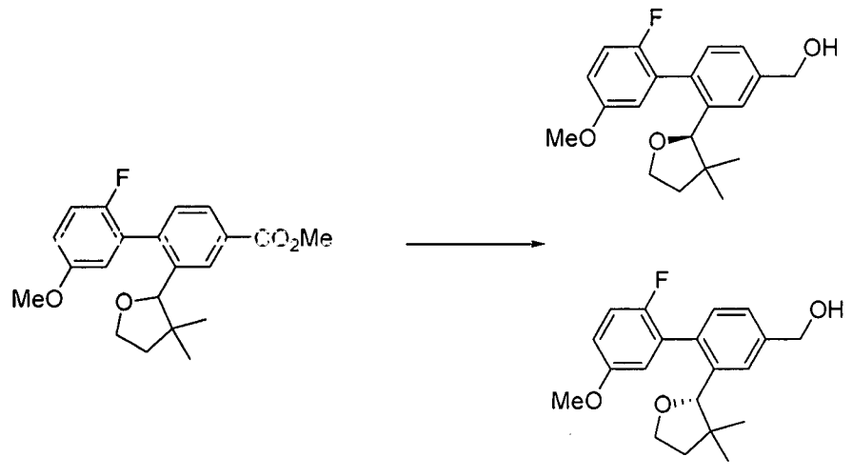
il)metil)oxi)fenil)butanoico (69.42). La alquilación y la hidrólisis se realizaron de manera análoga al Ejemplo **66.62** (usando **66.62E** (derivado del pico uno de la separación quiral de **66.62B)** en la columna OD y **69**) para obtener **69.42**. MS ESI (neg.) m/e: 547 $(M-H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,58 (m, 1H), 7,4-27,44 (m, 1H), 7,20-7,23 (m, 2H), 7,18 (m, 1H), 6,83-6,90 (m, 4H), 6,74 (m, 1H), 5,15 (m, 2H), 4,05-4,29 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,23-3,28 (m, 3H), 2,64-2,78 (m, 2H), 1,72 (m, 1H), 1,35 (m, 2H), 1,07 (m, 1H), 0,80 (m, 1H), 0,71 (s, 3H), 0,60 (m, 3H), 0,48 (m, 3H), 0,36-0,39 (m, 2H), 0,02-0,04 (m, 2H).

[01089] **Ejemplo 69.43**



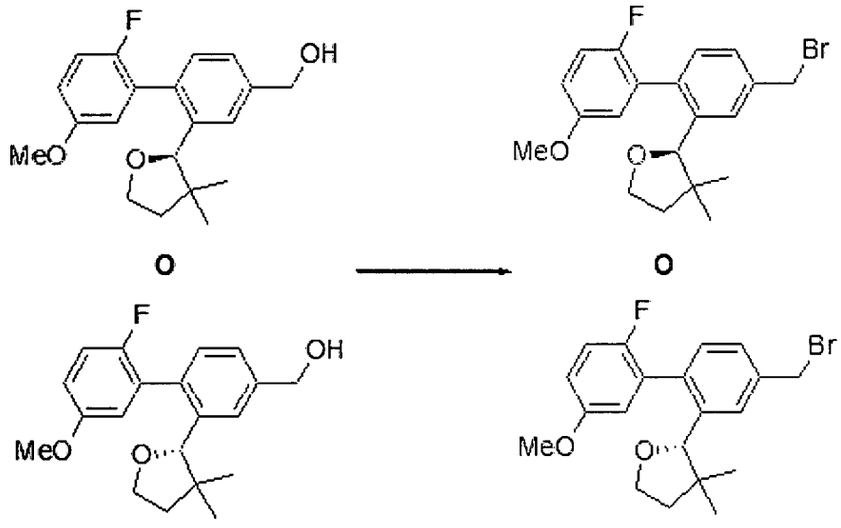
66.60E **69.43A**

[01090] **2-(3,3-dimetiltetrahidro-2-furanil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-carboxilato de metilo (69.43A)**. A una solución de **66.60E** (0,388 g, 0,801 mmol) en MeOH (17 mL) (desgasificado por N_2), se añadió paladio-carbón (0,0853 g, 0,801 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente bajo H_2 durante 23 horas. Después de eliminar el solvente, el residuo se purificó por flash cromatografía (gel de sílice, 1:19 EtOAc / hexano) y dio 65 mg de **69.43A**. MS ESI (pos.) m/e: 376 $(M+18)^+$.



69.43A **69.43B y 69.43C**

[01091] **(2-((2S)-3,3-Dimetiltetrahidro-2-furanil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metanol y (2-((2R)-3,3-dimetiltetrahidro-2-furanil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metanol (69.43B y 69.43C))**. A 0-5 °C, LAH (solución 1,0 M en THF) (0,045 mL, 0,045 mmol) se añadió gota a gota a una solución de **69.43A** (0,016 g, 0,045 mmol) en THF (1 mL). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. La mezcla de reacción luego se vertió en salmuera (3 mL) y se extrajo con EtOAc (2 x 60 mL). La fase orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de eliminar el solvente, el residuo se purificó por flash cromatografía (gel de sílice, 1:4 EtOAc / hexano) y dio 16 mg de racemato, que luego se separó por HPLC quiral (columna: OD; solvente: 3% de i-PrOH/hexano. El primer pico (tiempo de retención más corto) era **69.43B** (5,5 mg) y el segundo pico (tiempo de retención más largo) era **69.43C** (5,1 mg).



69.43C **69.43D**

[01092] **(2S)-2-(4-(Bromometil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-2-il)-3,3-dimetiltetrahidrofurano o (2R)-2-(4-(bromometil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-2-il)-3,3-dimetiltetrahidrofurano (69.43D).** La bromación se realizó de manera análoga al Ejemplo 66.**62** para obtener **69.43D.**

[01093] **Ácido (3R)-4-Ciclopropil-3-(3-(((2-((2S)-3,3-dimetiltetrahidro-2-furanil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)butanoico o ácido (3R)-4-ciclopropil-3-(3-(((2-((2R)-3,3-dimetiltetrahidro-2-furanil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)butanoico o ácido (3S)-4-ciclopropil-3-(3-(((2-((2S)-3,3-dimetiltetrahidro-2-furanil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)butanoico o ácido (3S)-4-ciclopropil-3-(3-(((2-((2R)-3,3-dimetiltetrahidro-2-furanil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)butanoico (69.43).** La alquilación y la hidrólisis se realizaron de manera análoga al Ejemplo 66.**62** (usando **69.43D** (derivado del pico dos de la separación quiral del producto de reducción de **66.43A**) en la columna OD y **69)** para obtener **69.43.** MS ESI (neg.) m/e: 531 $(M-H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,56 (m, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,17 (m, 2H), 7,03 (m, 1H), 6,81-6,83 (m, 5H), 5,20 (m, 2H), 4,71-4,83 (m,

604

1H), 3,94-4,20 (m, 2H), 3,78 (m, 3H), 3,21 (m, 2H), 2,70 (m, 1H), 2,37 (m, 1H), 1,77 (m, 2H), 1,29 (m, 2H), 0,89 (s, 1H), 0,68 (m, 6H), 0,39-0,41 (m, 2H), 0,08 (m, 2H).

[01094] Ácido (3R)-4-ciclopropil-3-(3-(((2-((2S)-3,3-dimetiltetrahidro-2-furanil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)butanoico o ácido (3R)-4-ciclopropil-3-(3-(((2-((2R)-3,3-dimetiltetrahidro-2-furanil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)butanoico o ácido (3S)-4-ciclopropil-3-(3-(((2-((2S)-3,3-dimetiltetrahidro-2-furanil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)butanoico o ácido (3S)-4-ciclopropil-3-(3-(((2-((2R)-3,3-dimetiltetrahidro-2-furanil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)butanoico (69.44). La alquilación y la hidrólisis se realizaron de manera análoga al Ejemplo 66.**62** (usando **69.43D** (derivado del pico uno de la separación quiral del producto de reducción de **66.43A**) en la columna OD y **69** descrito en la presente) para obtener **69.44**. MS ESI (neg.) m/e: 531 $(M-H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,56 (m, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,17 (m, 2H), 7,03 (m, 1H), 6,81-6,83 (m, 5H), 5,18 (m, 2H), 4,71-4,83 (m, 1H), 3,94-4,20 (m, 2H), 3,79 (m, 3H), 3,15 (m, 1H), 2,50-2,70 (m, 2H), 1,77 (m, 2H), 1,29 (m, 2H), 0,89 (m, 1H), 0,68 (m, 6H), 0,51 (m, 1H), 0,40 (m, 2H), 0-0,08 (m, 2H).

[01095] Ácido (3R)-4-Ciclopropil-3-(3-(((2'-fluoro-2-(((3-metil-2-butenil)oxi)metil)-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)butanoico o ácido (3S)-4-ciclopropil-3-(3-(((2'-fluoro-2-(((3-metil-2-butenil)oxi)metil)-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)butanoico (69.45). La alquilación y la hidrólisis se realizaron de manera análoga al Ejemplo 66.**62** (usando **67.27C** y **69**. descrito en la presente) para obtener **69.45**. MS ESI (neg.) m/e: 531 (M-H). ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,60 (m, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,21-7,29 (m, 2H), 7,02-7,07 (m, 1H), 6,82-6,89 (m, 5H), 5,24 (m, 1H), 5,15

(s, 2H), 4,37 (s, 2H), 3,92 (d, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,18 (m, 1H), 2,54-2,76 (m, 2H), 1,75 (m, 1H), 1,70 (s, 3H), 1,58 (s, 3H), 1,35 (m, 1H), 0,56 (m, 1H), 0,37 (m, 2H), 0,00 (m, 2H).

[01096] Ácido (3R)-4-Ciclopropil-3-(3-(((2'-fluoro-5'-(metiloxi)-2-(1-pirrolidinilmetil)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)butanoico o ácido (3S)-4-ciclopropil-3-(3-(((2'-fluoro-5'-(metiloxi)-2-(1-pirrolidinilmetil)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)butanoico (69.46). La alquilación y la hidrólisis se realizaron de manera análoga al Ejemplo 66.**65** usando **66.65C y 69** para obtener **69.46.** MS ESI (neg.) m/e: 516 $(M-H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,68(m, 1H) ..7,84 (m, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,21-7,31 (m, 2H), 7,04-7,07 (m, 1H), 6,86-6,96 (m, 4H), 5,18 (s, 2H), 4,04-4,40 (m, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,30 (m, 4H), 3,08 (m, 1H), 2,59-2,70 (m, 2H), 2,64 (m, 1H), 1,80 (m, 4H), 1,57 (m, 1H), 1,34 (m, 1H), 0,45 (m, 1H), 0,28 (m, 2H), 0,02 (m, 1H), -0,80 (m, 1H).

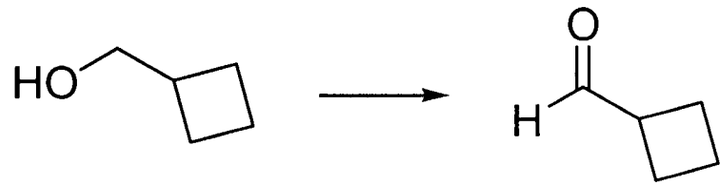
[01097] Ácido (3R)-4-Ciclopropil-3-(3-(((2-(((2R,5R)-2,5-dimetil-1-pirrolidinil)metil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)butanoico o ácido (3S)-4-ciclopropil-3-(3-(((2-(((2R,5R)-2,5-dimetil-1-pirrolidinil)metil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)butanoico (69.47). La alquilación y la hidrólisis se realizaron de manera análoga al Ejemplo 66.**62** (usando **66.71C y 69.** descrito en la presente) para obtener **69.47.** Después de eliminar el solvente, se obtuvo **66.69** (sal de TFA), 15 mg. MS ESI (neg.) m/e: 544 $(M-H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 9,55 (M, 1H) 7,87 (m, 1H), 7,61-7,63 (m, 1H), 7,41 (m, 1H), 7,31 (m, 1H), 7,22 (m, 1H), 7,08 (m, 1H), 6,85-6,91 (m, 4H), 5,19 (s, 2H), 4,10-4,40 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,08 (m, 1H), 2,64 (m, 1H), 2,08 (m, 1H), 1,56 (m, 3H), 1,35 (m, 3H), 1,00-1,10 (m, 3H), 0,85 (m, 1H), 0,48 (m, 1H), 0,28 (m, 2H), -0,09-0,00 (m, 2H)

[01098] Ácido (3R)-3-(3-(((2-(1-Azepanilmetil)-2'-fluoro-5'-

(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)-4-ciclopropilbutanoico o ácido (3S)-3-(3-(((2-(1-azepanilmetil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)-4-ciclopropilbutanoico (69.48). La alquilación y la hidrólisis se realizaron de manera análoga al Ejemplo 66.**62** (usando **66.73C y 69.** descrito en la presente) para obtener **69.48.** Después de eliminar el solvente, se obtuvo **69.48** (sal de TFA), 26 mg. MS ESI (neg.) m/e: 544 $(M-H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 9,40 (m, 1H), 7,91 (m, 1H), 7,63-7,65 (m, 1H), 7,41 (m, 1H), 7,22-7,33 (m, 1H), 7,06-7,10 (m, 1H), 6,86-6,97 (m, 4H), 5,18 (s, 2H), 4,05-4,20 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,09 (m, 2H), 2,90-3,00 (m, 2H), 2,65 (m, 1H), 1,50-1,62 (m, 8H), 1,36 (m, 1H), 0,44 (m, 1H), 0,29 (m, 2H), 0,01 (m, 1H), -0,08 (m, 1H).

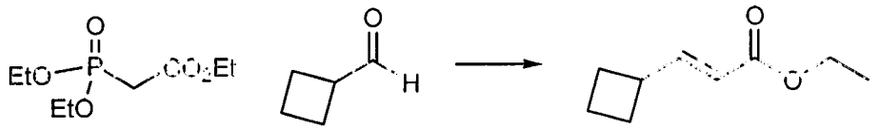
[01099] **Ejemplo 70**

[01100] **Síntesis de (3S)-3-ciclobutil-3-(3-hidroxifenil)-propanoato de metilo y (3R)-3-ciclobutil-3-(3-hidroxifenil)propanoato de metilo (70).**



70.A **70.B**

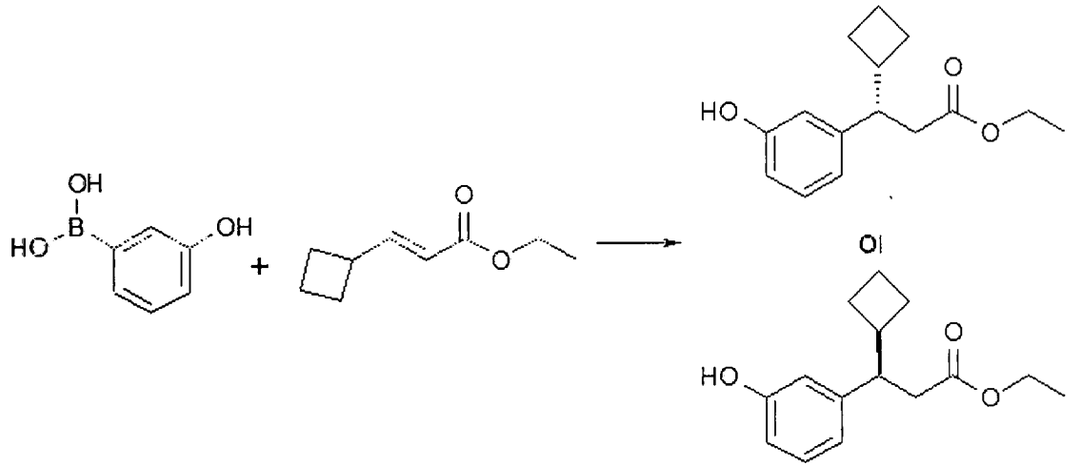
[01101] **Ciclobutancarbaldehído (70.B).** A una solución de ciclobutilmetanol (disponible de Aldrich) (3,29 mL, 34,8 mmol) en 3:1 MeCN/DCM (80 mL) se añadió TEMPO (0,272 g, 1,74 mmol) y diacetato de yodobenceno (11,8 g, 36,6 mmol) en forma de sólidos. La suspensión resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente para obtener una solución homogénea. La mezcla de reacción se usó directamente en la siguiente etapa.



70.B **70.C**

607

[01102] **3-Ciclobutilacrilato de (E)-etilo (70.C).** A una suspensión de cloruro de litio (2,22 g, 52,2 mmol) en MeCN (80 mL) se añadieron 2-(dietoxifosforil)acetato de etilo (disponible de Aldrich) (8,37 mL, 41,8 mmol) y DBU (16,7 mL, 111 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se enfrió hasta 0 °C y a ello se añadió ciclobutancarbaldehído **70.B** (2,93 g, 34,8 mmol) gota a gota. La mezcla turbia resultante se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla se dividió en agua y EtOAc. Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc adicional. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía flash en gel de sílice (0-10% de EtOAc / hexano) para obtener 3-ciclobutilacrilato de (E)-etilo **70.C** en forma de un líquido incoloro (5,00 g, 94%).



70.C **70**

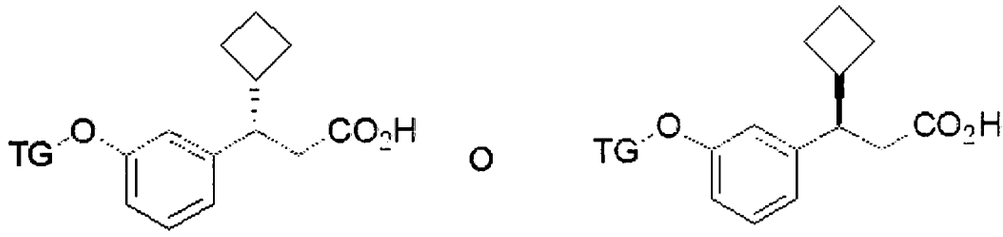
[01103] **(3S)-3-ciclobutil-3-(3-hidroxifenil)propanoato de metilo o (3R)-3-ciclobutil-3-(3-hidroxifenil)propanoato de metilo (70).** Una mezcla de ácido 3-hidroxifenilborónico (disponible de Aldrich) (2,2 g, 16 mmol) y dímero hidroxi[(S)-BINAP]-rodio (I) (0,24 g, 0,16 mmol) en 1,4-dioxano (10 mL, 3,2 mmol) se salpicó con N_2. A la mezcla se añadieron agua (1,0 mL, 3,2 mmol) y 3-ciclobutilacrilato de (E)-etilo **70.C** (0,56 mL, 3,2 mmol). La solución marrón rojiza resultante se calentó

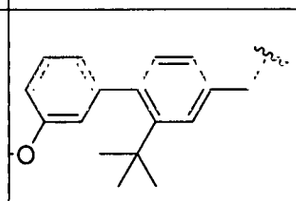
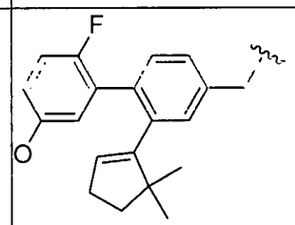
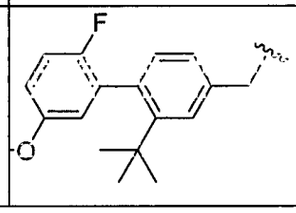
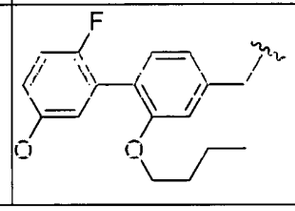
608

hasta 45 °C y se agitó durante 3 horas (vial sellado). La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc, se lavó con $NaHCO_3$ acuoso saturado y salmuera, se secó ($MgSO_4$) y se concentraron. El producto crudo se purificó por cromatografía flash en gel de sílice (0-25% de EtOAc / hexano) para obtener 3-ciclobutil-3-(3-hidroxifenil)propanoato de (S)-etilo o 3-ciclobutil-3-(3-hidroxifenil)propanoato de (R)-etilo **70** en forma de un aceite amarillo pálido (0,77 g, 96%) (92% e.e.). La mezcla enantioméricamente enriquecida luego se purificó por HPLC quiral (Chiralcel OD, 3% i-PrOH/hexano, 220 nm) para obtener **70** en forma de un aceite incoloro (> 99% e.e.).

[01104] Los siguientes compuestos se prepararon a partir de **70** y el compuesto apropiado de halometilo o hidroximetilo de acuerdo con los métodos descritos en la presente. Cada uno de los compuestos en la siguiente tabla se prepararon usando el mismo enantiómero del fenol.

Tabla 10



Compuesto	TG	Compuesto	TG
70.1		70.2	
70.3		70.4	

609

[01105] **Ácido (3S)-3-Ciclobutil-3-(3-(((2-(1,1-dimetiletil)-3'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)propanoico o ácido (3R)-3-ciclobutil-3-(3-(((2-(1,1-dimetiletil)-3'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)propanoico (70.1).** MS ESI (neg.) m/e: 471.3 (M-H). ^{1}H RMN (400 MHz) ($CDCl_3$) δppm 7,59 (1 H, d, J=1,6 Hz), 7,29 (3 H, m), 7,07 (1 H, d, J=7,8 Hz), 6,91 (5 H, m), 6,80 (1 H, d, J=7,4 Hz), 5,07 (2 H, s), 3,83 (3 H, s), 3,02 (1 H, td, J=9,8, 5,5 Hz), 2,67 (1 H, m), 2,53 (1 H, d, J=9,4 Hz), 2,51 (1 H, m), 2,14 (1 H, m), 1,82 (4 H, m), 1,62 (1 H, d, J=10,6 Hz), 1,24 (9 H, s).

[01106] **Ácido (3S)-3-Ciclobutil-3-(3-(((2-(5,5-dimetil-1-ciclopenten-1-il)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)propanoico o ácido (3R)-3-ciclobutil-3-(3-(((2-(5,5-dimetil-1-ciclopenten-1-il)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)propanoico (70.2).** ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,39 (dd, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,28 (d, 1H), 7,20 (t, 1H), 6,95 (t, 1H), 6,84 (dd, 1H), 6,78 (m, 4H), 5,52 (bt, 1H), 5,07 (s, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,00 (m, 1H), 2,61 (dd, 1H), 2,48 (m, 2H), 2,24 (dt, 2H), 2,08 (m, 1H), 1,73 (m, 4H), 1,65 (t, 2H), 1,58 (m, 1H), 0,85 (s, 6H).

[01107] **Ácido (3S)-3-Ciclobutil-3-(3-(((2-(1,1-dimetiletil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)propanoico o ácido (3R)-3-ciclobutil-3-(3-(((2-(1,1-dimetiletil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)propanoico (70.3).** ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,60 (d, 1H), 7,28 (dd, 1H), 7,21 (t, 1H), 7,04 (d, 1H), 6,99 (t, 1H), 6,81 (m, 5H), 5,06 (s, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,00 (m, 1H), 2,61 (dd, 1H), 2,48 (m, 2H), 2,08 (m, 1H), 1,74 (m, 4H), 1,59 (m, 1H), 1,23 (s, 9H).

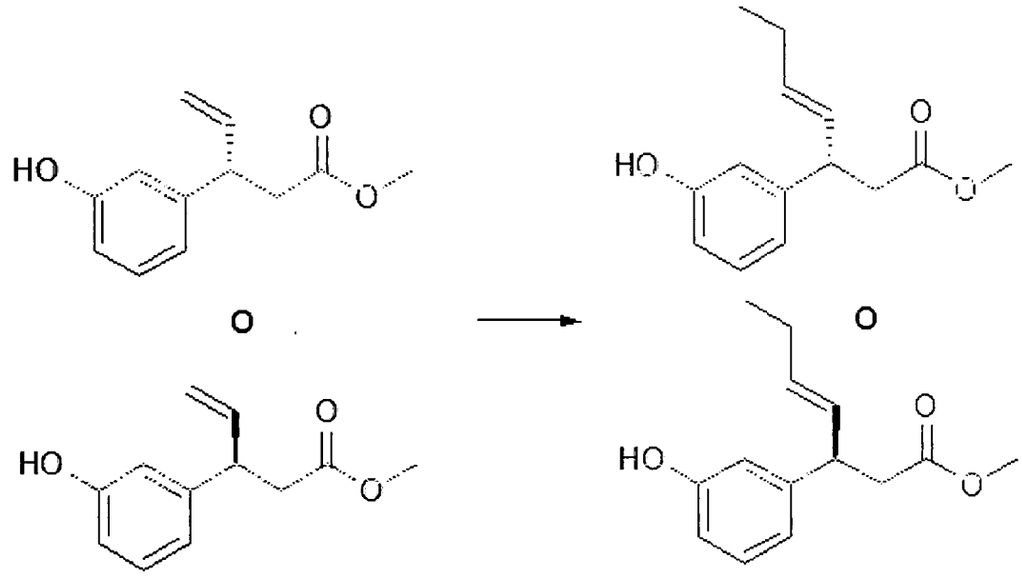
[01108] **Ácido (3S)-3-(3-(((2-(Butiloxi)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)-3-ciclobutilpropanoico o ácido (3R)-3-(3-(((2-(butiloxi)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)-3-ciclobutilpropanoico (70.4).** ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,28

6 10

(d, 1H), 7,20 (t, 1H), 7,06 (m, 2H), 7,02 (t, 1H), 6,88 (dd, 1H), 6,83 (m, 3H), 6,78 (d, 1H), 5,05 (s, 2H), 3,98 (t, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,00 (m, 1H), 2,61 (dd, 1H), 2,48 (m, 2H), 2,08 (m, 1H), 1,74 (m, 4H), 1,66 (m, 2H), 1,59 (m, 1H), 1,37 (m, 2H), 0,88 (t, 3H).

[01109] **Ejemplo 71**

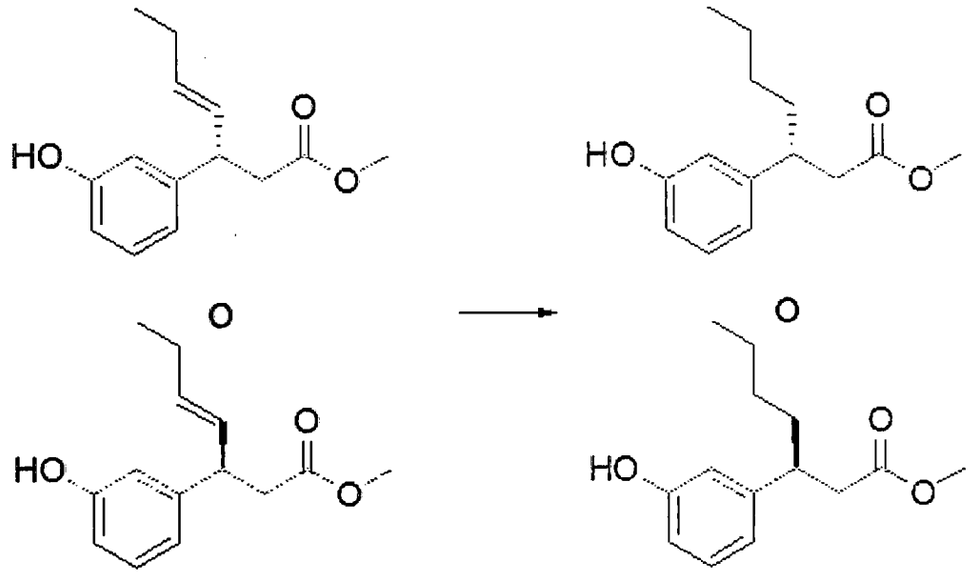
[01110] **Síntesis de (3R)-3-(3-hidroxifenil)heptanoato de metilo o (3S)-3-(3-hidroxifenil)heptanoato de metilo (71).**



15,3 **71.A**

[01111] **3-(3-hidroxifenil)hept-4-enoato de (S,E)-metilo o 3-(3-hidroxifenil)hept-4-enoato de (R,E)-metilo (71.A).** A una solución de **15.3** (0,10 g, 0,48 mmol) en DCM (1 mL) se añadieron (E)-hex-3-eno (disponible de Aldrich) (0,90 mL, 7,3 mmol) y catalizador de Grubbs II (0,021 g, 0,024 mmol). La mezcla se agitó durante la noche a 40 °C (vial sellado), se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía flash en gel de sílice (0-25% de EtOAc / hexano) para obtener **71.A** en forma de un aceite amarillo pálido (110 mg, 97%).

611

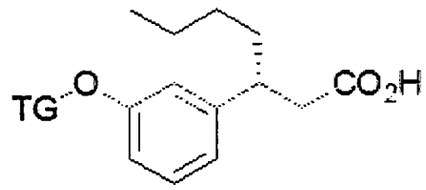


71.A **71**

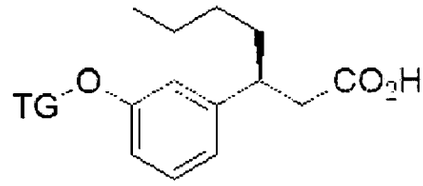
[01112] **(3R)-3-(3-hdroxifenil)heptanoato de metilo o (3S-3-(3-hdroxifenil)heptanoato de metilo).** Un vial que contenía una solución de **71.A** (91 mg, 388 µmol) en EtOAc (1,5 mL) se purgó con N_2 y a ello se añadió Pd/C al 10% (21 mg, 19 µmol). El vial luego se purgó con H_2 y los contenidos se agitaron durante la noche bajo un balón de H_2. La mezcla negra se inundó a través de un taco de gel de sílice (EtOAc) y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía flash en gel de sílice (0-25% de EtOAc / hexano) para obtener 3-(3-hidroxifenil)heptanoato de (R)-metilo o 3-(3-hidroxifenil)heptanoato de (S)-metilo en forma de un aceite incoloro (81 mg, 88%).

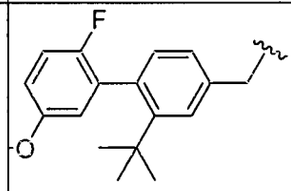
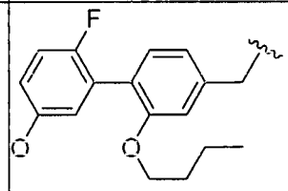
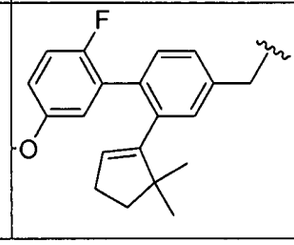
[01113] Los siguientes compuestos se prepararon a partir de **71** y el compuesto apropiado de halometilo o hidroximetilo de acuerdo con los métodos descritos en la presente. Cada uno de los compuestos en la siguiente tabla se prepararon usando el mismo enantiómero del fenol.

Tabla 11



o



Compuesto	TG	Compuesto	TG
71.1		71.2	
71.3			

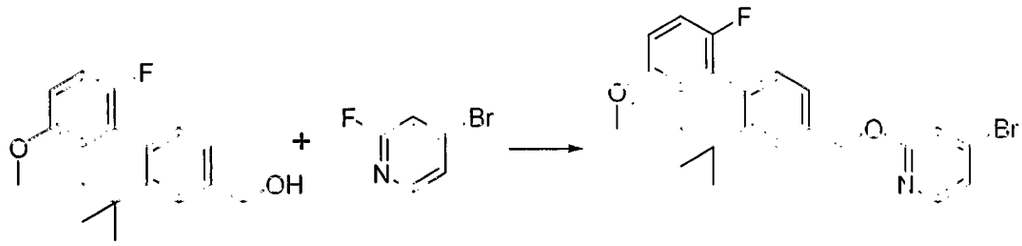
[01114] **Ácido (3R)-3-(3-(((2-(1,1-Dimetiletil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)heptanoico o ácido (3S-3-(3-(((2-(1,1-dimetiletil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)heptanoico (71.1).** MS ESI (pos.) m/e: 493.3 $(M+H)^+$, 510,2 $(M+H_2O)^+$, 515,2 $(M+Na)^+$.

[01115] **Ácido (3R)-3-(3-(((2-(Butiloxi)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)heptanoico o ácido (3S)-3-(3-(((2-(butiloxi)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)heptanoico (71.2).** MS ESI (pos.) m/e: 509,2 $(M+H)^+$, 526,3 $(M+H_2O)^+$, 531,2 $(M+Na)^+$, 547,2 $(M+K)^+$.

[01116] **Ácido (3R)-3-(3-(((2-(5,5-Dimetil-1-ciclopenten-1-il)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)heptanoico o ácido (3S)-3-(3-(((2-(5,5-dimetil-1-ciclopenten-1-il)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)heptanoico (71.3).** MS ESI (pos.) m/e: 548,3 $(M+H_2O)^+$.

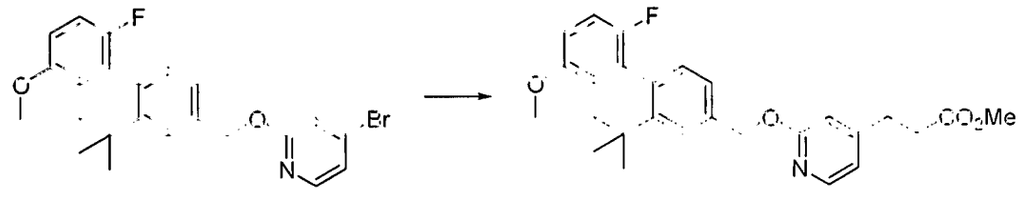
613

[01117] **Ejemplo 72**



8.9 **72.1** **72.2**

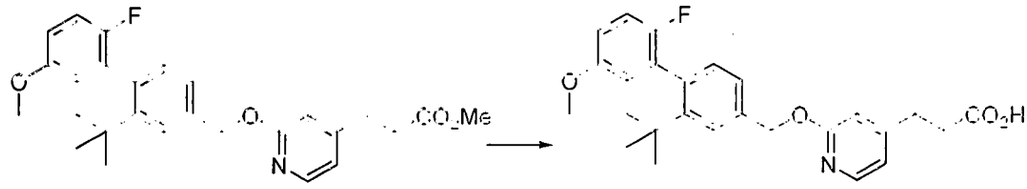
[01118] **4-Bromo-2-(((2-(1,1-dimetiletil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)piridina (72.2).** Un recipiente de base redonda seco que contenía **8.9** (0,0889 g, 0,308 mmol) en DMF seca (1,5 mL) se enfrió en un baño de hielo. Después de aproximadamente 10 minutos, se añadió hidruro de sodio (0,0150 g, 0,375 mmol) (60% en peso en aceite) cuidadosamente y la mezcla se agitó a 0 °C. Después de 10 minutos, se añadió **72.1** (asequible en comercios de Syntonix Corporation) (0,0543 g, 0,308 mmol). La reacción se dejó agitar durante la noche a temperatura ambiente. Después de 18 horas, la reacción se diluyó con agua y luego se extrajo cinco veces con EtOAc. Los extractos orgánicos luego se lavaron una vez con salmuera y se secaron sobre $MgSO_4$ anhidro. El sólido se filtró y el solvente se concentró. El residuo se purificó por flash cromatografía (gel de SiO_2 60 eluido con 0 a 25% de EtOAc en hexanos). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron para dar **72.2** en forma de un aceite incoloro (0,0993 g, 73%). ^1H RMN (400 MHz) ($CDCl_3$) δ ppm 8,07 (1 H, m), 7,66 (1 H, d, J=1,6 Hz), 7,32 (1 H, dd, J=7,8, 1,6 Hz), 7,10 (3 H, m), 7,02 (1H, t, J= 8,8 Hz), 6,87 (1 H, dt, J= 8,9, 3,6 Hz), 6,81 (1 H, dd, J=5,9, 3,1 Hz), 5,43 (2 H, s), 3,80 (3 H, s), 1,27 (9 H, s).



614

72.2 **72.3**

[01119] 3-(2-(((2-(1,1-dimetiletil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)-4-piridinil)propanoato de metilo (72.3). A un tubo sellado que contenía **72.2** (0,0980 g, 0,22 mmol), bis(dibencilidenacetona)paladio (0,0068 g, 0,012 mmol) y CTC-Q-Phos (asequible en comercios de Strem Chemicals) (0,0083 g, 0,0116 mmol) se añadió THF seco (3,000 mL, 0,22 mmol). Después de aproximadamente 5 minutos, se añadió bromuro de 3-etoxi-3-oxopropilzinc, slu 0,5 M en THF (1,000 mL, 0,50 mmol) gota a gota. Después de 1 hora, la mezcla se calentó hasta 80 °C y se controló con TLC y LC-MS. Después de 16,5 horas, la reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y el solvente orgánico luego se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó por flash cromatografía (gel de SiO_2 60, eluido con 0 a 40% de EtOAc en hexanos). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron hasta un aceite marrón marrón (0,0646 g, 63%). ^{1}H RMN (400 MHz) ($CDCl_3$) δ ppm 8,11 (1 H, d, J=5,3 Hz), 7,65 (1 H, d, J=1,6 Hz), 7,32 (1 H, dd, J=7,7, 1,7 Hz), 7,07 (2 H, m), 6,85 (1 H, dt, J=8,9, 3,6 Hz), 6,80 (2 H, m), 6,70 (1 H, s), 5,41 (2 H, s), 4,15 (2 H, q, J=7,2 Hz), 3,79 (3 H, s), 2,93 (2 H, t, J=7,6 Hz), 2,64 (2 H, t, J=7,7 Hz), 1,29 (12 H, m).



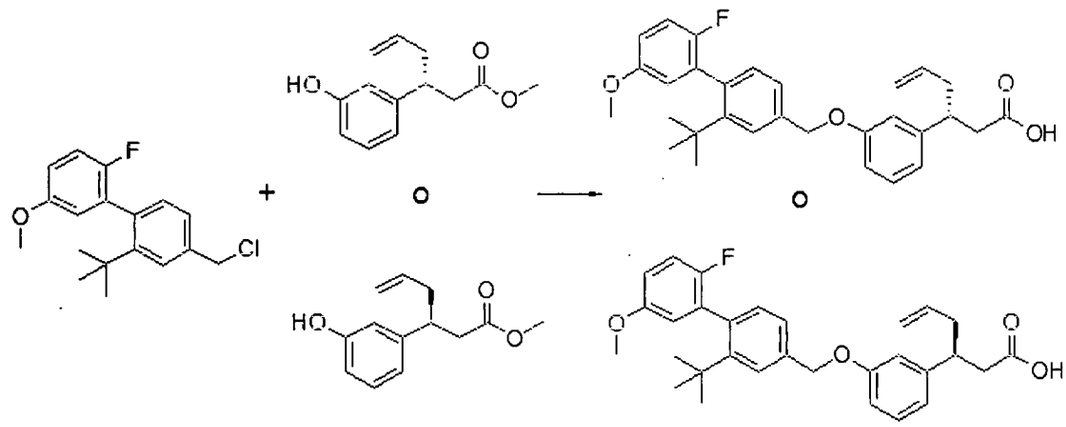
72.3 **72**

[01120] Ácido 3-(2-(((2-(1,1-Dimetiletil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)-4-piridinil)propanoico (72). El éster **72.3** se hidrolizó por medio de los métodos informados en el documento US 2006/0004012 para realizar tales operaciones sobre otros compuestos. MS ESI (neg.) m/e: 436,1 (M-H). ^{1}H RMN (400 MHz) ($CDCl_3$) δ ppm 8,21 (1 H, d, J=5,5 Hz),

615

7,63 (1 H, d, J=1,6 Hz), 7,30 (2 H, dd, J=7,6, 1,8 Hz), 7,08 (2 H, m), 6,91 (1 H, m), 6,87 (1 H, m), 6,80 (1 H, s), 6,77 (1 H, dd, J=5,9, 3,1 Hz), 5,40 (2 H, s), 3,79 (3 H, s), 2,98 (2 H, t, J=7,4 Hz), 2,73 (2 H, t, J=7,4 Hz), 1,24 (9 H, s).

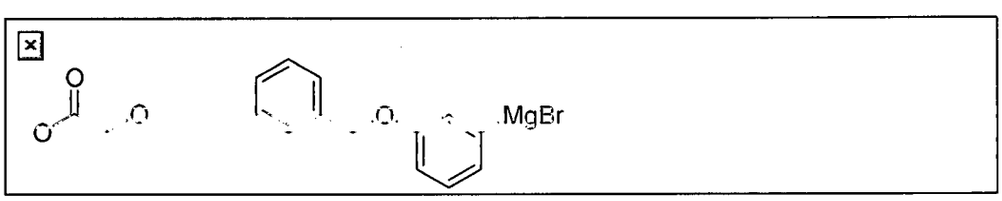
[01121] **Ejemplo 73**



8,10 **43.5** **73**

[01122] **Ácido (3S)-3-(3-(((2-(1,1-Dimetiletil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)-5-hexenoico o ácido (3R)-3-(3-(((2-(1,1-dimetiletil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)-5-hexenoico (73).** El compuesto **43.5** se acopló con **8.10** y se hidrolizó de acuerdo con los métodos descritos en la presente. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,60 (d, 1H), 7,29 (dd, 1H), 7,24 (t, 1H), 7,05 (d, 1H), 6,99 (t, 1H), 6,85 (m, 4H), 6,77 (dd, 1H), 5,65 (m, 1H), 5,07 (s, 2H), 5,00 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,19 (m, 1H), 2,72 (dd, 1H), 2,61 (dd, 1H), 2,39 (m, 2H), 1,23 (s, 9H).

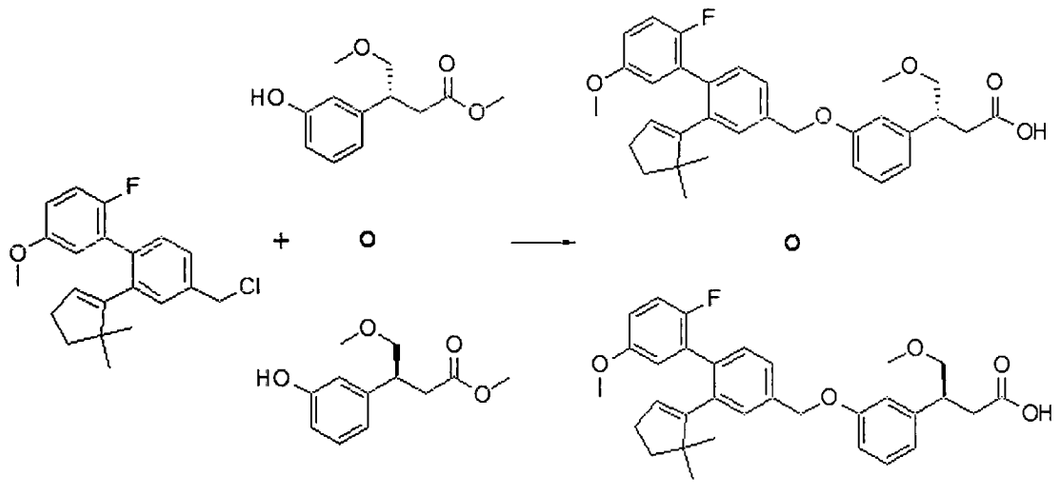
[01123] **Ejemplo 74**



74.1

616

[01124] **1-(3-(Benciloxi)fenil)-2-metoxietanona (74.1).** A una solución de metoxiacetato de metilo (disponible de Aldrich) (0,48 mL, 4,8 mmol) en éter (20,0 mL) se añadió una solución 1,0 M de bromuro de (3-(benciloxi)fenil)magnesio en THF (disponible de Aldrich) (5,0 mL, 5,0 mmol) gota a gota a -78 °C. La mezcla se calentó hasta temperatura ambiente durante la noche, se neutralizó con HCl 1 N y se diluyó con EtOAc. Las capas orgánicas se lavaron con agua y salmuera, se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron. El producto crudo se purificó por cromatografía flash en gel de sílice (0-20% de EtOAc / hexano) para obtener 1-(3-(benciloxi)fenil)-2-metoxietanona (0,17 g, 14%) en forma de un aceite amarillo pálido.



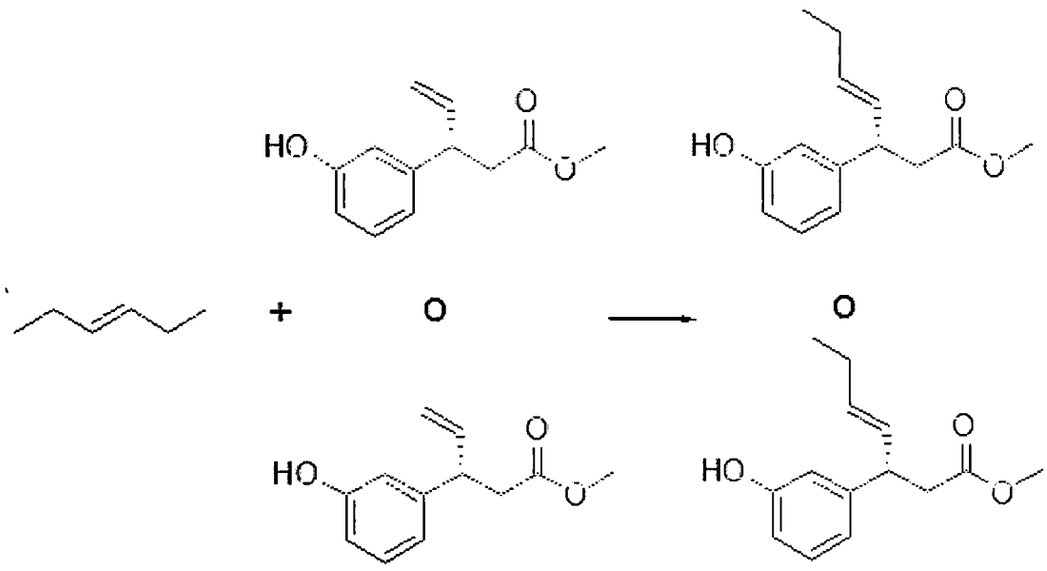
14.5 **74.2** **74**

[01125] **Ácido (3R)-3-(3-(((2-(5,5-Dimetil-1-ciclopenten-1-il)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)-4-(metiloxi)butanoico o ácido (3S)-3-(3-(((2-(5,5-dimetil-1-ciclopenten-1-il)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)-4-(metiloxi)butanoico (74).** El compuesto **74.2** se obtuvo a partir de compuesto **74.1** por medio de un método análogo al usado para la preparación del compuesto **5.7** tal como se describió en el Ejemplo **5** usando una olefinación de Peterson seguido de hidrogenación y separación quiral final. El acoplamiento con **14.5** e hidrólisis se llevó a

617

cabo de acuerdo con los métodos descritos en la presente. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,39 (dd, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,28 (d, 1H), 7,24 (t, 1H), 6,96 (t, 1H), 6,88 (m, 2H), 6,84 (bd, 1H), 6,79 (m, 2H), 5,52 (bt, 1H), 5,08 (s, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,56 (dd, 1H), 3,48 (t, 1H), 3,40 (m, 1H), 3,33 (s, 3H), 2,88 (dd, 1H), 2,65 (dd, 1H), 2,24 (dt, 2H), 1,65 (t, 2H), 0,85 (s, 6H).

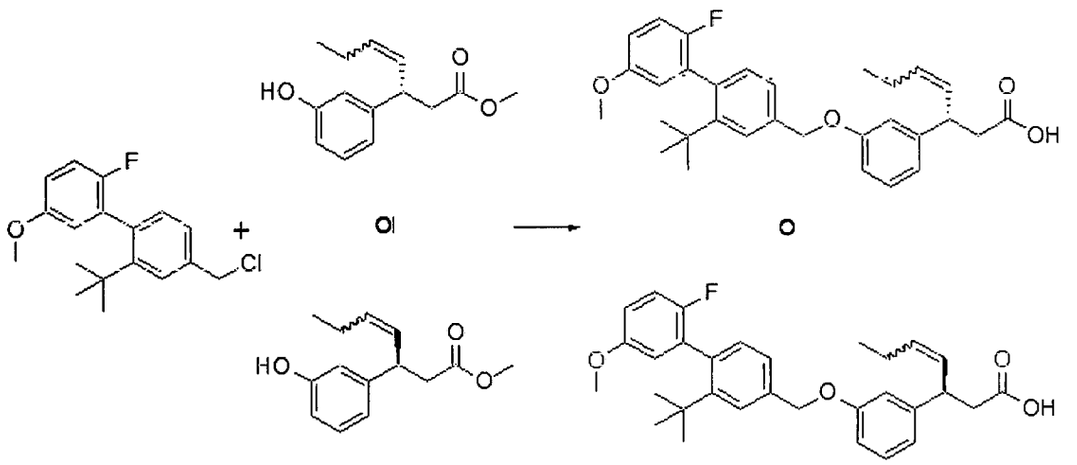
[01126] **Ejemplo 75**



15.3 **75.1**

[01127] **(3S,4E)-3-(3-hidroxifenil)-4-heptenoato de metilo o (3R,4E)-3-(3-hidroxifenil)-4-heptenoato de metilo (75.1).** A una solución de **15.3** (0,10 g, 0,48 mmol) en DCM (1 mL), se añadieron (E)-hex-3-eno (disponible de Aldrich) (0,90 mL, 7,3 mmol) y catalizador de Grubbs de segunda generación (0,021 g, 0,024 mmol). La mezcla se agitó durante la noche a 40 °C, se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentraron. El producto crudo se purificó por cromatografía flash en gel de sílice (0-25% de EtOAc / hexano) para obtener **75.1** (0,11 g, 97%) en forma de un aceite amarillo pálido.

618

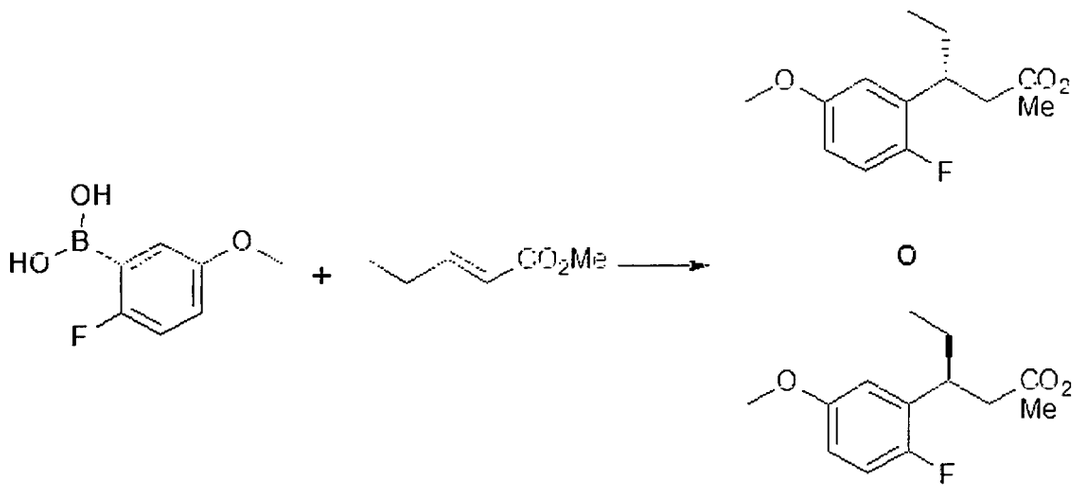


8.10 **75.1** **75**

[01128] **Ácido (3S)-3-(3-(((2-(1,1-Dimetiletil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)-4-heptenoico o ácido (3R)-3-(3-(((2-(1,1-dimetiletil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)-4-heptenoico (75).** El acoplamiento de **75.1** con **8.10** y la hidrólisis se llevó a cabo de acuerdo con los métodos descritos en la presente. MS ESI (pos.) m/e: 491,2 $(M+H)^+$, 508,3 $(M+H_2O)^+$, 513,3 $(M+Na)^+$.

[01129] **Ejemplo 76**

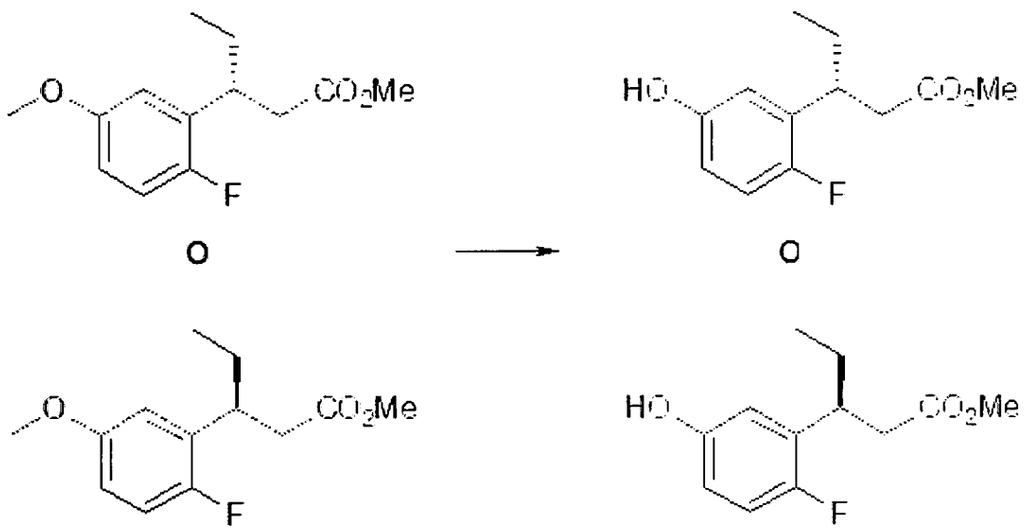
[01130] **Síntesis de (3R)-3-(2-fluoro-5-hidroxifenil)pentanoato de metilo o (3S)-3-(2-fluoro-5-hidroxifenil)pentanoato de metilo (76).**



619

76.A **76.B**

[01131] **3-(2-fluoro-5-metoxifenil)pentanoato de (R)-metilo o 3-(2-fluoro-5-metoxifenil)pentanoato de (S)-metilo (76.B).** Una mezcla de dioxano/agua (mezcla 10/1 (5,5 mL)) se añadió a un recipiente cargado con dímero de hidroxi[(S)-BINAP]-rodio (I) (260 mg, 175 µmol) y ácido 2-fluoro-5-metoxifenilborónico (asequible en comercios de Aldrich) (3,0 g, 17522 µmol) y pent-2-enoato de (E)-metilo (disponible de Aldrich) (400 mg, 3504 µmol). La mezcla se inundó con nitrógeno. La mezcla resultante luego se agitó a 40 °C durante 3 horas. Después de eliminar el solvente, el residuo se disolvió en EtOAc. La solución se lavó con agua, salmuera y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro. El crudo se purificó por cromatografía flash en gel de sílice (0 a 15% de EtOAc/Hexanos) para dar 3-(2-fluoro-5-metoxifenil)pentanoato de (R)-metilo o 3-(2-fluoro-5-metoxifenil)pentanoato de (S)-metilo **76.B** (167 mg, 20% de rendimiento) en forma de un aceite incoloro. Se cree que el producto es el enantiómero R.



76.B **76**

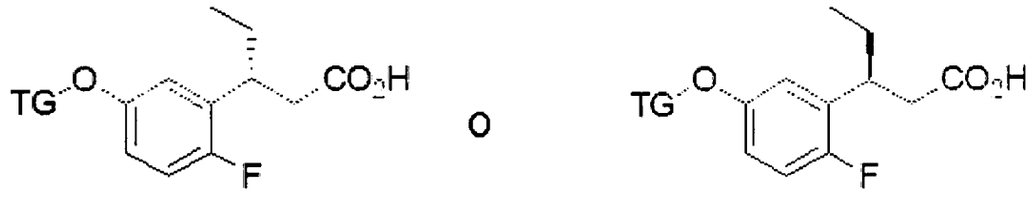
[01132] **(3R)-3-(2-fluoro-5-hidroxifenil)pentanoato de metilo o (3S)-3-(2-fluoro-5-hidroxifenil)pentanoato de metilo (76).** A una solución de **76.B** (167 mg, 695 µmol) en DCE (5 mL)

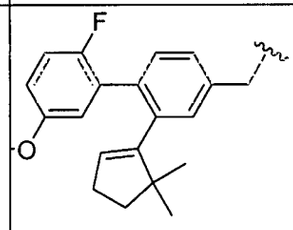
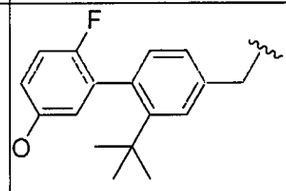
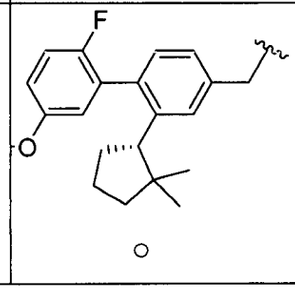
620

se añadió 1,2-etanoditiol (932 µL, 11121 µmol) seguido de cloruro de aluminio anhidro (741 mg, 5560 µmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó calentar lentamente hasta temperatura ambiente durante cuatro horas y luego se neutralizó con solución saturada de sal de Rochelle. La mezcla se extrajo (2 x 50 mL) con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (1 x 40 mL) y salmuera (1 x 40 mL) y se secaron sobre sulfato de magnesio. El filtrado se concentró y el residuo se purificó por cromatografía (sílice, 0 a 30% de EtOAc:hexanos) para dar **76** (100 mg, 75%)

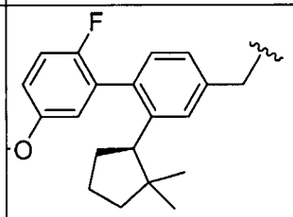
[01133] Los siguientes compuestos se prepararon a partir de **76 y** el compuesto apropiado de halometilo o hidroximetilo de acuerdo con los métodos descritos en la presente. Cada uno de los compuestos en la siguiente tabla se prepararon usando el mismo enantiómero del fenol.

Tabla 12



Compuesto	TG	Compuesto	TG
76.1		76.2	
76.3			

621

Compuesto	TG	Compuesto	TG
			

[01134] Ácido (3R)-3-(5-(((2-(5,5-Dimetil-1-ciclopenten-1-il)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)-2-fluorofenil)pentanoico o ácido (3S)-3-(5-(((2-(5,5-dimetil-1-ciclopenten-1-il)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)-2-fluorofenil)pentanoico (76.1). (MS ESI (neg.) m/e: 519,2 (M-H).

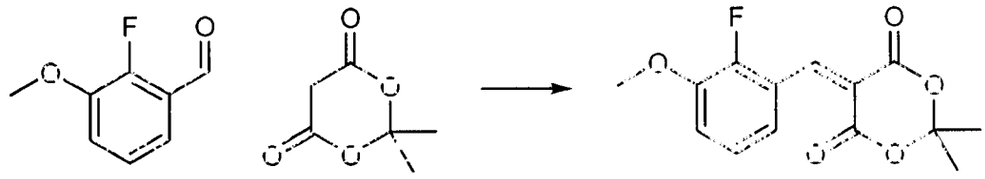
[01135] Ácido (3R)-3-(5-(((2-(1,1-Dimetiletil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)-2-fluorofenil)pentanoico o ácido (3S)-3-(5-(((2-(1,1-dimetiletil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)-2-fluorofenil)pentanoico (76.2). (MS ESI (neg.) m/e: 481.2 (M-H).

[01136] Ácido (3R)-3-(5-(((2-((1S)-2,2-Dimetilciclopentil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)-2-fluorofenil)pentanoico o ácido (3R)-3-(5-(((2-((1R)-2,2-dimetilciclopentil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)-2-fluorofenil)pentanoico o ácido (3S)-3-(5-(((2-((1S)-2,2-dimetilciclopentil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)-2-fluorofenil)pentanoico o ácido (3S)-3-(5-(((2-((1R)-2,2-dimetilciclopentil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)-2-fluorofenil)pentanoico (76.3). MS ESI (neg.) m/e: 521,3 (M-H)

[01137] **Ejemplo 77**

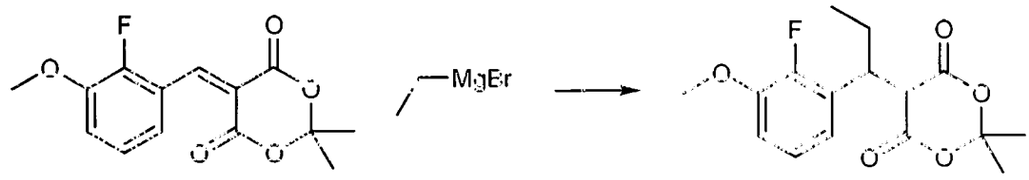
[01138] Síntesis de (3R)-3-(2-fluoro-3-hidroxifenil)pentanoato de metilo y (3S)-3-(2-fluoro-3-hidroxifenil)pentanoato de metilo (77.G y 77.H)).

622



77.A **77.B**

[01139] 5-(2-Fluoro-3-metoxibenciliden)-2,2-dimetil-1,3-dioxan-4,6-diona (77.B). Un recipiente de base redonda de 500 mL se cargó con 2-fluoro-3-metoxibenzaldehído **77.A** (disponible de Aldrich) (28,6 g, 186 mmol), 2,2-dimetil-1,3-dioxan-4,6-diona (disponible de Aldrich) (34,8 g, 241 mmol) y agua (350 mL). La mezcla heterogénea se agitó durante 2 horas a 90 °C (reflujo), se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró. El sólido blanquecino resultante se trituró con éter para obtener 5-(2-fluoro-3-metoxibenciliden)-2,2-dimetil-1,3-dioxan-4,6-diona **77.B** (30,6 g, 58,8% de rendimiento) en forma de un polvo blanco cristalino.

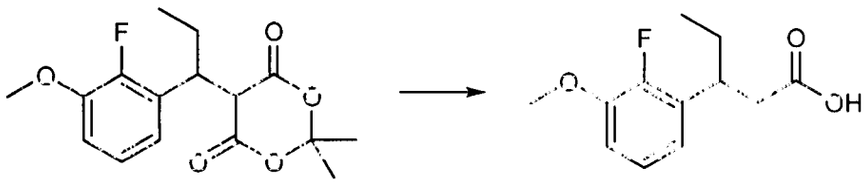


77.B **77.C**

[01140] 5-(1-(2-Fluoro-3-metoxifenil)propil)-2,2-dimetil-1,3-dioxan-4,6-diona (77.C). Un recipiente de base redonda de 500 mL se cargó con 5-(2-fluoro-3-metoxibenciliden)-2,2-dimetil-1,3-dioxan-4,6-diona **77.B** (5,00 g, 17,8 mmol) y THF (100 mL). La suspensión resultante se enfrió hasta 0 °C y a ello se añadió bromuro de etilmagnesio (disponible de Aldrich) (3,0 M/eter) (11,9 mL, 35,7 mmol) gota a gota over 15 minutos. El baño de enfriamiento se retiró y la mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La reacción se neutralizó con HCl 1 N y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron para obtener 5-(1-(2-fluoro-3-metoxifenil)propil)-2,2-dimetil-1,3-dioxan-4,6-diona **77.C** (5,17 g, 93.4% de rendimiento) en

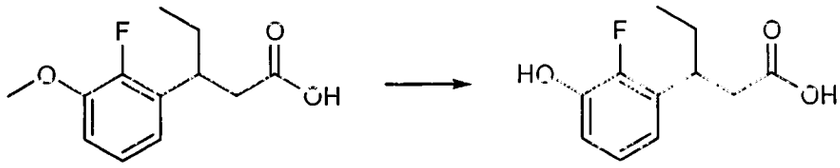
623

forma de un aceite amarillo (5,2 g, 93%). El producto así obtenido se usó sin ulterior purificación.



77.C **77.D**

[01141] Ácido 3-(2-Fluoro-3-metoxifenil)pentanoico (77.D). Un recipiente de base redonda de 500 mL se cargó con 5-(1-(2-fluoro-3-metoxifenil)propil)-2,2-dimetil-1,3-dioxan-4,6-diona **77.C** (5,17 g, 16,7 mmol) y 10:1 DMF/agua (80 mL). La solución amarilla pálida se agitó durante la noche a 90 °C, se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con éter. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron para obtener ácido 3-(2-fluoro-3-metoxifenil)pentanoico **77.D** (3,44 g, 91,3% de rendimiento) en forma de un aceite amarillo. El producto crudo se usó sin ulterior purificación.

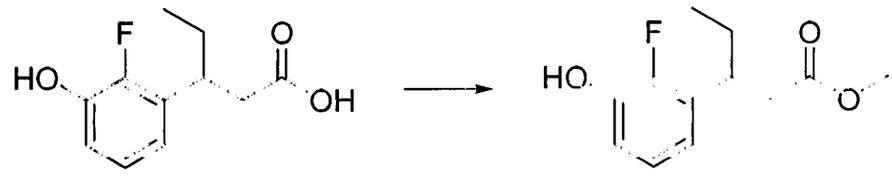


77.D **77.E**

[01142] Ácido 3-(2-Fluoro-3-hidroxifenil)pentanoico (77.E). Un recipiente de base redonda de 500 mL se cargó con ácido 3-(2-fluoro-3-metoxifenil)pentanoico **77.D** (3,44 g, 15,2 mmol), NMP (30 mL), NaOH (2,74 g, 68,4 mmol) y 1-dodecanetiol (disponible de Aldrich) (12,8 mL, 53,2 mmol). La mezcla se agitó durante 5 horas a 125 °C bajo N_2, se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con HCl 1 N y EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron para obtener ácido 3-(2-fluoro-3-hidroxifenil)pentanoico **77.E** en forma de un líquido

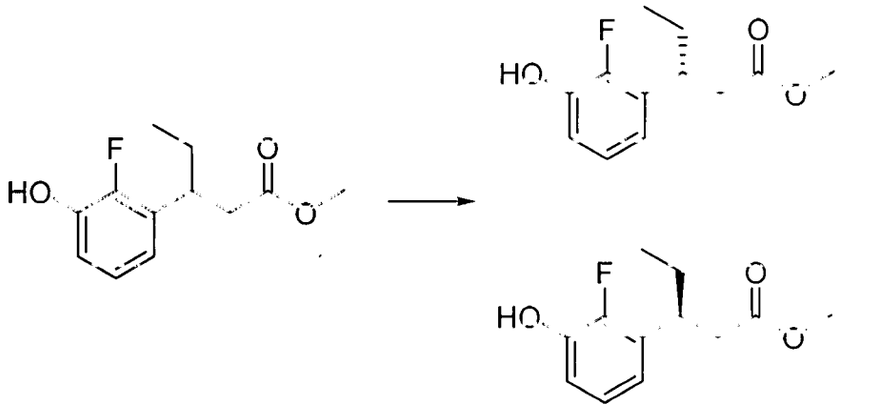
624

amarillo (3,23 g). El producto así obtenido se usó sin ulterior purificación.



77.E **77.F**

[01143] 3-(2-fluoro-3-hidroxifenil)pentanoato de metilo (77.F). Un recipiente de base redonda de 500 mL se cargó con **77.E** (21,5 g, 101 mmol), MeOH (300 mL) y ácido sulfúrico (1,08 mL, 20,3 mmol). La solución se agitó durante 1 hora a 80 °C, se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con éter. Las capas orgánicas se lavaron con $NaHCO_3$ acuoso saturado, agua y salmuera, se secó ($MgSO_4$) y se concentraron. El producto crudo se purificó por cromatografía flash en gel de sílice (0-30% de EtOAc / hexano) para obtener **77.F** (20,6 g, 90% de rendimiento) en forma de un aceite amarillo.



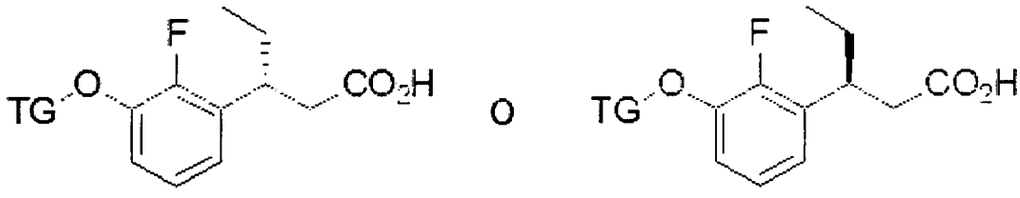
77.F **77.G y 77.H**

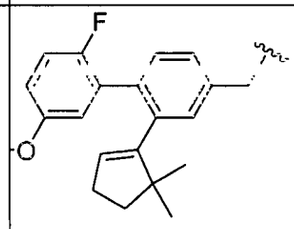
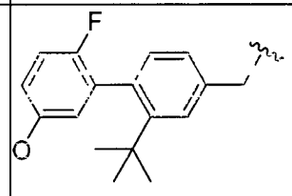
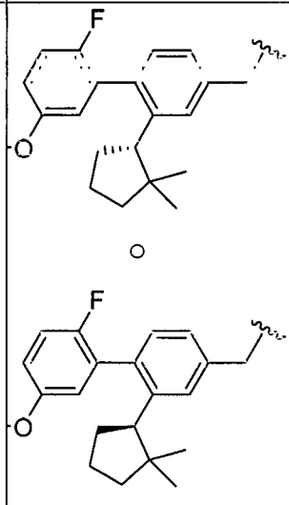
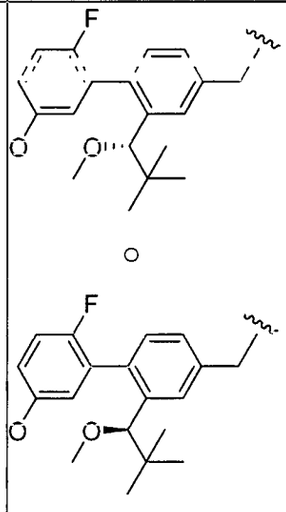
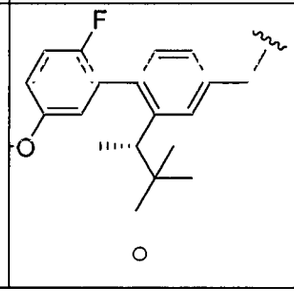
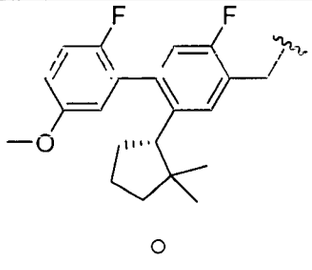
[01144] 3-(2-fluoro-3-hidroxifenil)pentanoato de (R)-metilo y 3-(2-fluoro-3-hidroxifenil)pentanoato de (S)-metilo (77.G y 77.H). **77.F** racémico (20 g) se resolvió por HPLC quiral (columna Chiralcel OD, 3% de IPA/hexano, detección a 220 nm) para obtener (en orden de elución) **77.G** (8 g, 80% de rendimiento, 99% e.e.) y **77.H** (8 g, 80% de rendimiento, 99% e.e.) en forma de aceites incoloros.

625

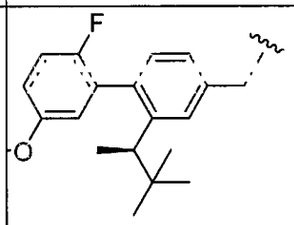
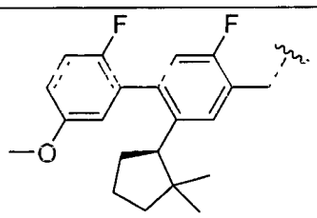
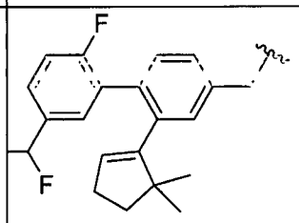
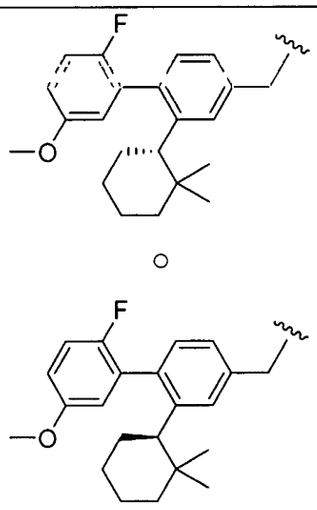
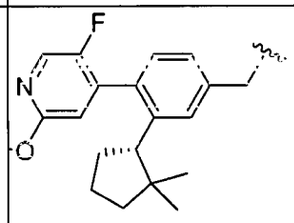
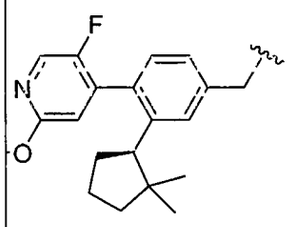
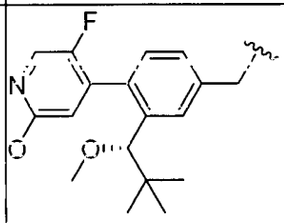
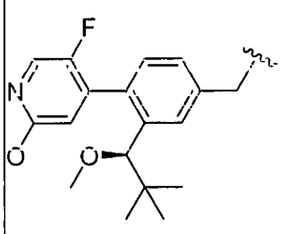
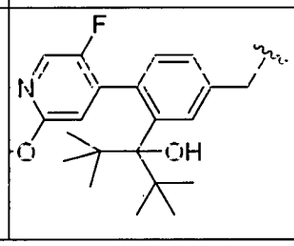
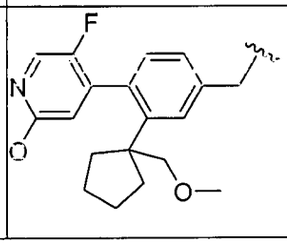
[01145] Los siguientes compuestos se prepararon a partir de **77.G** y el compuesto apropiado de halometilo o hidroximetilo de acuerdo con los métodos descritos en la presente. Cada uno de los compuestos en la siguiente tabla se prepararon usando el mismo enantiómero del fenol.

Tabla 13



Compuesto	TG	Compuesto	TG
77.1		77.2	
77.3		77.4	
77.5		77.6	

626

Compuesto	TG	Compuesto	TG
			
77.7		77.8	 o
77.9	 o 	77.10	 o 
77.11		77.12	

[01146] Ácido (3R)-3-(3-(((2-(5,5-Dimetil-1-ciclopenten-1-il)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)-2-fluorofenil)pentanoico o ácido (3S)-3-(3-(((2-(5,5-dimetil-1-

627

ciclopenten-1-il)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)-2-fluorofenil)pentanoico (77.1). (MS ESI (neg.) m/e: 519,2 (M-H).

[01147] Ácido (3R)-3-(3-(((2-(1,1-Dimetiletil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)-2-fluorofenil)pentanoico o ácido (3S)-3-(3-(((2-(1,1-dimetiletil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)-2-fluorofenil)pentanoico (77.2). (MS ESI (neg.) m/e: 481.2 (M-H).

[01148] Ácido (R)-3-{3-[2-((S)-2,2-Dimetil-ciclopentil)-2'-fluoro-5'-metoxi-bifenil-4-ilmetoxi]-2-fluoro-fenil}-pentanoico o ácido (S)-3-{3-[2-((S)-2,2-dimetil-ciclopentil)-2'-fluoro-5'-metoxi-bifenil-4-ilmetoxi]-2-fluoro-fenil}-pentanoico o ácido (S)-3-{3-[2-((R)-2,2-dimetil-ciclopentil)-2'-fluoro-5'-metoxi-bifenil-4-ilmetoxi]-2-fluoro-fenil}-pentanoico o ácido (R)-3-{3-[2-((R)-2,2-Dimetil-ciclopentil)-2'-fluoro-5'-metoxi-bifenil-4-ilmetoxi]-2-fluoro-fenil}-pentanoico (77.3). MS ESI (neg.) m/e: 521,2 (M-H).

[01149] Ácido (3R)-3-(3-(((2-((1S)-2,2-Dimetil-1-(metiloxi)propil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)-2-fluorofenil)pentanoico o ácido (3R)-3-(3-(((2-((1R)-2,2-dimetil-1-(metiloxi)propil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)-2-fluorofenil)pentanoico o ácido (3S)-3-(3-(((2-((1S)-2,2-dimetil-1-(metiloxi)propil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)-2-fluorofenil)pentanoico o ácido (3S)-3-(3-(((2-((1R)-2,2-dimetil-1-(metiloxi)propil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)-2-fluorofenil)pentanoico (77.4). MS ESI (neg.) m/e: 525,3 (M-H).

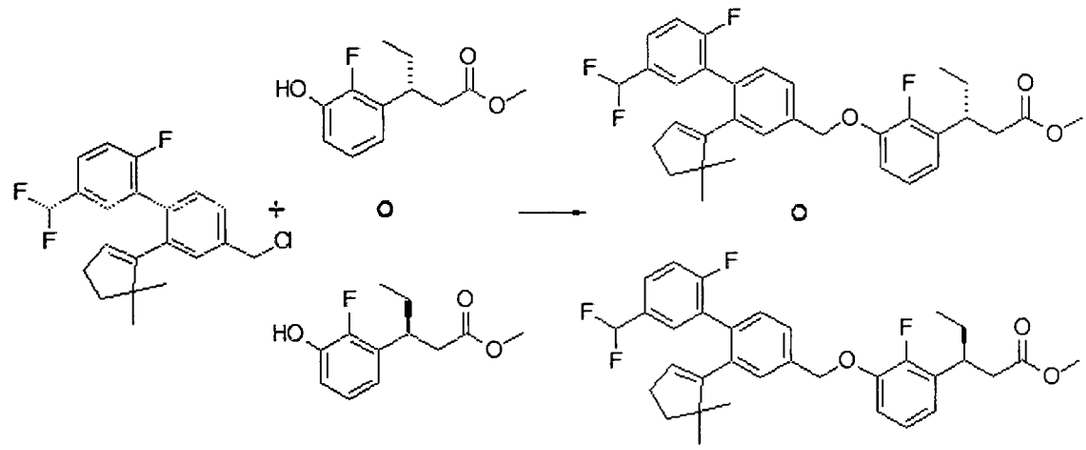
[01150] Ácido (3R)-3-(2-Fluoro-3-(((2'-fluoro-5'-(metiloxi)-2-((1S)-1,2,2-trimetilpropil)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)pentanoico o ácido (3R)-3-(2-fluoro-3-(((2'-fluoro-5'-(metiloxi)-2-((1R)-1,2,2-trimetilpropil)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)pentanoico o ácido (3S)-3-(2-

628

fluoro-3-(((2'-fluoro-5'-(metiloxi)-2-((1S)-1,2,2-trimetilpropil)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)pentanoico o ácido (3S)-3-(2-fluoro-3-(((2'-fluoro-5'-(metiloxi)-2-((1R)-1,2,2-trimetilpropil)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)pentanoico (77.5). MS ESI (neg.) m/e: 509,2 (M-H).

[01151] **Ácido (3R)-3-(3-(((2-((1S)-2,2-Dimetilciclopentil)-2',5-difluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)-2-fluorofenil)pentanoico o ácido (3R)-3-(3-(((2-((1R)-2,2-dimetilciclopentil)-2',5-difluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)-2-fluorofenil)pentanoico o ácido (3S)-3-(3-(((2-((1S)-2,2-dimetilciclopentil)-2',5-difluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)-2-fluorofenil)pentanoico o ácido (3S)-3-(3-(((2-((1R)-2,2-dimetilciclopentil)-2',5-difluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)-2-fluorofenil)pentanoico (77.6).** La alquilación y la hidrólisis se realizaron de manera análoga al Ejemplo 66.**6** (usando **66.44D** derivado del pico uno de la separación quiral de **66.44A** a partir de la columna OJ, también usando **77.G** derivado del pico uno de la separación quiral del éster racémico **77.F**, descrito en la presente) para obtener **77.6.** MS ESI (neg.) m/e: 538,9 $(M-H)^+$.

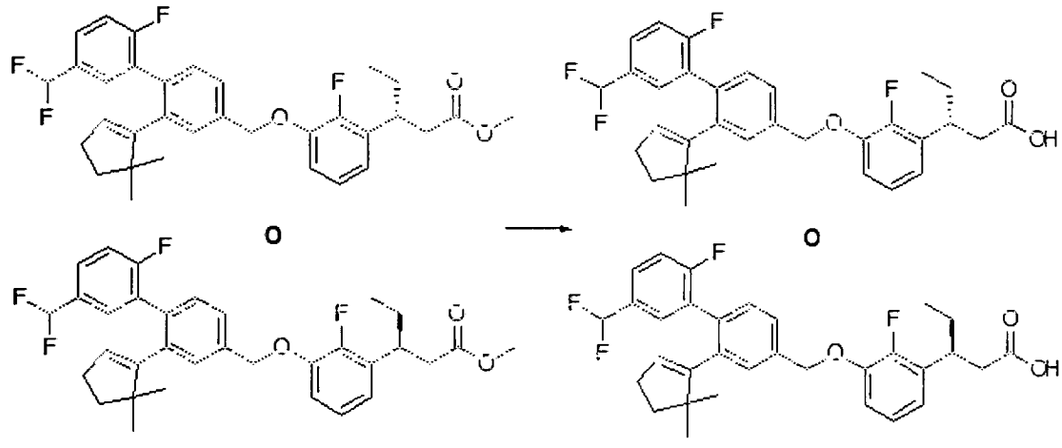
[01152] **Ejemplo 77.7**



66.50D **77.G** **77.7A**

629

[01153] **(3R)-3-(3-(((5'-(difluorometil)-2-(5,5-dimetil-1-ciclopenten-1-il)-2'-fluoro-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)-2-fluorofenil)pentanoato de metilo o (3S)-3-(3-(((5'-(difluorometil)-2-(5,5-dimetil-1-ciclopenten-1-il)-2'-fluoro-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)-2-fluorofenil)pentanoato de metilo (77.7A).** A un vial que contenía **77.G** (0,0249 g, 0,110 mmol) en 1,00 mL de DMF seca se añadió carbonato de cesio (0,0434 g, 0,133 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos, luego se añadió **66.50D** (0,0444 g, 0,122 mmol). Después de 22 horas, la reacción se diluyó con agua y luego se extrajo cinco veces con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron una vez con salmuera y se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. El sólido se filtró y el solvente se eliminó. El residuo se purificó por cromatografía flash en gel de sílice (0-10% de EtOAc / hexano) para obtener **77.7A** (54,6 mg, 89% de rendimiento). MS ESI (pos.) m/e: 571.9 $(M+H_2O)^+$.



77.7 A **77.7**

[01154] **Ácido (3R)-3-(3-(((5'-(Difluorometil)-2-(5,5-dimetil-1-ciclopenten-1-il)-2'-fluoro-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)-2-fluorofenil)pentanoico o ácido (3S)-3-(3-(((5'-(difluorometil)-2-(5,5-dimetil-1-ciclopenten-1-il)-2'-fluoro-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)-2-fluorofenil)pentanoico (77.7).** Una solución premezclada de 2 M NaOH (0,5 mL, 1,00

630

mmol), THF (1 mL) y MeOH (1 mL) se añadió a un vial que contenía **77.7A** (0,0546 g, 0,0984 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente y se controló con TLC y LC-MS. Después de 24 horas, la mezcla se diluyó con agua y se acidificó con solución acuosa 1 M de HCl y luego se extrajo cinco veces con EtOAc. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía flash en gel de sílice (0-40% de EtOAc / hexano) para obtener **77.7** (31,3 mg, 59% de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,48 (3 H, m), 7,37 (2 H, m), 7,15 (1 H, t, J=9,0 Hz), 7,04 (1 H, m), 6,95 (1 H, m), 6,83 (1 H, m), 6,77 (1H, t), 5,52 (1 H, m), 5,18 (2 H, s), 3,43 (1 H, m), 2,77 (2 H, m), 2,23 (2 H, td, J=7,0, 2,3 Hz), 1,84 (4 H, m), 0,86 (9 H, m). MS ESI (neg.) m/e: 538,9 $(M-H)^+$.

[01155] Ácido (3R)-3-(3-(((2-((1S)-2,2-Dimetilciclohexil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)-2-fluorofenil)pentanoico o ácido (3R)-3-(3-(((2-((1R)-2,2-dimetilciclohexil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)-2-fluorofenil)pentanoico o ácido (3S)-3-(3-(((2-((1S)-2,2-dimetilciclohexil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)-2-fluorofenil)pentanoico o ácido (3S)-3-(3-(((2-((1R)-2,2-dimetilciclohexil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)-2-fluorofenil)pentanoico (77.8). MS ESI (neg.) m/e: 535,3 $(M-H)^+$.

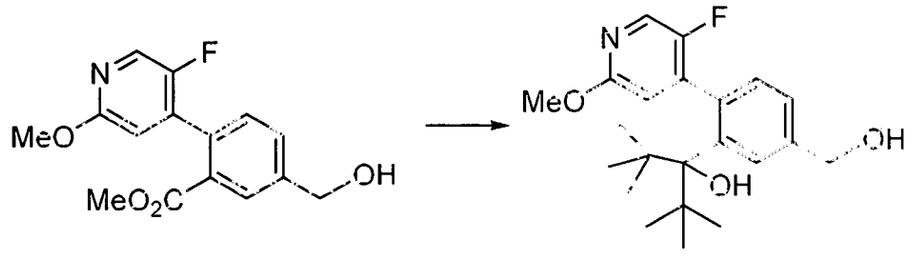
[01156] Ácido (3R)-3-(3-(((3-((1S)-2,2-Dimetilciclopentil)-4-(5-fluoro-2-(metiloxi)-4-piridinil)fenil)metil)oxi)-2-fluorofenil)pentanoico o ácido (3R)-3-(3-(((3-((1R)-2,2-dimetilciclopentil)-4-(5-fluoro-2-(metiloxi)-4-piridinil)fenil)metil)oxi)-2-fluorofenil)pentanoico o ácido (3S)-3-(3-(((3-((1S)-2,2-dimetilciclopentil)-4-(5-fluoro-2-(metiloxi)-4-piridinil)fenil)metil)oxi)-2-fluorofenil)pentanoico o ácido (3S)-3-(3-(((3-((1R)-2,2-Dimetilciclopentil)-4-(5-fluoro-2-(metiloxi)-4-

631

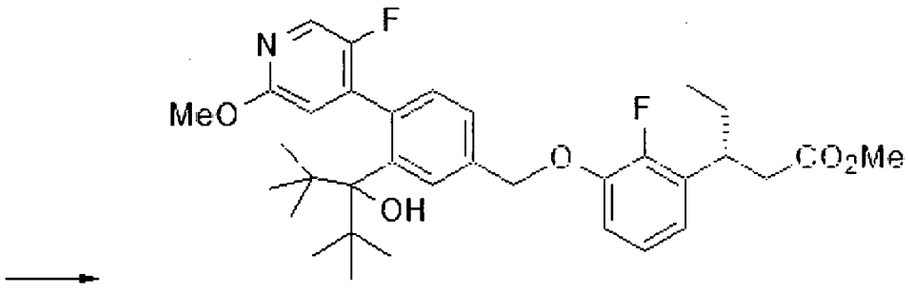
piridinil)fenil)metil)oxi)-2-fluorofenil)pentanoico (77.9). MS ESI (neg.) m/e: 522,2 $(M-H)^+$.

[01157] Ácido (3R)-3-(3-(((3-((1S)-2,2-Dimetil-1-(metiloxi)propil)-4-(5-fluoro-2-(metiloxi)-4-piridinil)fenil)metil)oxi)-2-fluorofenil)pentanoico o ácido (3R)-3-(3-(((3-((1R)-2,2-dimetil-1-(metiloxi)propil)-4-(5-fluoro-2-(metiloxi)-4-piridinil)fenil)metil)oxi)-2-fluorofenil)pentanoico o ácido (3S)-3-(3-(((3-((1S)-2,2-dimetil-1-(metiloxi)propil)-4-(5-fluoro-2-(metiloxi)-4-piridinil)fenil)metil)oxi)-2-fluorofenil)pentanoico o ácido (3S)-3-(3-(((3-((1R)-2,2-dimetil-1-(metiloxi)propil)-4-(5-fluoro-2-(metiloxi)-4-piridinil)fenil)metil)oxi)-2-fluorofenil)pentanoico (77.10). (MS ESI) (pos) m/e: 528,3 (M+H).

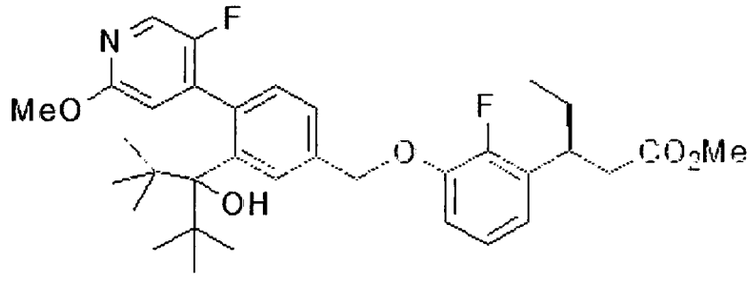
[01158] Ejemplo 77.11



83.21C 77.11A



O



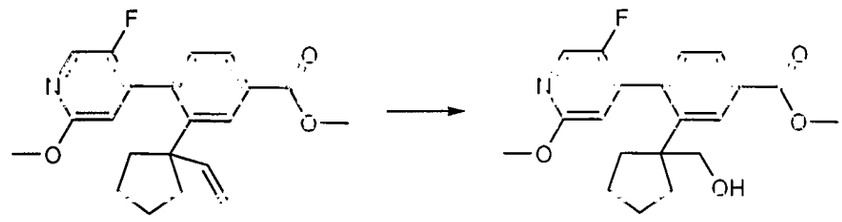
632

77.11

[01159] **Ácido (3R)-3-(3-(4-(5-Fluoro-2-metoxipiridin-4-il)-3-(3-hidroxi-2,2,4,4-tetrametilpentan-3-il)benciloxi)-2-fluorofenil)pentanoico o ácido (3R)-3-(3-(4-(5-fluoro-2-metoxipiridin-4-il)-3-(3-hidroxi-2,2,4,4-tetrametilpentan-3-il)benciloxi)-2-fluorofenil)pentanoico (77.11).** A una solución de -78 °C de 2-(5-fluoro-2-metoxipiridin-4-il)-5-(hidroximetil)benzoato de metilo (**83.21C**) (233 mg, 8,0 mol) en THF (60 mL) se añadió ter-butil-litio (1,70 M, 1,65 mL, 2,80 mmol) gota a gota durante una hora. Después de agitar a -78 °C durante 40 minutos, la mezcla resultante se vertió lentamente en 4 mL de solución acuosa saturada de cloruro de amonio. Después de separar, la capa acuosa se diluyó con agua (40 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 6 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (4 mL) y salmuera (2 mL). Después de eliminar los solventes orgánicos a presión reducida, la purificación del residuo por cromatografía flash en gel de sílice con 0-75% de EtOAc/Hexano para elución dio **77.11A** en forma de un sólido incoloro (96 mg, 32%).

[01160] La reacción de Mitsunobu y la hidrólisis se realizaron de manera análoga al Ejemplo **69.14** (usando **77.11A y** usando **77.G** derivado del pico uno de la separación quiral del éster racémico **77.F**, descrito en la presente) para obtener **77.11** (MS ESI (neg.) m/e: 568.3 (M-H).

[01161] **Ejemplo 77.12**

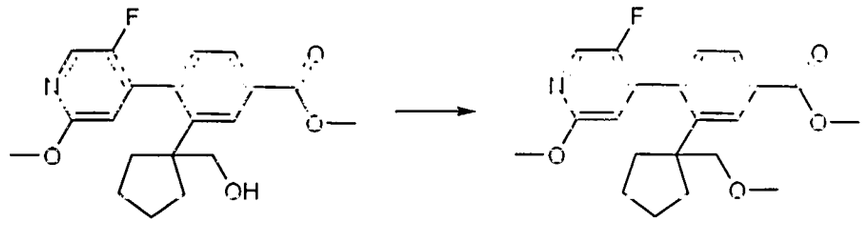


66.67E **77.12A**

[01162] **4-(5-fluoro-2-metoxipiridin-4-il)-3-(1-(hidroximetil)ciclopentil)benzoato de metilo (77.12A).** Se pasó gas ozono a través de una mezcla de 4-(5-fluoro-2-

633

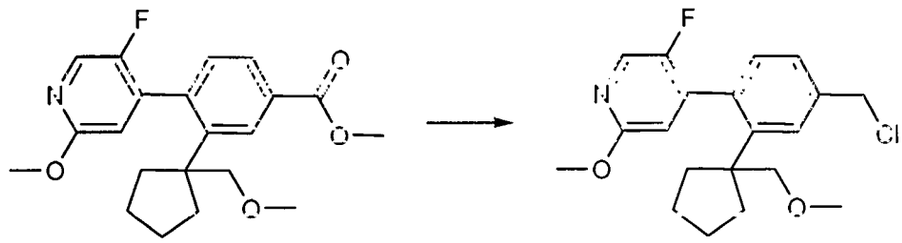
metoxipiridin-4-il)-3-(1-formilciclopentil)benzoato de metilo (0,13 g, 0,36 mmol) en DCM (6,0 mL) y MeOH (1,5 mL) a -78 °C durante 10 minutos. El exceso de ozono se purgó con nitrógeno y se añadió sulfuro de dimetilo (0,3 mL). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se agregó borhidruro de sodio (0,13 mL, 3,6 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Los resultados de LCMS indicaron que la reacción estaba completa. EtOAc (50 mL) se añadió y la mezcla se lavó con salmuera (20 x 2 mL) y se secó sobre Na_2SO_4. El solvente se eliminó y el producto así obtenido era suficientemente bueno para usar en la siguiente etapa sin ulterior purificación. MS ESI (pos.) m/e: 360.2 $(M+H)^+$.



77.12A **77.12B**

[01163] 4-(5-fluoro-2-metoxipiridin-4-il)-3-(1-(metoximetil)ciclopentil)benzoato de metilo (77.12B). A una suspensión de hidruro de sodio (20,0 mg 60% en aceite, 522 µmol) en DMF (1,0 mL) se añadió lentamente **77.12A** (75,0 mg, 209,0 µmol) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Yoduro de metilo (296,0 mg, 2087 µmol) se añadió luego y la reacción se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. EtOAc (60.0 mL) se añadió y la mezcla se lavó con salmuera (20 x 2 mL) y se secó sobre $MgSO_4$. El solvente se eliminó. El producto se usó en la siguiente etapa sin ulterior purificación. MS ESI (pos.) m/e: 374,0 $(M+H)^+$.

634.



77.12B **77.12C**

[01164] 4-(4-(Clorometil)-2-(1-(metoximetil)ciclopentil)fenil)-5-fluoro-2-metoxipiridina (77.12C). La reducción y la cloración de **77.12B** para formar **77.12C** usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 66.**6**. MS ESI (pos.) m/e: 364,2 $(M+H)^+$.

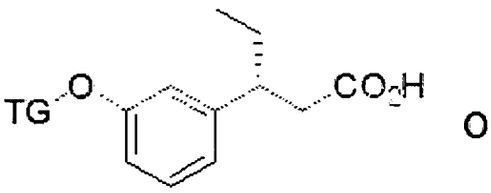
[01165] Ácido (3R)-3-(3-(4-(5-Fluoro-2-metoxipiridin-4-il)-3-(1-(metoximetil)ciclopentil)benciloxi)-2-fluorofenil)pentanoico o ácido (3S)-3-(3-(4-(5-fluoro-2-metoxipiridin-4-il)-3-(1-(metoximetil)ciclopentil)benciloxi)-2-fluorofenil)pentanoico (77.12). La alquilación y la hidrólisis se realizaron de manera análoga al Ejemplo 66.**6** usando **77.12C** y **77.G** derivado del pico uno de la separación quiral del éster racémico **77.F**, descrito en la presente para obtener **77.12**. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,94 (1 H, s), 7,44 (1 H, s), 6,92 (2 H, t, J=7,4 Hz), 6,84 (2 H, t, J=7,0 Hz), 6,56 - 6,79 (2 H, m), 5,09 (2 H, s), 3,88 (3 H, s), 3,25 - 3,36 (1 H, m), 3,16 - 3,25 (1 H, m), 3,16 (3 H, s), 2,65 (2 H, d, J=7,4 Hz), 1,80 - 1,96 (1 H, m), 1,46 - 1,76 (10 H, m), 0,68 - 0,85 (3 H, m). MS ESI (pos.) m/e: 540,3 $(M+H)^+$.

635

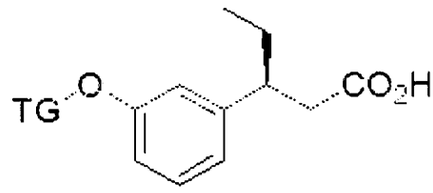
[01166] **Ejemplo 78**

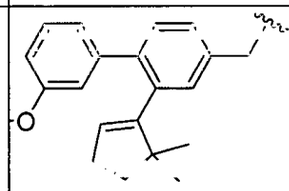
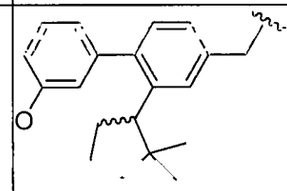
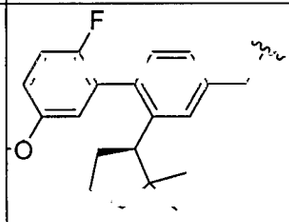
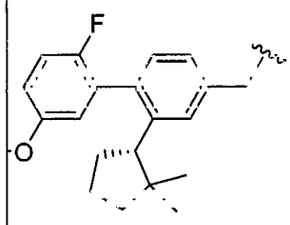
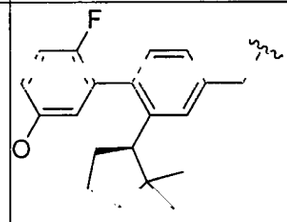
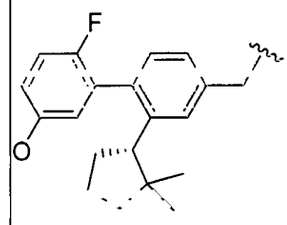
[01167] Los Ejemplos **78.1** y **78.2** se preparan y cada uno de los siguientes compuestos se prepararon a partir de **17.1** y el compuesto apropiado de halometilo o hidroximetilo de acuerdo con los métodos descritos en la presente. Los Ejemplos **78.1** y **78.2** se preparan y cada uno de los otros compuestos en la siguiente tabla se prepararon usando el mismo enantiómero del fenol.

Tabla 14

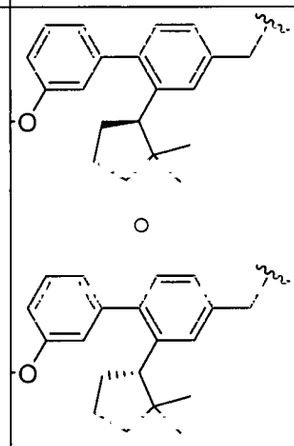
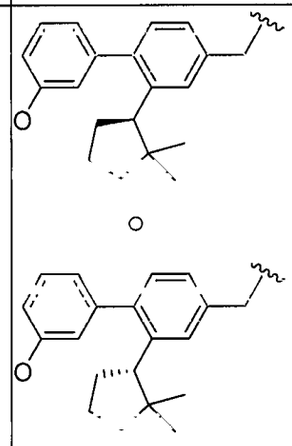
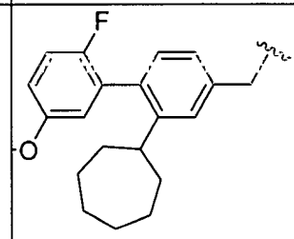
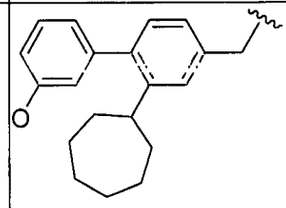
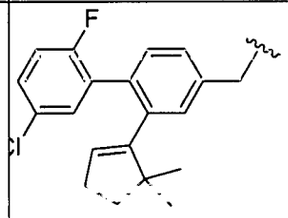
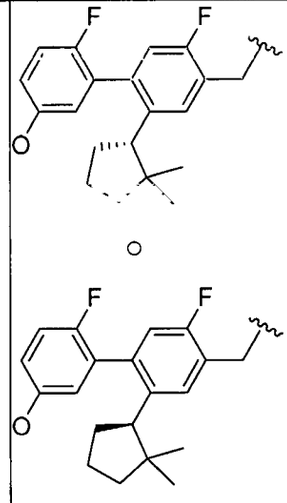
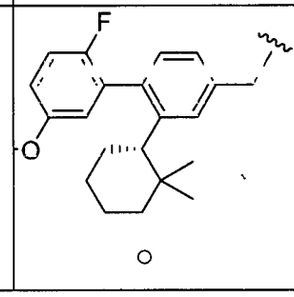
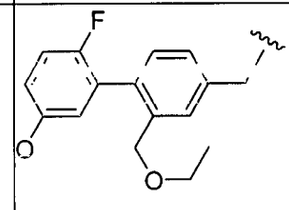


o

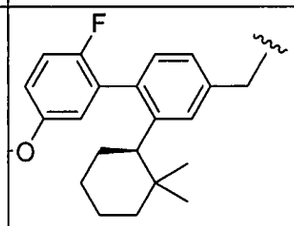
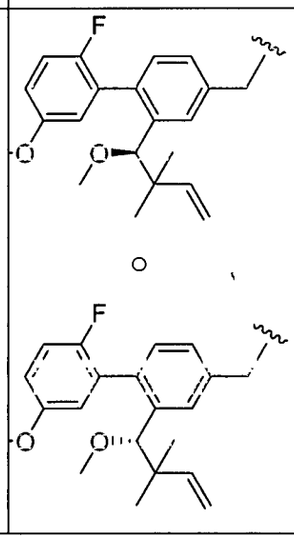
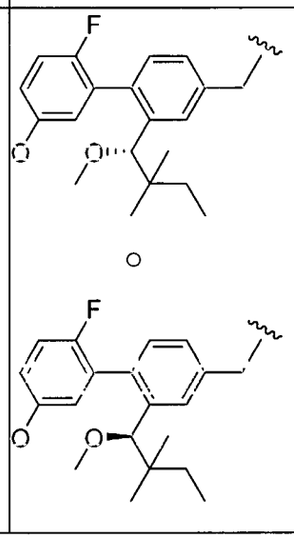


Compuesto	TG	Compuesto	TG
78.1		**78.2**	
78.3	 o 	**78.4**	 o  ro no igual que 78.3

636

Compuesto	TG	Compuesto	TG
78.5		78.6	 ro no igual que 78.5
78.7		78.8	
78.9		78.10	
78.11		78.12	

637

Compuesto	TG	Compuesto	TG
			
78.13		78.14	

[01168] **Ácido (3R)-3-(3-(((2-(5,5-Dimetil-1-ciclopenten-1-il)-3'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)pentanoico o ácido (3S)-3-(3-(((2-(5,5-dimetil-1-ciclopenten-1-il)-3'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)pentanoico (78.1).** Este compuesto se prepara a partir de **17.1** y el compuesto de halometilo o hidroximetilo apropiado.

[01169] **Ácido (3R)-3-(3-(((2-(2,2-Dimetilciclopentil)-3'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)pentanoico o ácido (3S)-3-(3-(((2-(2,2-dimetilciclopentil)-3'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)pentanoico (78.2).** Este compuesto se prepara a partir de **17.1** y el compuesto de halometilo o hidroximetilo apropiado.

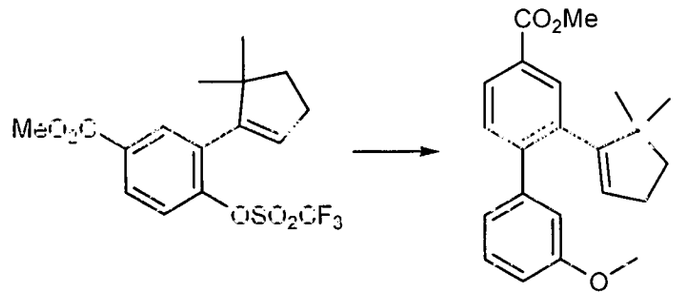
[01170] **Ácido (3R)-3-(3-(((2-((1R)-2,2-Dimetilciclopentil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)pentanoico o ácido (3R)-3-(3-(((2-((1S)-2,2-dimetilciclopentil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)pentanoico o ácido (3S)-3-(3-(((2-((1R)-**

638

2,2-dimetilciclopentil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)pentanoico o ácido (3S)-3-(3-(((2-((1S)-2,2-dimetilciclopentil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)pentanoico (78.3). MS ESI (pos.) m/e: 522,2 $(M+H_2O)^+$.

[01171] Ácido (3R)-3-(3-(((2-((1S)-2,2-Dimetilciclopentil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)pentanoico o ácido (3R)-3-(3-(((2-((1R)-2,2-dimetilciclopentil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)pentanoico o ácido (3S)-3-(3-(((2-((1S)-2,2-dimetilciclopentil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)pentanoico o ácido (3S)-3-(3-(((2-((1R)-2,2-dimetilciclopentil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)pentanoico (78.4). MS ESI (pos.) m/e: 522,2 $(M+H_2O)^+$, 527,2 $(M+Na)^+$.

[01172] **Ejemplo 78.5**

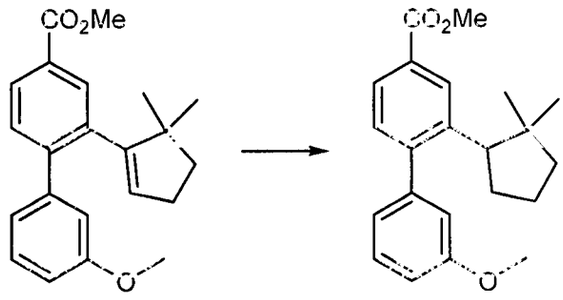


66.6I **78.5A**

[01173] 2-(5,5-dimetil-1-ciclopenten-1-il)-3'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-carboxilato de metilo (78.5A). A una solución agitada de **66.6I** (1,00 g, 2,6 mmol) en DMF (15,00 mL) a 23 °C se añadió ácido 3-metoxifenilborónico (0,80 g, 5,3 mmol) (asequible en comercios de Aldrich), carbonato de potasio (1,1 g, 7,9 mmol) y luego tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0,31 g, 0,26 mmol). La mezcla se calentó hasta 90 °C y se agitó durante 18 horas. La reacción luego se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con salmuera y se extrajo tres veces con EtOAc. Después de secar sobre sulfato de magnesio anhidro y filtrar, el solvente orgánico se eliminó a presión

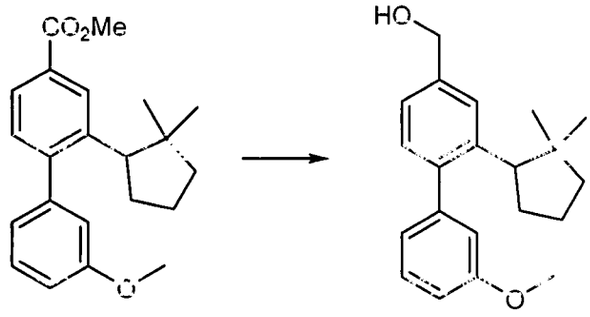
639

reducida. El producto resultante luego se purificó en gel de sílice (0-10% de EtOAc en hexanos) para obtener **78.5A** en forma de un aceite incoloro (0,80 g, 90% de rendimiento).



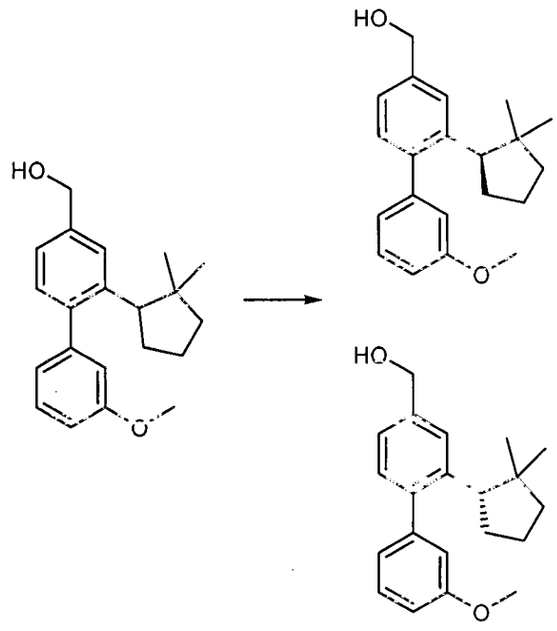
78.5A **78.5B**

[01174] 2-(2,2-dimetilciclopentil)-3'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-carboxilato de metilo (78.5B). A una solución agitada de **78.5A** (0,50 g, 1,5 mmol) en EtOAc (2,00 mL) a 23 °C se añadió paladio sobre carbón (0,16 g, 1,5 mmol). La reacción se colocó bajo una atmósfera de hidrógeno y se agitó durante 19 horas. La mezcla de reacción luego se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El producto se purificó en gel de sílice (0-10% de EtOAc en hexanos) para obtener **78.5B** en forma de un aceite incoloro (0,50 g, 99% de rendimiento).



78.5B **78.5C**

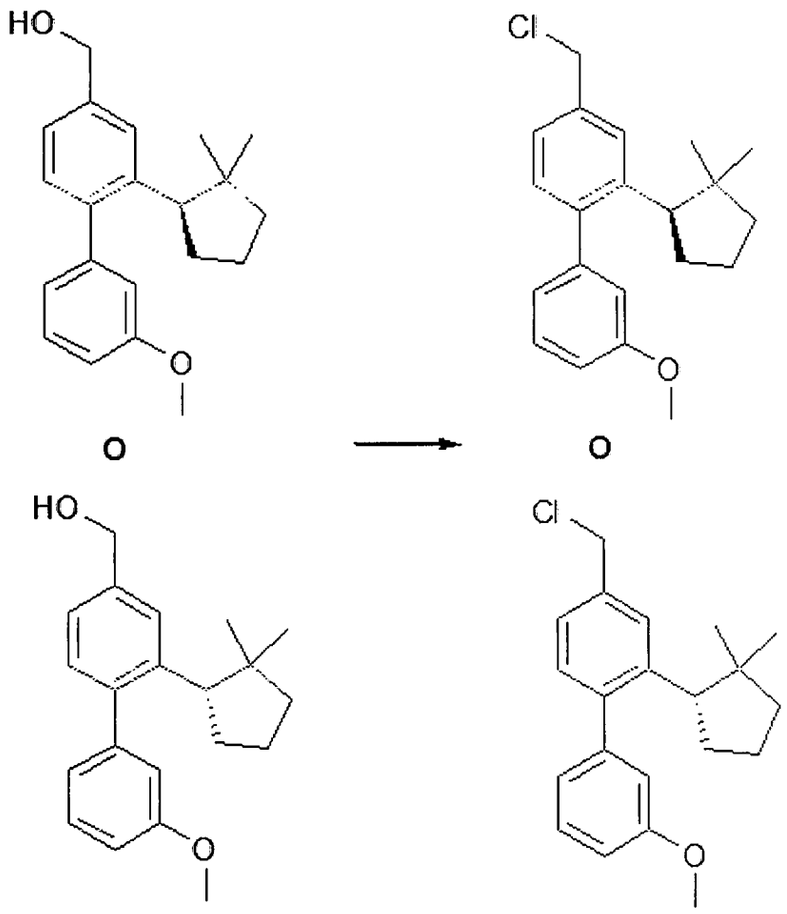
640



78.5C **78.5D y 78.5E**

[01175] (2-((1R)-2,2-Dimetilciclopentil)-3'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metanol y (2-((1S)-2,2-dimetilciclopentil)-3'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metanol (78.5D y 78.5E). A una solución enfriada de **78.5B** (0,500 g, 1,5 mmol) en THF seco (5,00 mL) a 0 °C se añadió LAH (3,0 mL, 3,0 mmol, 1,0 M) gota a gota. Después de completar la adición, la reacción se mantuvo a 0 °C durante 1,5 horas. NaOH 1 N luego se añadió para neutralizar la reacción y la solución resultante se extrajo tres veces con EtOAc. Después de secar sobre sulfato de magnesio anhidro, filtrar y concentrar, el producto se purificó en gel de sílice (0-20% de EtOAc en hexanos) para obtener **78.5C** en forma de un aceite incoloro (0,25 g, 55% de rendimiento). La separación quiral de **78.5C** se realizó en Chiracel-OD (3% de IPA en hexano) para dar **78.5D** (pico uno) y **78.5E** (pico dos). Ambos enantiómeros se usaron para sintetizar los compuestos de ejemplo y ambos enantiómeros dieron compuestos de ejemplo activos. Sin embargo, el enantiómero correspondiente al pico 2 dio los compuestos de ejemplo más activos. MS ESI (pos.) m/e: 293.2 $(M-OH)^+$.

641



78.5D o 78.5E **78.5F o 78.5G**

[01176] **4-(Clorometil)-2-((1R)-2,2-dimetilciclopentil)-3'-(metiloxi)-1,1'-bifenilo o 4-(clorometil)-2-((1S)-2,2-dimetilciclopentil)-3'-(metiloxi)-1,1'-bifenilo (78.F o 78.5G).** A una solución agitada de **78.5D o 78.5E** (0,116 g, 0,4 mmol) en DCM (4 mL) y DMF (0,03 mL) a 0 °C se añadió cloruro de tionilo (0,05 mL, 0,7 mmol). La reacción luego se agitó a temperatura ambiente durante una hora. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el producto se purificó en gel de sílice (0-20% de EtOAc en hexanos) para obtener **78.5F o 78.5G** en forma de un aceite incoloro (0,100 g, 81% de rendimiento).

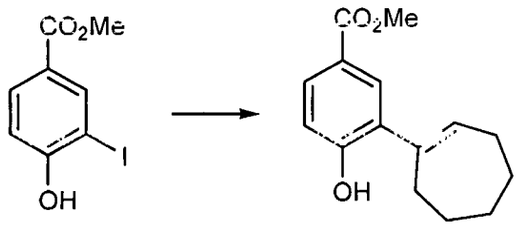
[01177] **Ácido (3R)-3-(3-(((2-((1R)-2,2-Dimetilciclopentil)-3'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)pentanoico o ácido (3R)-3-(3-(((2-((1S)-2,2-dimetilciclopentil)-3'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)pentanoico o ácido (3S)-3-(3-(((2-((1R)-2,2-dimetilciclopentil)-3'-**

642

(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)pentanoico o ácido (3S)-3-(3-(((2-((1S)-2,2-dimetilciclopentil)-3'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)pentanoico (78.5). El compuesto del título se preparó a partir de compuesto de clorometilo **78.5F** o **78.5G** derivado de **78.5E** (pico dos a partir de la separación del alcohol racémico) usando los métodos descritos en la presente. MS ESI (pos.) m/e: 504,2 $(M+H_2O)^+$, 509,2 $(M+Na)^+$.

[01178] Ácido (3R)-3-(3-(((2-((1S)-2,2-Dimetilciclopentil)-3'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)pentanoico or(3R)-3-(3-(((2-((1R)-2,2-dimetilciclopentil)-3'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)pentanoico o ácido (3S)-3-(3-(((2-((1S)-2,2-dimetilciclopentil)-3'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)pentanoico o ácido (3S)-3-(3-(((2-((1R)-2,2-dimetilciclopentil)-3'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)pentanoico (78.6). El compuesto del título se preparó a partir del compuesto de clorometilo **78.5F** o **78.5G** derivado de **78.5D** (pico uno a partir de la separación del alcohol racémico) usando los métodos descritos en la presente. MS ESI (pos.) m/e: 504,2 $(M+H_2O)^+$, 509,2 $(M+Na)^+$.

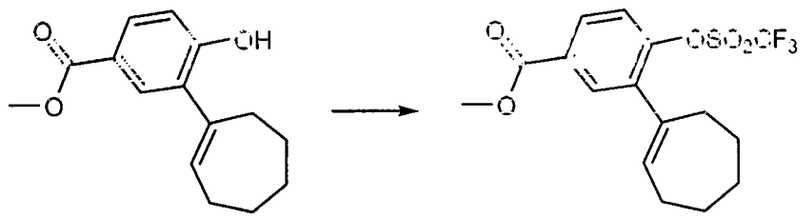
[01179] Ejemplo 78.7



78.7A

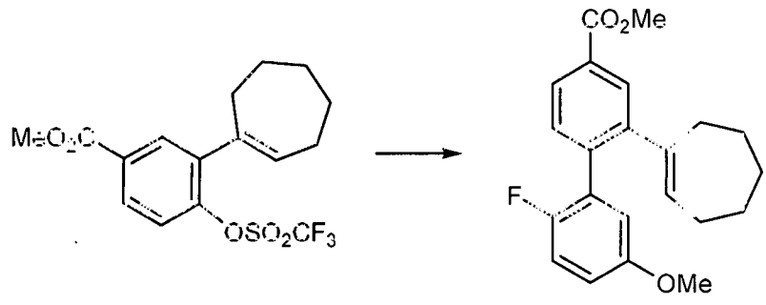
[01180] 3-(1-ciclohepten-1-il)-4-hidroxibenzoato de metilo (78.7A). A una solución agitada de 4-hidroxi-3-yodobenzoato de metilo (1,4 g, 5,0 mmol) (asequible en comercios de Aldrich) en DMF (15 mL) a 23 °C se añadió ácido (Z)-cicloheptenilborónico (0,74 g, 5,3 mmol, asequible en comercios de Combi-Blocks), carbonato de potasio (2,1 g, 15

mmol), seguido de tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0,58 g, 0,50 mmol). La mezcla se calentó hasta 100 °C. La reacción luego se agitó durante 17 horas y luego se enfrió hasta temperatura ambiente. La reacción se diluyó con salmuera y se extrajo tres veces con EtOAc. Después de secar sobre sulfato de magnesio anhidro y filtrar, el solvente orgánico se eliminó a presión reducida y el producto luego se purificó en gel de sílice (0-20% de EtOAc en hexanos) para obtener **78.7A** en forma de un aceite incoloro (0,55 g, 44% de rendimiento).



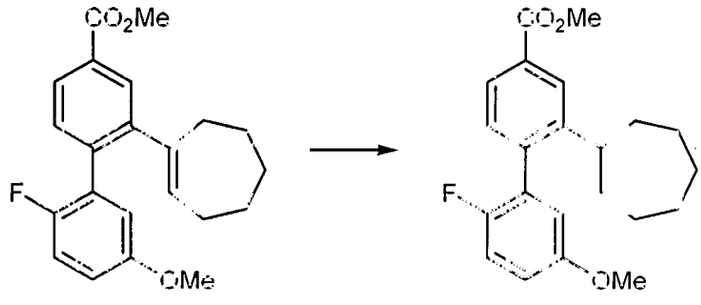
78.7A **78.7B**

[01181] 3-(1-ciclohepten-1-il)-4-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)benzoato de metilo (78.7B). A una solución agitada de 3-(1-ciclohepten-1-il)-4-hidroxibenzoato de metilo **78.7A** (0,550 g, 2,23 mmol) en DCM (10,00 mL) a 0 °C se añadió TEA (0,373 mL, 2,68 mmol) y DMAP (catalítico). N-feniltriflimida (0,878 g, 2,46 mmol), luego se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 22 horas. La reacción luego se diluyó con salmuera y se extrajo tres veces con EtOAc. Después de secar sobre sulfato de magnesio anhidro y filtrar, el solvente orgánico se eliminó a presión reducida y el producto luego se purificó en gel de sílice (0-5% de EtOAc en hexanos) para obtener **78.7B** en forma de un aceite incoloro (0,700 g, 83% de rendimiento).



78.7B **78.7C**

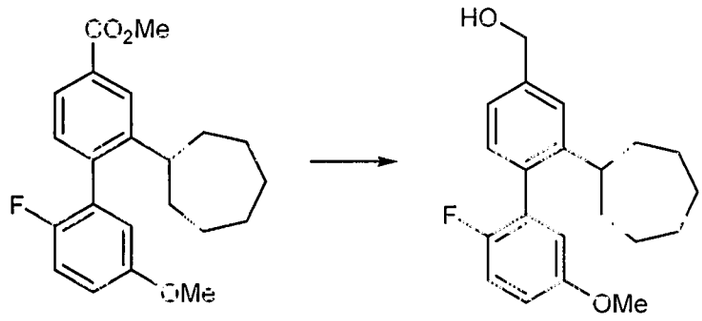
[01182] 2-(1-ciclohepten-1-il)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-carboxilato de metilo (78.7C). A una solución agitada de **78.7B** (0,350 g, 0,93 mmol) en DMF (5,00 mL) a 23 °C se añadió ácido 2-fluoro-5-metoxifenilborónico (0,31 g, 1,9 mmol) (asequible en comercios de Aldrich), carbonato de potasio (0,38 g, 2,8 mmol) y luego tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0,11 g, 0,093 mmol). La mezcla se calentó hasta 90 °C y se agitó durante 19 horas. La reacción luego se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con salmuera y se extrajo tres veces con EtOAc. Después de secar sobre sulfato de magnesio anhidro y filtrar, el solvente orgánico se eliminó a presión reducida. El producto luego se purificó en gel de sílice (0-10% de EtOAc en hexanos) para obtener **78.7C** en forma de un aceite incoloro (0,262 g, 80% de rendimiento).



78.7C **78.7D**

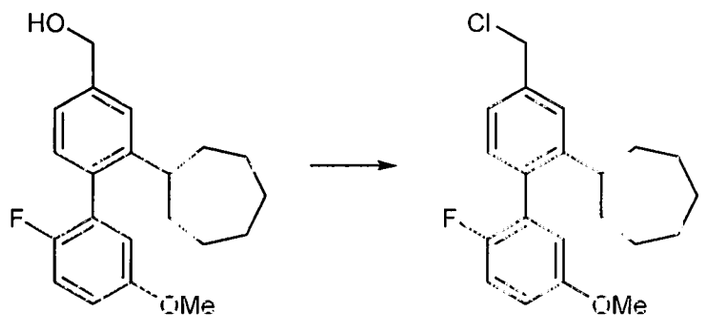
[01183] 2-cicloheptil-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-carboxilato de metilo (78.7D). A una solución agitada de **78.7C** (0,262 g, 0,74 mmol) en EtOAc (2,00 mL) a 23 °C se añadió paladio sobre carbón (0,079 g, 0,74 mmol). La mezcla de

reacción se colocó bajo una atmósfera de hidrógeno y se agitó durante 3 horas. La mezcla de reacción luego se filtró y se concentró al vacío para obtener **78.7D** en forma de un aceite incoloro (0,260 g, 99% de rendimiento).



78.7D **78.7E**

[01184] (2-Cicloheptil-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metanol (78.7E). A una solución agitada de **78.7D** (0,260 g, 0,7 mmol) en THF (7 mL) a 0 °C se añadió LAH (1 mL, 1 mmol, 1,0 M). La reacción se agitó durante una hora y luego se añadió NaOH 1 N para neutralizar la reacción. La solución resultante se extrajo tres veces con EtOAc. Después de secar sobre sulfato de magnesio anhidro y filtrar, el solvente orgánico se eliminó a presión reducida y el producto se purificó en gel de sílice (0-20% de EtOAc en hexanos) para obtener **78.7E** en forma de un aceite incoloro (0,192 g, 80% de rendimiento). MS ESI (pos.) m/e: 311,2 $(M-OH)^+$.



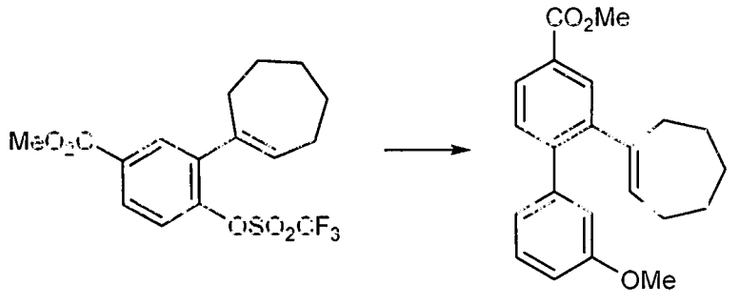
78.7E **78.7F**

[01185] 4-(Clorometil)-2-cicloheptil-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenilo (78.7F). A una solución agitada de

78.7E (0,185 g, 0,6 mmol) en DCM (6 mL) y DMF (0,04 mL) a 0 °C se añadió cloruro de tionilo (0,08 mL, 1 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante una hora y luego se concentró al vacío. El producto se purificó en gel de sílice (0-10% de EtOAc en hexanos) para obtener **78.7F** en forma de un aceite incoloro (0,165 g, 84% de rendimiento).

[01186] Ácido (3R)-3-(3-(((2-Cicloheptil-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)pentanoico o ácido (3S)-3-(3-(((2-cicloheptil-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)pentanoico (78.7). El compuesto del título se preparó usando 78.7F usando los métodos descritos en la presente. MS ESI (pos.) m/e: 522,2 $(M+H_2O)^+$, 527,2 $(M+Na)^+$.

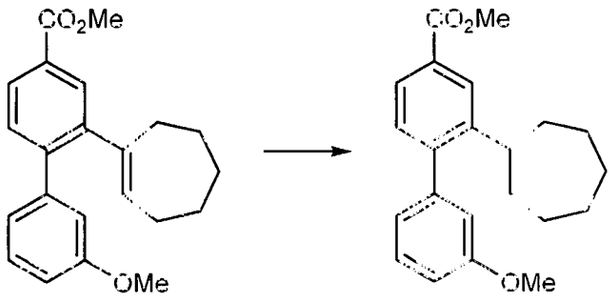
[01187] Ejemplo 78.8



78.7B **78.8A**

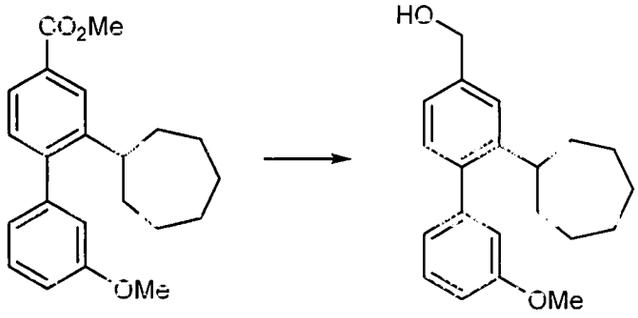
[01188] 2-(1-ciclohepten-1-il)-3'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-carboxilato de metilo (78.8A). A una solución agitada de **78.8B** (0,350 g, 0,93 mmol) en DMF (5,00 mL) a 23 °C se añadió ácido 3-metoxifenilborónico (0,28 g, 1,9 mmol) (asequible en comercios de Aldrich), carbonato de potasio (0,38 g, 2,8 mmol) y luego tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0,11 g, 0,093 mmol). La mezcla se calentó hasta 90 °C y se agitó durante 18 horas y luego se enfrió hasta temperatura ambiente. La reacción se diluyó con salmuera y se extrajo tres veces con EtOAc. Después de secar sobre sulfato de magnesio anhidro y filtrar, el solvente orgánico se eliminó a presión reducida y el producto luego se purificó en gel de sílice (0-10% de EtOAc en hexanos)

para obtener **78.8A** en forma de un aceite incoloro (0,291 g, 94% de rendimiento).



78.8A **78.8B**

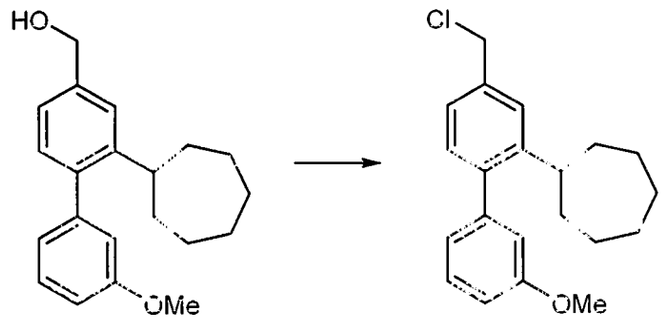
[01189] 2-cicloheptil-3'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-carboxilato de metilo (78.8B). A una solución agitada de **78.8A** (0,291 g, 0,86 mmol) en EtOAc (2,00 mL) a 23 °C se añadió paladio sobre carbón (0,092 g, 0,86 mmol). La reacción se colocó bajo una atmósfera de hidrógeno y se agitó durante cuatro horas. La reacción luego se concentró al vacío para obtener **78.8B** (0,290 g, 99% de rendimiento).



78.8B **78.8C**

[01190] (2-Cicloheptil-3'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metanol (78.8C). A una solución agitada de **78.8B** (0,290 g, 0,86 mmol) en THF (8,6 mL, 0,86 mmol) a 0 °C se añadió LAH (1,7 mL, 1,7 mmol, 1,0 M). La reacción se agitó durante una hora y luego se añadió NaOH 1 N para neutralizar la reacción. La solución resultante se extrajo tres veces con EtOAc. Después de secar sobre sulfato de magnesio anhidro y filtrar, el solvente orgánico se eliminó a presión reducida y el

producto luego se purificó en gel de sílice (0-20% de EtOAc en hexanos) para obtener **78.7C** en forma de un aceite incoloro (0,220 g, 83% de rendimiento). MS ESI (pos.) m/e: 293.2 $(M-OH)^+$.

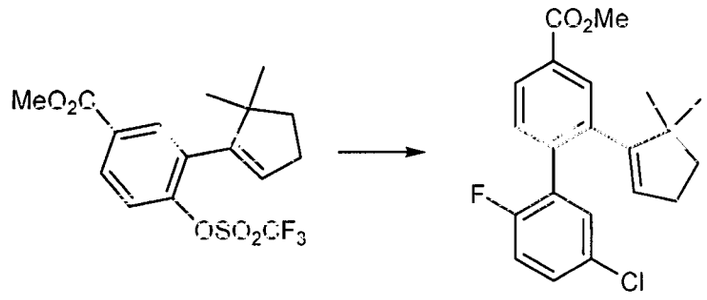


78.8C **78.8D**

[01191] **4-(Clorometil)-2-cicloheptil-3'-(metiloxi)-1,1'-bifenilo (78.8D).** A una solución agitada de **78.8C** (0,212 g, 0,7 mmol) en DCM (7 mL) y DMF (0,05 mL) a 0 °C se añadió cloruro de tionilo (0,10 mL, 1 mmol). La reacción se agitó durante una hora y luego se concentró al vacío. El producto luego se purificó en gel de sílice (0-10% de EtOAc en hexanos) para obtener **78.7D** en forma de un aceite incoloro (0,185 g, 82% de rendimiento)

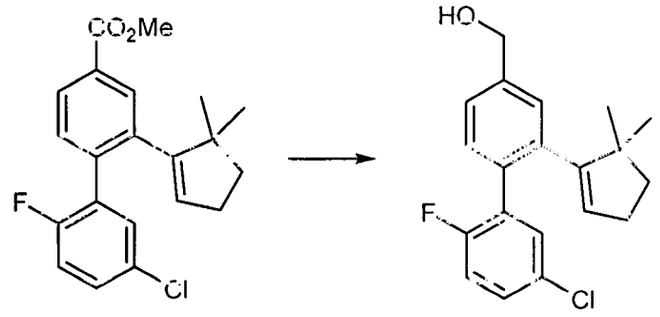
[01192] **Ácido (3R)-3-(3-(((2-Cicloheptil-3'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)pentanoico o ácido (3S)-3-(3-(((2-cicloheptil-3'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)pentanoico (78.8).** El compuesto del título se preparó a partir de **78.D** usando los métodos descritos en la presente. MS ESI (pos.) m/e: 504,2 $(M+H_2O)^+$, 509,2 $(M+Na)^+$.

[01193] **Ejemplo 78.9**



66.6I **78.9A**

[01194] **5'-cloro-2-(5,5-dimetil-1-ciclopenten-1-il)-2'-fluoro-1,1'-bifenil-4-carboxilato de metilo (78.9A).** A una solución agitada de 3-(5,5-dimetilciclopent-1-enil)-4-(trifluorometilsulfoniloxi)benzoato de metilo **66.6I** (0,100 g, 0,3 mmol) en DMF (4 mL) a 23 °C se añadió ácido 5-cloro-2-fluorofenilborónico (0,07 g, 0,4 mmol) (asequible en comercios de Aldrich), carbonato de potasio (0,1 g, 0,8 mmol), seguido de tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0,03 g, 0,03 mmol). La mezcla se calentó hasta 90 °C y se continuó agitando durante 23 horas. La reacción luego se enfrió hasta temperatura ambiente. La reacción se diluyó con salmuera y se extrajo tres veces con EtOAc. Después de secar sobre sulfato de magnesio anhidro y filtrar, el solvente orgánico se eliminó a presión reducida y el producto se purificó en gel de sílice (0-10% de EtOAc en hexanos) para obtener **78.9A** en forma de un aceite incoloro (0,082 g, 86% de rendimiento).

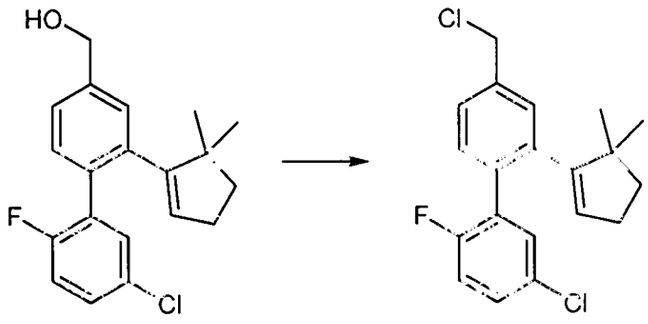


78.9A **78.9B**

[01195] **(5'-Cloro-2-(5,5-dimetil-1-ciclopenten-1-il)-2'-fluoro-1,1'-bifenil-4-il)metanol (78.9B).** A una solución

650

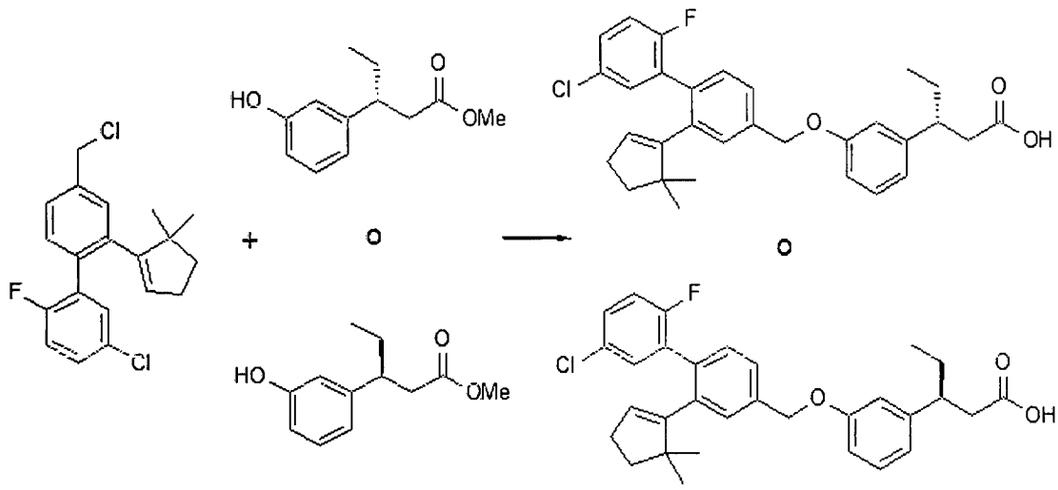
agitada de **78.9A** (0,082 g, 0,23 mmol) en THF (5,00 mL) a 0 °C se añadió LAH (0,46 mL, 0,46 mmol, 1,0 M). La reacción luego se agitó durante 1,5 horas. Luego se añadió NaOH 1 N (ac) para neutralizar la reacción. La reacción se extrajo tres veces con EtOAc. Después de secar sobre sulfato de magnesio anhidro y filtrar, el solvente orgánico se eliminó a presión reducida y el producto se purificó en gel de sílice (0-20% de EtOAc en hexanos) para obtener **78.9B** en forma de un aceite incoloro (0,048 g, 63% de rendimiento).



78.9B **78.9C**

[01196] 5'-Cloro-4-(clorometil)-2-(5,5-dimetil-1-ciclopenten-1-il)-2'-fluoro-1,1'-bifenilo (78.9C). A una solución agitada de **78.9B** (0,048 g, 0,1 mmol) en DCM (2,00 mL) a 23 °C se añadió DMF (0,001 mL) seguido de cloruro de tionilo (0,02 mL, 0,3 mmol). La reacción se agitó durante una hora y luego se concentró al vacío. El producto se purificó en gel de sílice (0-10% de EtOAc en hexanos) para obtener **78.9C** en forma de un aceite incoloro (0,05 g, 99% de rendimiento).

651



78.9C **17.1** **78.9**

[01197] **Ácido (3R)-3-(3-(((5'-Cloro-2-(5,5-dimetil-1-ciclopenten-1-il)-2'-fluoro-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)pentanoico o ácido (3S)-3-(3-(((5'-cloro-2-(5,5-dimetil-1-ciclopenten-1-il)-2'-fluoro-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)pentanoico 78.9.** La alquilación y la hidrólisis se realizaron de manera análoga al Ejemplo 66.**6** (descrito en la presente) para obtener **78.9** (0,0391 g, 80% de rendimiento). MS ESI (neg.) m/e: 505,1 $(M-H)^+$.

[01198] **Ácido (3R)-3-(3-(((2-((1S)-2,2-Dimetilciclopentil)-2',5-difluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)pentanoico o ácido (3R)-3-(3-(((2-((1R)-2,2-dimetilciclopentil)-2',5-difluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)pentanoico o ácido (3S)-3-(3-(((2-((1S)-2,2-dimetilciclopentil)-2',5-difluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)pentanoico o ácido (3S)-3-(3-(((2-((1R)-2,2-dimetilciclopentil)-2',5-difluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)pentanoico (78.10).** **El** Ejemplo **78.10** se preparó usando el procedimiento de alquilación e hidrólisis del Ejemplo 66.**6** usando **17,1** y **66.44D** derivado del pico uno de la separación quiral del alcohol racémico **66.44A** en la columna OJ, descrito en la presente para obtener **78.10**. MS ESI (neg.) m/e: 520,9 $(M-H)^+$.

[01199] **Ácido (3R)-3-(3-(((2-((1S)-2,2-Dimetilciclohexil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)pentanoico o ácido (3R)-3-(3-(((2-((1R)-2,2-dimetilciclohexil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)pentanoico o ácido (3S)-3-(3-(((2-((1S)-2,2-dimetilciclohexil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)pentanoico o ácido (3S)-3-(3-(((2-((1R)-2,2-dimetilciclohexil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)pentanoico (78.11).** MS ESI (neg.) m/e: 517,3 $(M-H)^+$.

[01200] **Ácido (3R)-3-(3-(((2-((Etiloxi)metil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)pentanoico o ácido (3S)-3-(3-(((2-((etiloxi)metil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)pentanoico (78.12).** El Ejemplo **78.12** se preparó usando un procedimiento de alquilación e hidrólisis similar al del Ejemplo **67.23** usando **17.1** y **67.23C** y también usando compuesto de clorometilo **78.5F** o **78.5G** derivado de **78.5D** (pico uno a partir de la separación del alcohol racémico). MS ESI (neg.) m/e: 465 $(M-H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δppm 7,60 (m, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,19-7,27 (m, 3H), 6,96 (m, 1H), 6,87 (m, 3H), 6,79 (m, 1H), 5,14 (s, 2H), 4,29 (s, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,34 (m, 2H), 2,86 (m, 1H), 2,43-2,57(m, 2H), 1,64 (m, 2H), 1,51 (m, 2H), 1,04 (t, 3H), 0,70 (t, 3H).

[01201] **Ácido (3R)-3-(3-(((2-((1S)-2,2-Dimetil-1-(metiloxi)-3-butenil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)pentanoico o ácido (3R)-3-(3-(((2-((1R)-2,2-dimetil-1-(metiloxi)-3-butenil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)pentanoico o ácido (3S)-3-(3-(((2-((1S)-2,2-dimetil-1-(metiloxi)-3-butenil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)pentanoico o ácido (3S)-3-(3-(((2-((1R)-2,2-dimetil-1-(metiloxi)-3-butenil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)pentanoico (78.13).** El Ejemplo **78.13** se

preparó usando un procedimiento de alquilación e hidrólisis análogo al usado para el Ejemplo 66.**6** (usando **17.1**, también usando **66.24C** (derivado del pico dos de la separación quiral del producto de reducción de **67.24A)**, descrito en la presente). MS ESI (neg.) m/e: 519 $(M-H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δppm 7,54-7,58 (m, 1H), 7,43-7,45 (m, 1H), 7,22-7,25 (m, 2H), 7,20 (m, 1H), 6,80-6,85 (m, 4H), 6,73-6,75 (m, 1H), 5,75 (m, 1H), 5,14 (m, 2H), 4,71-4,86 (m, 2H), 4,22 (m, 1H), 3,81 (m, 2H), 3,29 (m, 3H), 2,98 (m, 1H), 2,64 (m, 2H), 1,61-1,73 (m, 2H), 1,29 (m, 3H), 0,76-0,84 (m, 9H).

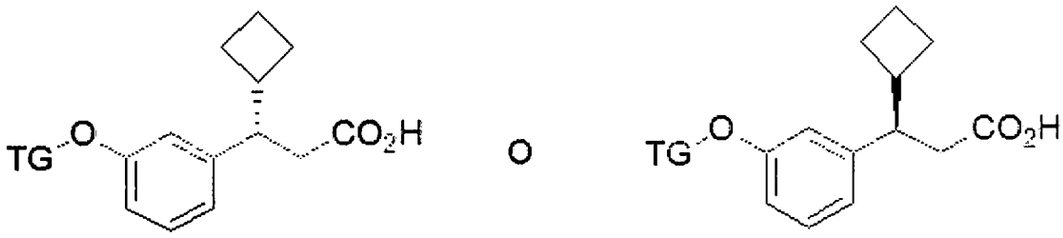
[01202] **Ácido (3R)-3-(3-(((2-((1S)-2,2-Dimetil-1-(metiloxi)butil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)pentanoico o ácido (3R)-3-(3-(((2-((1R)-2,2-dimetil-1-(metiloxi)butil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)pentanoico o ácido (3S)-3-(3-(((2-((1S)-2,2-dimetil-1-(metiloxi)butil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)pentanoico o ácido (3S)-3-(3-(((2-((1R)-2,2-dimetil-1-(metiloxi)butil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)pentanoico (78.14)**. El Ejemplo **78.14** se preparó usando un procedimiento de alquilación e hidrólisis análogo al del Ejemplo 66.**62** (usando **17.1** y usando **66.62E** (derivado del pico uno de la separación quiral del producto de reducción y alquilación de **66.62B**), descrito en la presente) MS ESI (neg.) m/e: 521 $(M-H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δppm 7,57 (m, 1H), 7,43 (m, 1H), 7,20 (m, 2H), 7,02 (m, 1H), 6,80-6,87 (m, 4H), 6,75 (m, 1H), 5,16 (m, 2H), 4,05-4,29 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,23-3,28 (m, 3H), 2,98 (m, 1H), 2,64 (m, 2H), 1,71 (m, 1H), 1,63 (m, 1H), 1,27 (m, 3H), 1,18 (m, 1H), 0,81 (m, 3H), 0,71 (s, 3H), 0,60 (t, 3H), 0,49-0,51 (m, 3H)

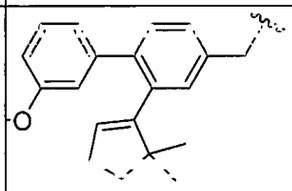
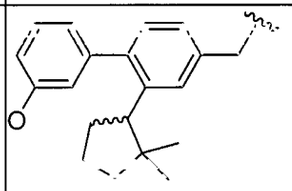
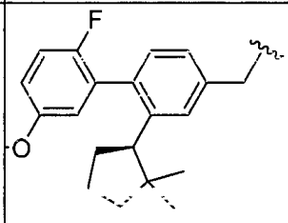
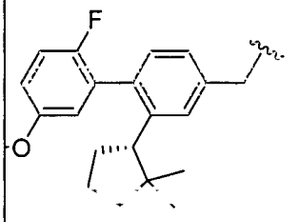
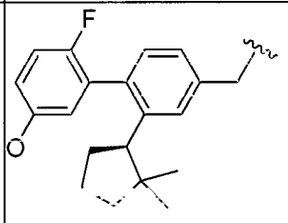
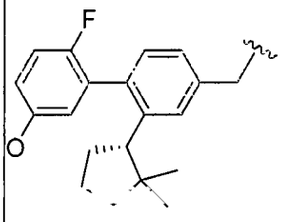
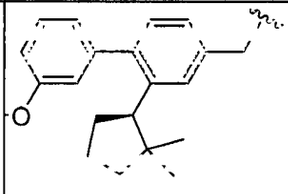
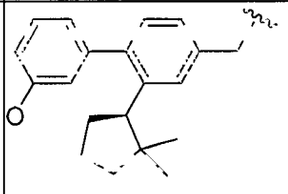
[01203] **Ejemplo 79**

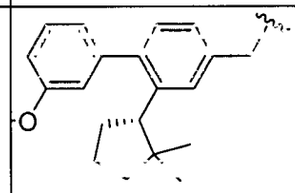
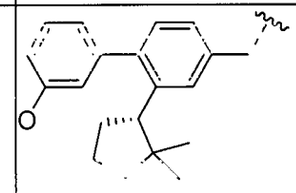
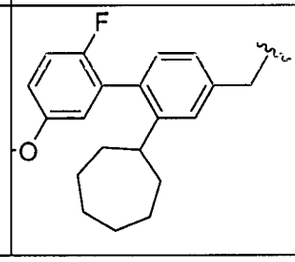
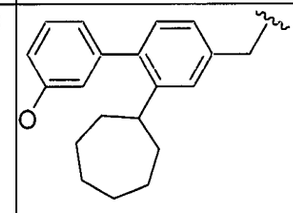
[01204] Los Ejemplos **79.1** y **79.2** se preparan y cada uno de los otros compuestos siguientes se prepararon a partir de **70** y el compuesto apropiado de halometilo o hidroximetilo de

acuerdo con los métodos descritos en la presente. Los Ejemplos **79.1** y **79.2** se preparan y cada uno de los otros compuestos en la siguiente tabla se prepararon usando el mismo enantiómero del fenol.

Tabla 15



Compuesto	TG	Compuesto	TG
79.1		79.2	
79.3	 o 	79.4	 o  ro no igual que 79.3
79.5	 o	79.6	 o

Compuesto	TG	Compuesto	TG
			 ro no igual que 79.5
79.7		79.8	

[01205] **Ácido (3S)-3-Ciclobutil-3-(3-(((2-(5,5-dimetil-1-ciclopenten-1-il)-3'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)propanoico o ácido (3R)-3-ciclobutil-3-(3-(((2-(5,5-dimetil-1-ciclopenten-1-il)-3'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)propanoico** (79.1). Este compuesto se prepara a partir de **70** y el compuesto de halometilo o hidroximetilo apropiado.

[01206] **Ácido (3S)-3-Ciclobutil-3-(3-(((2-(2,2-dimetilciclopentil)-3'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)propanoico o ácido (3R)-3-ciclobutil-3-(3-(((2-(2,2-dimetilciclopentil)-3'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)propanoico** (79.2). Este compuesto se prepara a partir de **70** y el compuesto de halometilo o hidroximetilo apropiado.

[01207] **Ácido (3S)-3-Ciclobutil-3-(3-(((2-((1R)-2,2-dimetilciclopentil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)propanoico o ácido (3S)-3-ciclobutil-3-(3-(((2-((1S)-2,2-dimetilciclopentil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)propanoico o ácido (3R)-3-ciclobutil-3-(3-(((2-((1R)-2,2-dimetilciclopentil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)propanoico o**

656

ácido (3R)-3-ciclobutil-3-(3-(((2-((1S)-2,2-dimetilciclopentil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)propanoico (79.3). MS ESI (pos.) m/e: 548,3 $(M+H_2O)^+$, 553,3 $(M+Na)^+$.

[01208] Ácido (3S)-3-Ciclobutil-3-(3-(((2-((1R)-2,2-dimetilciclopentil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)propanoico o ácido (3S)-3-ciclobutil-3-(3-(((2-((1S)-2,2-dimetilciclopentil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)propanoico o ácido (3R)-3-ciclobutil-3-(3-(((2-((1R)-2,2-dimetilciclopentil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)propanoico o ácido (3R)-3-ciclobutil-3-(3-(((2-((1S)-2,2-dimetilciclopentil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)propanoico (79.4). MS ESI (pos.) m/e: 548,3 $(M+H_2O)^+$, 553,3 $(M+Na)^+$.

[01209] Ácido (3S)-3-Ciclobutil-3-(3-(((2-((1R)-2,2-dimetilciclopentil)-3'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)propanoico o ácido (3S)-3-ciclobutil-3-(3-(((2-((1S)-2,2-dimetilciclopentil)-3'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)propanoico o ácido (3R)-3-ciclobutil-3-(3-(((2-((1R)-2,2-dimetilciclopentil)-3'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)propanoico or(3R)-3-ciclobutil-3-(3-(((2-((1S)-2,2-dimetilciclopentil)-3'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)propanoico (79.5). MS ESI (pos.) m/e: 530,3 $(M+H_2O)^+$, 535,3 $(M+Na)^+$.

[01210] Ácido (3S)-3-Ciclobutil-3-(3-(((2-((1R)-2,2-dimetilciclopentil)-3'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)propanoico o ácido (3S)-3-ciclobutil-3-(3-(((2-((1S)-2,2-dimetilciclopentil)-3'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)propanoico o ácido (3R)-3-ciclobutil-3-(3-(((2-((1R)-2,2-dimetilciclopentil)-3'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)propanoico or(3R)-3-ciclobutil-3-(3-(((2-((1S)-2,2-dimetilciclopentil)-3'-(metiloxi)-1,1'-

bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)propanoico (79.6). MS ESI (pos.) m/e: 530,3 $(M+H_2O)^+$, 535,3 $(M+Na)^+$.

[01211] Ácido (3S)-3-(3-(((2-Cicloheptil-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)-3-ciclobutilpropanoico o ácido (3R)-3-(3-(((2-cicloheptil-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)-3-ciclobutilpropanoico (79.7). MS ESI (pos.) m/e: 548,3 $(M+H_2O)^+$, 553,3 $(M+Na)^+$.

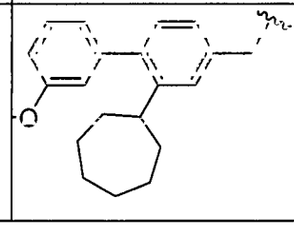
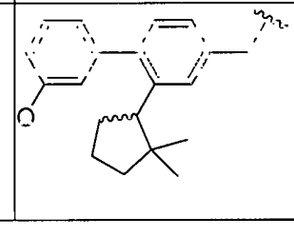
[01212] Ácido (3S)-3-(3-(((2-Cicloheptil-3'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)-3-ciclobutilpropanoico o ácido (3R)-3-(3-(((2-cicloheptil-3'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)-3-ciclobutilpropanoico (79.8). MS ESI (pos.) m/e: 530,3 $(M+H_2O)^+$, 535,3 $(M+Na)^+$.

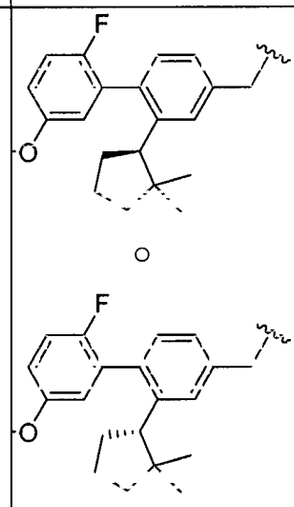
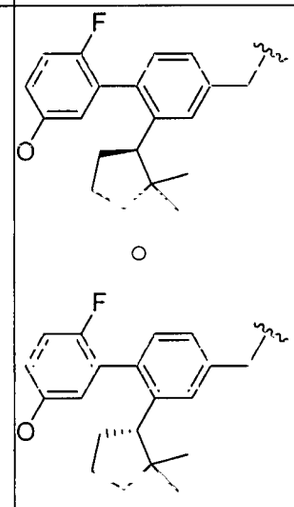
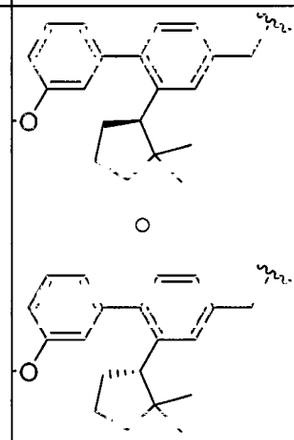
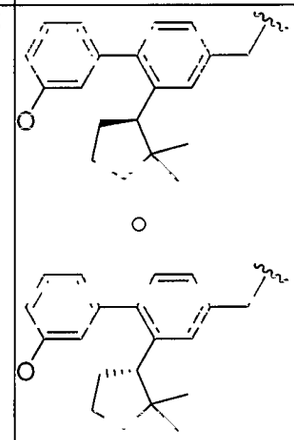
[01213] Ejemplo 80

[01214] El Ejemplo **80.2** se prepara y cada uno de los otros compuestos siguientes se prepararon a partir de **43.6** y el compuesto apropiado de halometilo o hidroximetilo de acuerdo con los métodos descritos en la presente. El Ejemplo **80.2** se prepara y cada uno de los otros compuestos en la siguiente tabla se prepararon usando el mismo enantiómero del fenol.

Tabla 16



Compuesto	TG	Compuesto	TG
80.1		80.2	

Compuesto	TG	Compuesto	TG
80.3		80.4	 ro no igual que 80.3
80.5		80.6	 ro no igual que 80.5

[01215] **Ácido (3R)-3-(3-(((2-Cicloheptil-3'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)hexanoico o ácido (3S)-3-(3-(((2-cicloheptil-3'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)hexanoico (80.1).** MS ESI (pos.) m/e: 518,3 $(M+H_2O)^+$, 523,3 $(M+Na)^+$.

[01216] **Ácido (3R)-3-(3-(((2-(2,2-Dimetilciclopentil)-3'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)hexanoico o ácido (3S)-3-(3-(((2-(2,2-dimetilciclopentil)-3'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)hexanoico (80.2).** Este compuesto

659

se prepara a partir de **43.6** y el compuesto de halometilo o hidroximetilo apropiado.

[01217] **Ácido (3R)-3-(3-(((2-((1R)-2,2-Dimetilciclopentil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)hexanoico o ácido (3R)-3-(3-(((2-((1S)-2,2-dimetilciclopentil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)hexanoico o ácido (3S)-3-(3-(((2-((1R)-2,2-dimetilciclopentil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)hexanoico o ácido (3S)-3-(3-(((2-((1S)-2,2-dimetilciclopentil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)hexanoico (80.3).** MS ESI (pos.) m/e: 536,3 $(M+H_2O)^+$, 541,3 $(M+Na)^+$.

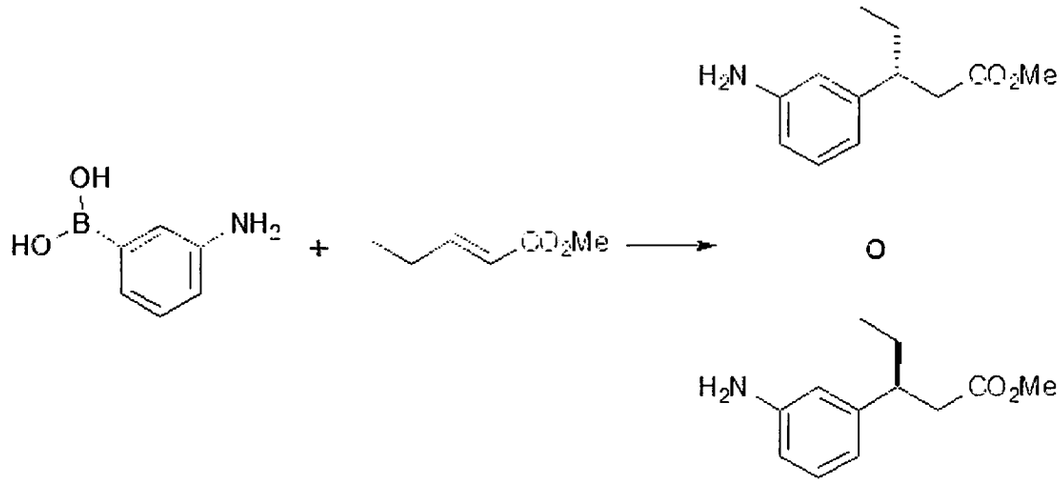
[01218] **Ácido (3R)-3-(3-(((2-((1S)-2,2-Dimetilciclopentil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)hexanoico o ácido (3R)-3-(3-(((2-((1R)-2,2-dimetilciclopentil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)hexanoico o ácido (3S)-3-(3-(((2-((1S)-2,2-dimetilciclopentil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)hexanoico o ácido (3S)-3-(3-(((2-((1R)-2,2-dimetilciclopentil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)hexanoico (80.4).** MS ESI (pos.) m/e: 536,3 $(M+H_2O)^+$, 541,3 $(M+Na)^+$.

[01219] **Ácido (3R)-3-(3-(((2-((1R)-2,2-Dimetilciclopentil)-3'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)hexanoico o ácido (3R)-3-(3-(((2-((1S)-2,2-dimetilciclopentil)-3'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)hexanoico o ácido (3S)-3-(3-(((2-((1R)-2,2-dimetilciclopentil)-3'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)hexanoico o ácido (3S)-3-(3-(((2-((1S)-2,2-dimetilciclopentil)-3'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)hexanoico (80.5).** MS ESI (pos.) m/e: 518,3 $(M+H_2O)^+$, 523,3 $(M+Na)^+$.

[01220] **Ácido (3R)-3-(3-(((2-((1S)-2,2-Dimetilciclopentil)-3'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)hexanoico or(3R)-3-(3-(((2-((1R)-2,2-dimetilciclopentil)-3'-(metiloxi)-**

1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)hexanoico o ácido (3S)-3-(3-(((2-((1S)-2,2-dimetilciclopentil)-3'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)hexanoico o ácido (3S)-3-(3-(((2-((1R)-2,2-dimetilciclopentil)-3'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)hexanoico (80.6). MS ESI (pos.) m/e: 518,3 $(M+H_2O)^+$, 523,3 $(M+Na)^+$.

[01221] **Ejemplo 81**

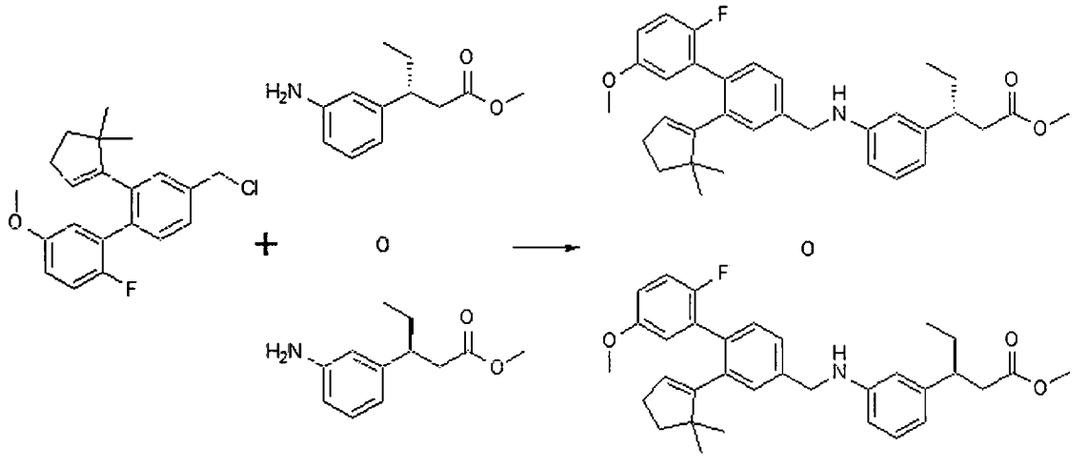


81.1 **81.2** **81.3**

[01222] **3-(3-aminofenil)pentanoato de (R)-metilo o 3-(3-aminofenil)pentanoato de (S)-metilo (81.3).** Una mezcla de dioxano y agua (10/1 dioxano/agua, 22 mL) se añadió a un recipiente cargado con dímero de hidroxil[(S)-Binap]-rodio (I) (260 mg, 175 µmol) y ácido 3-aminofenilborónico hidratado (**81.1**) (disponible de Aldrich) (3,394 g, 21902 µmol) y se inundó con nitrógeno y pent-2-enoato de (E)-metilo (**81.2**) (disponible de Acros) (0,500 g, 4380 µmol). La mezcla resultante luego se agitó a 40 °C durante la noche. La reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con bicarbonato de sodio saturado y salmuera y luego se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El crudo se purificó por cromatografía Combiflash (0 a 20% de EtOAc/Hexanos) para dar 3-(3-aminofenil)pentanoato de (R)-metilo o 3-(3-

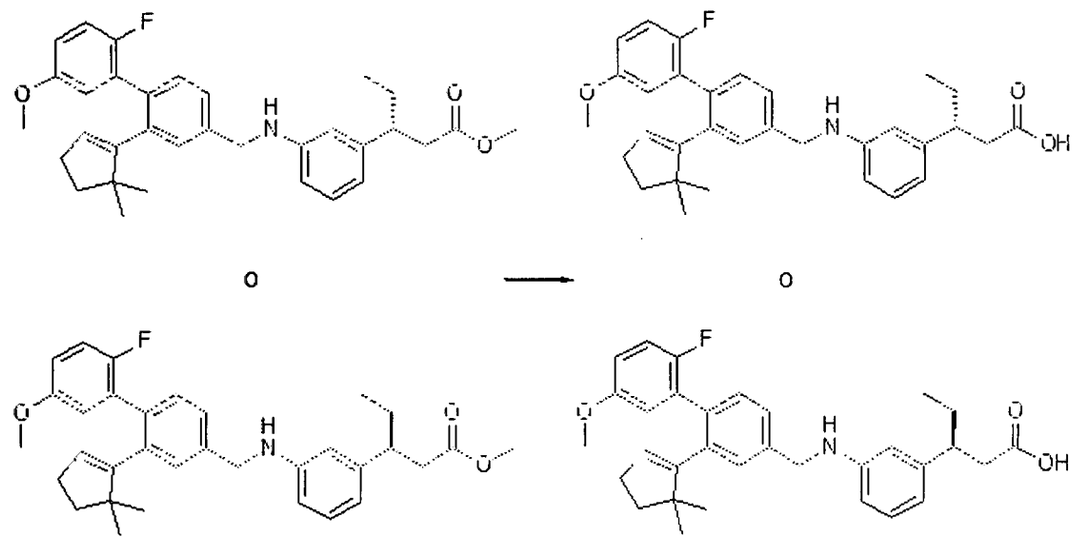
661

aminofenil)pentanoato de (S)-metilo (**8.3**) (400 mg, 44,1% de rendimiento). Se cree que el producto es el enantiómero R.



14.5 **81.3** **81.4**

[01223] **(3R)-3-(3-(((2-(5,5-dimetil-1-ciclopenten-1-il)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)amino)fenil)pentanoato de metilo o (3S)-3-(3-(((2-(5,5-dimetil-1-ciclopenten-1-il)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)amino)fenil)pentanoato de metilo (81.4)**. A un recipiente que contenía **81.3** (20,0 mg, 96 µmol) y carbonato de cesio (41 mg, 125 µmol) en DMF (1 mL) se añadió **14.5** (33 mg, 96 µmol) y la mezcla resultante se agitó durante la noche. La reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, se concentró y luego se purificó por cromatografía en gel de sílice (0 a 20% de EtOAc/Hexanos) para dar (**81.4**) (4,8 mg, 9,6% de rendimiento).

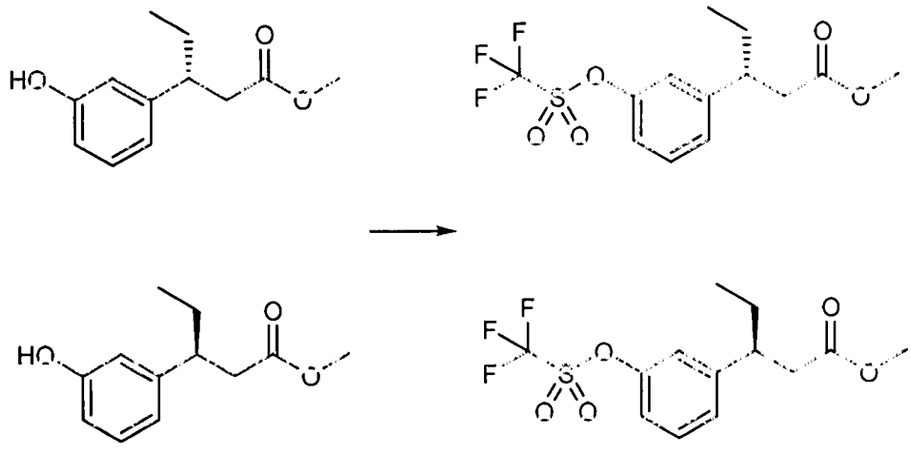


81.4 **81**

[01224] **Ácido (3R)-3-(3-(((2-(5,5-Dimetil-1-ciclopenten-1-il)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)amino)fenil)pentanoico o ácido (3S)-3-(3-(((2-(5,5-dimetil-1-ciclopenten-1-il)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)amino)fenil)pentanoico (81)**. A una solución de **81.4** (5,0 mg, 9,7 µmol) en THF/MeOH (2/1) (1,5 mL) se añadió LiOH (0,50 mL, 500 µmol). La mezcla resultante se agitó durante la noche a 23 °C, se neutralizó con HCl 1 N en exceso y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron. El residuo crudo se purificó por cromatografía Combiflash (0 a 40% de EtOAc / hexanos) para obtener **81** (2,8 mg, 58% de rendimiento). MS ESI (neg.) m/e: 500,2 $(M-H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,28 - 7,34 (2 H, m), 7,24 (1 H, d, J=1,2 Hz), 7,13 (1 H, t, J=7,8 Hz), 6,94 - 6,98 (1 H, m), 6,77 - 6,80 (2 H, m), 6,57 (1 H, d, J=7,6 Hz), 6,54 (1 H, dd, J=8,1, 1,5 Hz), 6,50 (1 H, d, J=2,0 Hz), 5,50 (1 H, s), 4,36 (2 H, s), 3,76 (3 H, s), 2,91 (1 H, m), 2,62 (2 H, dd, J=7,3, 3,4 Hz), 2,24 (2 H, td, J=7,1, 2,4 Hz), 1,75-1,55 (5 H, m), 0,83 (6 H, s), 0,80 (3 H, t, J=7,3 Hz).

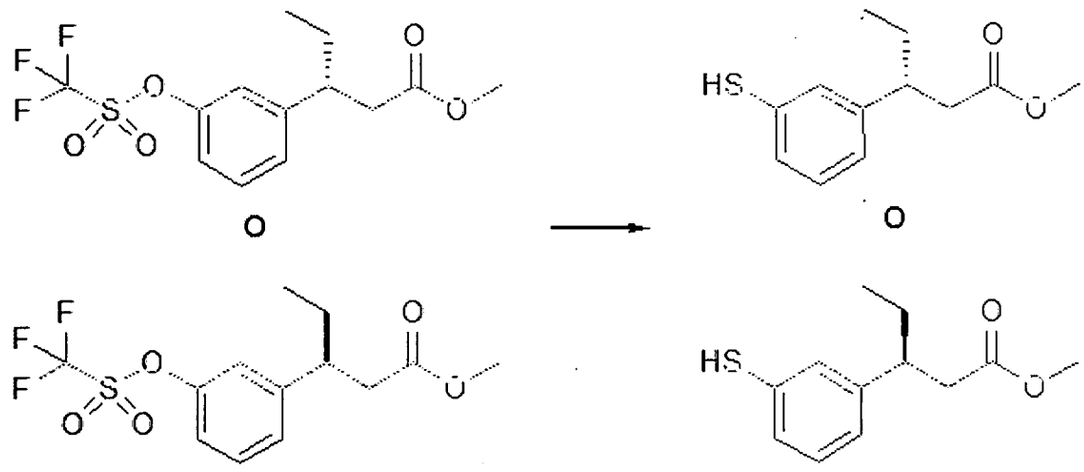
663

[01225] **Ejemplo 82**



17.1 **82.1**

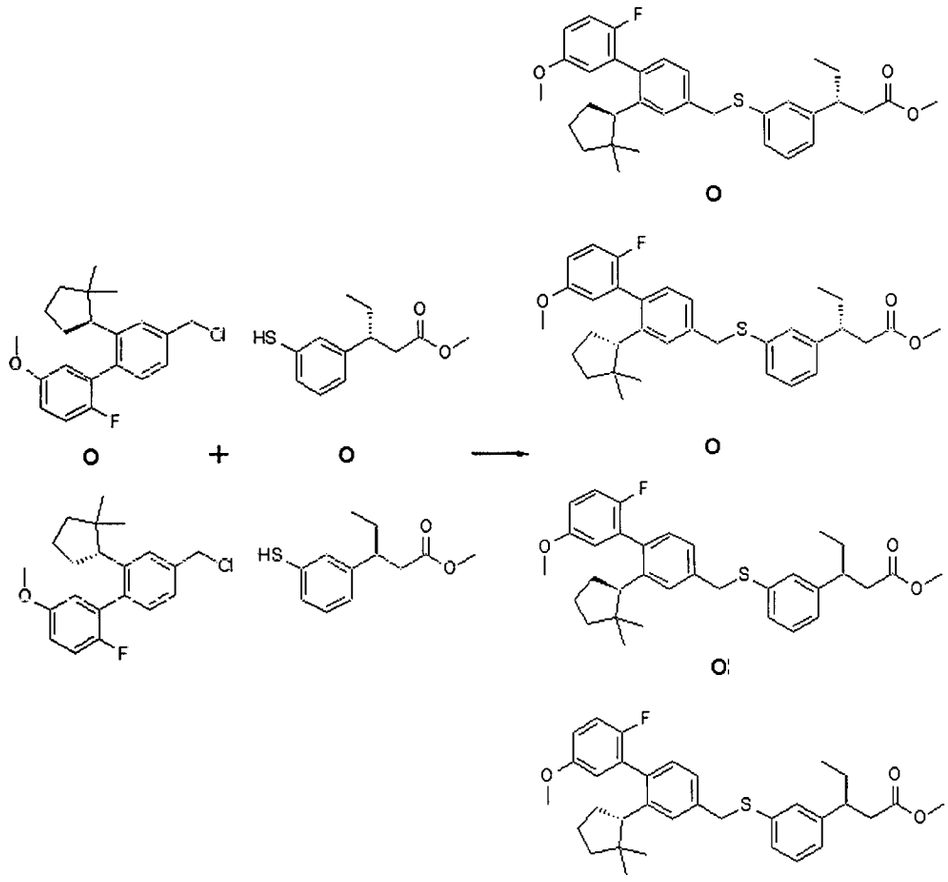
[01226] **3-(3-(trifluorometilsulfoniloxi)-fenil)pentanoato de (R)-metilo o 3-(3-(trifluorometilsulfoniloxi)-fenil)pentanoato de (S)-metilo (82.1).** A una solución agitada de **17.1** (280.0 mg, 1345 µmol) en DCM seco (1 mL) se añadió N,N-dimetilpiridin-4-amina (16,43 mg, 134,5 µmol) y TEA (374.0 µL, 2689 µmol). Después de aproximadamente 20 minutos, se añadió N-fenil-bis(trifluorometansulfonimida) (576.4 mg, 1613 µmol) en porciones. Después de completar la adición, la solución se agitó a temperatura ambiente. Después de 3 horas, la reacción se diluyó con salmuera y se extrajo tres veces con DCM. Después de secar sobre sulfato de magnesio anhidro y filtrar, el solvente orgánico se eliminó a presión reducida y el residuo luego se purificó con cromatografía en gel de sílice en una columna de 12 g usando 0-15% de EtOAc en hexanos para obtener un aceite incoloro como 3-(3-(trifluorometilsulfoniloxi)fenil)pentanoato de (R)-metilo o 3-(3-(trifluorometilsulfoniloxi)fenil)pentanoato de (S)-metilo **82.1** (311,7 mg, 68.12% de rendimiento). Se cree que el producto es el enantiómero R.



82.1 82.2

[01227] **3-(3-(triisopropilsililtio)fenil)pentanoato de (R)-metilo o 3-(3-(triisopropilsililtio)fenil)pentanoato de (S)-metilo (2.2)**. A vial se cargó con $Pd(PPh_3)_4$ (13 mg, 11 µmol), carbonato de cesio (92 mg, 283 µmol) y **82.1** (74 mg, 217 µmol). El vial se selló, se añadió tolueno (3 mL) y el vial se salpicó con nitrógeno. Tips-tiol (61 µL, 283 µmol) luego se añadió y la reacción se calentó a 100 °C durante 16 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se añadió fluoruro de tetrabutilamonio (294 µL, 294 µmol) y la mezcla resultante se agitó durante dos horas. La reacción se concentró y se purificó usando sílice cromatografía para dar **82.2** (42,2 mg, 51% de rendimiento).

665

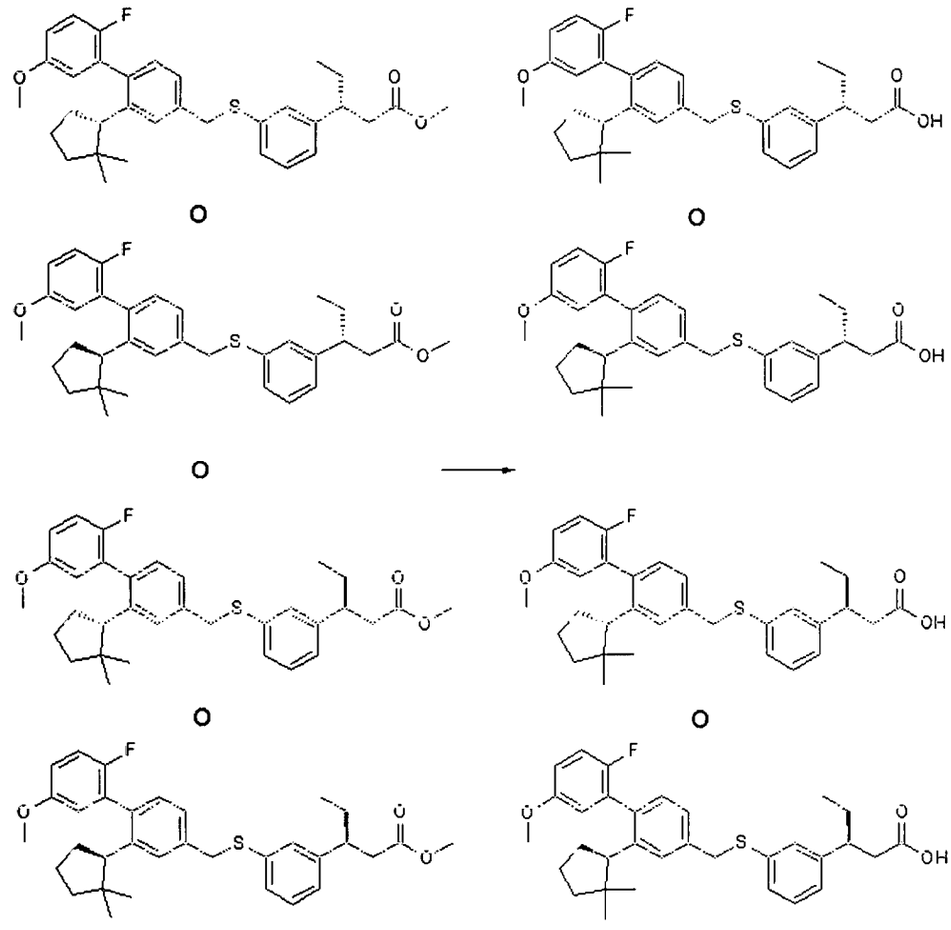


66.O o 66.P 82.2 82.3

[0122S] **(3R)-3-(3-(((2-((1S)-2,2-dimetilciclopentil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)sulfanil)fenil)pentanoato de metilo o (3R)-3-(3-(((2-((1R)-2,2-dimetilciclopentil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)sulfanil)fenil)pentanoato de metilo o (3S)-3-(3-(((2-((1S)-2,2-dimetilciclopentil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)sulfanil)fenil)pentanoato de metilo o (3S)-3-(3-(((2-((1R)-2,2-dimetilciclopentil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)sulfanil)fenil)pentanoato de metilo (82.3).** A un recipiente que contenía **82.2** (30,0 mg, 134 µmol) y carbonato de cesio (51,5 mg, 158 µmol) en DMF (1 mL) se añadió 4-(clorometil)-2-((1S)-2,2-dimetilciclopentil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenilo o 4-(clorometil)-2-((1R)-2,2-dimetilciclopentil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenilo

666

(**66.O o 66.P**) (42,2 mg, 122 µmol). La mezcla resultante luego se agitó durante la noche. La reacción luego se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron, se concentraron y luego se purificaron por cromatografía Combiflash (0 a 20% de EtOAc/Hexanos) para dar **82.3** (50,2 mg, 77.2% de rendimiento).



82.3 **82**

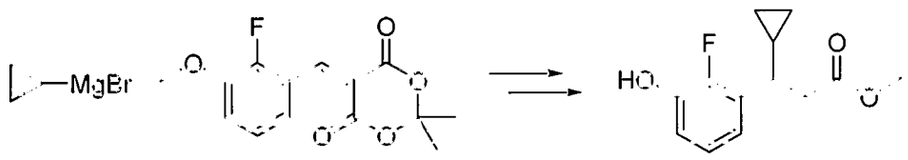
[01229] Ácido (3R)-3-(3-(((2-((1S)-2,2-Dimetilciclopentil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)sulfanil)fenil)pentanoico o ácido (3R)-3-(3-(((2-((1R)-2,2-dimetilciclopentil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)sulfanil)fenil)pentanoico o ácido (3S)-3-(3-(((2-((1S)-2,2-dimetilciclopentil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-11'-bifenil-4-il)metil)sulfanil)fenil)pentanoico o ácido (3S)-3-(3-(((2-((1R)-2,2-dimetilciclopentil)-2'-fluoro-5'-

667

(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)sulfanil)fenil)pentanoico (82). A una solución de **82.3** (10,0 mg, 19 µmol) en THF/MeOH (2/1) (1,5 mL) se añadió LiOH (0,500 mL, 500 µmol). La mezcla resultante se agitó durante la noche a 23 °C, se neutralizó con HCl 1 N en exceso y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía Combiflash (0 a 40% de EtOAc / hexanos) para obtener **82** (6,9 mg, 71% de rendimiento). MS ESI (neg.) m/e: 519,2 $(M-H)^+$.

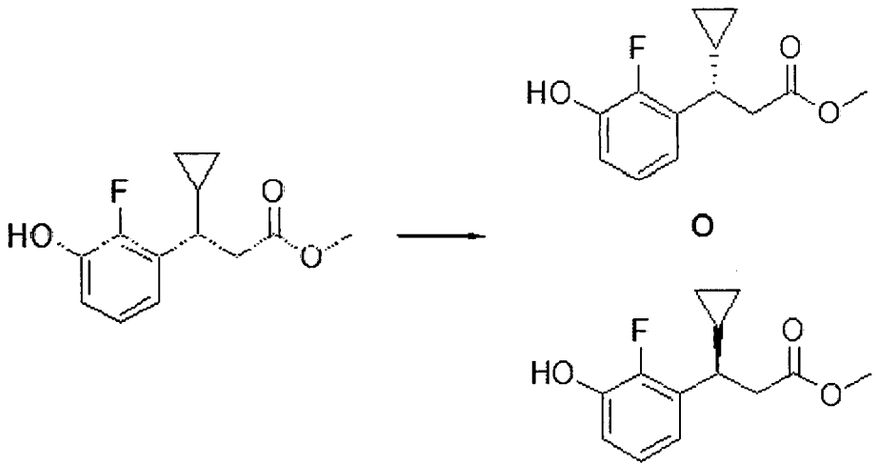
[01230] **Ejemplo 83**

[01231] **Síntesis de 3-ciclopropil-3-(2-fluoro-3-hidroxifenil)propanoato de (S)-metilo y 3-ciclopropil-3-(2-fluoro-3-hidroxifenil)propanoato de (R)-metilo (83.B y 83.C).**



77.B **83.A**

[01232] **3-ciclopropil-3-(2-fluoro-3-hidroxifenil)propanoato) de metilo (83.A).** El compuesto **83.A** se preparó a partir de **77.B** y bromuro de ciclopropilmagnesio (0,5 M en THF) (asequible en comercios de Aldrich) de acuerdo con los métodos análogos descritos en el Ejemplo **77.**



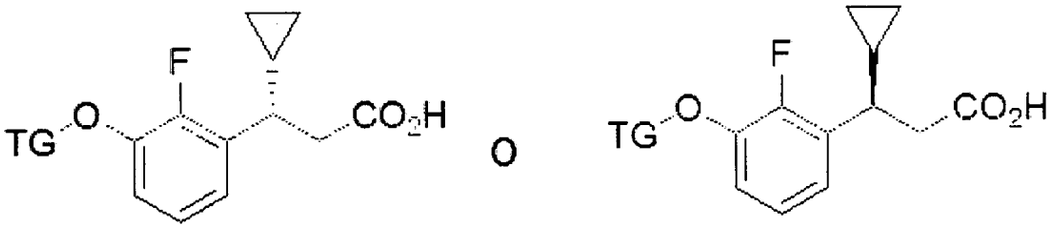
83.A **83.B y 83.C**

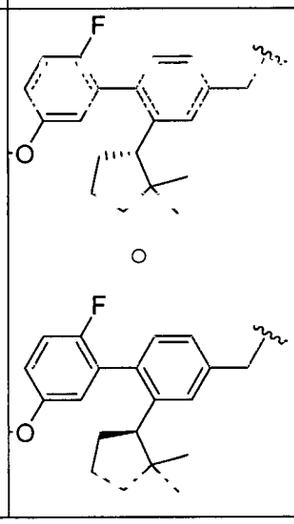
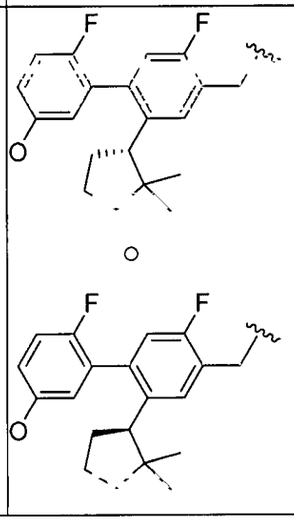
668

[01233] **3-ciclopropil-3-(2-fluoro-3-hidroxifenil)propanoato de (S)-metilo y 3-ciclopropil-3-(2-fluoro-3-hidroxifenil)propanoato de (R)-metilo (83.B y 83.C).** **83.A** racémico (20 g, 84 mmol) se resolvió por HPLC quiral (columna Chiralcel OD, 3% de IPA/hexano, detección a 220 nm) para obtener (en orden de elución) **83.B** (8,8 g, 88% de rendimiento, 99% e.e.) y **83.C** (8,8 g, 88% de rendimiento, 99% e.e.) en forma de agujas blancas. Se cree que **83.B** es el enantiómero S.

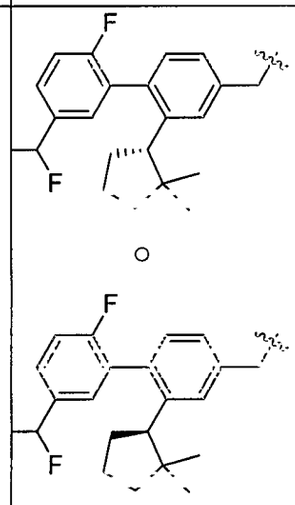
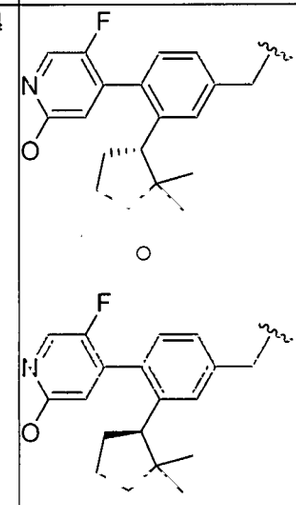
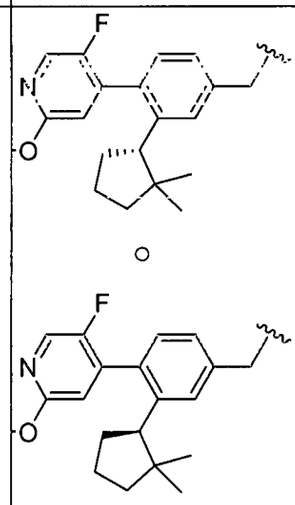
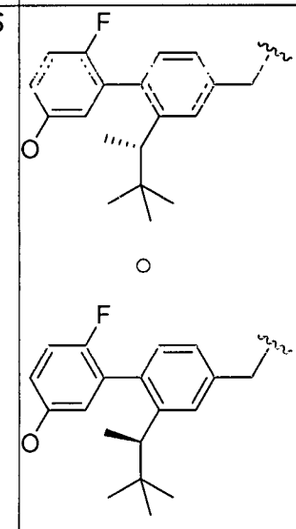
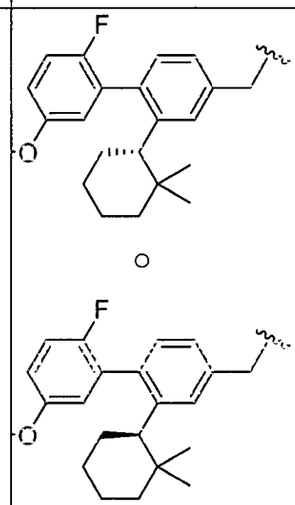
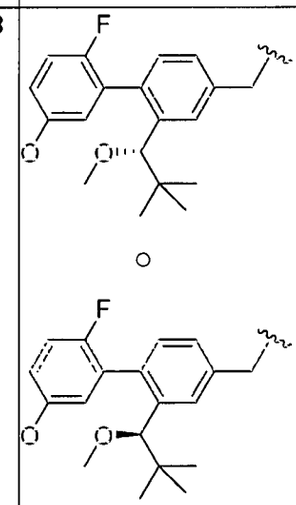
[01234] Los siguientes compuestos se prepararon a partir de **83.B** y el compuesto apropiado de halometilo o hidroximetilo de acuerdo con los métodos descritos en la presente. Cada uno de los compuestos en la siguiente tabla se prepararon usando el mismo enantiómero del fenol.

Tabla 17

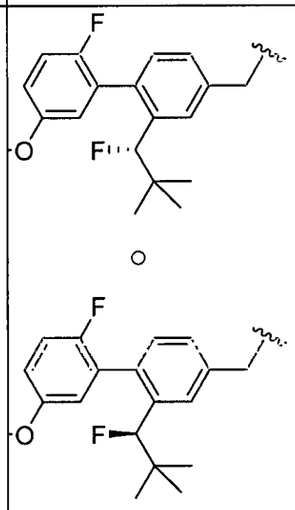
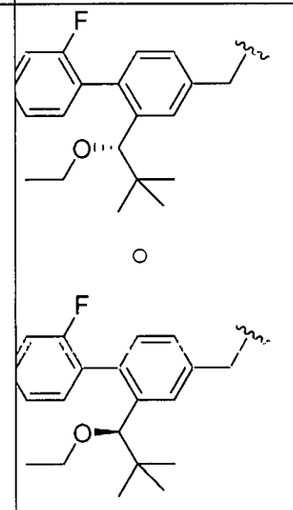
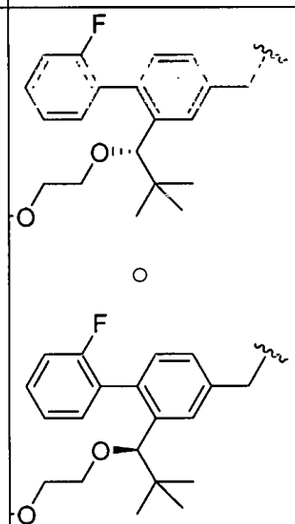
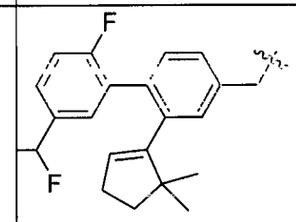
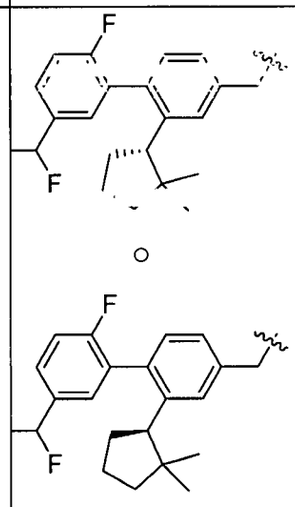
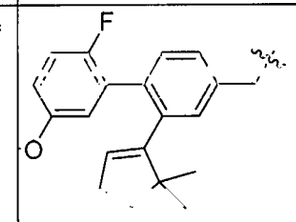


Compuesto	TG	Compuesto	TG
83.1		83.2	

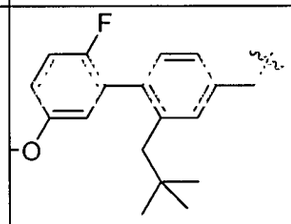
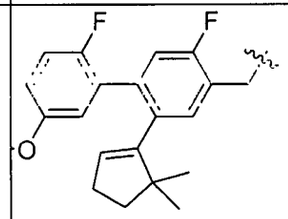
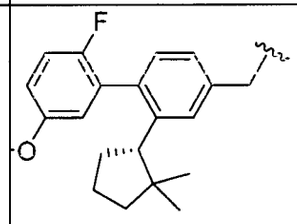
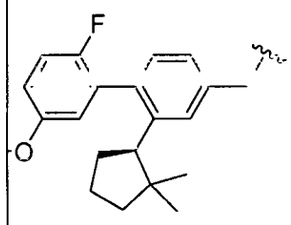
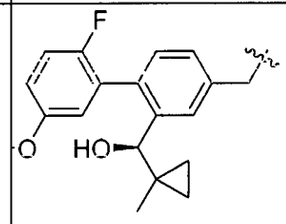
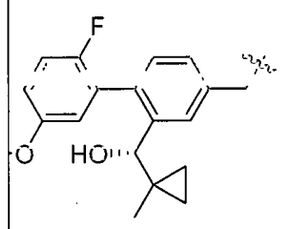
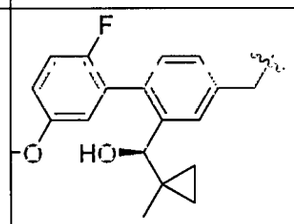
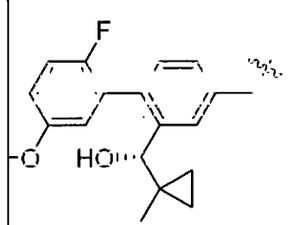
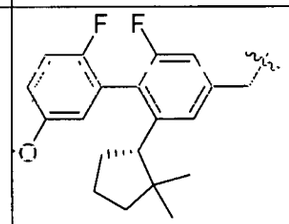
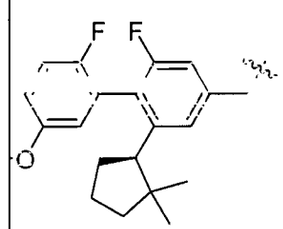
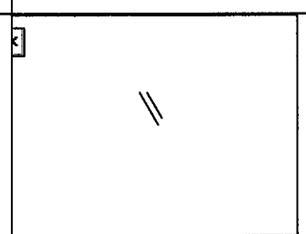
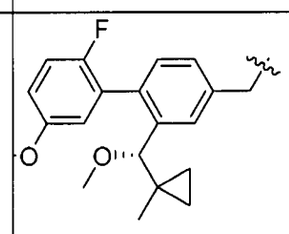
669

Compuesto	TG	Compuesto	TG
83.3		83.4	
83.5	 no igual que 83.4	83.6	
83.7		83.8	

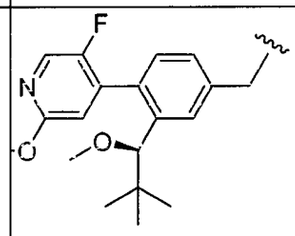
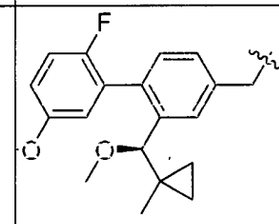
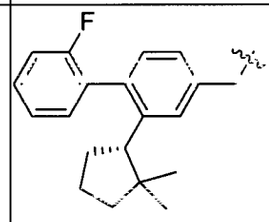
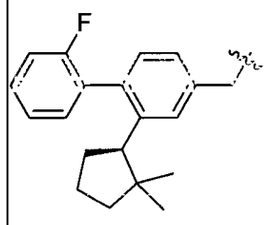
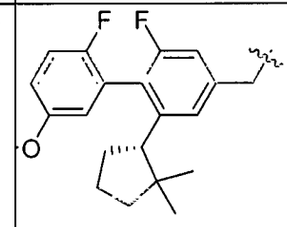
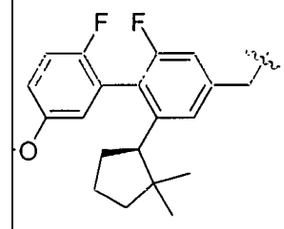
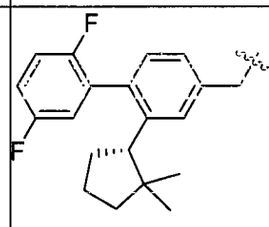
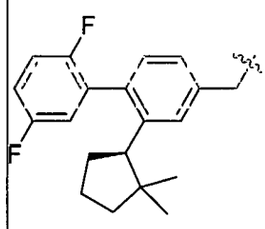
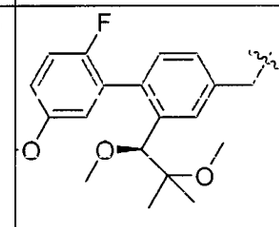
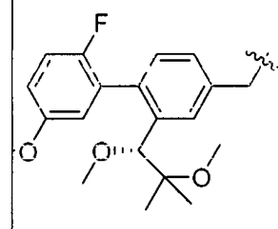
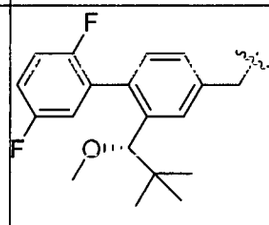
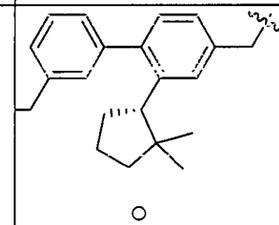
670

Compuesto	TG	Compuesto	TG
83.9		83.10	
83.11		83.12	
83.13	 no igual que 83.3	83.14	

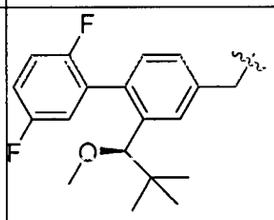
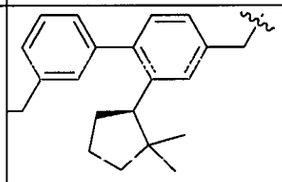
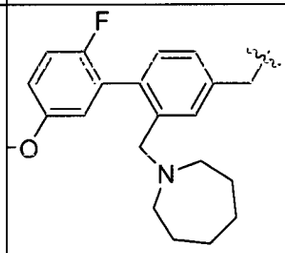
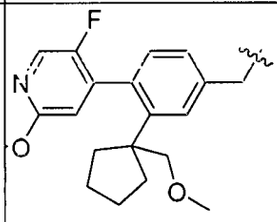
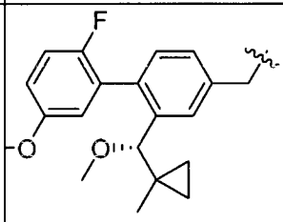
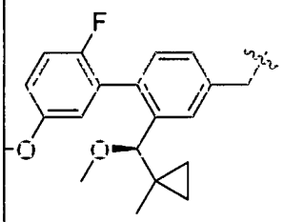
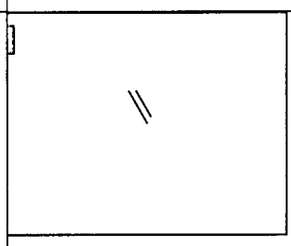
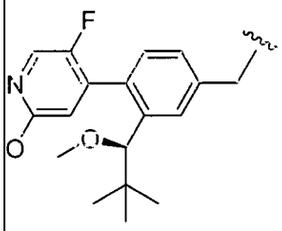
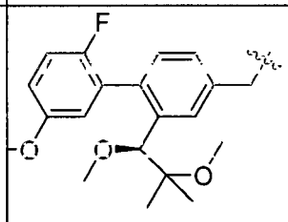
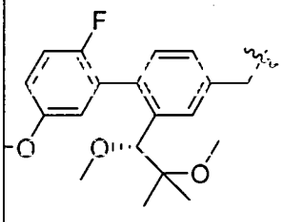
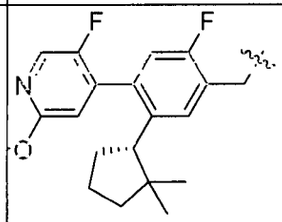
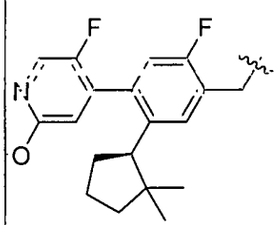
671

Compuesto	TG	Compuesto	TG
83.15		83.16	
83.17	 o  no igual que 83.1	83.18	 o 
83.19	 o  ero no igual que 83.18	83.20	 o 
83.21	 o	83.22	 o

672

Compuesto	TG	Compuesto	TG
			
83.23	 o 	83.24	 o  ro no igual que 83.20
83.25	 o 	83.26	 o 
83.27	 o	83.28	 o

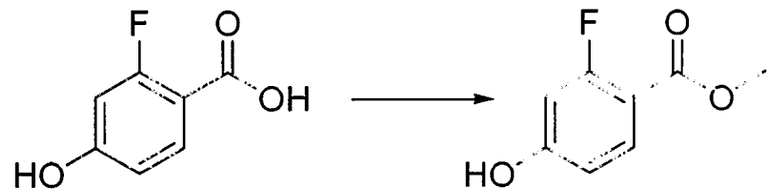
673

Compuesto	TG	Compuesto	TG
			
83.29		83.30	
83.31	 o  ero no igual que 83.22	83.32	 o  ro no igual que 83.21
83.33	 o  ero no igual que	83.34	 o 

Compuesto	TG	Compuesto	TG
	83.26		

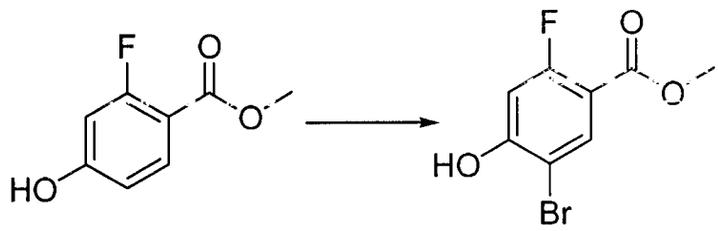
[01235] **Ácido (S)-3-Ciclopropil-3-{3-[2-((S)-2,2-dimetil-ciclopentil)-2'-fluoro-5'-metoxi-bifenil-4-ilmetoxi]-2-fluoro-fenil}-propiónico o ácido (S)-3-ciclopropil-3-{3-[2-((R)-2,2-dimetil-ciclopentil)-2'-fluoro-5'-metoxi-bifenil-4-ilmetoxi]-2-fluoro-fenil}-propiónico o ácido (R)-3-ciclopropil-3-{3-[2-((S)-2,2-dimetil-ciclopentil)-2'-fluoro-5'-metoxi-bifenil-4-ilmetoxi]-2-fluoro-fenil}-propiónico o ácido (R)-3-ciclopropil-3-{3-[2-((R)-2,2-dimetil-ciclopentil)-2'-fluoro-5'-metoxi-bifenil-4-ilmetoxi]-2-fluoro-fenil}-propiónico (83.1).** MS ESI (neg.) m/e: 533,2 $(M-H)^+$.

[01236] **Ejemplo 83.2**



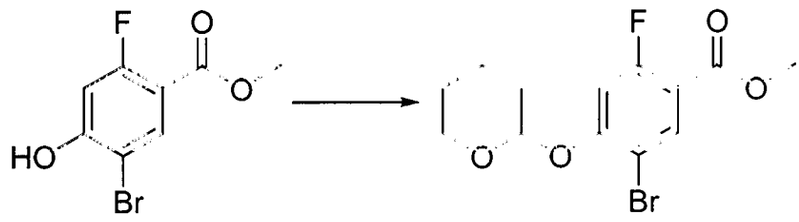
83.2A

[01237] **2-fluoro-4-hidroxibenzoato de metilo (83.2A).** A un recipiente de base redonda que contenía ácido 2-fluoro-4-hidroxibenzoico (5,34 g, 34,19 mmol) (asequible en comercios de Matrix Scientific y TCI America) se añadió una solución fría de MeOH (50 mL) y ácido sulfúrico (2,0 mL). La mezcla se calentó hasta 80 °C y se controló con TLC. Después de 20,5 horas, el solvente se eliminó y se diluyó con éter dietílico. La fase orgánica se lavó cuidadosamente dos veces con $NaHCO_3$ acuoso saturado y una vez con salmuera, luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de filtrar, el solvente orgánico se eliminó al vacío para obtener **83.2 A** en forma de un sólido blanco (5,82, 85%). ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10,79 (1 H, s), 7,75 (1 H, t, J=8,8 Hz), 6,69 (1 H, dd, J=8,6, 2,3 Hz), 6,62 (1 H, dd, J=13,1, 2,2 Hz), 3,78 (3 H, s).



83.2A **83.2B**

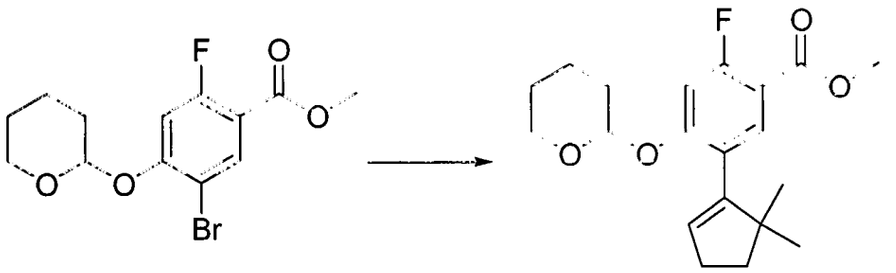
[01238] 5-bromo-2-fluoro-4-hidroxibenzoato de metilo (83.2B). A una solución de **83.2 A** (2,03 g, 11,9 mmol) en ácido acético (65 mL) se añadió una solución premezclada de bromo (0,67 mL, 13,1 mmol) en acético (10 mL). La mezcla se agitó a 45 °C y se controló con TLC y LC-MS. Después de 18 horas, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. Se añadió salmuera al residuo y la mezcla se extrajo tres veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y luego se filtraron y se concentraron para dar **83.2B** en forma de un sólido blanco (2,12 g, 71 %). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8,13 (1 H, d, J=7,4 Hz), 6,82 (1 H, d, J=11,3 Hz), 6,04 (1 H, s), 3,92 (3 H, s).



83.2 B **83.2 C**

[01239] 5-bromo-2-fluoro-4-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)benzoato de metilo (83.2C). A un recipiente de base redonda que contenía **83.2B** (13,15 g, 52,8 mmol) en DCM seco (90 mL) se añadió 3,4-dihidro-2H-pirano (10 mL, 110 mmol) seguido de PPTS (0,13 g, 0,53 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta a reflujo moderado (50 °C) y se controló con TLC y LC-MS. Después de 24 horas, la reacción se concentró a presión reducida y luego se diluyó con MeOH. Después de concentrar, el residuo se calentó en un recipiente de base redonda que contenía MeOH en el evaporador rotativo (sin

vacío) hasta 40 °C. Después de aproximadamente 30 minutos, la solución se concentró a un volumen de aproximadamente 5 mL. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, el sólido blanco se filtró y se enjuagó una vez con MeOH para obtener **83.2C** (13,35 g, 76 %). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8,25 (1 H, m), 6,96 (1 H, d, J=12,5 Hz), 5,56 (1 H, m), 3,91 (3 H, s), 3,79 (1 H, td, J=11,1, 2,5 Hz), 3,65 (1 H, d, J=10,6 Hz), 2,23 (2 H, m), 1,96 (3 H, m), 1,68 (1 H, m).

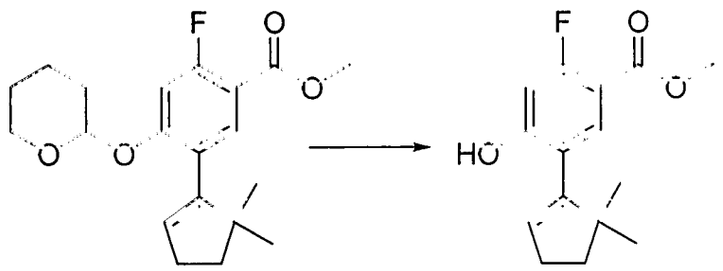


83.2C **83.2D**

[01240] **5-(5,5-dimetilciclopent-1-enil)-2-fluoro-4-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)benzoato de metilo (83.2D).** Una mezcla agitada de **83.2C** (10,33 g, 31,0 mmol), S-Phos molido (2,55 g, 6,21 mmol), acetato de paladio (0,70 g, 3,11 mmol) y fosfato de potasio, tribásico (16,49 g, 77.7 mmol) en DMF (75 mL) y agua (4 mL) se purgó con argón y se aplicó vacío y el proceso se repitió tres veces. Antes de calentar, se añadió 2-(5,5-dimetilciclopent-1-enil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (66,6 °C) (8,96 g, 40,4 mmol) por medio de una jeringa y luego la mezcla se calentó hasta 75 °C. Después de 21 horas, la reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo tres veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se combinaron y se lavaron dos veces con salmuera. Después de secar sobre sulfato de sodio anhidro y filtrar, el solvente orgánico se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía flash en gel de sílice (0-10% de EtOAc / hexano) para obtener **83.2D** (5,65 g, 52 %) ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,63 (1 H, d, J=8,6 Hz),

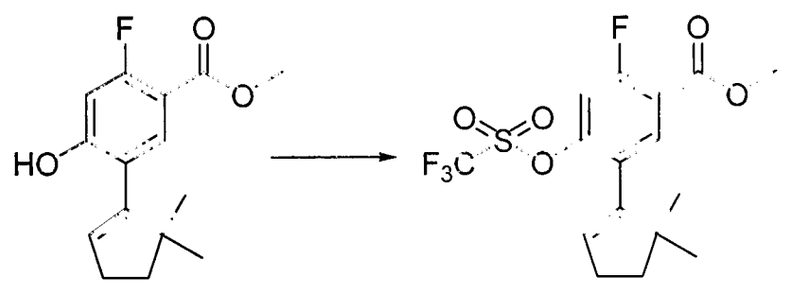
677

6,93 (1 H, d, J=13,3 Hz), 5,55 (1 H, t, J=2,3 Hz), 5,43 (1 H, t, J=2,7 Hz), 3,90 (3 H, s), 3,82 (1 H, m), 3,67 (1 H, m), 2,41 (2 H, td, J=7,0, 2,3 Hz), 1,97 (5 H, m), 1,79 (3 H, m), 1,07 (6 H, d, J=13,7 Hz).



83.2D **83.2E**

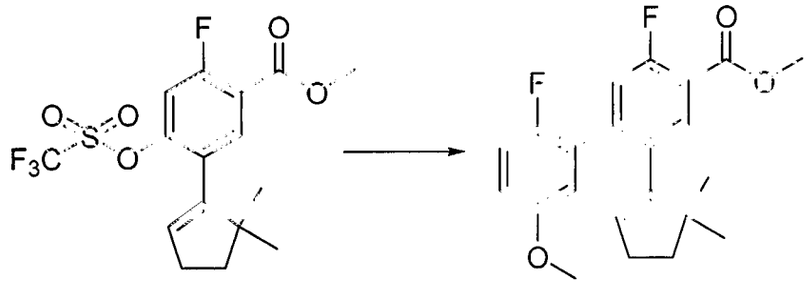
[01241] 5-(5,5-dimetilciclopent-1-enil)-2-fluoro-4-hidroxibenzoato de metilo (83.2 E). A una mezcla agitada de **83.2D** (5,65 g, 16,2 mmol) en MeOH (60 mL) se añadió PPTS (0,42 g, 1,69 mmol). La mezcla se calentó hasta 50 °C y se controló con TLC y LCMS. Después de 19 horas, el solvente orgánico se eliminó a presión reducida, luego el residuo se purificó en gel de sílice (0-15% de EtOAc en hexanos) para obtener **83.2E** en forma de un sólido blanco (3,47 g, 81%). ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,69 (1 H, d, J=8,3 Hz), 6,71 (1 H, d, J=12,0 Hz), 5,93 (1 H, d, J=1,7 Hz), 5,80 (1 H, t, J=2,4 Hz), 3,90 (3 H, s), 2,54 (2 H, m), 1,93 (2 H, t, J=7,1 Hz), 1,11 (6 H, s).



83.2E **83.2F**

[01242] 5-(5,5-dimetilciclopent-1-enil)-2-fluoro-4-(trifluorometilsulfoniloxi)benzoato de metilo (83.2F). A una solución agitada de **83.2E** (0,80 g, 3,02 mmol) en DCM seco (15 mL) se añadió TEA (1,0 mL, 7,19 mmol) y 4-dimetilaminopiridina

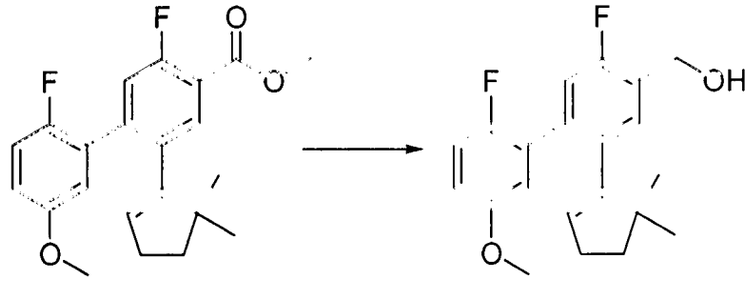
(38,1 mg, 0,312 mmol). Después de aproximadamente 20 minutos, se añadió N-fenil-bis(trifluorometansulfonimida) (1,30 g, 3,64 mmol) en porciones. Después de completar la adición, la solución se agitó a temperatura ambiente y se controló con TLC y LC-MS. Después de 19 horas, el solvente orgánico se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó con cromatografía en gel de sílice usando 0-10% de EtOAc en hexanos para obtener **83.2F** en forma de un aceite incoloro (1,05 g, 88%). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,84 (1 H, d, J=7,8 Hz), 7,13 (1 H, d, J=10,2 Hz), 5,79 (1 H, t, J=2,3 Hz), 3,96 (3 H, s), 2,47 (2 H, td, J=7,0, 2,3 Hz), 1,91 (2 H, t, J=7,0 Hz), 1,08 (6 H, s).



83.2F **83.2G**

[01243] 2-(5,5-dimetil-1-ciclopenten-1-il)-2',5-difluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-carboxilato de metilo (83.2G). A una solución agitada de **83.2F** (1,05 g, 2,65 mmol) en DMF (5 mL) a 23 °C se añadió ácido 2-fluoro-5-metoxifenilborónico (0,90 g, 5,32 mmol) (asequible en comercios de Aldrich) y carbonato de potasio (1,10 g, 7,96 mmol) seguido de tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0,31 g, 0,27 mmol). La mezcla se calentó hasta 90 °C. Después de 17 horas, la mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y luego se diluyó con agua. Después de extraer tres veces con EtOAc, la mezcla se concentró al vacío y el residuo luego se purificó en gel de sílice (0%-10% de EtOAc / hexano) para dar **83.2G** en forma de un aceite claro que se usó sin ulterior purificación (0,92 g, 93 %). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,79 (1 H, d, J=7,4 Hz), 7,13 (1 H, d, J=11,3 Hz), 6,99 (1 H, t, J=9,0 Hz), 6,84 (1 H,

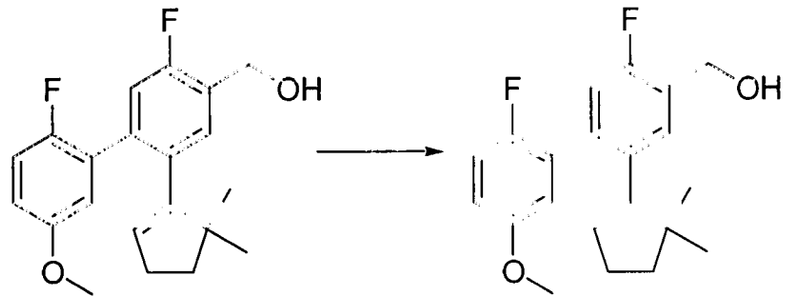
dt, J=8,7, 3,7 Hz), 6,78 (1 H, dd, J=5,9, 3,1 Hz), 5,55 (1 H, s), 3,96 (3 H, s), 3,79 (3 H, s), 2,27 (2 H, td, J=7,1, 2,5 Hz), 1,67 (2 H, t, J=7,0 Hz), 0,84 (6 H, s).



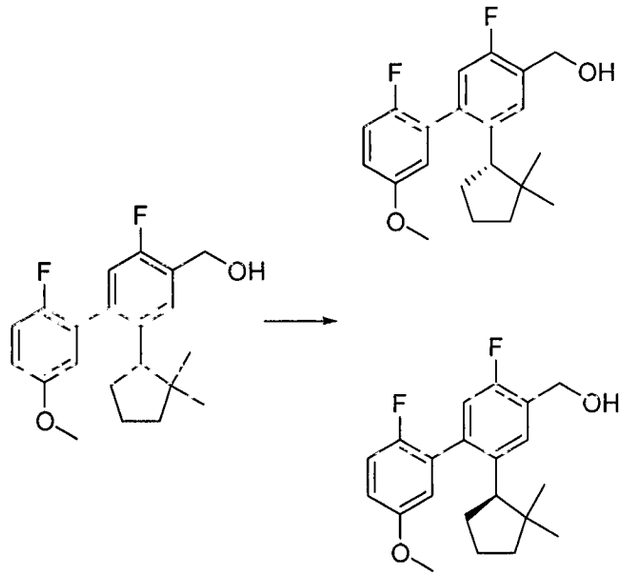
83.2G **83.2H**

[01244] (2-(5,5-Dimetil-1-ciclopenten-1-il)-2',5-difluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metanol (83.2H). A una solución enfriada de **83.2G** (0,92 g, 2,47 mmol) en THF seco (15 mL) a 0 °C se añadió LAH, 1,0 M en THF (5,0 mL, 5,0 mmol) gota a gota. Después de completar la adición, la reacción se mantuvo a 0 °C y se controló con TLC y LCMS. Después de 45 minutos, se añadió NaOH 1 N para neutralizar la reacción (se produjo gas). La solución resultante se extrajo tres veces con EtOAc. Después de secar sobre sulfato de magnesio anhidro, filtrar y concentrar, el residuo luego se purificó por flash cromatografía (gel de SiO_2 60, eluido con 0%-50% de EtOAc en hexanos). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron para dar **83.2H** en forma de un aceite incoloro (0,70 g, 82 %). ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,30 (1 H, m), 7,05 (1 H, dd, J=10,6, 1,1 Hz), 6,97 (1 H, t, J=8,9 Hz), 6,83 (2 H, m), 5,52 (1 H, td, J=2,4, 0,9 Hz), 4,81 (2 H, s), 3,76 (3 H, s), 2,25 (2 H, td, J=7,1, 2,4 Hz), 1,76 (1 H, br. s.), 1,69(2 H, m), 0,85 (6 H, s).

680

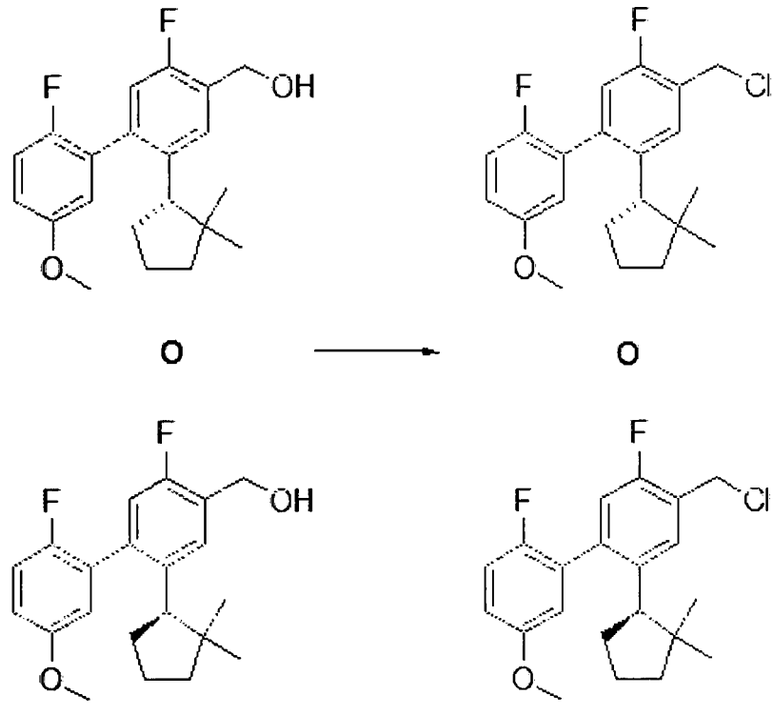


83.2H **83.2I**



83.2I **83.2J y 83.2K**

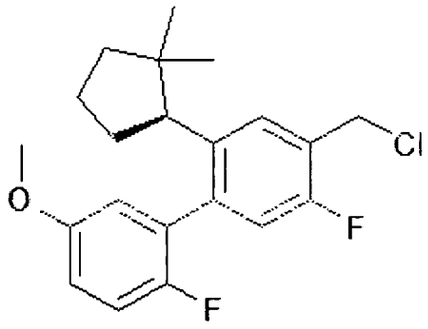
[01245] **(2-(2,2-Dimetilciclopentil)-2',5-difluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metanol (83.2I).** A un recipiente seco que contenía **83.2H** (0,70 g, 2,03 mmol) en MeOH seco (5 mL) y EtOAc (3 mL) se añadió paladio, al 10% en peso sobre carbón activado (77,2 mg). Después de purgar, la mezcla se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente. Después de 4,5 horas, la mezcla se filtró a través de Celite. Después de concentrar, el residuo se identificó como **83.2I** como una mezcla de enantiómeros y rotámeros (0,31 g, 45 %). La separación quiral de **83.2 I** se realizó en Chiracel-OJ (2% de IPA en hexano) para dar **83.2J** (pico 1) y **83.2K** (pico 2). Ambos enantiómeros se usaron para sintetizar los compuestos de ejemplo y ambos enantiómeros dieron compuestos activos. El enantiómero correspondiente al pico 1 dio el compuesto de ejemplo más activo.



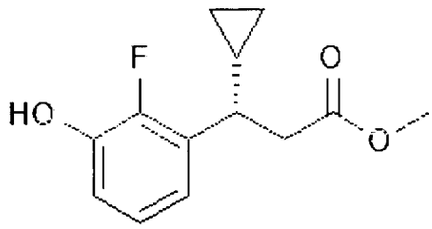
83.2J **83.2L**

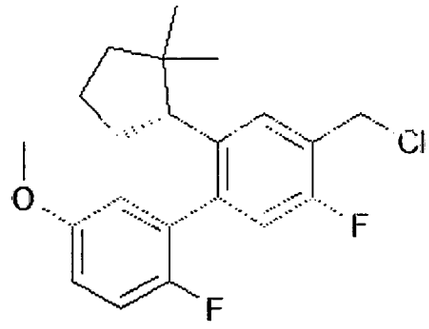
[01246] **4-(Clorometil)-2-((1S)-2,2-dimetilciclopentil)-2',5-difluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenilo (83.2L)**. A una solución de **83.2J** (0,71 g, 2,05 mmol) en DCM seco (23 mL) y DMF seca (0,18 mL) se añadió cloruro de tionilo (0,3 mL, 4,1 mmol) gota a gota a 0 °C. La solución resultante se calentó hasta temperatura ambiente y se controló con TLC y LCMS. Después de 45 minutos, la reacción se concentró, luego se purificó por cromatografía flash en gel de sílice (0-5% de EtOAc / hexano) para obtener **83.2L** en forma de un aceite incoloro (0,73 g, 97 %). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,46 (1 H, m), 7,11 (3 H, m), 6,75 (1H, m), 4,78 (2 H, m), 3,80 (3 H, s), 2,91 (1 H, m), 2,20 (2 H, m), 1,87 (2 H, m), 1,59 (1 H, m), 1,43 (1 H, m), 0,77 (3 H, m), 0,64 (3 H, m).

682

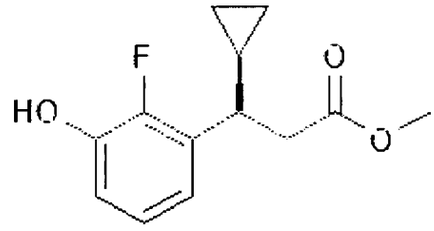


O + O



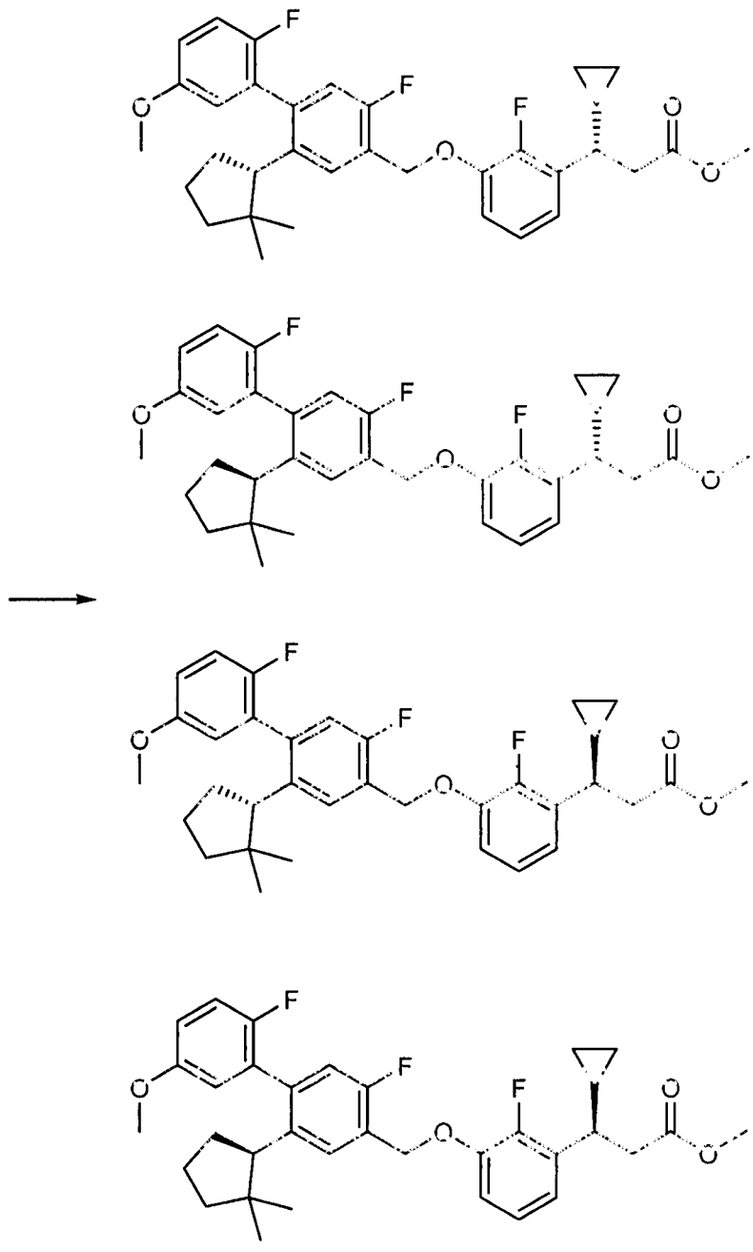


83.2L



83.B

683

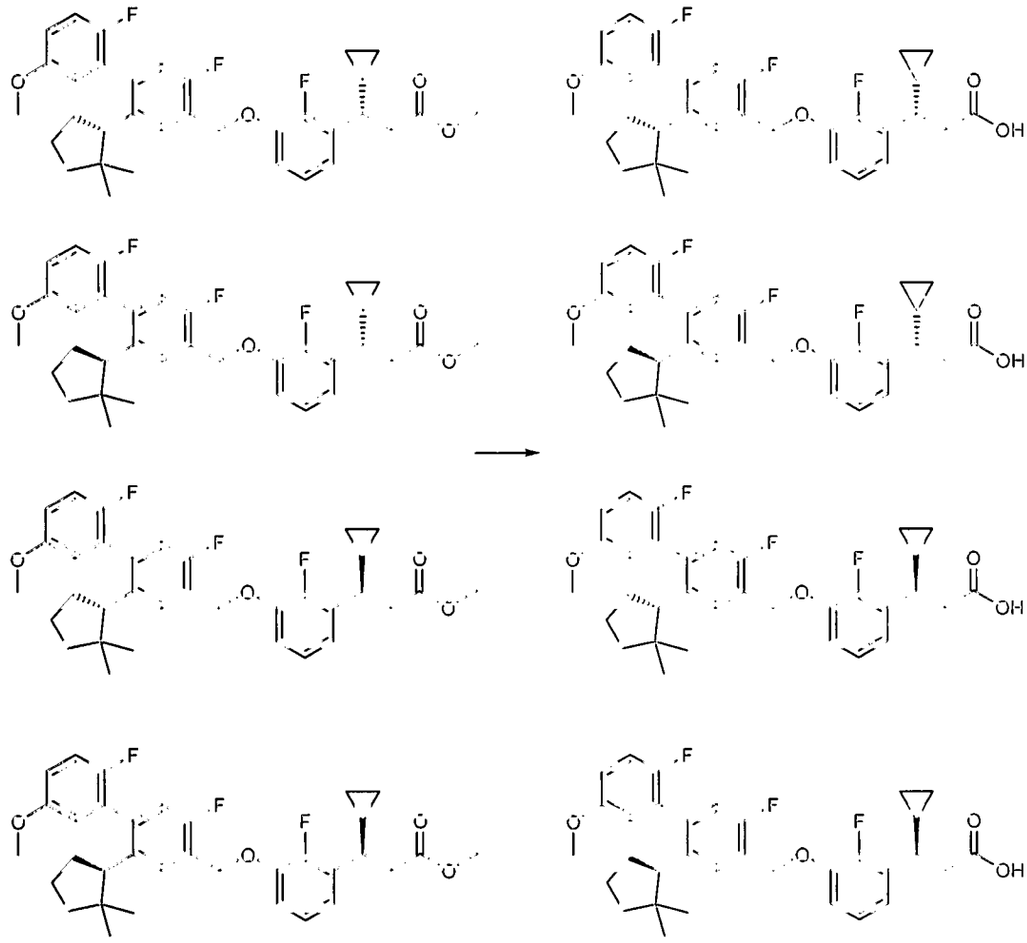


83.2M

[01247] (3S)-3-ciclopropil-3-(3-(((2-((1S)-2,2-dimetilciclopentil)-2',5-difluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)-2-fluorofenil)propanoato de metilo o (3S)-3-ciclopropil-3-(3-(((2-((1R)-2,2-dimetilciclopentil)-2',5-difluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)-2-fluorofenil)propanoato de metilo o (3R)-3-ciclopropil-3-(3-(((2-((1S)-2,2-dimetilciclopentil)-2',5-difluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)-2-fluorofenil)propanoato de metilo o (3R)-3-ciclopropil-3-(3-

684

(((2-((1R)-2,2-dimetilciclopentil)-2',5-difluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)-2-fluorofenil)propanoato de metilo (83.2 M). A un recipiente que contenía **83.B** (445,9 mg, 1872 µmol) y carbonato de cesio (792,7 mg, 2433 µmol) en DMF (10 mL) se añadió **83.2 L** (717,0 mg, 1965 µmol) y la mezcla se agitó durante la noche. La reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron, se concentraron y luego se purificaron por cromatografía en gel de sílice (0 a 20% de EtOAc / hexanos) para dar **83.2M** (992,3 mg, 93.57% de rendimiento).

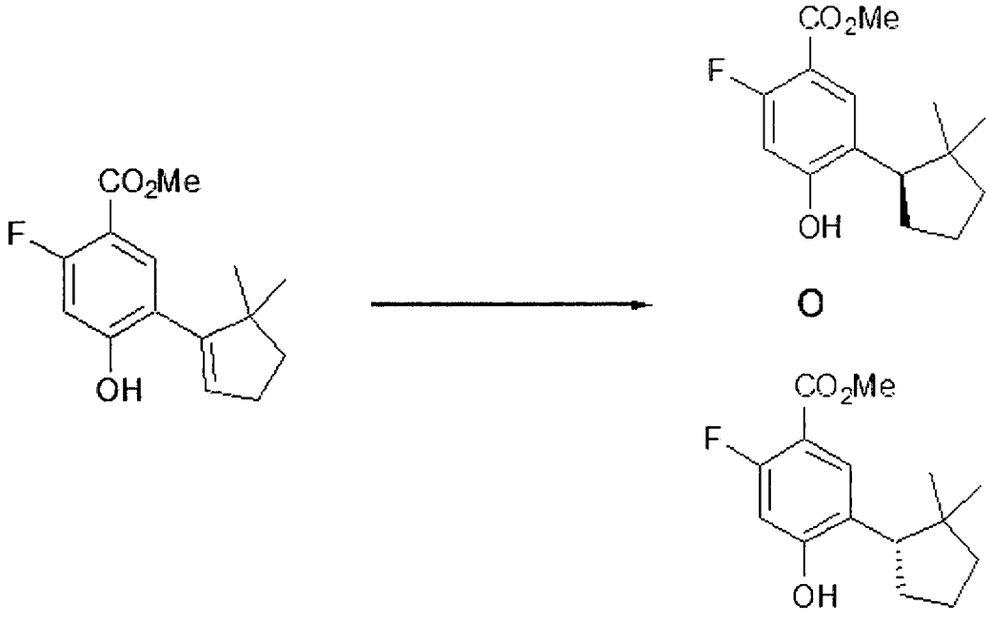


83.2M **83.2**

[01248] Ácido (S)-3-Ciclopropil-3-{3-[2-((S)-2,2-dimetil-ciclopentil)-5,2'-difluoro-5'-metoxi-bifenil-4-ilmetoxi]-2-fluoro-fenil}-propiónico o ácido (S)-3-ciclopropil-3-{3-[2-((R)-2,2-dimetil-ciclopentil)-5,2'-difluoro-5'-metoxi-bifenil-

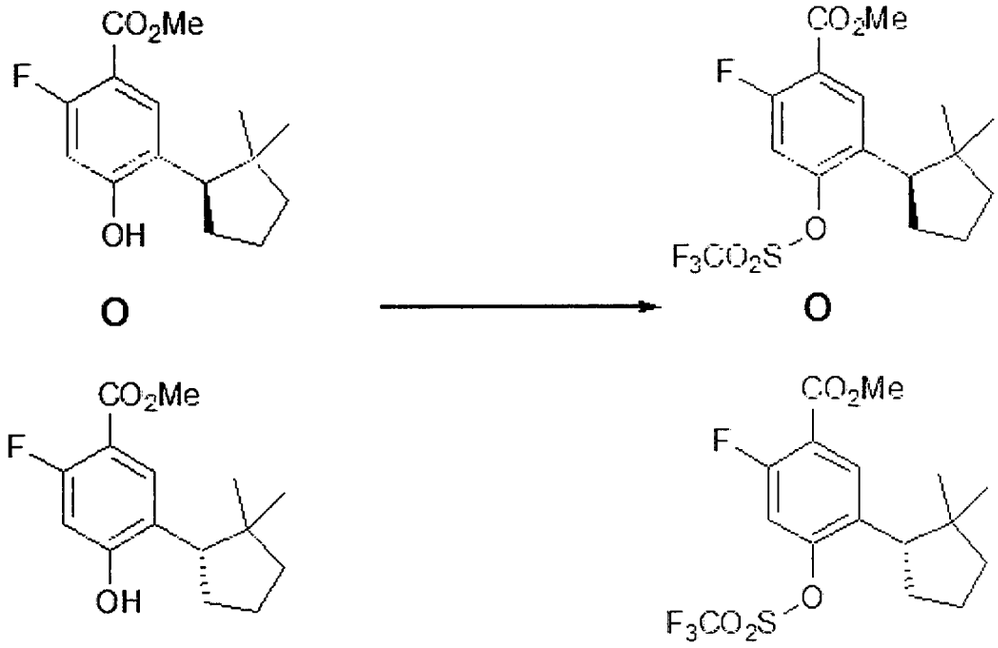
4-ilmetoxi]-2-fluoro-fenil}-propiónico o ácido (R)-3-ciclopropil-3-{3-[2-((S)-2,2-dimetil-ciclopentil)-5,2'-difluoro-5'-metoxi-bifenil-4-ilmetoxi]-2-fluoro-fenil}-propiónico o ácido (R)-3-ciclopropil-3-{3-[2-((R)-2,2-dimetil-ciclopentil)-5,2'-difluoro-5'-metoxi-bifenil-4-ilmetoxi]-2-fluoro-fenil}-propiónico (83.2). A una solución de **83.2M** (992,3 mg, 1,8 mmol) en THF/MeOH (2/1) (15 mL) se añadió LiOH (5,000 mL, 5,0 mmol). La mezcla resultante se agitó durante la noche a 23 °C, se neutralizó con HCl 1 N en exceso y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron. El residuo crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice (5 a 25% de EtOAc / hexanos) para obtener **83.2** (0,93 g, 96% de rendimiento). MS ESI (neg.) m/e: 551,2 (M-H).

[01249] Síntesis asimétrica de 83.2J. Se usaron los siguientes procedimientos para sintetizar **83.2J** usando un procedimiento altamente enantioselectivo para hidrogenar **83.2E** para formar **83.2N.**



83.2E **83.2N**

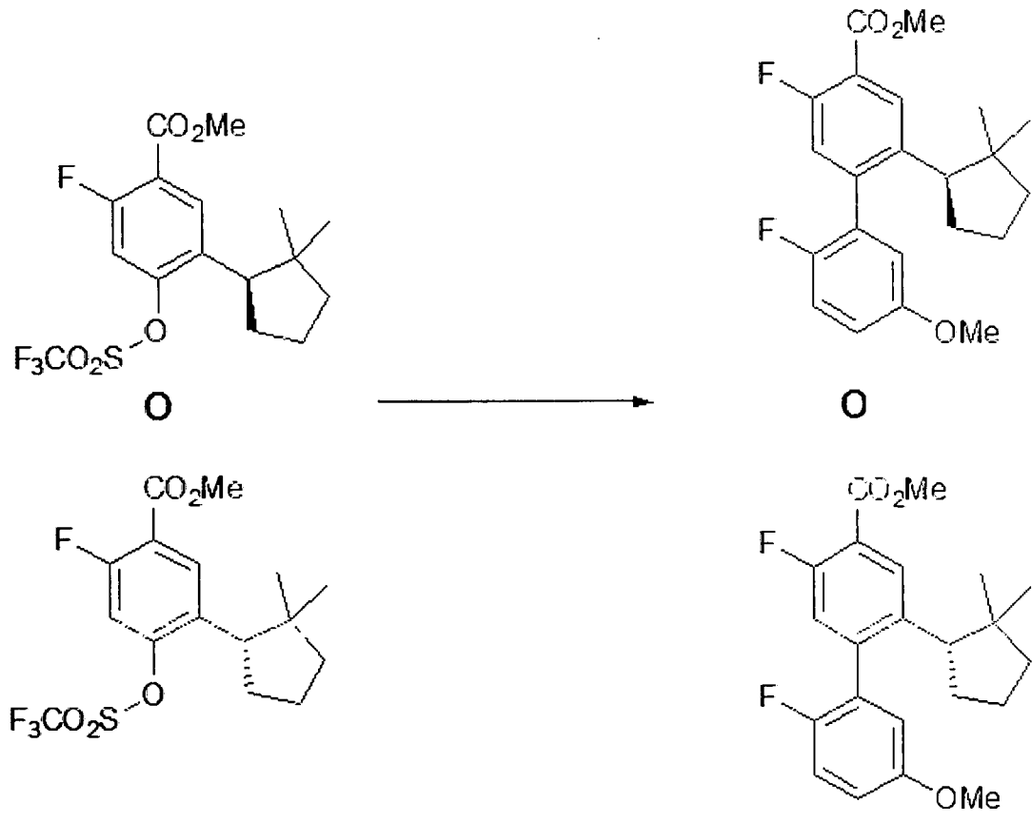
[01250] **5-(2,2-dimetilciclopentil)-2-fluoro-4-hidroxibenzoato de (R)-metilo o 5-(2,2-dimetilciclopentil)-2-fluoro-4-hidroxibenzoato de (S)-metilo (83.2N).** Una mezcla de $Rh(COD)_2BF_4$ (Stern Chemical, 35138-22-8, 36,95 mg, 0,091 mmol) y (R)-1-[(S)-2-(R)-(Ditertbutilfosfino)ferrocenil]etil-bis-(3,5-bistrifluorometilfenil)fosfina (Solvias, SL-J210-1, 81,5 mg, 0,100 mmol) en THF (75 mL) se agitó bajo N_2 durante 60 minutos y se formó una solución roja oscura. A la solución resultante se añadió 5-(5,5-dimetilciclopent-1-enil)-2-fluoro-4-hidroxibenzoato de metilo **83.2E** (8,2 g, 45,4 mmol) y TEA (10% en moles, 0,63 mL, 4,54 mmol). La solución resultante se rellenó con H_2 (200 psi) tres veces y se agitó a temperatura ambiente/200 psi durante 2 horas. La mezcla resultante se pasó a través de un tapón corto de gel de sílice, eluyendo con 1:1 hexano/EtOAc. La mezcla luego se concentró para dar el producto deseado en forma de un sólido blanco (83% de rendimiento (6,8 g), 99.3% ee).



83.2N **83.20**

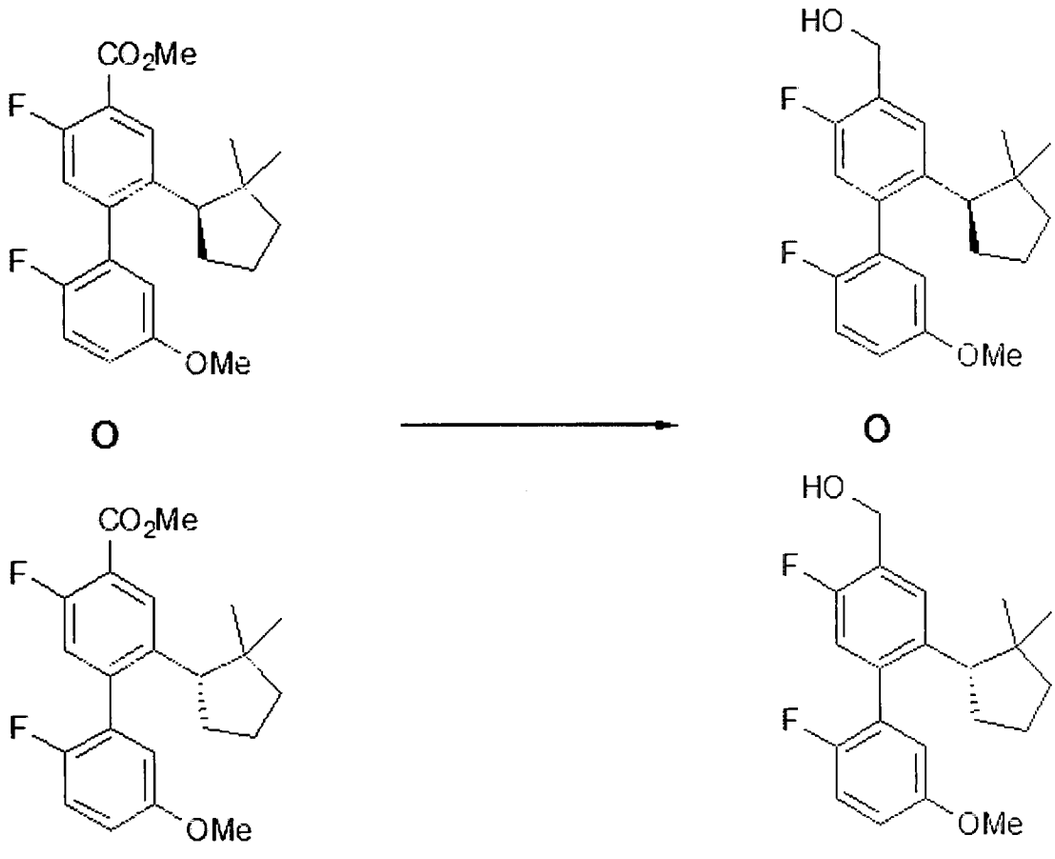
687

[01251] **5-(2,2-dimetilciclopentil)-2-fluoro-4-(trifluorometilsulfoniloxi)benzoato de (R)-metilo o 5-(2,2-dimetilciclopentil)-2-fluoro-4-(trifluorometilsulfoniloxi)benzoato de (S)-metilo (83.20).** A una solución agitada de **83.2N** (4,02 g, 15,1 mmol) en DCM seco (50 mL) se añadió TEA (4,2 mL, 30,2 mmol) y DMAP (0,19 g, 1,52 mmol). Después de 20 minutos, se añadió N-fenil-bis(trifluorometansulfonimida) (5,94 g, 16,6 mmol) en porciones. Después de completar la adición, la solución se agitó a temperatura ambiente y se controló con TLC y LC-MS. Después de 4 horas, la mezcla se lavó dos veces con salmuera y luego se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de filtrar y concentrar, el residuo se purificó con cromatografía en gel de sílice (0-10% de EtOAc en hexanos) para obtener **83.20** en forma de un aceite incoloro (5,51, 92%). ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,97 (1 H, d, J=7,8 Hz), 7,14 (1 H, d, J=10,0 Hz), 3,96 (3 H, s), 3,13 (1 H, dd, J=10,1, 8,2 Hz), 2,14 (2 H, m), 1,96 (2 H, m), 1,70 (2 H, m), 1,00 (3 H, s), 0,69 (3 H, s).



83.2O **83.2P**

[01252] **2-((1R)-2,2-dimetilciclopentil)-2',5-difluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-carboxilato de metilo o 2-((1S)-2,2-dimetilciclopentil)-2',5-difluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-carboxilato de metilo (83.2P).** A una solución agitada de **83.2O** (5,51 g, 13,8 mmol) en DMF (25 mL) a 23 °C se añadió ácido 2-fluoro-5-metoxifenilborónico (4,71 g, 27,7 mmol) (asequible en comercios de Aldrich) y carbonato de potasio (5,74 g, 41,6 mmol) seguido de tetrakis(trifenilfosfina)paladio (1,60 g, 1,39 mmol). La mezcla se calentó hasta 90 °C. Después de 3,5 horas, la mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y luego se diluyó con agua. Después de extraer tres veces con EtOAc, la mezcla se concentró al vacío y luego se purificó en gel de sílice (0%-10% de EtOAc / hexano) para obtener **83.2P** en forma de un aceite que se solidificó (5,11 g, 99%).

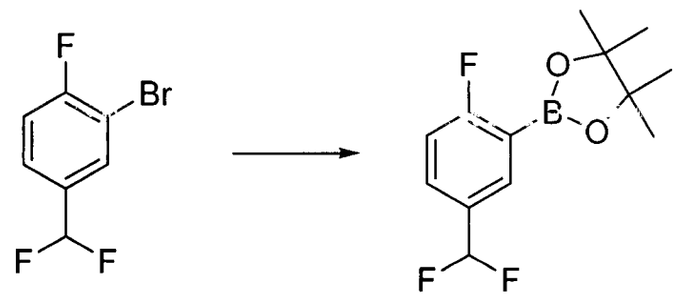


83.2P **83.2J**

[01253] (2-((1R)-2,2-Dimetilciclopentil)-2',5-difluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metanol o (2-((1S)-2,2-dimetilciclopentil)-2',5-difluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metanol (83.2J). A una solución enfriada de **83.2P** (5,11 g, 13,6 mmol) en THF seco (40 mL) a 0 °C se añadió LAH (1,0 M en THF)(27,3 mL, 27,30 mmol) gota a gota. Después de completar la adición, la reacción se mantuvo a 0 °C y se controló con TLC y LCMS. Después de 45 minutos, se añadió NaOH 1 N para neutralizar la reacción (se produjo gas). La solución resultante se extrajo tres veces con EtOAc. Después de secar sobre sulfato de magnesio anhidro, filtrar y concentrar, el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (0-25% de EtOAc en hexanos) para obtener **83.2J** en forma de un aceite incoloro (3,94 g, 83 %). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,50 (1 H, m), 7,11 (3 H, m), 6,85 (1H, m), 4,81 (2 H, s), 3,80 (3 H,

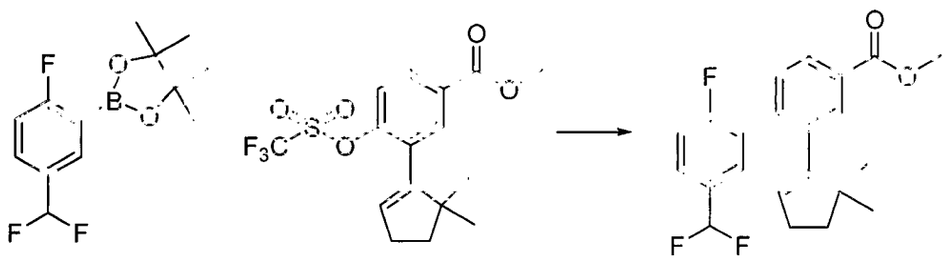
s), 2,92 (1H, m), 2,19 (2 H, m), 1,83 (1 H, m), 1,72 (1 H, m), 1,59 (2 H, m), 1,42 (1 H, m), 0,82 (3 H, m), 0,65 (3 H, m).

[01254] **Ejemplo 83.3**



83.3A

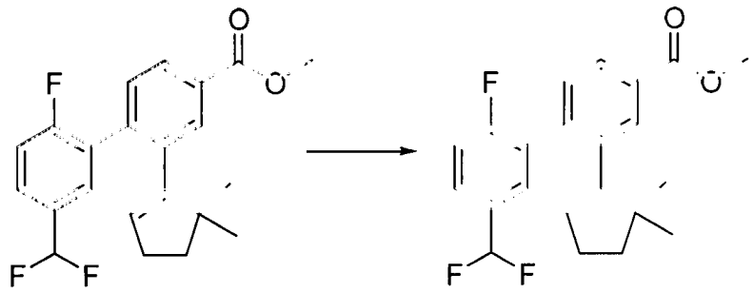
[01255] **2-(5-(Difluorometil)-2-fluorofenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (83.3A).** Una mezcla agitada de 1-bromo-5-difluorometil-2-fluorobenceno (disponible de Oakwood Products, Inc.) (2,02 g, 8,99 mmol), bis(pinacolato)diborono (2,51 g, 9,89 mmol), aducto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) y DCM (368,8 mg, 0,45 mmol) y acetato de potasio (2,65 g, 27,01 mmol) en 1,4-dioxano seco (35 mL) se purgó tres veces con argón y se colocó bajo vacío tres veces. La mezcla se calentó hasta 90 °C y se controló con LC-MS y TLC. Después de 18 horas, la reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y luego se filtró a través de Celite. El solvente orgánico se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía flash en gel de sílice (0-10% de EtOAc / hexano) para obtener **83.3A** en forma de un aceite incoloro (1,60 g, 65 %). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,89 (1 H, td, J=2,7, 1,2 Hz), 7,63 (1 H, m), 7,09 (1 H, t, J=8,6 Hz), 6,62 (1H, t), 1,35 (12 H, s).



83.3A **66.6I** **83.3B**

691

[01256] **5'-(difluorometil)-2-(5,5-dimetil-1-ciclopenten-1-il)-2'-fluoro-1,1'-bifenil-4-carboxilato de metilo (83.3B).** A una solución agitada de **66.6I** (1,12 g, 2,96 mmol) en DMF (10 mL) a 23 °C se añadió carbonato de potasio (1,23 g, 8,87 mmol) seguido de tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0,34 g, 0,29 mmol). La mezcla se purgó tres veces con argón y se colocó bajo vacío tres veces. Antes de calentar, **83.3A** (1,60 g, 5,89 mmol) se añadió por medio de una jeringa y luego la mezcla se calentó hasta 90 °C. Después de 19 horas, la mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y luego se diluyó con agua. Después de extraer tres veces con EtOAc, la mezcla se concentró al vacío y luego se purificó en gel de sílice (0%-10% de EtOAc / hexano) para dar **83.3B** en forma de un aceite claro (0,99. 90 %). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8,00 (1 H, dd, J=8,0, 1,8 Hz), 7,94 (1 H, d, J=1,6 Hz), 7,50 (3 H, m), 7,16 (1 H, t, J=9,0 Hz), 6,63 (1H, t), 5,53 (1 H, s), 3,96 (3 H, s), 2,25 (2 H, td, J=7,0, 2,3 Hz), 1,65 (2 H, t, J=7,0 Hz), 0,85 (6 H, s).

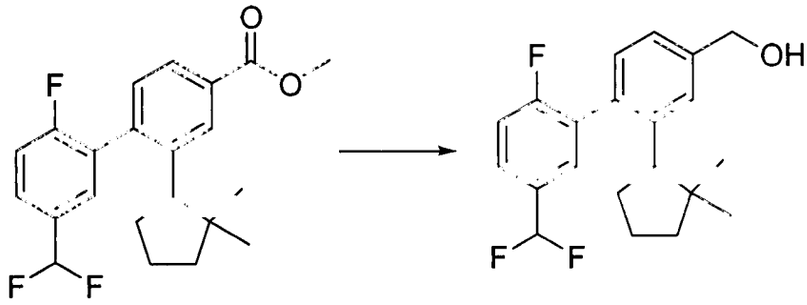


83.3B **83.3C**

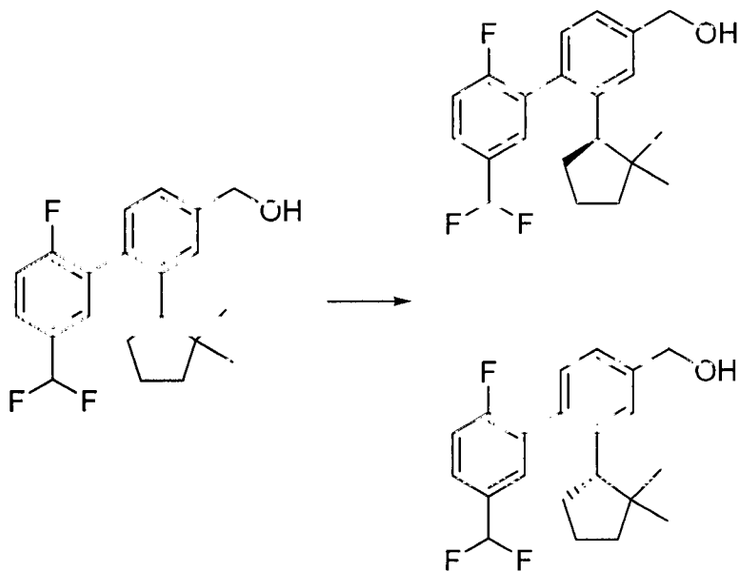
[01257] **5'-(difluorometil)-2-(2,2-dimetilciclopentil)-2'-fluoro-1,1'-bifenil-4-carboxilato de metilo (83.3C).** A un recipiente seco que contenía **83.3B** (0,86 g, 2,30 mmol) en MeOH (10 mL) y EtOAc (2 mL) se añadió paladio, 10% en peso sobre carbón activado (0,25 g, 0,23 mmol). Después de purgar, la mezcla se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente. La reacción se controló con TLC y LC-MS. Después de 22,5 horas, la reacción se filtró a través de Celite. Después de concentrar, el residuo se identificó como **83.3C** y se usó

692

sin purificación (0,86 g, 99%). MS ESI (pos.) m/e: 376,9 $(M+H)^+$.



83.3C **83.3D**

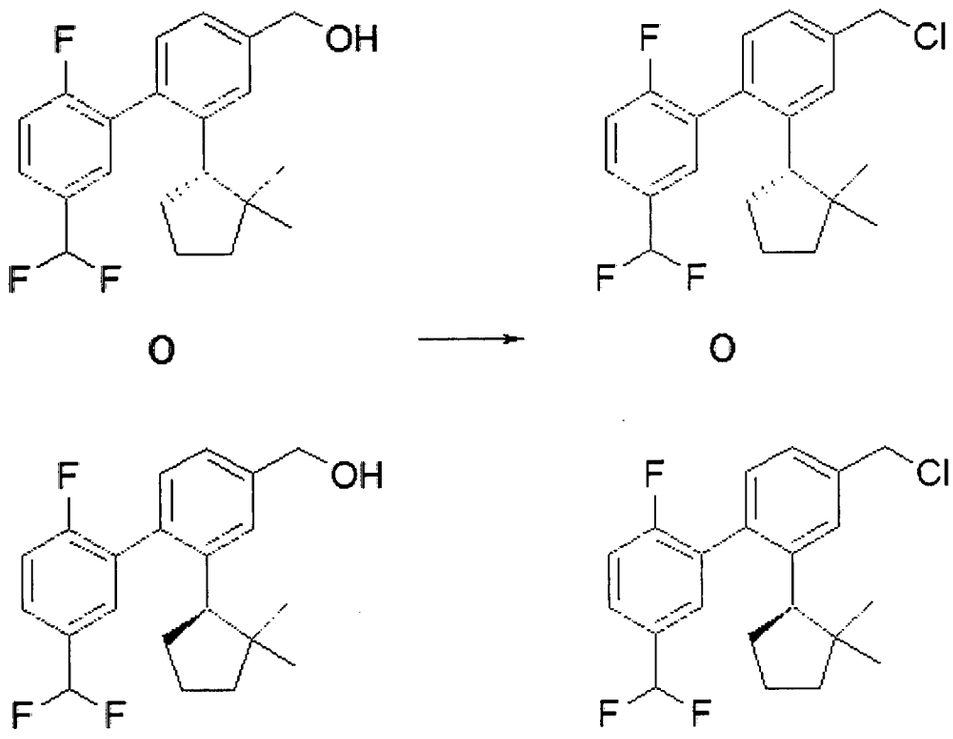


83.3D **83.3E y 83.3F**

[01258] (5'-(Difluorometil)-2-(2,2-dimetilciclopentil)-2'-fluoro-1,1'-bifenil-4-il)metanol (83.3D). A una solución enfriada de **83.3C** (0,86 g, 2,29 mmol) en THF seco (15 mL) a 0 °C se añadió LAH, 1,0 M en THF (4,6 mL, 4,6 mmol) gota a gota. Después de completar la adición, la reacción se mantuvo a 0 °C y se controló con TLC y LCMS. Después de 45 minutos, se añadió NaOH 1 N para neutralizar la reacción (se produjo gas). La solución resultante se extrajo tres veces con EtOAc. Después de secar sobre sulfato de magnesio anhidro, filtrar y concentrar, el residuo se purificó por flash cromatografía (gel de SiO_2 60, eluido con 0%-100% de EtOAc en hexanos). Las

693

fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron para dar **83.3D** en forma de un aceite incoloro (0,62 g, 77 %). MS ESI (pos.) m/e: 331,0 $(M-H_2O)^+$. La separación quiral de **83.3D** se realizó en Chiracel-OD (4% de IPA en hexano) para dar **83.3E** (pico 1) y **83.3F** (pico 2). Ambos enantiómeros se usaron para sintetizar los compuestos de ejemplo y ambos enantiómeros dieron compuestos activos. El enantiómero correspondiente al pico 2 dio el compuesto de ejemplo más activo.

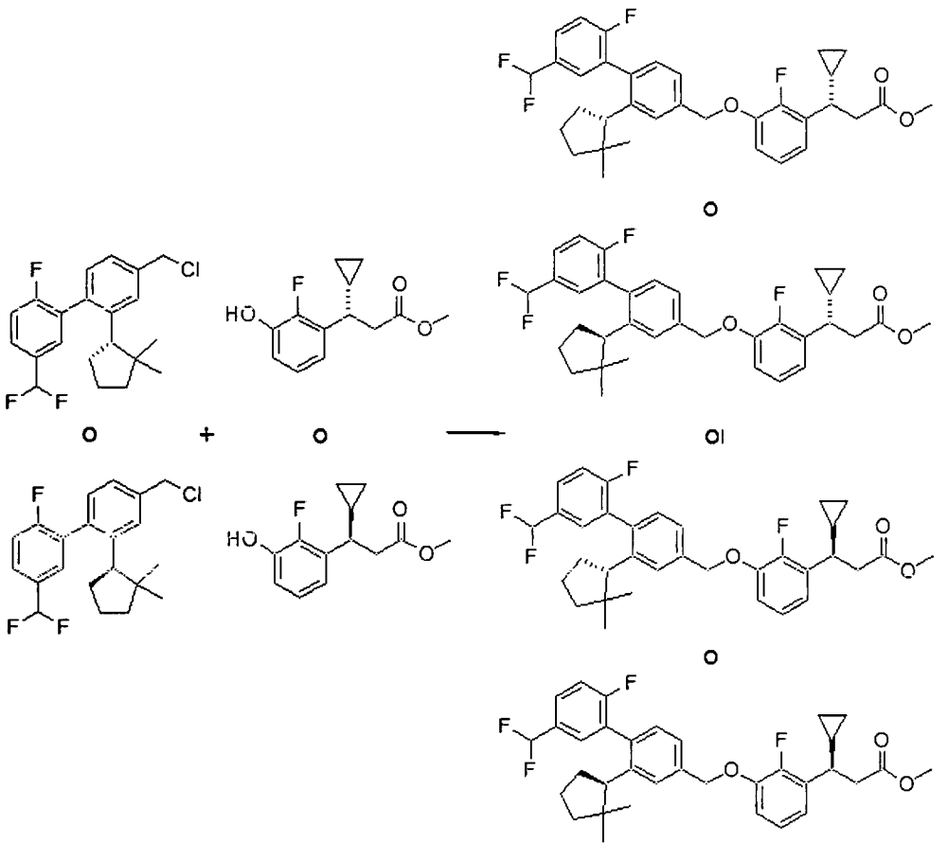


83.3F **83.3G**

[01259] 4-(Clorometil)-5'-(difluorometil)-2-((1S)-2,2-dimetilciclopentil)-2'-fluoro-1,1'-bifenilo o 4-(clorometil)-5'-(difluorometil)-2-((1R)-2,2-dimetilciclopentil)-2'-fluoro-1,1'-bifenilo (83.3G). A una solución de **83.3F** (0,29 g, 0,83 mmol) en DCM seco (10,5 mL) y DMF seca (0,08 mL) se añadió cloruro de tionilo (0,12 mL, 1,65 mmol) a 0 °C. La solución resultante se calentó hasta temperatura ambiente y se controló con TLC y LCMS. Después de 45 minutos, la reacción se

694

concentró, luego se purificó por cromatografía flash en gel de sílice (0-5% de EtOAc / hexano) para obtener **83.3G** (0,27 g, 90 %).

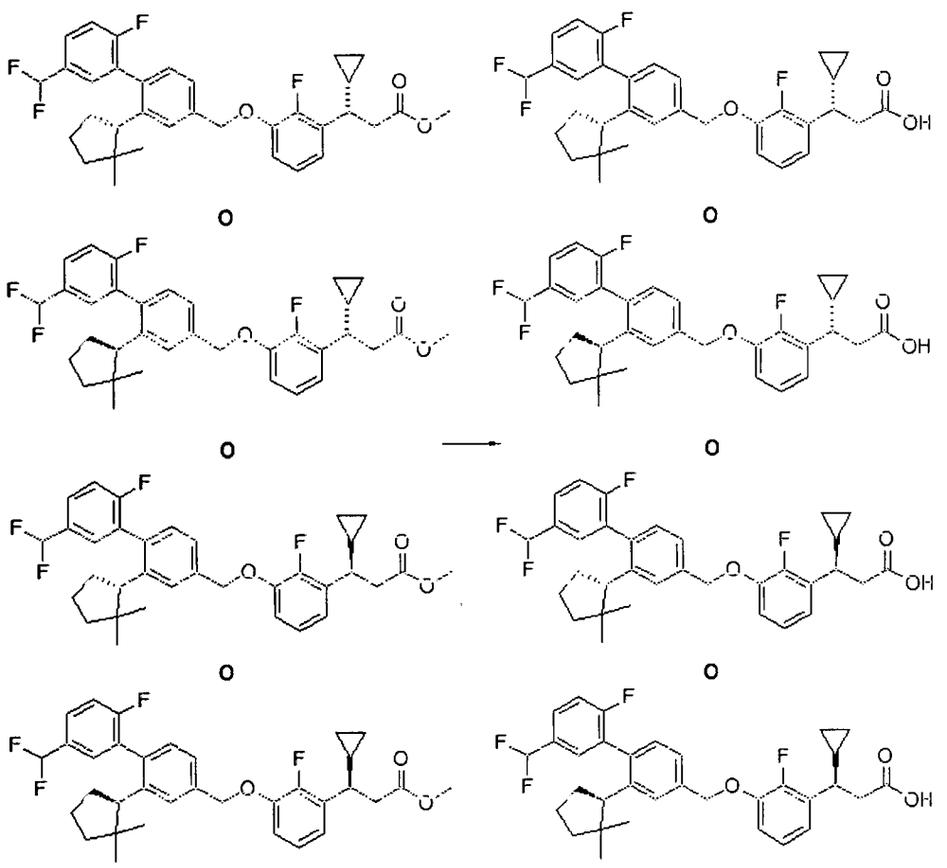


83.3G **83 .B** **83.3H**

[01260] **(3S)-3-ciclopropil-3-(3-(((5'-(difluorometil)-2-((1S)-2,2-dimetilciclopentil)-2'-fluoro-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)-2-fluorofenil)propanoato de metilo o (3S)-3-ciclopropil-3-(3-(((5'-(difluorometil)-2-((1R)-2,2-dimetilciclopentil)-2'-fluoro-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)-2-fluorofenil)propanoato de metilo o (3R)-3-ciclopropil-3-(3-(((5'-(difluorometil)-2-((1S)-2,2-dimetilciclopentil)-2'-fluoro-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)-2-fluorofenil)propanoato de metilo o (3R)-3-ciclopropil-3-(3-(((5'-(difluorometil)-2-((1R)-2,2-dimetilciclopentil)-2'-fluoro-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)-2-fluorofenil)propanoato de metilo (83.3H).** A un

695

vial que contenía **83.B** (34,9 mg, 0,146 mmol) en 1,0 mL de DMF seca se añadió carbonato de cesio (58,6 mg, 0,180 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos y luego se añadió **83.3G** (60.7 mg, 0,165 mmol). Después de 22 horas, la reacción se diluyó con agua y luego se extrajo cinco veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas luego se lavaron con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El sólido se filtró y el solvente se concentró. El residuo se purificó por cromatografía flash en gel de sílice (0-5% de EtOAc / hexano) para obtener **83.3H** (77.7 mg, 93.3 %). MS ESI (pos.) m/e: 568,9 $(M+H)^+$.



83.3H **83.3**

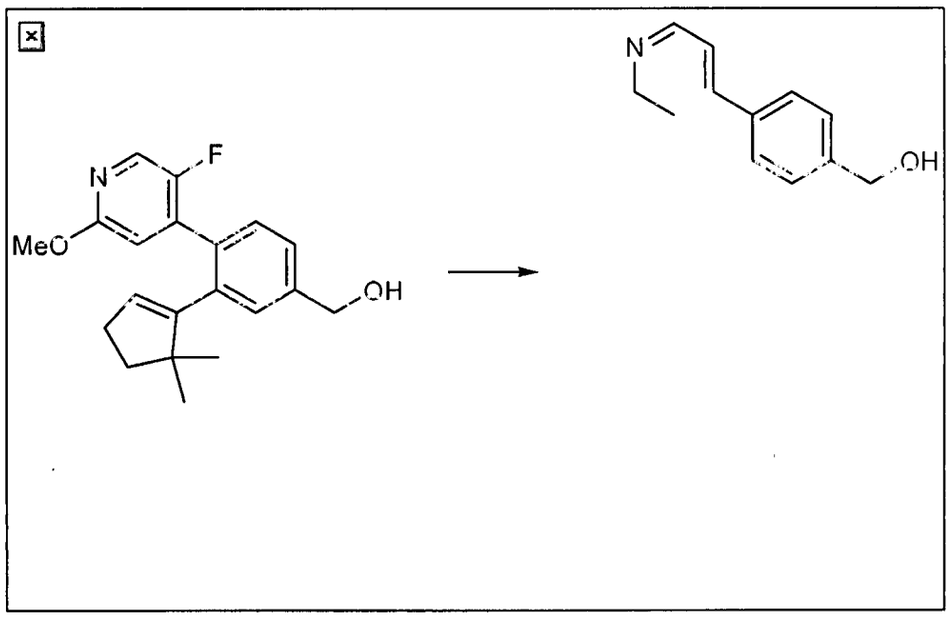
[01261] Ácido (3S)-3-Ciclopropil-3-(3-(((5'-(difluorometil)-2-((1S)-2,2-dimetilciclopentil)-2'-fluoro-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)-2-fluorofenil)propanoico o ácido (3S)-3-

696

ciclopropil-3-(3-(((5'-(difluorometil)-2-((1R)-2,2-dimetilciclopentil)-2'-fluoro-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)-2-fluorofenil)propanoico o ácido (3R)-3-ciclopropil-3-(3-(((5'-(difluorometil)-2-((1S)-2,2-dimetilciclopentil)-2'-fluoro-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)-2-fluorofenil)propanoico o ácido (3R)-3-ciclopropil-3-(3-(((5'-(difluorometil)-2-((1R)-2,2-dimetilciclopentil)-2'-fluoro-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)-2-fluorofenil)propanoico (83.3). Una solución premezclada de 2 M NaOH (0,5 mL, 1,00 mmol), THF (1 mL) y MeOH (1 mL) se añadió a un vial que contenía **83.3H** (77.7 mg, 0,137 mmol). Esta solución se agitó a temperatura ambiente y se controló con TLC y LC-MS. Después de 24 horas, la mezcla se diluyó con agua y se acidificó con solución acuosa 1 M de HCl, luego se extrajo cinco veces con EtOAc. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y luego se filtró y se concentró. El residuo se purificó con HPLC en fase inversa usando 30-90% de Solvente B para obtener **83.3** que se liofilizó (38,2 mg, 50%). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,55 (4 H, m), 7,30 (2 H, m), 7,04 (1 H, m), 6,96 (2 H, m), 6,81 (1H, t), 5,18 (2 H, m), 2,92 (2 H, m), 2,77 (1 H, m), 2,24 (2 H, m), 1,89 (1 H, m), 1,74 (1 H, m), 1,56 (1 H, m), 1,40 (1 H, m), 1,20 (1 H, m), 0,72 (4 H, m), 0,50 (2 H, m), 0,47 (1 H, m), 0,34 (1 H, dq, J=9,6, 4,8 Hz), 0,25 (1 H, m). MS ESI (neg.) m/e: 552,8 $(M-H)^+$.

697

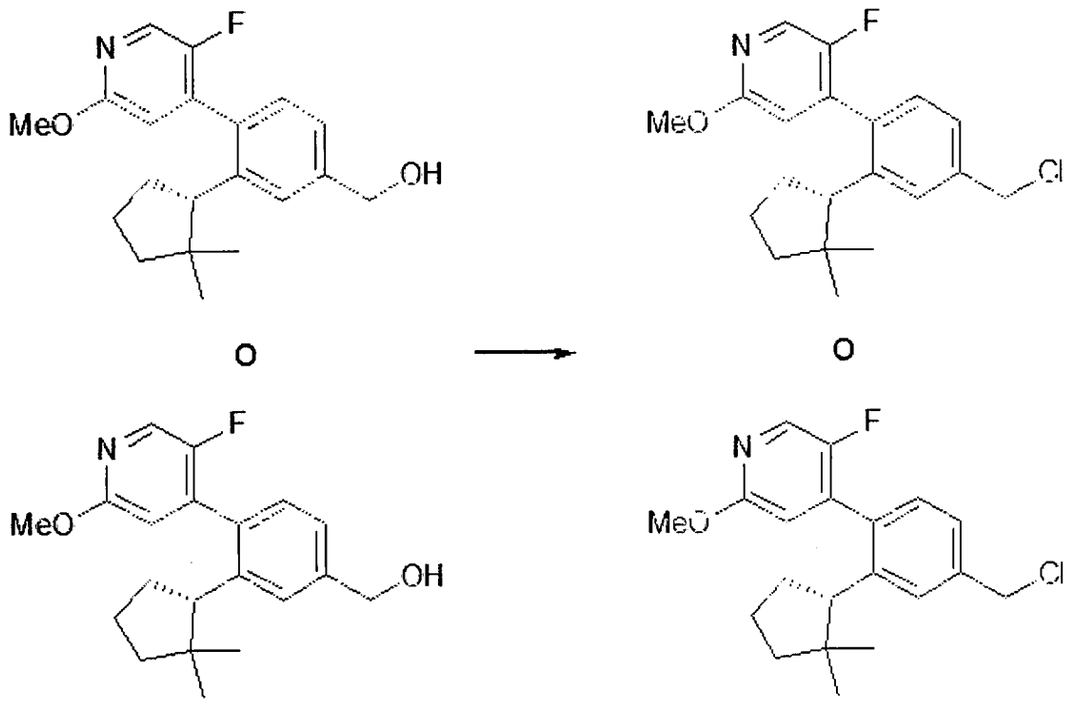
[01262] **Ejemplo 83.4**



66.12C **83.4A y 83.4B**

[01263] **(3-((S)-2,2-Dimetilciclopentil)-4-(5-fluoro-2-metoxipiridin-4-il)fenil)metanol y (3-((R)-2,2-dimetilciclopentil)-4-(5-fluoro-2-metoxipiridin-4-il)fenil)metanol (83.4A y 83.4B).** A un recipiente con (3-(5,5-dimetilciclopent-1-enil)-4-(5-fluoro-2-metoxipiridin-4-il)fenil)metanol **66.12C** (50 mg, 0,153 mmol) se añadió 10 mg de Pd sobre carbón al 10%, 1,2 mL de EtOAc y 1,2 mL de MeOH. El recipiente se purgó con hidrógeno y luego se agitó bajo un balón de hidrógeno durante 2 horas. La LC/MS mostró que la reacción estaba completa. La reacción se filtró a través de un taco de Celite y se enjuagó con EtOAc. Se corrieron dos reacciones adicionales con la misma condición en escala de 70 mg y 81 mg. A continuación, los tres lotes de las reacciones (un total de 201 mg de **66.12C**) se combinaron y se purificaron en columna quiral OD en cuatro porciones iguales con 3% de IPA/Hexanos para obtener **83.4A** (54 mg, 98% ee, el enantiómero eluido por último) y **83.4B** (78 mg, 100% ee). La fracción mixta se repurificó en columna quiral para obtener 28 mg adicionales de **83.4A** (>99% ee).

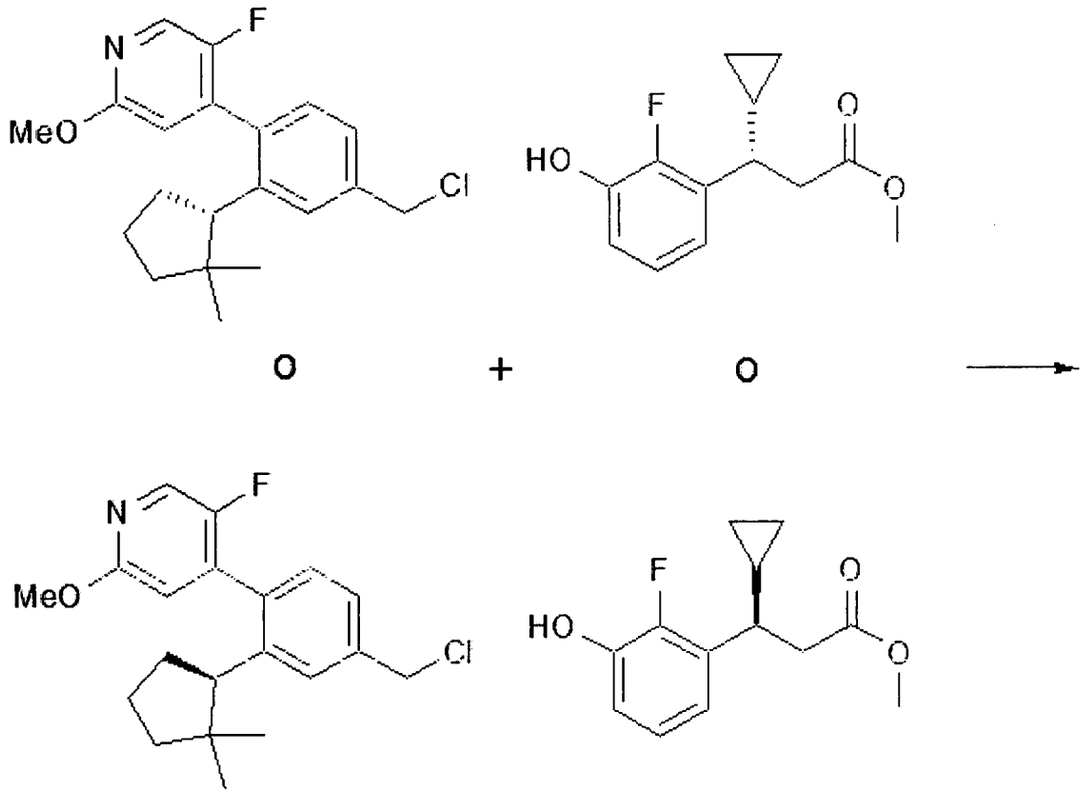
698



83.4A **83.4C**

[01264] **4-(4-(Clorometil)-2-((S)-2,2-dimetilciclopentil)fenil)-5-fluoro-2-metoxipiridina o 4-(4-(clorometil)-2-((R)-2,2-dimetilciclopentil)fenil)-5-fluoro-2-metoxipiridina (83.4C).** El mismo procedimiento usado para preparar **66.12D** a partir de **66.12C** se aplicó para preparar **83.4C** a partir de **83.4A** (28 mg, >99% ee). El compuesto **83.4C** se obtuvo en forma de un aceite (27 mg, 91%).

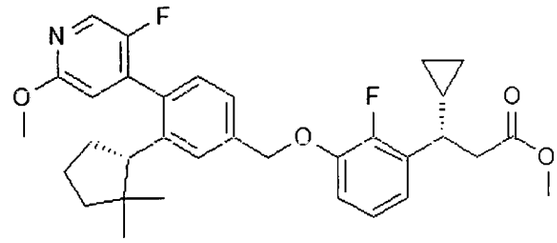
699



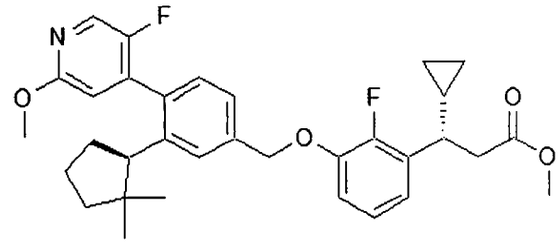
83.4C

83.B

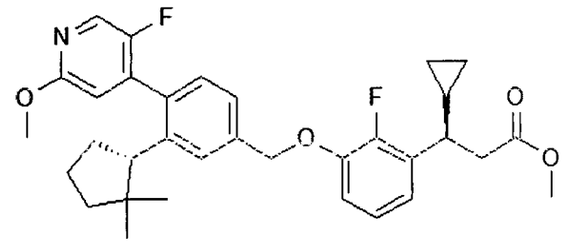
700



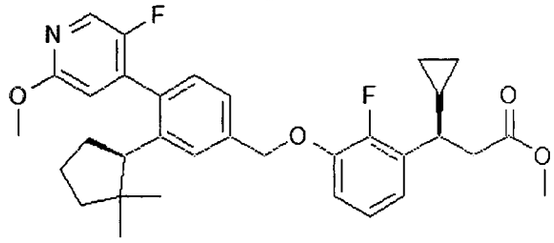
O



O



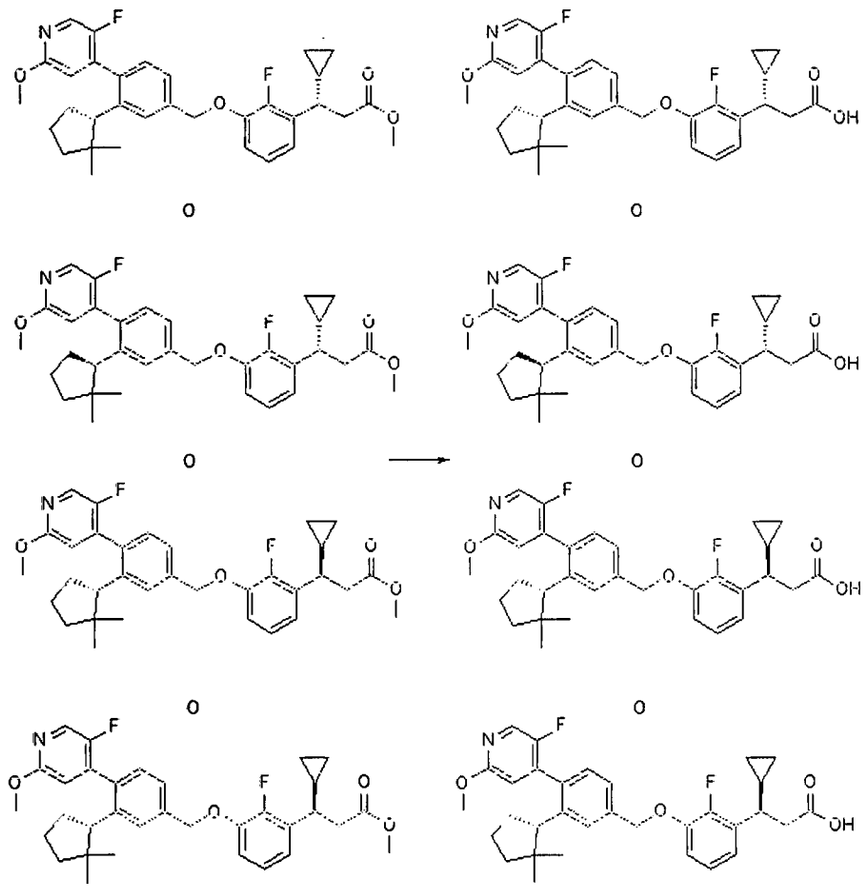
O



83.4D

[01265] **El compuesto 83.4D.**

[01266] A **83.4C** (27 mg, 78 µmol) se añadió **83.B** (25 mg, 105 µmol) y luego carbonato de cesio (51 mg, 155 µmol). Se añadieron 1,2 mL de DMF y la reacción se agitó durante la noche. Se añadió agua y la reacción se extrajo con EtOAc. La cromatografía en gel de sílice dio como resultado **83.4D** 42 mg (98%).



83.4D **83.4**

[01267] Ácido (S)-3-Ciclopropil-3-{3-[3-((S)-2,2-dimetil-ciclopentil)-4-(5-fluoro-2-metoxi-piridin-4-il)-benciloxi]-2-fluoro-fenil}-propiónico o ácido (S)-3-ciclopropil-3-{3-[3-((R)-2,2-dimetil-ciclopentil)-4-(5-fluoro-2-metoxi-piridin-4-il)-benciloxi]-2-fluoro-fenil}-propiónico o ácido (R)-3-ciclopropil-3-{3-[3-((S)-2,2-dimetil-ciclopentil)-4-(5-fluoro-2-metoxi-piridin-4-il)-benciloxi]-2-fluoro-fenil}-propiónico o ácido (R)-3-ciclopropil-3-{3-[3-((R)-2,2-dimetil-ciclopentil)-4-(5-fluoro-2-metoxi-piridin-4-il)-benciloxi]-2-fluoro-fenil}-propiónico (83.4). El compuesto **83.4** se preparó a partir de 42 mg de **83.4D** de acuerdo con el método de preparación de **66.12** a partir de **66.12E**. La cromatografía en gel de sílice dio como resultado 39 mg (95%) de **83.4**. MS ESI (neg.) m/e: 534,2 $(M-H)^+$.

[01268] **Ácido (S)-3-Ciclopropil-3-{3-[3-((R)-2,2-dimetil-ciclopentil)-4-(5-fluoro-2-metoxi-piridin-4-il)-benciloxi]-2-fluoro-fenil}-propiónico o ácido (S)-3-ciclopropil-3-{3-[3-((S)-2,2-dimetil-ciclopentil)-4-(5-fluoro-2-metoxi-piridin-4-il)-benciloxi]-2-fluoro-fenil}-propiónico o ácido (R)-3-ciclopropil-3-{3-[3-((R)-2,2-dimetil-ciclopentil)-4-(5-fluoro-2-metoxi-piridin-4-il)-benciloxi]-2-fluoro-fenil}-propiónico o ácido (R)-3-ciclopropil-3-{3-[3-((S)-2,2-dimetil-ciclopentil)-4-(5-fluoro-2-metoxi-piridin-4-il)-benciloxi]-2-fluoro-fenil}-propiónico (83.5).** El compuesto **83.5** se preparó usando el mismo método usado para preparar el compuesto **83.4** partiendo de **83.4B** (pico uno). MS ESI (neg.) m/e: 534,2 $(M-H)^+$.

[01269] **Ácido (3S)-3-Ciclopropil-3-(2-fluoro-3-(((2'-fluoro-5'-(metiloxi)-2-((1R)-1,2,2-trimetilpropil)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)propanoico o ácido (3S)-3-ciclopropil-3-(2-fluoro-3-(((2'-fluoro-5'-(metiloxi)-2-((1S)-1,2,2-trimetilpropil)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)propanoico o ácido (3R)-3-ciclopropil-3-(2-fluoro-3-(((2'-fluoro-5'-(metiloxi)-2-((1R)-1,2,2-trimetilpropil)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)propanoico o ácido (3R)-3-ciclopropil-3-(2-fluoro-3-(((2'-fluoro-5'-(metiloxi)-2-((1S)-1,2,2-trimetilpropil)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)propanoico (83.6).** La alquilación y la hidrólisis se realizaron de manera análoga al Ejemplo 66.**6** (usando **66.18M** o **66.18N** derivado del pico dos de la separación quiral de **66.18I** de la columna OD, descrito en la presente) para obtener **83.6A o 83.6B** (0,0253 g, 63% de rendimiento en dos etapas). MS ESI (neg.) m/e: 521,2 $(M-H)^+$.

[01270] **Ácido (3S)-3-Ciclopropil-3-(3-(((2-((1R)-2,2-dimetilciclohexil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)-2-fluorofenil)propanoico o ácido (3S)-3-ciclopropil-3-(3-(((2-((1S)-2,2-dimetilciclohexil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)-2-fluorofenil)propanoico o ácido (3R)-3-ciclopropil-3-(3-(((2-**

((1R)-2,2-dimetilciclohexil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)-2-fluorofenil)propanoico o ácido (3R)-3-ciclopropil-3-(3-(((2-((1S)-2,2-dimetilciclohexil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)-2-fluorofenil)propanoico (83.7). El Ejemplo 83.7 se preparó usando un procedimiento de alquilación e hidrólisis similar al usado en el Ejemplo 66.6 (usando **83.B** y **66.21J** o **66.21K** derivado del pico dos de la separación quiral de **66.21G** de la columna OD, descrito en la presente) para obtener **83.7A o 83.7B** (0,0358 g, 78% de rendimiento en dos etapas). MS ESI (neg.) m/e: 547,3 $(M-H)^+$.

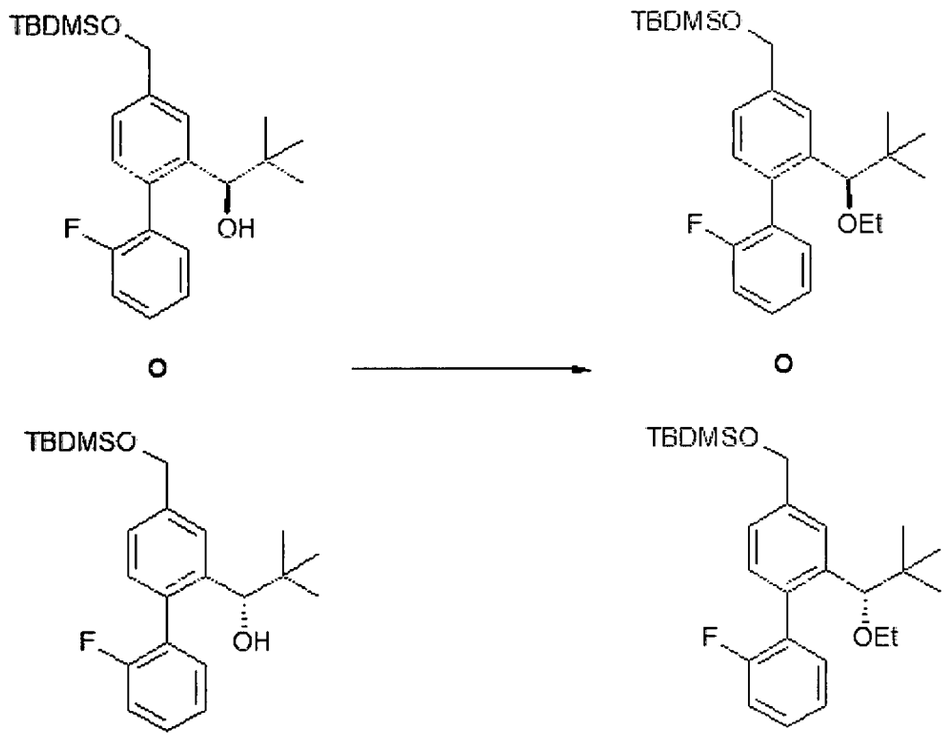
[01271] Ácido (3S)-3-Ciclopropil-3-(3-(((2-((1R)-2,2-dimetil-1-(metiloxi)propil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)-2-fluorofenil)propanoico o ácido (3S)-3-ciclopropil-3-(3-(((2-((1S)-2,2-dimetil-1-(metiloxi)propil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)-2-fluorofenil)propanoico o ácido (3R)-3-ciclopropil-3-(3-(((2-((1R)-2,2-dimetil-1-(metiloxi)propil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)-2-fluorofenil)propanoico o ácido (3R)-3-ciclopropil-3-(3-(((2-((1S)-2,2-dimetil-1-(metiloxi)propil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)-2-fluorofenil)propanoico (83.8). La alquilación y la hidrólisis se realizaron de manera análoga al Ejemplo 66.6 (usando **83.B** y **66.13H** o **66.13I** derivado del pico dos de la separación quiral de **66.13G** de la columna OD, descrito en la presente) para obtener **83.8A o 83.8B** (0,0349 g, 62% de rendimiento en dos etapas). MS ESI (neg.) m/e: 537,3 $(M-H)^+$.

[01272] Ácido (3S)-3-Ciclopropil-3-(2-fluoro-3-(((2'-fluoro-2-((1R)-1-fluoro-2,2-dimetilpropil)-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)propanoico o ácido (3S)-3-ciclopropil-3-(2-fluoro-3-(((2'-fluoro-2-((1S)-1-fluoro-2,2-dimetilpropil)-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)propanoico o ácido (3R)-3-ciclopropil-3-(2-

704

fluoro-3-(((2'-fluoro-2-((1R)-1-fluoro-2,2-dimetilpropil)-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)propanoico o ácido (3R)-3-ciclopropil-3-(2-fluoro-3-(((2'-fluoro-2-((1S)-1-fluoro-2,2-dimetilpropil)-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)propanoico (83.9). La alquilación y la hidrólisis se realizaron de manera análoga al Ejemplo 66.**6** (usando **83.B** y **66.30G** o **66.30H** derivado del pico dos de la separación quiral de **66.30D** de la columna OD, descrito en la presente) para obtener **83.8** (0,0256 g, 88% de rendimiento). MS ESI (neg.) m/e: 525,3 $(M-H)^+$.

[01273] **Ejemplo 83.10**

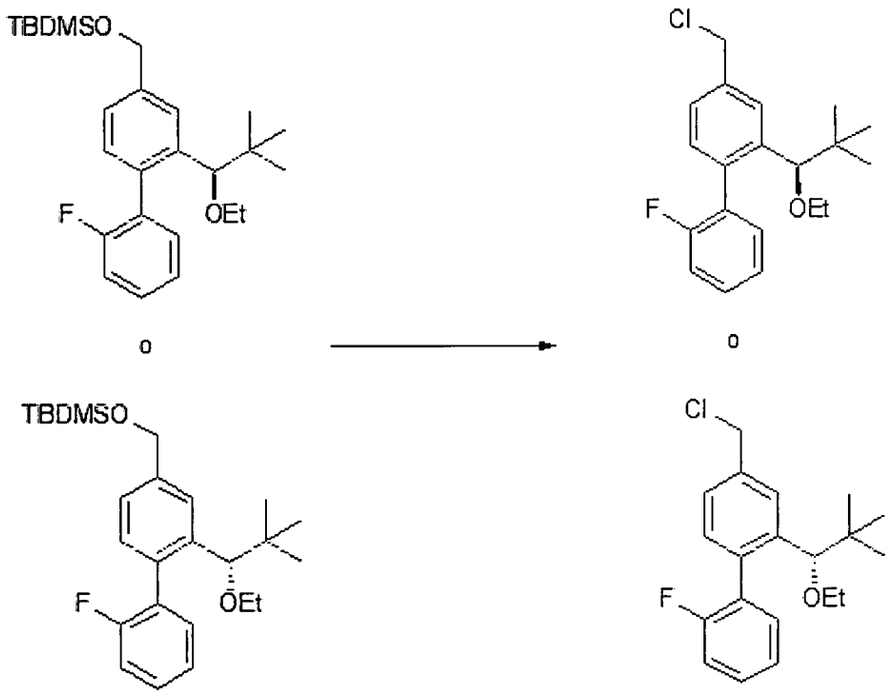


66.32H o 66.32I **83.10A o 83.10B**

[01274] **(1,1-Dimetiletil)(((2-((1R)-1-(etiloxi)-2,2-dimetilpropil)-2'-fluoro-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)dimetilsilano o (1,1-dimetiletil)(((2-((1S)-1-(etiloxi)-2,2-dimetilpropil)-2'-fluoro-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)dimetilsilano (83.10 A o 83.10B).** A una solución agitada de **66.32H o 66.32I** (0,05 g, 0,1 mmol) en DMF (1 mL) a

705

23 °C se añadió yodoetano (0,02 g, 0,1 mmol), seguido de hidruro de sodio (0,004 g, 0,1 mmol). La reacción luego se agitó a 60 °C durante 17 horas. A continuación, la reacción se diluyó con agua y se extrajo tres veces con EtOAc. Después de secar sobre sulfato de magnesio anhidro y filtrar, el solvente orgánico se eliminó a presión reducida y el producto luego se purificó en gel de sílice (0-5% de EtOAc en hexanos) para obtener **83.10A** o **83.10B** en forma de un aceite incoloro (0,042 g, 79% de rendimiento).



83.10A o 83.10B **83.10C o 83.10D**

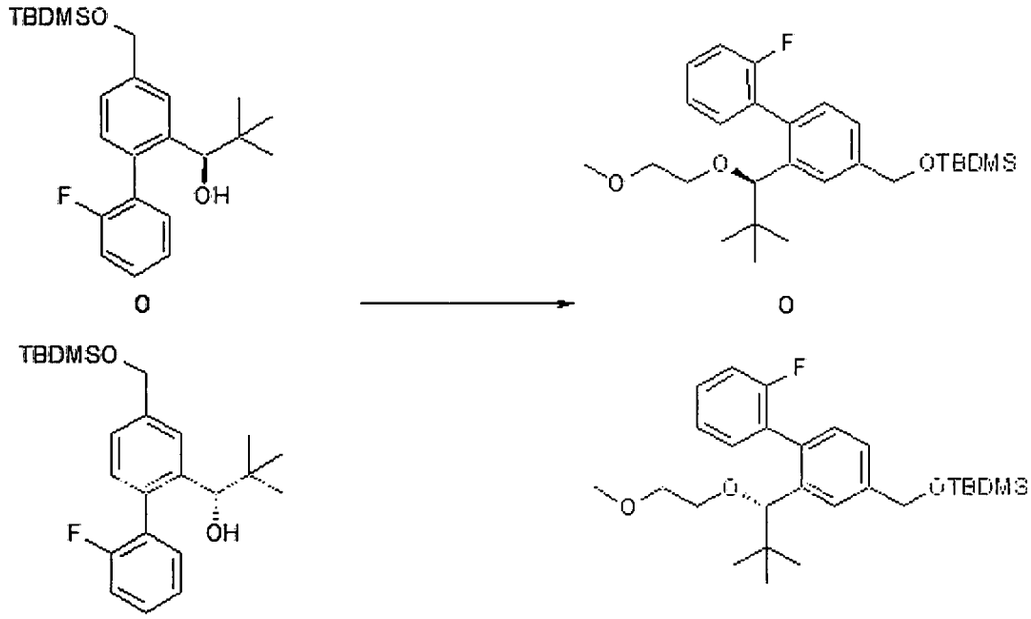
[01275] **4-(Clorometil)-2-((1R)-1-(etiloxi)-2,2-dimetilpropil)-2'-fluoro-1,1'-bifenilo o 4-(clorometil)-2-((1S)-1-(etiloxi)-2,2-dimetilpropil)-2'-fluoro-1,1'-bifenilo (83.10C o 83.10D).** A una solución agitada de **83.10A o 83.10B** (0,042 g, 0,098 mmol) en DCM (0,98 mL, 0,098 mmol) y DMF (0,0076 mL) a 0 °C se añadió cloruro de tionilo (0,014 mL, 0,20 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante una hora. A continuación, la mezcla de reacción se concentró al vacío. El producto luego se purificó en gel de

706

sílice (0-5% de EtOAc en hexanos) para obtener **83.10C** o **83.10D** en forma de un aceite incoloro (0,029 g, 89% de rendimiento).

[01276] **Ácido (3S)-3-Ciclopropil-3-(3-(((2-((1R)-1-(etiloxi)-2,2-dimetilpropil)-2'-fluoro-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)-2-fluorofenil)propanoico o ácido (3S)-3-ciclopropil-3-(3-(((2-((1S)-1-(etiloxi)-2,2-dimetilpropil)-2'-fluoro-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)-2-fluorofenil)propanoico o ácido (3R)-3-ciclopropil-3-(3-(((2-((1R)-1-(etiloxi)-2,2-dimetilpropil)-2'-fluoro-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)-2-fluorofenil)propanoico o ácido (3R)-3-ciclopropil-3-(3-(((2-((1S)-1-(etiloxi)-2,2-dimetilpropil)-2'-fluoro-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)-2-fluorofenil)propanoico (83.10).** La alquilación y la hidrólisis se realizaron de manera análoga al Ejemplo 66.6 (usando **83.B** y **83.10C** o **83.10D** derivado del pico dos de la separación quiral de **66.32E** de la columna OD, descrito en la presente) para obtener **83.10** (0,0345 g, 79% de rendimiento en dos etapas). MS ESI (neg.) m/e: 521,2 $(M-H)^+$.

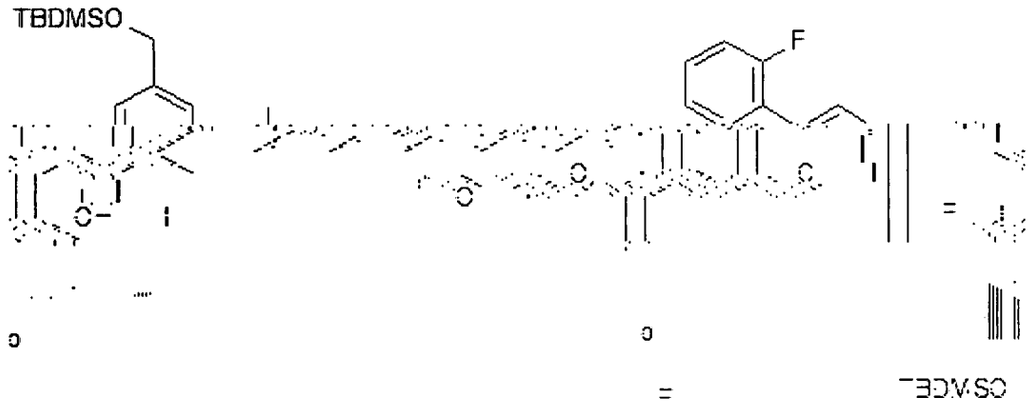
[01277] **Ejemplo 83.11**



707

66.32H o 66.32I **83.11A o 83.11B**

[01278] **(1,1-Dimetiletil)(((2-((1R)-2,2-dimetil-1-((2-(metiloxi)etil)oxi)propil)-2'-fluoro-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)dimetilsilano o (1,1-dimetiletil)(((2-((1S)-2,2-dimetil-1-((2-(metiloxi)etil)oxi)propil)-2'-fluoro-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)dimetilsilano (83.11A o 83.11B).** A una solución agitada de **66.32H** o **66.32I** (0,05 g, 0,1 mmol) en DMF (1 mL) a 23 °C se añadió 1-bromo-2-metoxietano (0,02 g, 0,1 mmol) (asequible en comercios de Aldrich) seguido de hidruro de sodio (0,004 g, 0,1 mmol). La reacción se agitó a 60 °C durante 17 horas. A continuación, la reacción se diluyó con agua y se extrajo tres veces con EtOAc. Después de secar sobre sulfato de magnesio anhidro y filtrar, el solvente orgánico se eliminó a presión reducida y el producto luego se purificó en gel de sílice (0-5% de EtOAc en hexanos) para obtener **83.11A** o **83.11B** en forma de un aceite incoloro (0,046 g, 92%).



83.11A o 83.11B **83.11C o 83.11D**

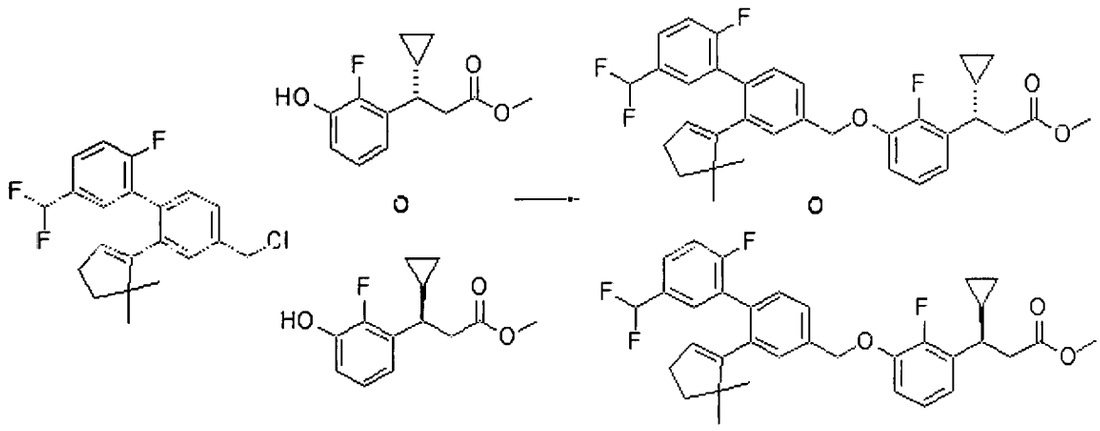
[01279] **4-(Clorometil)-2-((1R)-2,2-dimetil-1-((2-(metiloxi)etil)oxi)propil)-2'-fluoro-1,1'-bifenilo o 4-**

708

(clorometil)-2-((1S)-2,2-dimetil-1-((2-(metiloxi)etil)oxi)propil)-2'-fluoro-1,1'-bifenilo (83.11C o 83.11D). A una solución agitada de **83.11A** o **83.11B** (0,046 g, 0,100 mmol) en DCM (1,00 mL) y DMF (0,0077 mL) a 0 °C se añadió cloruro de tionilo (0,015 mL, 0,20 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante una hora. A continuación, la reacción se concentró al vacío. El producto luego se purificó en gel de sílice (0-5% de EtOAc en hexanos) para obtener **83.11C o 83.11D** en forma de un aceite incoloro (0,033 g, 91% de rendimiento)

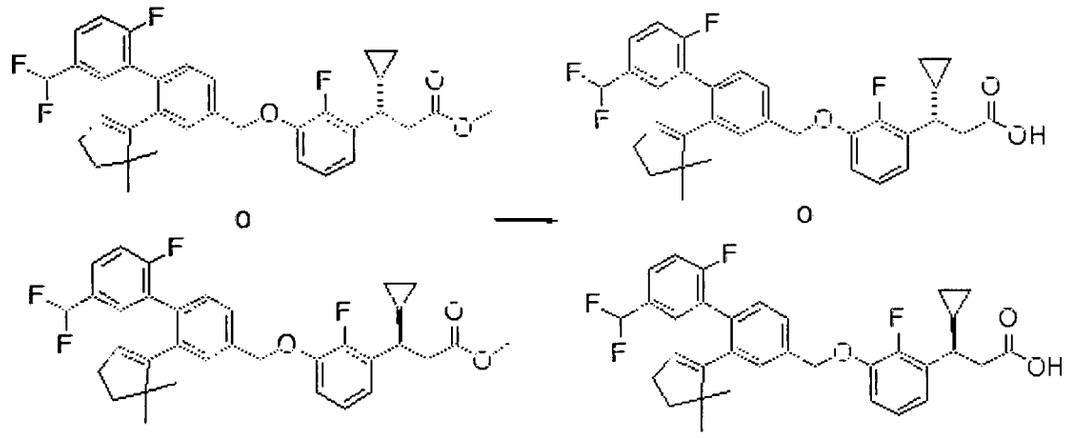
[01280] Ácido (3S)-3-Ciclopropil-3-(3-(((2-((1R)-2,2-dimetil-1-((2-(metiloxi)etil)oxi)propil)-2'-fluoro-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)-2-fluorofenil)propanoico o ácido (3S)-3-ciclopropil-3-(3-(((2-((1S)-2,2-dimetil-1-((2-(metiloxi)etil)oxi)propil)-2'-fluoro-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)-2-fluorofenil)propanoico o ácido (3R)-3-ciclopropil-3-(3-(((2-((1R)-2,2-dimetil-1-((2-(metiloxi)etil)oxi)propil)-2'-fluoro-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)-2-fluorofenil)propanoico o ácido (3R)-3-ciclopropil-3-(3-(((2-((1S)-2,2-dimetil-1-((2-(metiloxi)etil)oxi)propil)-2'-fluoro-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)-2-fluorofenil)propanoico (83.11). La alquilación y la hidrólisis se realizaron de manera análoga al Ejemplo 66.**6** (usando **83.B** y **83.11C** o **83.11D** derivado del pico dos de la separación quiral de **66.32E** de la columna OD, descrito en la presente) para obtener **83.11E o 83.11F** (0,0287 g, 54% de rendimiento en dos etapas). MS ESI (neg.) m/e: 551,2 $(M-H)^+$.

[01281] Ejemplo 83.12



66.50D **83.B** **83.12A**

[01282] **(3S)-3-ciclopropil-3-(3-(((5'-(difluorometil)-2-(5,5-dimetil-1-ciclopenten-1-il)-2'-fluoro-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)-2-fluorofenil)propanoato de metilo o (3R)-3-ciclopropil-3-(3-(((5'-(difluorometil)-2-(5,5-dimetil-1-ciclopenten-1-il)-2'-fluoro-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)-2-fluorofenil)propanoato de metilo (83.12A).** A un vial que contenía **83.B** (0,0322 g, 0,135 mmol) en 1,00 mL de DMF seca se añadió carbonato de cesio (0,0568 g, 0,174 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos y luego se añadió **66.50D** (0,0551 g, 0,151 mmol). Después de 22 horas, la reacción se diluyó con agua y luego se extrajo cinco veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas luego se lavaron una vez con salmuera y se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. El sólido se filtró y el solvente se concentró. El residuo se purificó por cromatografía flash en gel de sílice (0-10% de EtOAc / hexano) para obtener **83.12A** (62,5 mg, 82% de rendimiento). MS ESI (pos.) m/e: 583.9 $(M+H_2O)^+$.

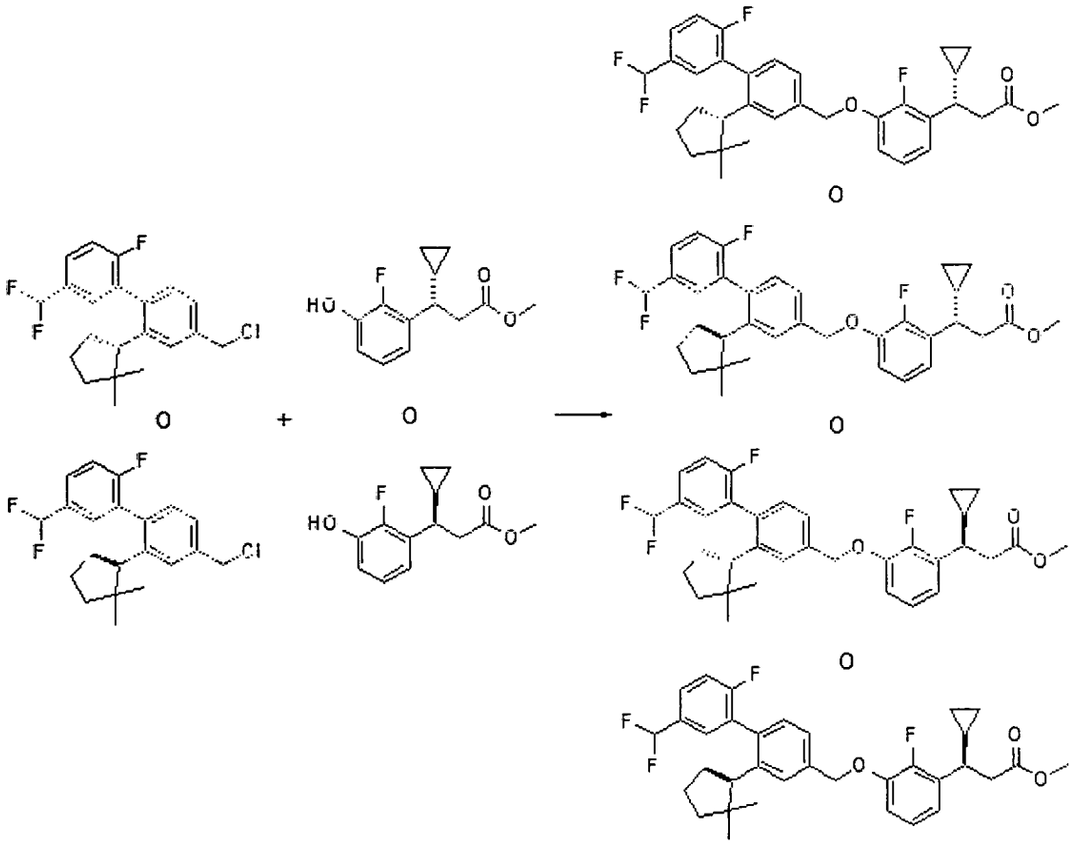


83.12A **83.12**

[01283] Ácido (3S)-3-Ciclopropil-3-(3-(((5'-(difluorometil)-2-(5,5-dimetil-1-ciclopenten-1-il)-2'-fluoro-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)-2-fluorofenil)propanoico o ácido (3R)-3-ciclopropil-3-(3-(((5'-(difluorometil)-2-(5,5-dimetil-1-ciclopenten-1-il)-2'-fluoro-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)-2-fluorofenil)propanoico (83.12). Una solución premezclada de NaOH 2 M (0,5 mL, 1,00 mmol), THF (1 mL) y MeOH (1 mL) se añadió a un vial que contenía **83.12A** (0,0625 g, 0,110 mmol). Esta solución se agitó a temperatura ambiente y se controló con TLC y LC-MS. Después de 24 horas, la mezcla se diluyó con agua y se acidificó con solución acuosa 1 M de HCl y luego se extrajo cinco veces con EtOAc. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía flash en gel de sílice (0-40% de EtOAc / hexano) para obtener **83.12** (45,2 mg, 74% de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,44 (3 H, td, J=6,8, 1,2 Hz), 7,36 (2 H, m), 7,14 (1 H, t, J=9,0 Hz), 7,05 (1 H, m), 6,96 (2 H, m), 6,76 (1H, t), 5,50 (1 H, s), 5,17 (2 H, s), 2,86 (2 H, d, J=7,4 Hz), 2,69 (1 H, ddd, J=10,0, 7,4, 7,2 Hz), 2,23 (2 H, td, J=7,0, 2,3 Hz), 1,64 (2 H, t, J=7,0 Hz), 1,22 (1 H, m), 0,84 (6 H, s), 0,65 (1 H, m), 0,46 (1 H, m), 0,33 (1 H, dq, J=9,6, 4,8 Hz), 0,20 (1 H, dq, J=9,6, 4,9 Hz). MS ESI (neg.) m/e: 550,9 $(M-H)^+$.

711

[01284] **Ejemplo 83.13**

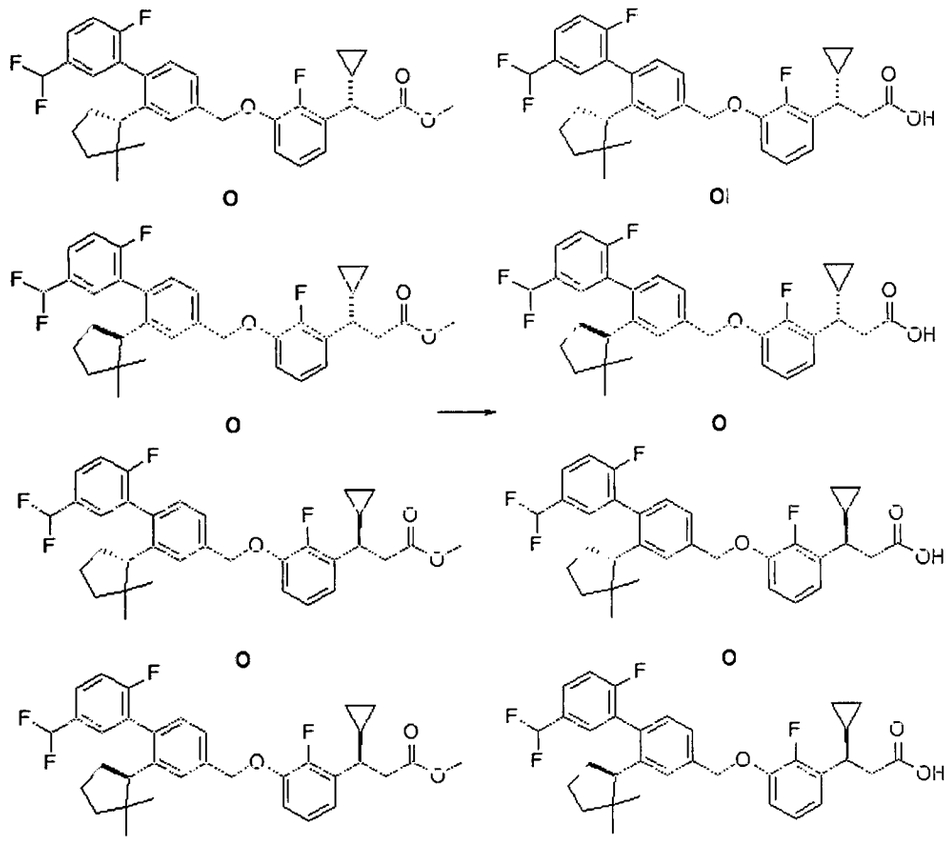


66.52 A **83.B S** **83.13 A**

[01285] **(3S)-3-ciclopropil-3-(3-(((5'-(difluorometil)-2-((1R)-2,2-dimetilciclopentil)-2'-fluoro-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)-2-fluorofenil)propanoato de metilo o (3S)-3-ciclopropil-3-(3-(((5'-(difluorometil)-2-((1S)-2,2-dimetilciclopentil)-2'-fluoro-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)-2-fluorofenil)propanoato de metilo o (3R)-3-ciclopropil-3-(3-(((5'-(difluorometil)-2-((1R)-2,2-dimetilciclopentil)-2'-fluoro-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)-2-fluorofenil)propanoato de metilo o (3R)-3-ciclopropil-3-(3-(((5'-(difluorometil)-2-((1S)-2,2-dimetilciclopentil)-2'-fluoro-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)-2-fluorofenil)propanoato de metilo (83.13 A).** A un vial que contenía **83.B** (0,0371 g, 0,156 mmol) en 1,00 mL de DMF seca se añadió carbonato de cesio (0,0622 g, 0,191 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos y luego se añadió **66.52A** (0,0623 g, 0,170 mmol). Después de 22

712

horas, la reacción se diluyó con agua y luego se extrajo cinco veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas luego se lavaron una vez con salmuera y se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. El sólido se filtró y el solvente se concentró. El residuo se purificó por cromatografía flash en gel de sílice (0-10% de EtOAc / hexano) para obtener 83.13 A (78.5 mg, 89% de rendimiento). MS ESI (pos.) m/e: 586.0 $(M+H_2O)^+$.



83.13 A 83.13

[01286] Ácido (3S)-3-Ciclopropil-3-(3-(((5'-(difluorometil)-2-((1R)-2,2-dimetilciclopentil)-2'-fluoro-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)-2-fluorofenil)propanoico o ácido (3S)-3-ciclopropil-3-(3-(((5'-(difluorometil)-2-((1S)-2,2-dimetilciclopentil)-2'-fluoro-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)-2-fluorofenil)propanoico o ácido (3R)-3-ciclopropil-3-(3-(((5'-

713

(difluorometil)-2-((1R)-2,2-dimetilciclopentil)-2'-fluoro-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)-2-fluorofenil)propanoico o ácido (3R)-3-ciclopropil-3-(3-(((5'-(difluorometil)-2-((1S)-2,2-dimetilciclopentil)-2'-fluoro-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)-2-fluorofenil)propanoico (83.13). Una solución premezclada de NaOH 2 M (0,5 mL, 1,00 mmol), THF (1 mL) y MeOH (1 mL) se añadió a un vial que contenía **83.13A** (0,0785 g, 0,138 mmol). Esta solución se agitó a temperatura ambiente y se controló con TLC y LC-MS. Después de 24 horas, la mezcla se diluyó con agua y se acidificó con solución acuosa 1 M de HCl y luego se extrajo cinco veces con EtOAc. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó con HPLC en fase inversa usando 30-90% de Solvente B (0,1% de TFA en acetonitrilo) durante 45 minutos para obtener **83.13** que se liofilizó (39,6 mg, 52% de rendimiento). MS ESI (neg.) m/e: 553,0 $(M-H)^+$.

[01287] Ácido (3S)-3-Ciclopropil-3-(3-(((2-(5,5-dimetil-1-ciclopenten-1-il)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)-2-fluorofenil)propanoico o ácido (3R)-3-ciclopropil-3-(3-(((2-(5,5-dimetil-1-ciclopenten-1-il)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)-2-fluorofenil)propanoico (83.14). MS ESI (pos.) m/e: 550,3 $(M+H_2O)^+$, 555,3 $(M+Na)^+$.

[01288] Ácido (3S)-3-Ciclopropil-3-(3-(((2-(2,2-dimetilpropil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)-2-fluorofenil)propanoico o ácido (3R)-3-ciclopropil-3-(3-(((2-(2,2-dimetilpropil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)-2-fluorofenil)propanoico (83.15). MS ESI (pos.) m/e: 526,3 $(M+H_2O)^+$, 531,2 $(M+Na)^+$.

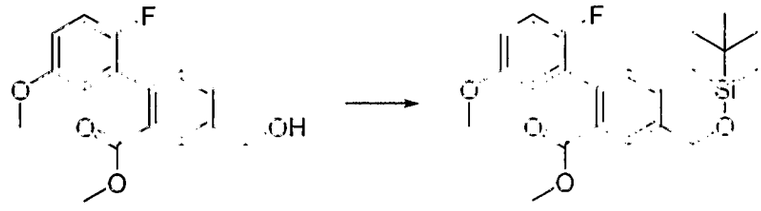
[01289] Ácido (3S)-3-Ciclopropil-3-(3-(((2-(5,5-dimetil-1-ciclopenten-1-il)-2',5-difluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)-2-fluorofenil)propanoico o ácido (3R)-3-ciclopropil-3-(3-(((2-(5,5-dimetil-1-ciclopenten-1-il)-2',5-

714

difluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)-2-fluorofenil)propanoico (83.16). MS ESI (pos.) m/e: 568.3 $(M+H_2O)^+$, 573,3 $(M+Na)^+$.

[01290] Ácido (3S)-3-Ciclopropil-3-(3-(((2-((1R)-2,2-dimetilciclopentil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)-2-fluorofenil)propanoico o ácido (3S)-3-ciclopropil-3-(3-(((2-((1S)-2,2-dimetilciclopentil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)-2-fluorofenil)propanoico o ácido (3R)-3-ciclopropil-3-(3-(((2-((1R)-2,2-dimetilciclopentil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)-2-fluorofenil)propanoico or(3R)-3-ciclopropil-3-(3-(((2-((1S)-2,2-dimetilciclopentil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)-2-fluorofenil)propanoico (83.17). MS ESI (neg.) m/e: 533,2 $(M-H)^+$.

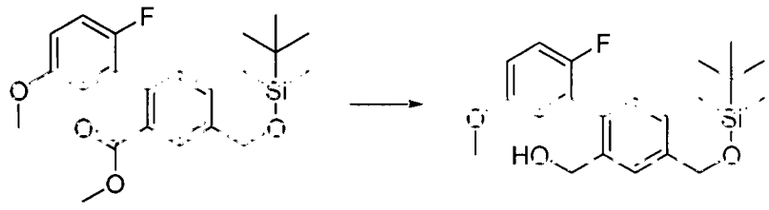
[01291] **Ejemplo 83.18**



66.13E **83.18A**

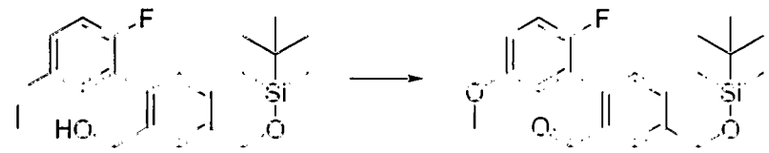
[01292] 4-((((1,1-dimetiletil)(dimetil)silil)oxi)metil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-2-carboxilato de metilo (83.18A). Un recipiente de 50 mL de base redonda se cargó con **66.13E** (1,19 g, 4,1 mmol), ter-butildimetilclorosilano (asequible en comercios de Aldrich) (0,68 g, 4,5 mmol), DMF (4 mL) e imidazol (0,70 g, 10 mmol). La mezcla se agitó durante la noche a 25 °C y luego se diluyó con hexanos. La fase orgánica se lavó con HCl 1 N, agua y salmuera, se secó ($MgSO_4$) y se concentró para obtener **83.18A** (1,6 g, 96% de rendimiento) en forma de un aceite incoloro. El producto así obtenido se usó sin ulterior purificación.

715



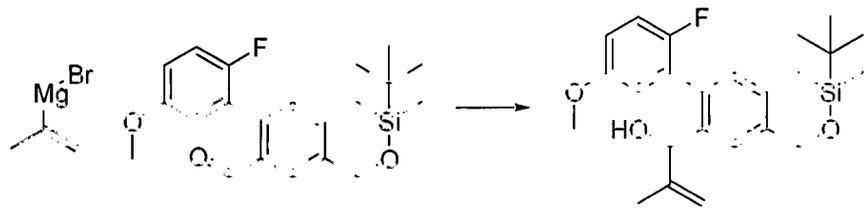
83.18A **83.18B**

[01293] **(4-((((1,1-Dimetiletil)(dimetil)silil)oxi)metil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-2-il)metanol (83.18B).** Un recipiente de 100 mL de base redonda se cargó con **83.18A** (0,82 g, 2,0 mmol) y THF (10 mL). A la solución se añadió LAH (1,0 M en THF) (disponible de Aldrich) (2,0 mL, 2,0 mmol) gota a gota a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 10 minutos, se neutralizó con sal acuosa de Rochelle y se diluyó con EtOAc. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó ($MgSO_4$) y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía flash en gel de sílice (0-25% de EtOAc / hexano) para obtener **83.18B** (0,73 g, 96% de rendimiento) en forma de un aceite incoloro.



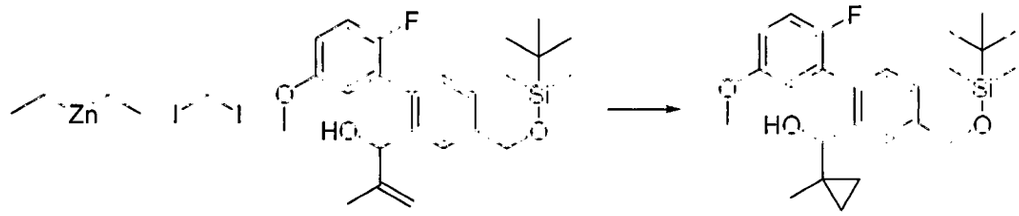
83.18B **83.18C**

[01294] **4-((((1,1-Dimetiletil)(dimetil)silil)oxi)metil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-2-carbaldehído (83.18C).** Un recipiente de 200 mL de base redonda se cargó con **83.18B** (1,21 g, 3,21 mmol), DCM (9 mL), diacetato de yodobenceno (disponible de Aldrich) (1,24 g, 3,86 mmol) y TEMPO (disponible de Aldrich) (0,0502 g, 0,321 mmol). La solución se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc. La fase orgánica se lavó con $NaHCO_3$ acuoso saturado, $Na_2S_2O_3$ acuoso saturado y salmuera, se secó ($MgSO_4$) y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía flash en gel de sílice (0-5% de EtOAc / hexano) para obtener **83.18C** (1,05 g, 87% de rendimiento) en forma de un aceite incoloro.



83.18C **83.18D**

[01295] 1-(4-((((1,1-Dimetiletil)(dimetil)silil)oxi)metil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-2-il)-2-metil-2-propen-1-ol (83.18D). Un recipiente de 250 mL de base redonda se cargó con **83.18C** (1,05 g, 2,80 mmol) y THF (15 mL) y se enfrió hasta -78 °C bajo N_2. A la solución fría se añadió bromuro de isopropenilmagnesio (0,5 M en THF) (disponible de Aldrich) (11,2 mL, 5,61 mmol) gota a gota. La mezcla se agitó durante 30 minutos a -78 °C. El baño de enfriamiento se retiró y la mezcla se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. La reacción se neutralizó con NH_4Cl acuoso saturado y se diluyó con EtOAc. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó ($MgSO_4$) y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía flash en gel de sílice (0-15% de EtOAc / hexano) para obtener **83.18D** (1,05 g, 90% de rendimiento) en forma de un aceite incoloro.

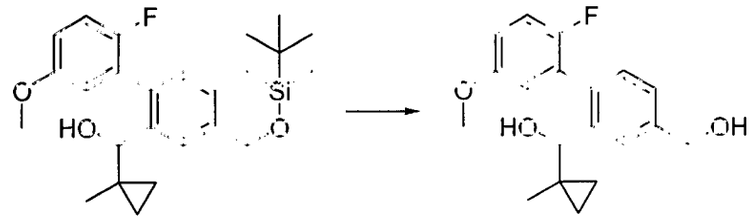


83.18D **83.18E**

[01296] (4-((((1,1-Dimetiletil)(dimetil)silil)oxi)metil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-2-il)(1-metilciclopropil)metanol (83.18E). Un recipiente de 100 mL de base redonda se cargó con **83.18D** (0,92 g, 2,2 mmol), DCM (22 mL) y diyodometano (disponible de Aldrich) (0,27 mL, 3,3 mmol) y se enfrió hasta 0 °C bajo N_2. A la solución fría se añadió dietilzinc (1,0 M en heptano) (disponible de Aldrich) (3,3 mL, 3,3 mmol) en un goteo rápido. La mezcla incolora se agitó

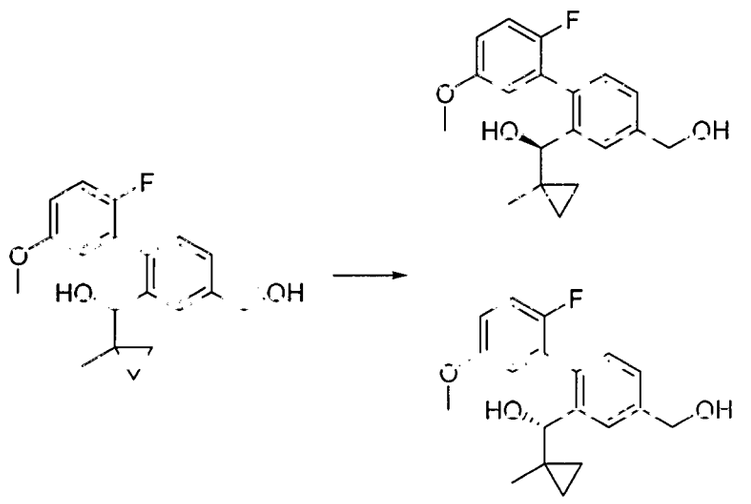
717

durante 5 minutos. El baño de enfriamiento se retiró y la mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La reacción se neutralizó con NH_4Cl acuoso saturado y se diluyó con EtOAc. La fase orgánica se lavó con $Na_2S_2O_3$ 1 M y salmuera, se secó ($MgSO_4$) y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía flash en gel de sílice (0-15% de EtOAc / hexano) para obtener **83.18E** (0,81 g, 85%) en forma de un aceite incoloro.



83.18E **83.18F**

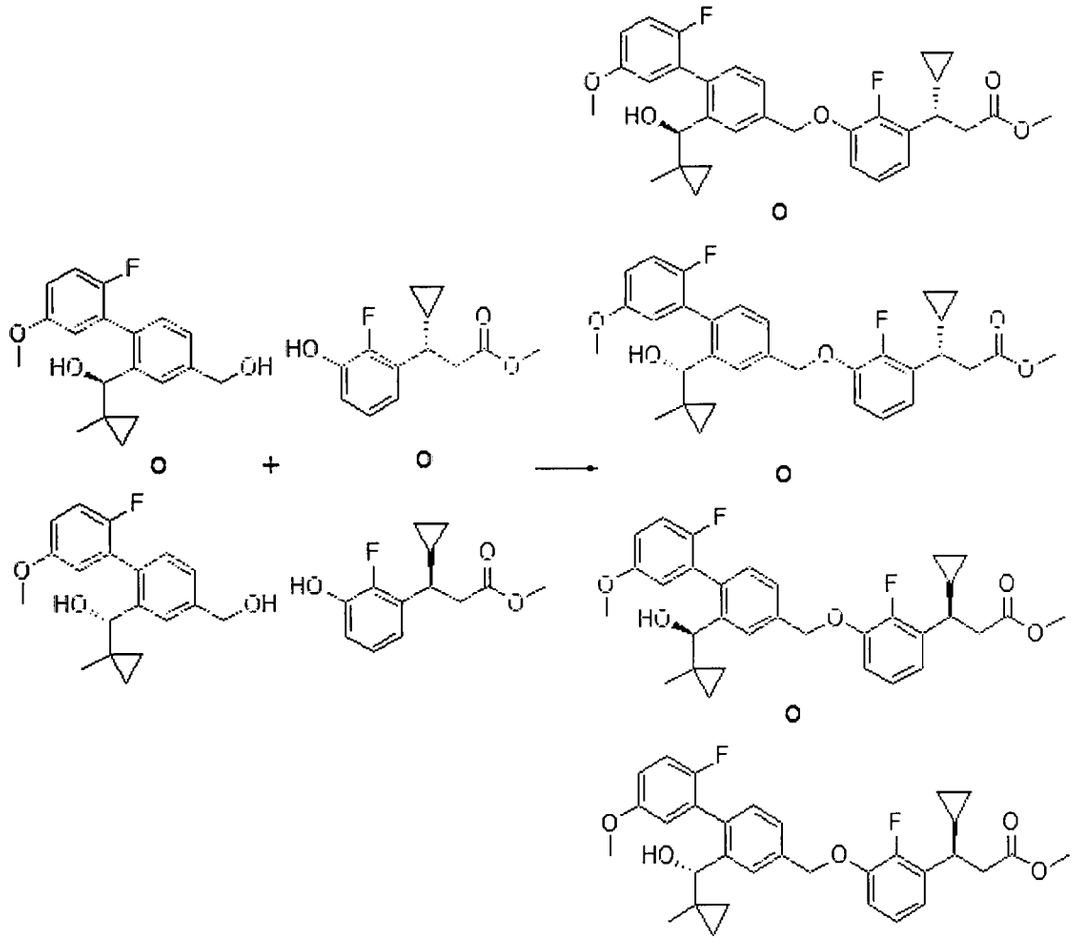
[01297] (2'-Fluoro-4-(hidroximetil)-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-2-il)(1-metilciclopropil)metanol (83.18F). Un recipiente de 200 mL de base redonda se cargó con **83.18E** (0,80 g, 1,9 mmol), MeOH (10 mL) y PPTS (0,047 g, 0,19 mmol). La solución se agitó durante la noche a temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó ($MgSO_4$) y se concentró. El producto crudo se purificó por cromatografía flash en gel de sílice (20-55% de EtOAc / hexano) para obtener **83.18F** (0,52 g, 88%) en forma de un aceite incoloro.



718

83.18F **83.18G y 83.18H**

[01298] **(R)-(2'-Fluoro-4-(hidroximetil)-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-2-il)(1-metilciclopropil)metanol y (S)-(2'-fluoro-4-(hidroximetil)-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-2-il)(1-metilciclopropil)metanol (83.18G y 83.18H).** **83.18F** racémico (0,52 g, 1,6 mmol) se resolvió por HPLC quiral (columna Chiralcel OD, 5% de IPA/hexano, detección a 220 nm) para obtener (en orden de elución) **83.18G** (0,23 g, 88% de rendimiento, 99% e.e.) y **83.18H** (0,23 g, 88% de rendimiento, 99% e.e.) en forma de aceites incoloros.



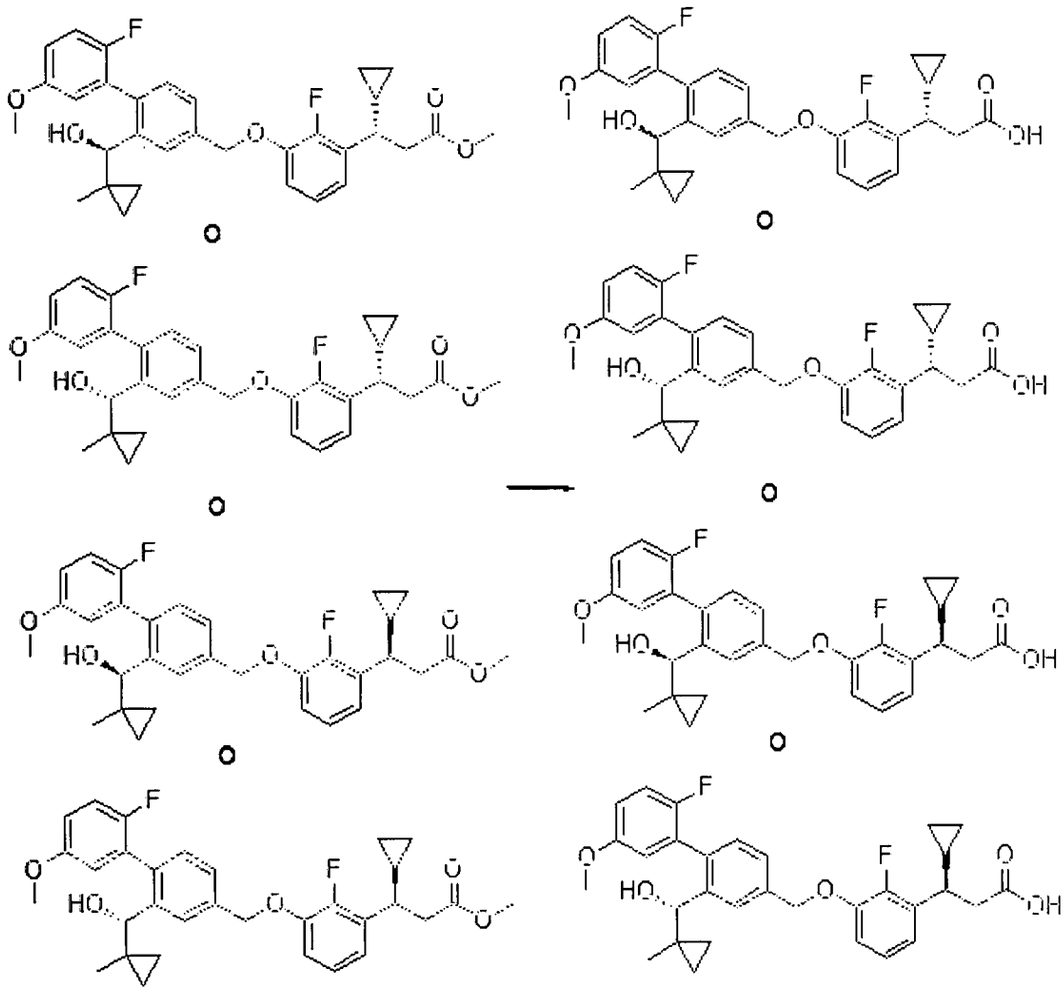
83.18G **83.B** **83.18I**

[01299] **(3S)-3-ciclopropil-3-(2-fluoro-3-(((2'-fluoro-2-((R)-hidroxi(1-metilciclopropil)metil)-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)propanoato de metilo o (3S)-3-ciclopropil-3-(2-fluoro-3-(((2'-fluoro-2-((S)-hidroxi(1-**

719

metilciclopropil)metil)-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)propanoato de metilo o (3R)-3-ciclopropil-3-(2-fluoro-3-(((2'-fluoro-2-((R)-hidroxi(1-metilciclopropil)metil)-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)propanoato de metilo o (3R)-3-ciclopropil-3-(2-fluoro-3-(((2'-fluoro-2-((S)-hidroxi(1-metilciclopropil)metil)-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)propanoato de metilo (83.18I). Un vial con tapa a rosca se cargó con **83.B** (0,075 g, 0,31 mmol), **83.18G** (0,100 g, 0,31 mmol), trifenilfosfina (0,12 g, 0,47 mmol) y THF (1,8 mL). A la solución se añadió azodicarboxilato de dietilo (0,075 mL, 0,47 mmol) gota a gota a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 1 hora, se diluyó con salmuera y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía flash en gel de sílice (0-25% de EtOAc / hexano) para obtener **83.18I** (0,122 g, 72% de rendimiento) en forma de un aceite incoloro.

7-20



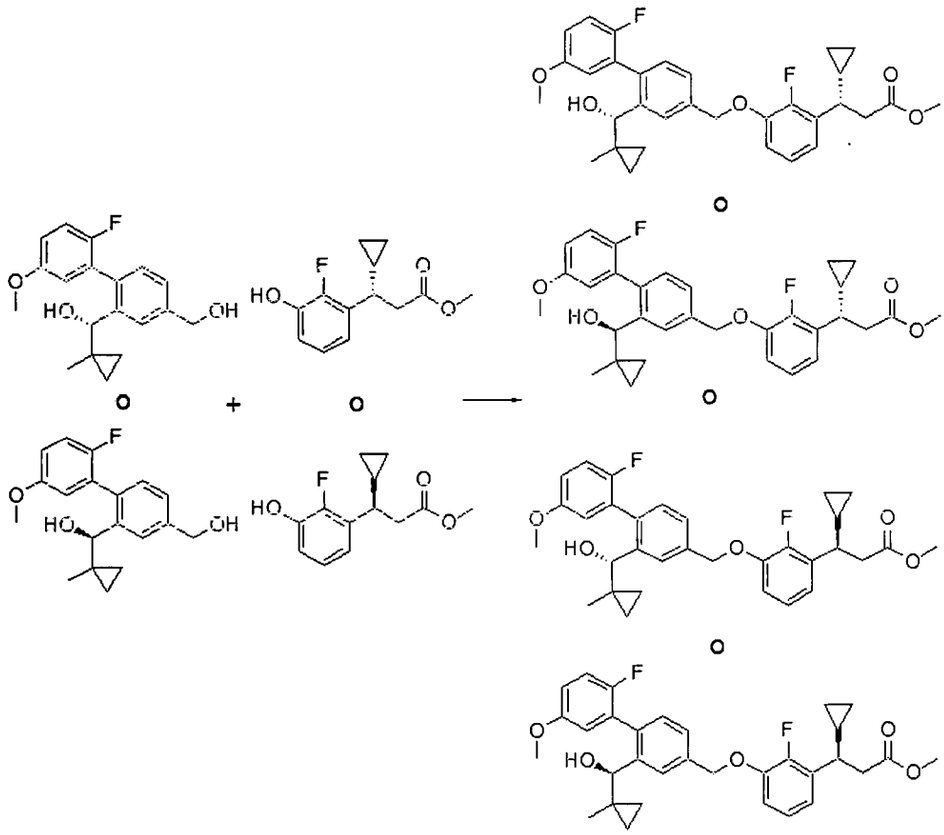
83.18I **83.18**

[01300] **Ácido (3S)-3-Ciclopropil-3-(2-fluoro-3-(((2'-fluoro-2-((1R)-hidroxi(1-metilciclopropil)metil)-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)propanoico o ácido (3S)-3-ciclopropil-3-(2-fluoro-3-(((2'-fluoro-2-((1S)-hidroxi(1-metilciclopropil)metil)-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)propanoico o ácido (3R)-3-ciclopropil-3-(2-fluoro-3-(((2'-fluoro-2-((1R)-hidroxi(1-metilciclopropil)metil)-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)propanoico o ácido (3R)-3-ciclopropil-3-(2-fluoro-3-(((2'-fluoro-2-((1S)-hidroxi(1-metilciclopropil)metil)-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)propanoico (83.18).** Un vial con tapa a rosca se cargó con **83.18I** (0,021 g, 0,039 mmol), 2:1 THF/MeOH

721

(1,5 mL) y LiOH 1 N (0,50 mL, 0,50 mmol). La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente, se concentró, se neutralizó con un ligero exceso de HCl 1 N y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía flash en gel de sílice (0-40% de EtOAc / hexano) para obtener **83.18** (0,0184 g, 90% de rendimiento) en forma de un sólido blanco. MS ESI (neg.) m/e: 521,2 $(M-H)^+$.

[01301] **Ejemplo 83.19**

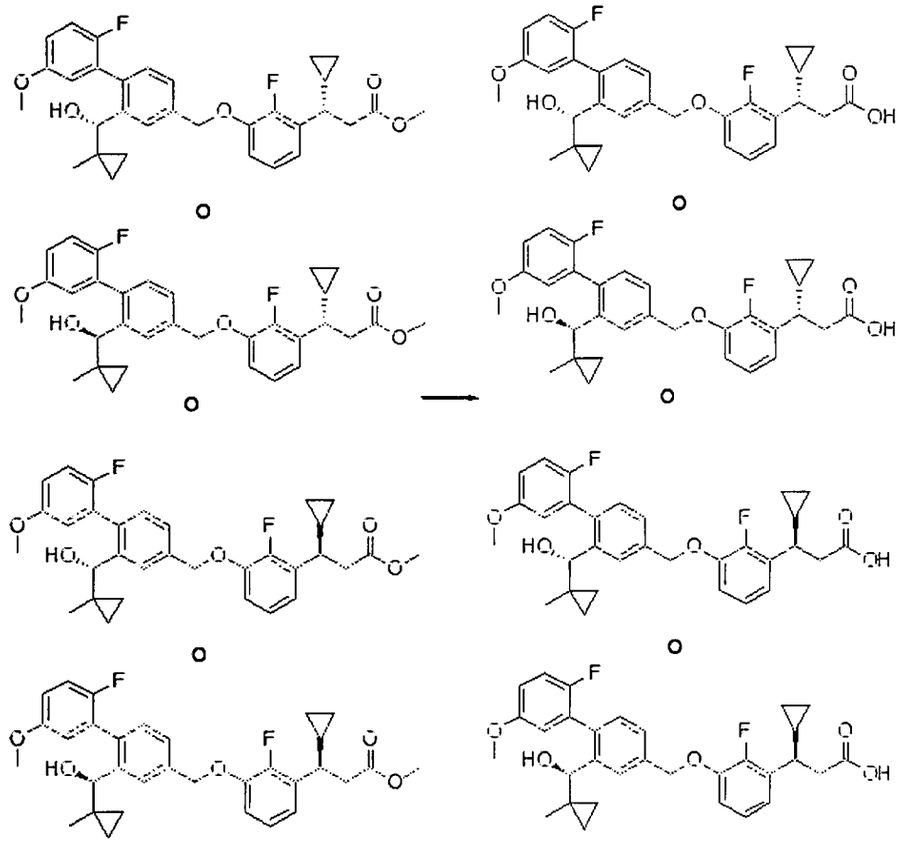


83.18H **83.B** **83.19A**

[01302] **(3S)-3-ciclopropil-3-(2-fluoro-3-(((2'-fluoro-2-((S)-hidroxi(1-metilciclopropil)metil)-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)propanoato de metilo o (3S)-3-ciclopropil-3-(2-fluoro-3-(((2'-fluoro-2-((R)-hidroxi(1-metilciclopropil)metil)-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)propanoato de metilo o (3R)-3-ciclopropil-**

722

3-(2-fluoro-3-(((2'-fluoro-2-((S)-hidroxi(1-metilciclopropil)metil)-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)propanoato de metilo o (3R)-3-ciclopropil-3-(2-fluoro-3-(((2'-fluoro-2-((R)-hidroxi(1-metilciclopropil)metil)-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)propanoato de metilo (83.19A). 83.19A se preparó a partir de **83.18H y 83.B** de acuerdo con el método análogo descrito en el Ejemplo **83.18.**



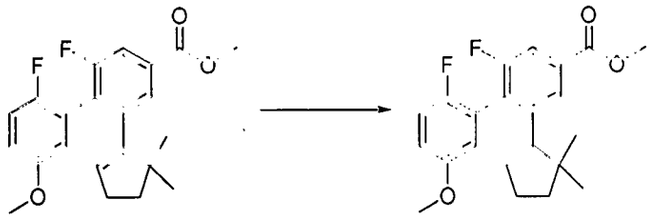
83.19A **83.19**

[01303] **Ácido (3S)-3-Ciclopropil-3-(2-fluoro-3-(((2'-fluoro-2-((1S)-hidroxi(1-metilciclopropil)metil)-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)propanoico o ácido (3S)-3-ciclopropil-3-(2-fluoro-3-(((2'-fluoro-2-((1R)-hidroxi(1-metilciclopropil)metil)-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)propanoico o ácido (3R)-3-ciclopropil-3-(2-fluoro-3-(((2'-fluoro-2-((1S)-hidroxi(1-**

723

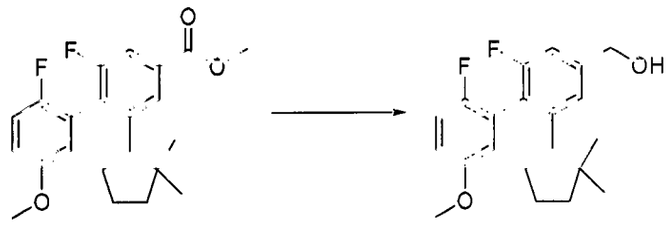
metilciclopropil)metil)-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)propanoico o ácido (3R)-3-ciclopropil-3-(2-fluoro-3-(((2'-fluoro-2-((1R)-hidroxi(1-metilciclopropil)metil)-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)propanoico (83.19). **83.19** se preparó a partir de **83.19A** de acuerdo con el método análogo descrito en el Ejemplo **83.18**. MS ESI (neg.) m/e: 521,2 $(M-H)^+$.

[01304] **Ejemplo 83.20**



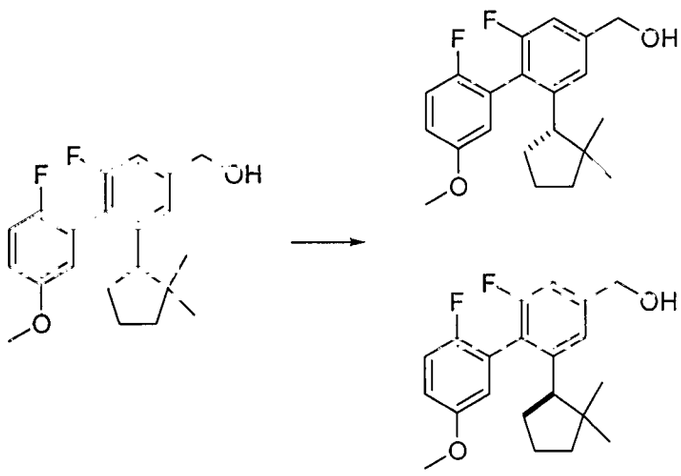
66.49G **83.20A**

[01305] **2-(2,2-dimetilciclopentil)-2',6-difluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-carboxilato de metilo (83.20A).** A un recipiente que contenía **66.49 G** (0,7168 g, 1,925 mmol) en MeOH seco (8 mL) y EtOAc (5 mL) se añadió paladio (10% en peso sobre carbón activado) (0,2103 g, 0,1976 mmol). Después de purgar, la mezcla se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente. Después de 18,5 horas, la mezcla se filtró a través de Celite. Después de concentrar, el residuo se identificó **83.20A** (703,6 mg, 98% de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,88 (1 H, s), 7,65 (1 H, dd, J=9,4, 1,6 Hz), 7,13 (2 H, m), 6,96 (2 H, m), 6,77 (1 H, dd, J=5,5, 3,1 Hz), 3,95 (3 H, s), 3,80 (3 H, s), 2,76 (1 H, ddd, J=10,3, 8,3, 1,8 Hz), 2,19 (1 H, m), 2,08 (1 H, m), 1,91 (1 H, m), 1,75 (2 H, m), 1,45 (1 H, m), 0,78 (3 H, s), 0,64 (3 H, s).



83.20 A **83.20 B**

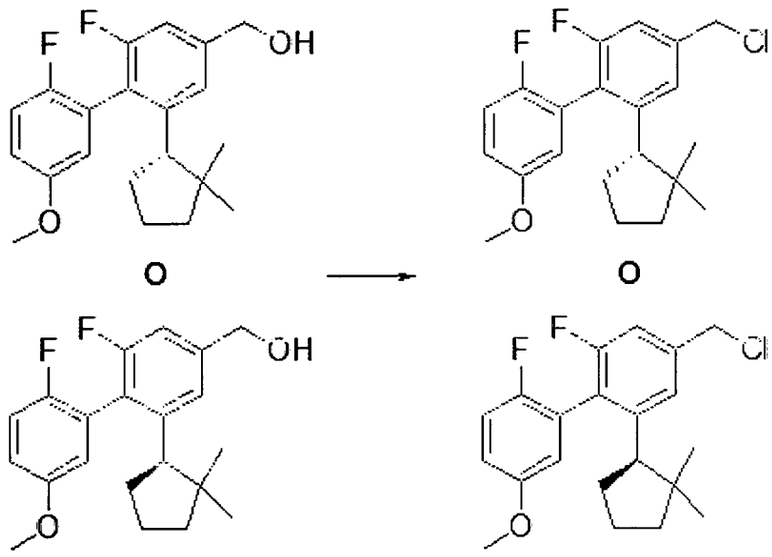
724



83.20B **83.20C y 83.20 D**

[01306] **(2-(2,2-Dimetilciclopentil)-2',6-difluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metanol (83.20B).** A una solución enfriada de **83.20A** (0,7036 g, 1,879 mmol) en THF seco (15 mL) a 0 °C se añadió LAH (1,0 M en THF) (4 mL, 4,0 mmol) gota a gota. Después de completar la adición, la reacción se mantuvo a 0 °C y se controló con TLC y LCMS. Después de 45 minutos, se añadió NaOH 1 N para neutralizar la reacción. Se produjo evolución de gas. La solución resultante se extrajo tres veces con EtOAc. Después de secar sobre sulfato de magnesio anhidro, filtrar y concentrar, el residuo se purificó por flash cromatografía (gel de SiO_2 60, eluido con 0%-50% de EtOAc en hexanos). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron para dar un aceite incoloro que se solidificó as **83.20B** (300,5 mg, 46 % de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,16 (1 H, s), 7,10 (2 H, m), 6,92 (1 H, m), 6,77 (1 H, dd, J=5,9, 3,1 Hz), 4,74 (2 H, s), 3,81 (3 H, m), 2,73 (1 H, ddd, J=10,3, 8,3, 1,8 Hz), 2,17 (1 H, m), 2,04 (1 H, m), 1,87 (1 H, m), 1,73 (3 H, m), 1,42 (1 H, m), 0,78 (3 H, s), 0,64 (3 H, s). La separación quiral de **83.20B** se realizó en Chiracel-OJ (2% de IPA en hexano) para dar **83.20C** (pico 1) y **83.20D** (pico 2). Ambos enantiómeros se usaron para sintetizar los compuestos de ejemplo y ambos enantiómeros dieron compuestos activos.

725



83.20 C **83.20 E**

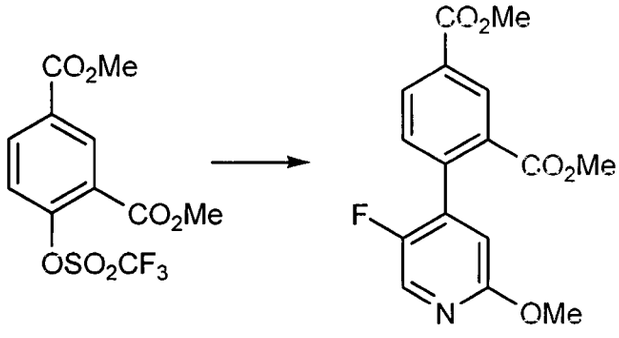
[01307] 4-(Clorometil)-2-((1S)-2,2-dimetilciclopentil)-2',6-difluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenilo o 4-(clorometil)-2-((1R)-2,2-dimetilciclopentil)-2',6-difluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenilo (83.20E). A una solución de **83.20C** (0,1171 g, 0,338 mmol) en DCM seco (4,5 mL) y DMF seca (0,03 mL) se añadió cloruro de tionilo (0,05 mL, 0,685 mmol) a 0 °C. La solución resultante se calentó hasta temperatura ambiente y se controló con TLC y LCMS. Después de 19 horas, la reacción se concentró y luego se purificó por cromatografía flash en gel de sílice (0-5% de EtOAc / hexano) para obtener **83.20E** (99.7 mg, 81% de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,18 (1 H, d, J=1,6 Hz), 7,13 (2 H, m), 6,95 (1 H, m), 6,77 (1 H, dd, J=5,9, 3,1 Hz), 4,68 (2 H, m), 3,84 (3 H, m), 2,73 (1 H, ddd, J=10,3, 8,3, 1,8 Hz), 2,18 (1 H, m), 2,01 (1 H, m), 1,88 (1 H, m), 1,73 (3 H, m), 1,44 (1 H, m), 0,78 (3 H, s), 0,64 (3 H, s).

[01308] Ácido (3S)-3-Ciclopropil-3-(3-(((2-((1S)-2,2-dimetilciclopentil)-2',6-difluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)-2-fluorofenil)propanoico o ácido (3S)-3-ciclopropil-3-(3-(((2-((1R)-2,2-dimetilciclopentil)-2',6-difluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)-2-fluorofenil)propanoico o ácido (3R)-3-ciclopropil-3-(3-(((2-

726

((1S)-2,2-dimetilciclopentil)-2',6-difluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)-2-fluorofenil)propanoico o ácido (3R)-3-ciclopropil-3-(3-(((2-((1R)-2,2-dimetilciclopentil)-2',6-difluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)-2-fluorofenil)propanoico (83.20). La alquilación y la hidrólisis se realizaron de manera análoga al Ejemplo 66.**6** (usando **83.B** y **83.20E** derivado del pico uno de la separación quiral del alcohol racémico **83.20C** en la columna OJ, descrito en la presente) para obtener **83.20** (42,5 mg, 92% de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,23 (1 H, d, J=0,8 Hz), 7,17 (3 H, m), 6,94 (3 H, m), 6,78 (1 H, dd, J=5,9, 3,1 Hz), 5,19 (2 H, m), 3,79 (3 H, s), 2,86 (2 H, d, J=7,4 Hz), 2,79 (2 H, m), 2,18 (1 H, m), 2,02 (1 H, m), 1,86 (1 H, m), 1,72 (1 H, m), 1,53 (1 H, ddd, J=12,7, 8,2, 4,9 Hz), 1,42 (2 H, m), 1,20 (1 H, m), 0,73 (3 H, s), 0,67 (4 H, m), 0,48 (1 H, m), 0,34 (1 H, dq, J=9,6, 4,9 Hz), 0,25 (1 H, m). MS ESI (neg.) m/e: 551,2 $(M-H)^+$.

[01309] **Ejemplo 83.21**

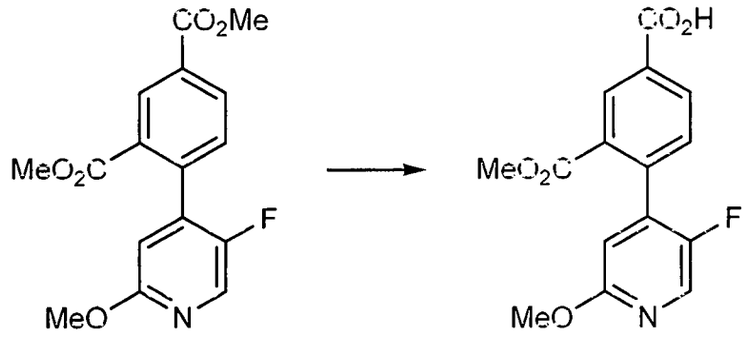


66.13B **83.21A**

[01310] **4-(5-fluoro-2-(metiloxi)-4-piridinil)-1,3-bencendicarboxilato de dimetilo (83.21A).** A una solución agitada de **66.13B** (1,00 g, 2,9 mmol) en DMF (12 mL) a 23 °C se añadió ácido 5-fluoro-2-metoxipiridin-4-ilborónico (0,75 g, 4,4 mmol) (asequible en comercios de Asymchem), carbonato de potasio (1,2 g, 8,8 mmol), seguido de tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0,24 g, 0,20 mmol). La

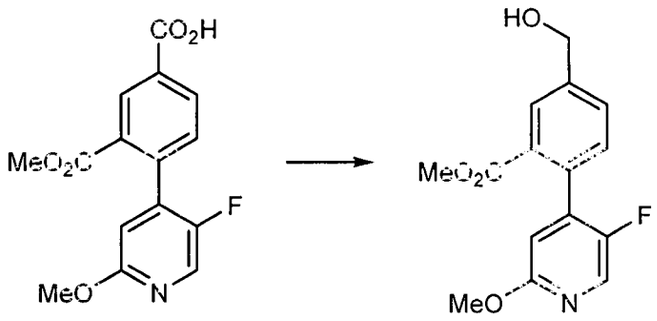
727

mezcla se calentó hasta 90 °C. La mezcla de reacción luego se agitó durante 17 horas y luego se enfrió hasta temperatura ambiente. La reacción se diluyó con salmuera y se extrajo tres veces con EtOAc. Después de secar sobre sulfato de magnesio anhidro y filtrar, el solvente orgánico se eliminó a presión reducida y el producto luego se purificó en gel de sílice (0-30% de EtOAc en hexanos) para obtener **83.21A** en forma de un sólido incoloro (0,860 g, 92% de rendimiento).



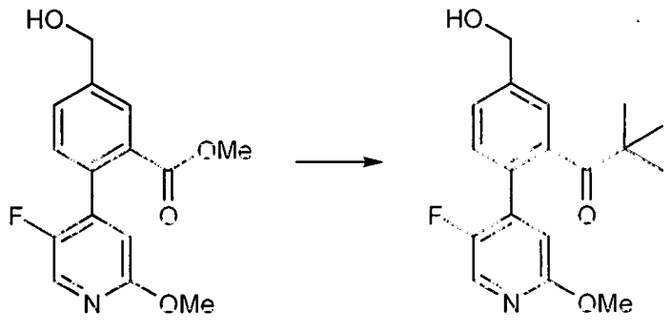
83.21A **83.21B**

[01311] Ácido 4-(5-Fluoro-2-(metiloxi)-4-piridinil)-3-((metiloxi)carbonil)benzoico (83.21B). A una solución agitada de **83.21A** (0,860 g, 2,7 mmol) en THF (7,00 mL) y MeOH (7,00 mL) a 0 °C se añadió hidróxido de potasio (1,5 mL, 3,0 mmol) lentamente para mantener la temperatura a menos de 6 °C. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 17 horas. Después de ello, la reacción se acidificó con HCl 1 N y se extrajo tres veces con EtOAc. Después de secar sobre sulfato de magnesio anhidro y filtrar, el solvente orgánico se eliminó a presión reducida para obtener **83.21B** en forma de un sólido incoloro (0,82 g, 100% de rendimiento).



83.21B **83.21C**

[01312] 2-(5-fluoro-2-(metiloxi)-4-piridinil)-5-(hidroximetil)benzoato de metilo (83.21C). A una solución agitada de ácido 4-(5-fluoro-2-metoxipiridin-4-il)-3-(metoxicarbonil)benzoico **83.21B** (0,416 g, 1 mmol) en THF (14 mL) a 0 °C se añadió borano-THF (3 mL, 3 mmol, 1,0 M). La reacción se calentó hasta 23 °C y se agitó durante 46 horas. La reacción luego se concentró al vacío. La reacción se diluyó con HCl 1 N y se extrajo tres veces con EtOAc. Después de secar sobre sulfato de magnesio anhidro y filtrar, el solvente orgánico se eliminó a presión reducida y el producto luego se purificó en gel de sílice (0-40% de EtOAc en hexanos) para obtener **83.21C** en forma de un sólido incoloro (0,307 g, 77% de rendimiento).

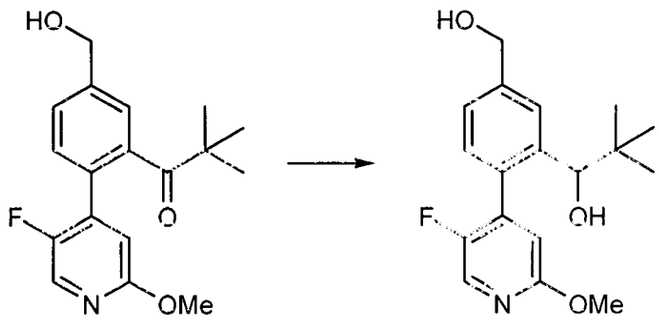


83.21C **83.21D**

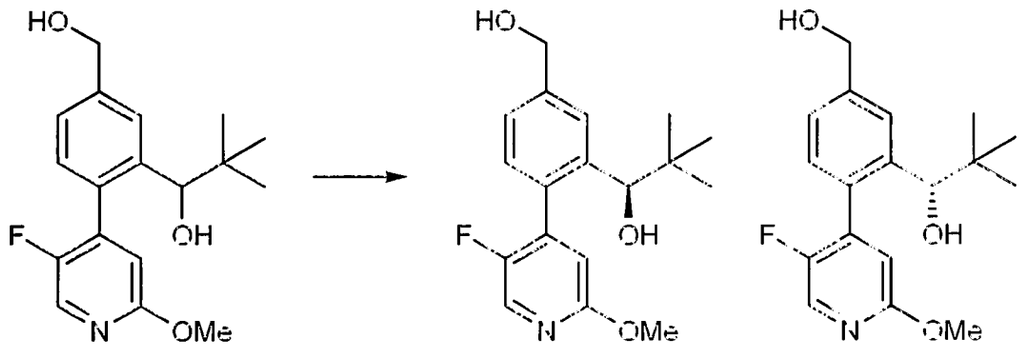
[01313] 1-(2-(5-Fluoro-2-(metiloxi)-4-piridinil)-5-(hidroximetil)fenil)-2,2-dimetil-1-propanona (83.21D). A una solución agitada de 2-(5-fluoro-2-metoxipiridin-4-il)-5-(hidroximetil)benzoato de metilo **83.21C** (0,307 g, 1 mmol) en THF (11 mL) a -78 °C se añadió ter-butil-litio (2 mL, 3 mmol).

729

La mezcla de reacción se agitó durante una hora y luego se neutralizó con una solución saturada de cloruro de amonio y se extrajo tres veces con EtOAc. Después de secar sobre sulfato de magnesio anhidro y filtrar, el solvente orgánico se eliminó a presión reducida y el producto luego se purificó en gel de sílice (0-40% de EtOAc en hexanos) para obtener **83.21D** en forma de un sólido incoloro (0,28 g, 84% de rendimiento).



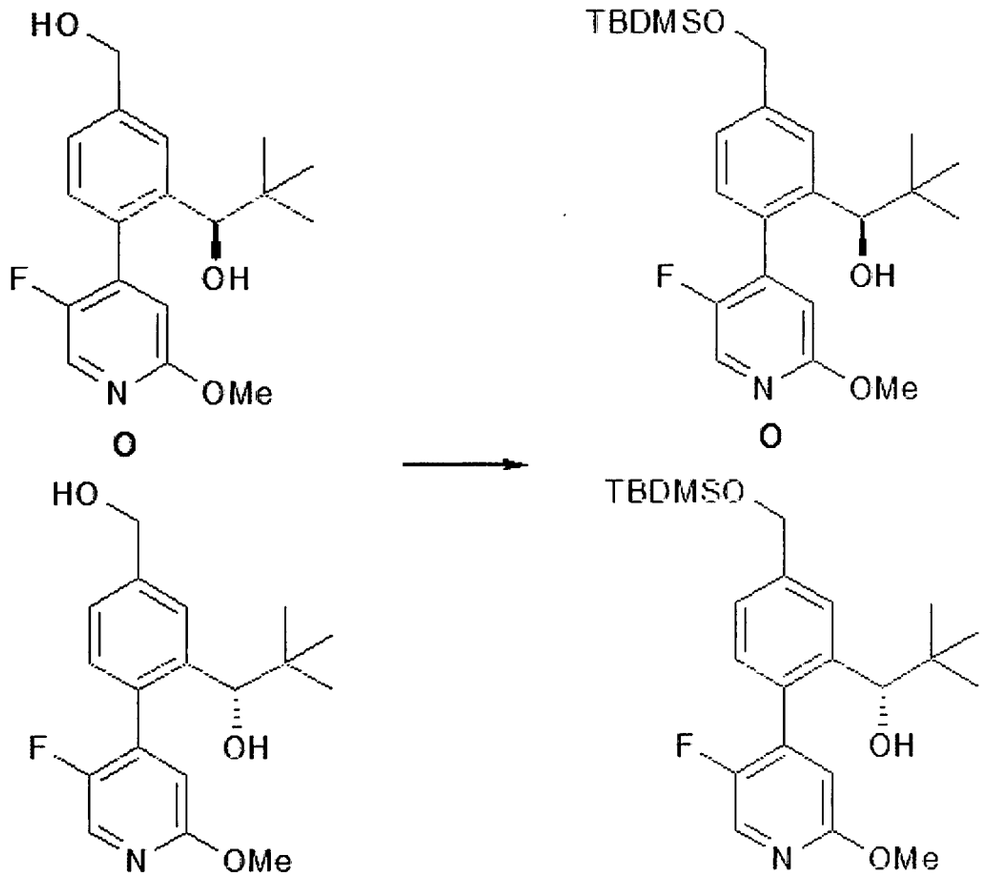
83.21D **83.21E**



83.21E **83.21F y 83.21G**

[01314] **(1R)-1-(2-(5-Fluoro-2-metoxipiridin-4-il)-5-(hidroximetil)fenil)-2,2-dimetilpropan-1-ol o (1S)-1-(2-(5-fluoro-2-metoxipiridin-4-il)-5-(hidroximetil)fenil)-2,2-dimetilpropan-1-ol (83.21F o 83.21G).** A una solución agitada de 1-(2-(5-fluoro-2-metoxipiridin-4-il)-5-(hidroximetil)fenil)-2,2-dimetilpropan-1-ona **83.21D** (0,130 g, 0,4 mmol) en THF (2 mL) a 0 °C se añadió LAH (0,6 mL, 0,6 mmol, 1,0 M). La reacción se agitó durante 3 horas. Luego se añadió NaOH 1 N (ac) para neutralizar la mezcla de reacción. La reacción se extrajo tres veces con EtOAc. Después de secar

sobre sulfato de magnesio anhidro y filtrar, el solvente orgánico se eliminó a presión reducida y el producto luego se purificó en gel de sílice (0-20% de EtOAc en hexanos) para obtener **83.21F y 83.21G** en forma de un sólido incoloro (0,120 g, 92% de rendimiento). La separación quiral de **83.21E** se realizó en Chiracel-OD (4% de IPA en hexano) para dar **83.21F** (pico uno-23,87 min) y **83.21G** (pico dos-29,04 min). Ambos enantiómeros se usaron para sintetizar los compuestos de ejemplo y ambos enantiómeros dieron compuestos de ejemplo activos. Sin embargo, el enantiómero correspondiente al pico 2 dio los compuestos de ejemplo más activos. [1]

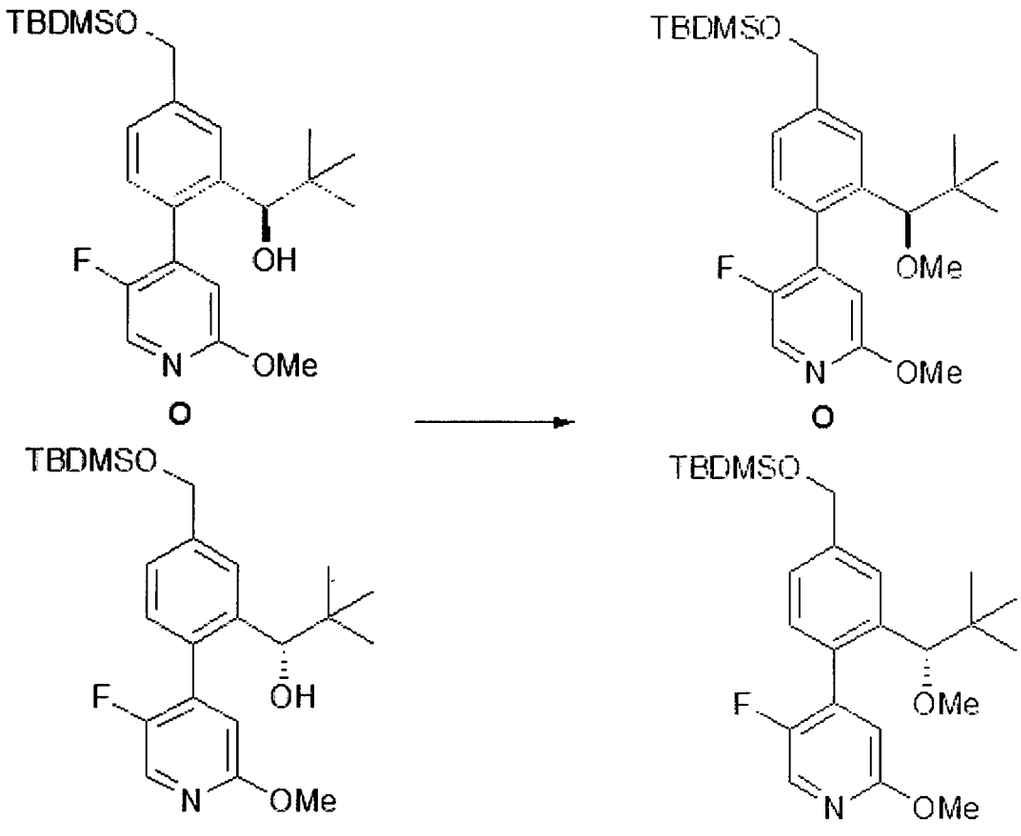


83.21F o 83.21G **83.21H o 83.21I**

[01315] **(1R)-1-(5-((((1,1-Dimetiletil)(dimetil)silil)oxi)metil)-2-(5-fluoro-2-(metiloxi)-4-piridinil)fenil)-2,2-dimetil-1-propanol o (1S)-1-**

731

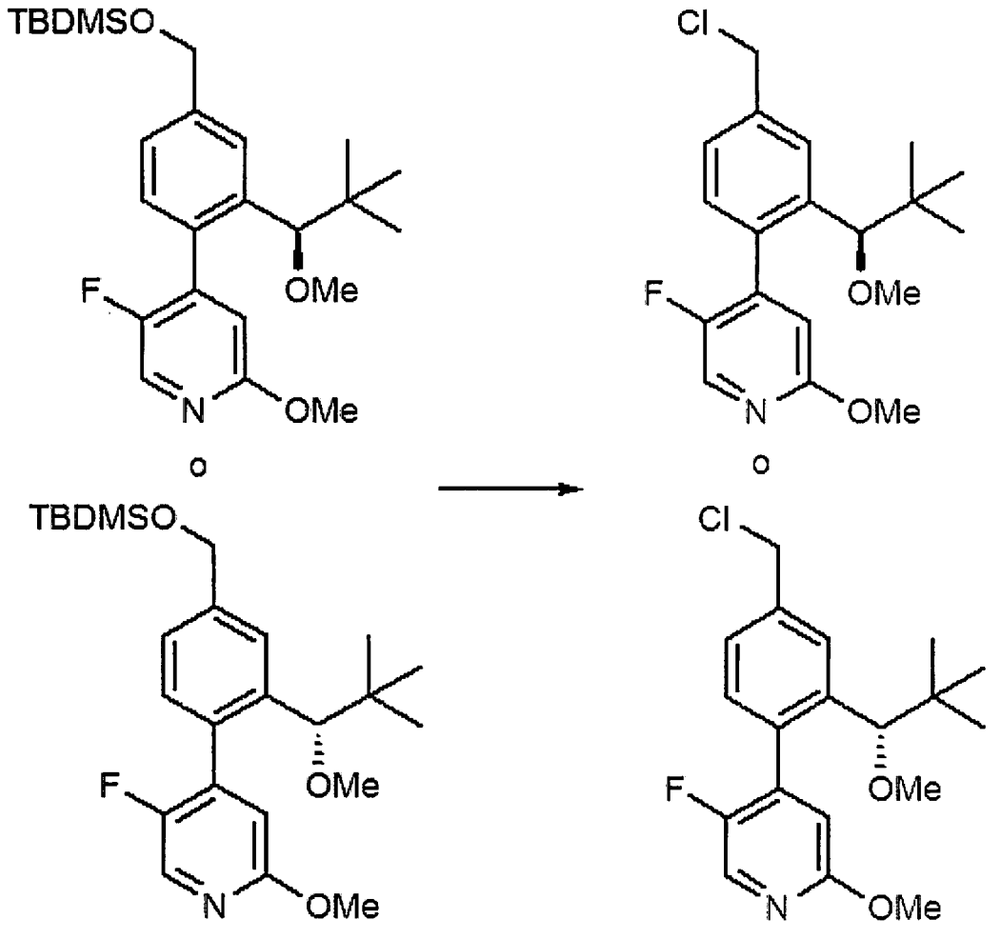
(5-((((1,1-dimetiletil)(dimetil)silil)oxi)metil)-2-(5-fluoro-2-(metiloxi)-4-piridinil)fenil)-2,2-dimetil-1-propanol (83.21H o 83.21I.) A una solución agitada de **83.21F o 83.21G** (0,050 g, 0,2 mmol) en DCM (2 mL) a 23 °C se añadió cloruro de terbutildimetilsililo (0,03 mL, 0,2 mmol), seguido de TEA (0,03 mL, 0,2 mmol) y DMAP (0,002 g, 0,02 mmol). La reacción luego se agitó durante 24 horas y luego se concentró al vacío. La reacción se extrajo tres veces con EtOAc. Después de secar sobre sulfato de magnesio anhidro y filtrar, el solvente orgánico se eliminó a presión reducida y el producto luego se purificó en gel de sílice (0-20% de EtOAc en hexanos) para obtener **83.21H o 83.21I** en forma de un aceite incoloro (0,062 g, 91% de rendimiento).



83.21H o 83.21I **83.21J o 83.21K**

732

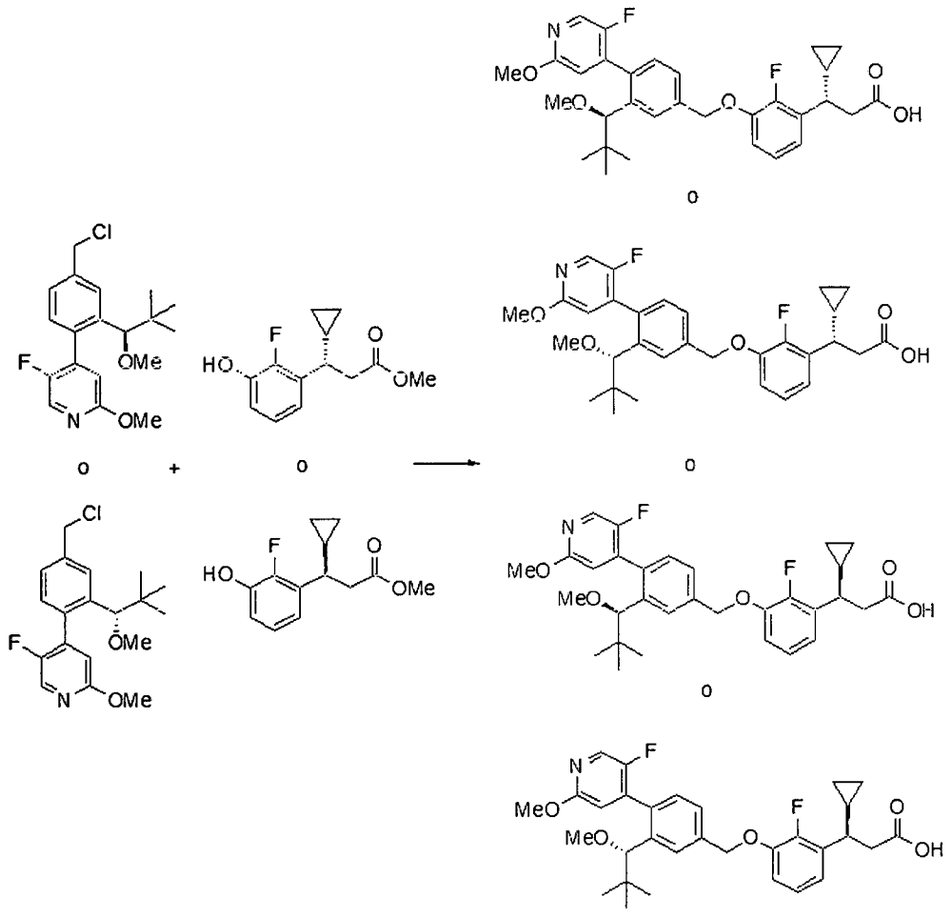
[01316] **4-(4-((((1,1-Dimetiletil)(dimetil)silil)oxi)metil)-2-((1R)-2,2-dimetil-1-(metiloxi)propil)fenil)-5-fluoro-2-(metiloxi)piridina o 4-(4-((((1,1-dimetiletil)(dimetil)silil)oxi)metil)-2-((1S)-2,2-dimetil-1-(metiloxi)propil)fenil)-5-fluoro-2-(metiloxi)piridina (83.21J o 83.21K.)** A una solución agitada de **83.21H o 83.21I** (0,062 g, 0,14 mmol) en DMF (1,4 mL) a 23 °C se añadió yodometano (0,018 mL, 0,29 mmol), seguido de hidruro de sodio (0,0069 g, 0,29 mmol). La reacción luego se agitó a 50 °C durante 15 horas, se diluyó con agua y se extrajo tres veces con EtOAc. Después de secar sobre sulfato de magnesio anhidro y filtrar, el solvente orgánico se eliminó a presión reducida y el producto luego se purificó en gel de sílice (0-40% de EtOAc en hexanos) para obtener **83.21J o 83.21K** en forma de un aceite incoloro (0,047 g, 73% de rendimiento).



83.21J o 83.21K **83.21L o 83.21M**

[01317] **4-(4-(Clorometil)-2-((1R)-2,2-dimetil-1-(metiloxi)propil)fenil)-5-fluoro-2-(metiloxi)piridina o 4-(4-(clorometil)-2-((1S)-2,2-dimetil-1-(metiloxi)propil)fenil)-5-fluoro-2-(metiloxi)piridina (83.21L o 83.21M).** A una solución agitada de **83.21J o 83.21K** (0,047 g, 0,10 mmol) en DCM (1,0 mL) y DMF (0,0081 mL) a 0 °C se añadió cloruro de tionilo (0,015 mL, 0,21 mmol). La reacción luego se agitó a temperatura ambiente durante una hora y se concentraron al vacío. El producto luego se purificó en gel de sílice (0-10% de EtOAc en hexanos) para obtener **83.21L** o **83.21M** en forma de un sólido incoloro (0,032 g, 87% de rendimiento).

734

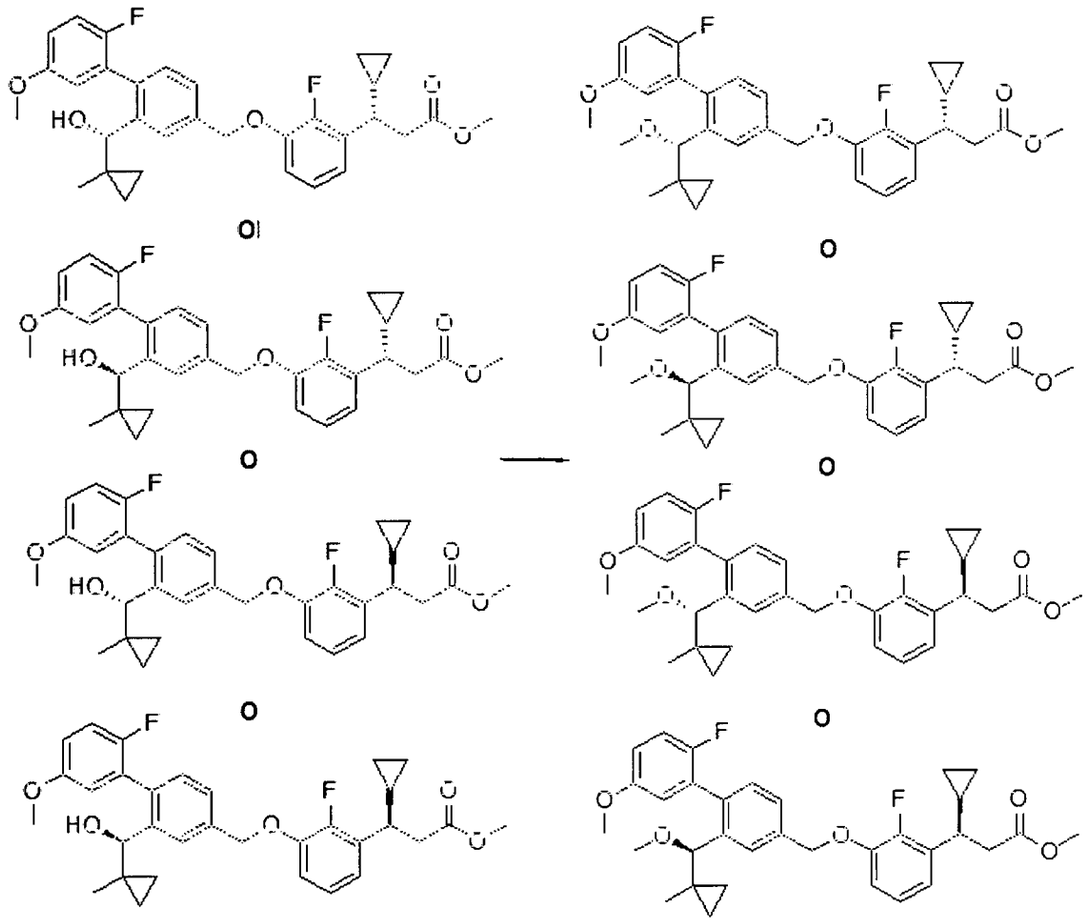


83.21L o 83.21M **83** **83.21N, 83.21O, 83.21P o 83.21Q**

[01318] **Ácido (3S)-3-Ciclopropil-3-(3-(((3-((1R)-2,2-dimetil-1-(metiloxi)propil)-4-(5-fluoro-2-(metiloxi)-4-piridinil)fenil)metil)oxi)-2-fluorofenil)propanoico o ácido (3S)-3-ciclopropil-3-(3-(((3-((1S)-2,2-dimetil-1-(metiloxi)propil)-4-(5-fluoro-2-(metiloxi)-4-piridinil)fenil)metil)oxi)-2-fluorofenil)propanoico o ácido (3R)-3-ciclopropil-3-(3-(((3-((1R)-2,2-dimetil-1-(metiloxi)propil)-4-(5-fluoro-2-(metiloxi)-4-piridinil)fenil)metil)oxi)-2-fluorofenil)propanoico o ácido (3R)-3-ciclopropil-3-(3-(((3-((1S)-2,2-dimetil-1-(metiloxi)propil)-4-(5-fluoro-2-(metiloxi)-4-piridinil)fenil)metil)oxi)-2-fluorofenil)propanoico (83.21N, 83.21O, 83.21P o 83.21Q).** La alquilación y posterior hidrólisis se realizaron de manera análoga al Ejemplo 66.6 (usando el compuesto obtenido a partir de pico dos de la

separación quiral de **83.21E** de la columna OD, descrito en la presente) para obtener **83.21N o 83.21O** (0,0207 g, 40% de rendimiento en dos etapas). MS ESI (neg.) m/e: 538,3 $(M-H)^+$.

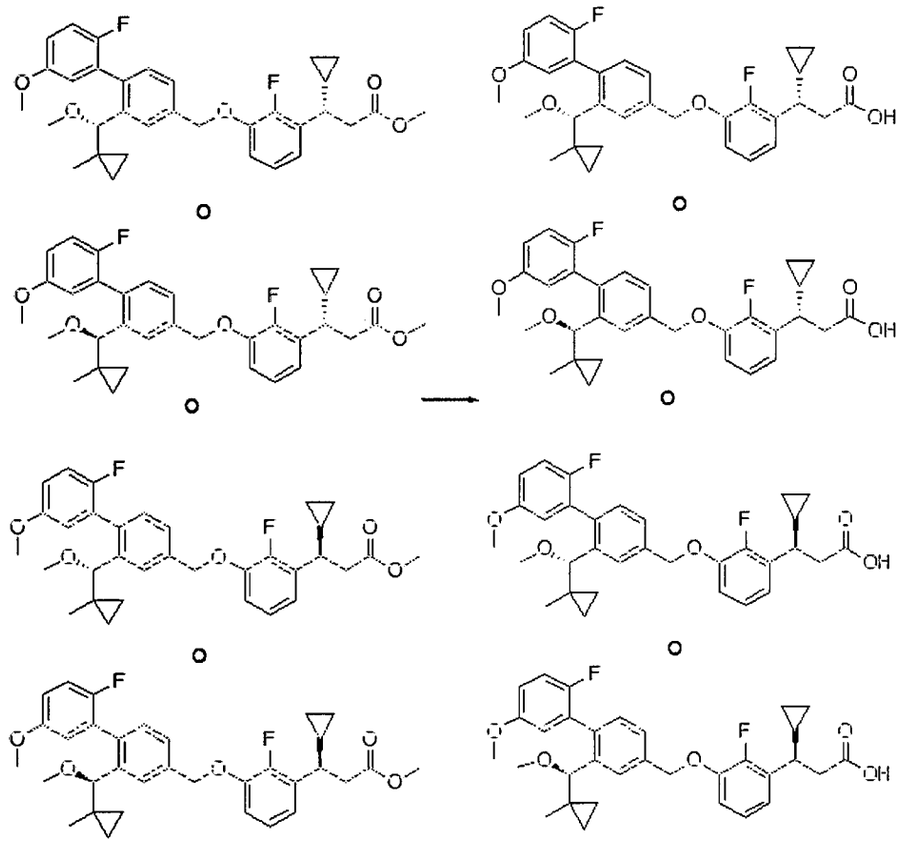
[01319] **Ejemplo 83.22**



83.19A **83.22A**

[01320] **(3S)-3-ciclopropil-3-(2-fluoro-3-(((2'-fluoro-2-((S)-(1-metilciclopropil)(metiloxi)metil)-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)propanoato de metilo o (3S)-3-ciclopropil-3-(2-fluoro-3-(((2'-fluoro-2-((R)-(1-metilciclopropil)(metiloxi)metil)-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)propanoato de metilo o (3R)-3-ciclopropil-3-(2-fluoro-3-(((2'-fluoro-2-((S)-(1-metilciclopropil)(metiloxi)metil)-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)propanoato de metilo o (3R)-3-ciclopropil-3-(2-fluoro-3-(((2'-fluoro-2-((R)-(1-**

metilciclopropil)(metiloxi)metil)-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)propanoato de metilo (83.22A). Un vial con tapa a rosca se cargó con **83.19A** (0,039 g, 0,073 mmol), DMF (0,4 mL), yodometano (disponible de Aldrich) (0,0091 mL, 0,15 mmol) e hidruro de sodio (60% de dispersión en aceite mineral) (0,0052 g, 0,13 mmol). La mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente, se neutralizó con NH_4Cl acuoso saturado y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron. El producto crudo se purificó por cromatografía flash en gel de sílice (0-15% de EtOAc / hexano) para obtener **83.22A** (0,0361 g, 90% de rendimiento) en forma de un aceite incoloro.



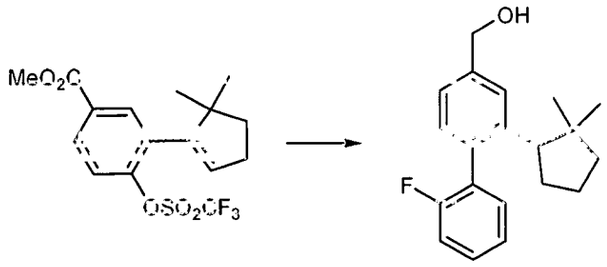
83.22A **83.22**

[01321] Ácido (3S)-3-Ciclopropil-3-(2-fluoro-3-(((2'-fluoro-2-((S)-(1-metilciclopropil)(metiloxi)metil)-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)propanoico o ácido (3S)-3-

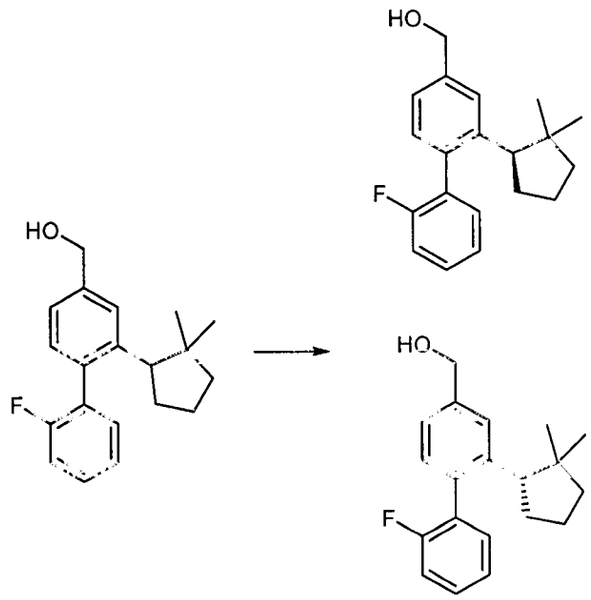
737

ciclopropil-3-(2-fluoro-3-(((2'-fluoro-2-((R)-(1-metilciclopropil)(metiloxi)metil)-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)propanoico o ácido (3R)-3-ciclopropil-3-(2-fluoro-3-(((2'-fluoro-2-((S)-(1-metilciclopropil)(metiloxi)metil)-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)propanoico o ácido (3R)-3-ciclopropil-3-(2-fluoro-3-(((2'-fluoro-2-((R)-(1-metilciclopropil)(metiloxi)metil)-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)propanoico (83.22). Ejemplo 83.22 se preparó a partir de **83.22A** de acuerdo con el método análogo descrito en el Ejemplo 83.18. MS ESI (neg.) m/e: 535,2 $(M-H)^+$.

[01322] **Ejemplo 83.23**



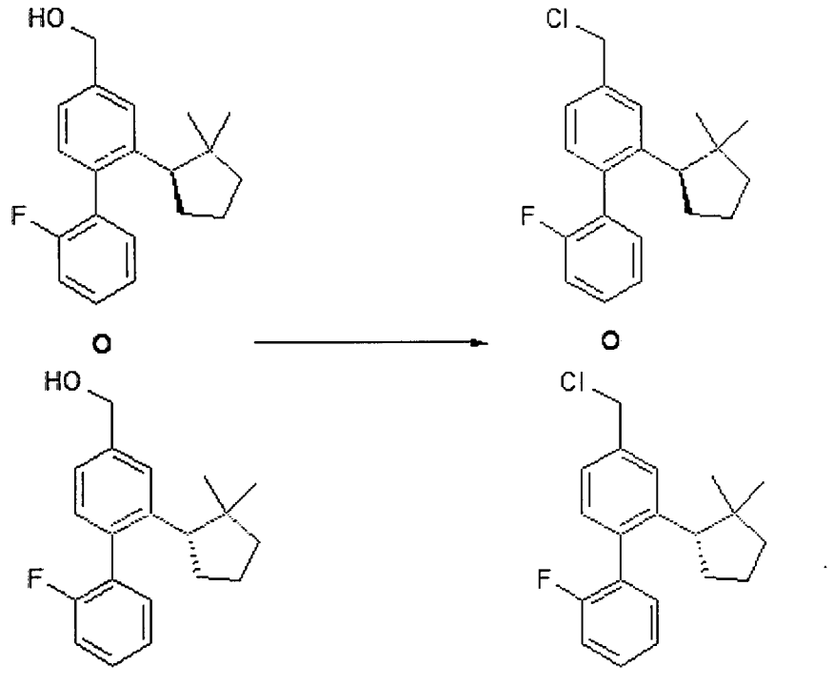
66.6I **83.23A**



83.23A **83.23B y 83.23C**

[01323] **(2-((1R)-2,2-Dimetilciclopentil)-2'-fluoro-1,1'-bifenil-4-il)metanol y (2-((1S)-2,2-dimetilciclopentil)-2'-**

fluoro-1,1'-bifenil-4-il)metanol (83.2B y 83.23C). La estrategia de hidrogenación de Suzuki y reducción se empleó similar a la del Ejemplo 66.**6** usando ácido 2-fluorofenilborónico (asequible en comercios de Aldrich) para obtener alcohol **83.23A**. La separación quiral de **83.23A** se realizó en Chiracel-OD (4% de IPA en hexano) para dar **83.23B** (pico uno) y **83.23C** (pico dos). Ambos enantiómeros se usaron para sintetizar los compuestos de ejemplo y ambos enantiómeros dieron compuestos de ejemplo activos. Sin embargo, el enantiómero correspondiente al pico 2 dio los compuestos de ejemplo más activos.



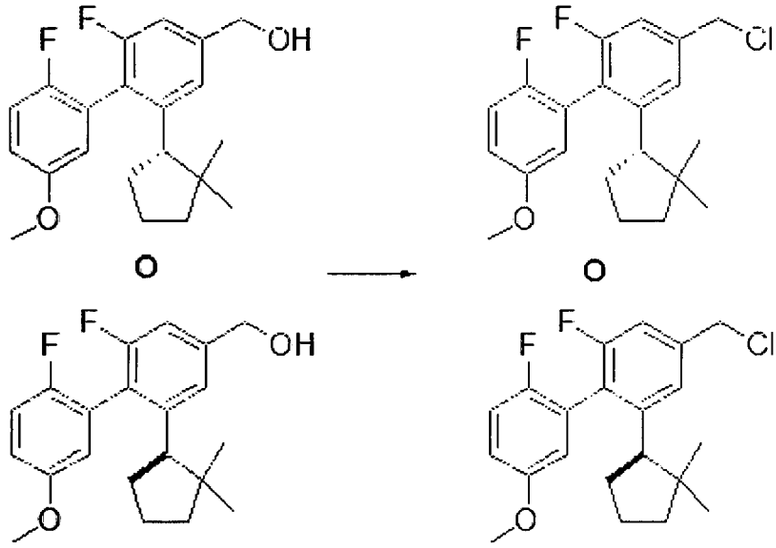
83.23B o 83.23C **83.23D o 83.23E**

[01324] 4-(Clorometil)-2-((1R)-2,2-dimetilciclopentil)-2'-fluoro-1,1'-bifenilo o 4-(clorometil)-2-((1S)-2,2-dimetilciclopentil)-2'-fluoro-1,1'-bifenilo (83.23D o 83.23E). A una solución agitada de **83.23B** o **83.23C** (0,150 g, 0,50 mmol) en DCM (2,5 mL) y DMF (0,0039 mL) a 0 °C se añadió cloruro de tionilo (0,073 mL, 1,0 mmol). La reacción luego se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. A continuación, la mezcla de reacción se concentró al vacío. El producto se

purificó en gel de sílice (0-10% de EtOAc en hexanos) para obtener **83.23D o 83.23E** en forma de un aceite incoloro (0,140 g, 88% de rendimiento).

[01325] Ácido (3S)-3-Ciclopropil-3-(3-(((2-((1R)-2,2-dimetilciclopentil)-2'-fluoro-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)-2-fluorofenil)propanoico o ácido (3S)-3-ciclopropil-3-(3-(((2-((1S)-2,2-dimetilciclopentil)-2'-fluoro-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)-2-fluorofenil)propanoico o ácido (3R)-3-ciclopropil-3-(3-(((2-((1R)-2,2-dimetilciclopentil)-2'-fluoro-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)-2-fluorofenil)propanoico o ácido (3R)-3-ciclopropil-3-(3-(((2-((1S)-2,2-dimetilciclopentil)-2'-fluoro-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)-2-fluorofenil)propanoico (83.23). La alquilación y la hidrólisis se realizaron de manera análoga al Ejemplo 66.**6** (usando **83.B** y **83.23D** o **83.23E** derivado del pico dos de la separación quiral de **83.23A** de la columna OD, descrito en la presente) para obtener **83.23** (0,0373 g, 71% de rendimiento en dos etapas). MS ESI (neg.) m/e: 503,3 $(M-H)^+$.

[01326] Ejemplo 83.24



83.20D **83.24A**

740

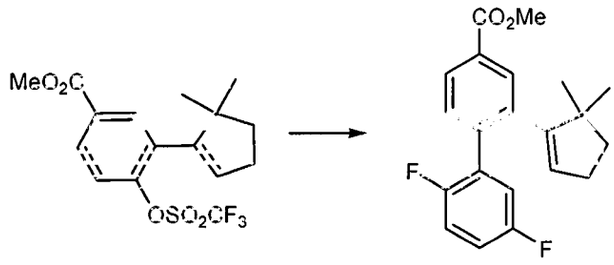
[01327] 4-(Clorometil)-2-((1R)-2,2-dimetilciclopentil)-2',6-difluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenilo o 4-(clorometil)-2-((1S)-2,2-dimetilciclopentil)-2',6-difluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenilo (83.24A). A una solución de **83.20D** (0,1492 g, 0,431 mmol) en DCM seco (4,5 mL) y DMF seca (0,035 mL) se añadió cloruro de tionilo (0,063 mL, 0,864 mmol) a 0 °C. La solución resultante se calentó hasta temperatura ambiente y se controló con TLC y LCMS. Después de 20 horas, la reacción se concentró y luego se purificó por cromatografía flash en gel de sílice (0-5% de EtOAc / hexano) para obtener **83.24A** que se usó sin ulterior purificación (117,1 mg, 74% de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,18 (1 H, d, J=1,6 Hz), 7,13 (2 H, m), 6,95 (1 H, m), 6,81 (1 H, m), 4,68 (2 H, m), 3,85 (3 H, m), 2,73 (1 H, ddd, J=10,3, 8,3, 1,8 Hz), 2,18 (1 H, m), 2,01 (1 H, m), 1,80 (1 H, d, J=4,3 Hz), 1,72 (3 H, m), 1,46 (1 H, m), 0,78 (3 H, s), 0,64 (3 H, s).

[01328] Ácido (3S)-3-Ciclopropil-3-(3-(((2-((1R)-2,2-dimetilciclopentil)-2',6-difluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)-2-fluorofenil)propanoico o ácido (3S)-3-ciclopropil-3-(3-(((2-((1S)-2,2-dimetilciclopentil)-2',6-difluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)-2-fluorofenil)propanoico o ácido (3R)-3-ciclopropil-3-(3-(((2-((1R)-2,2-dimetilciclopentil)-2',6-difluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)-2-fluorofenil)propanoico o ácido (3R)-3-ciclopropil-3-(3-(((2-((1S)-2,2-dimetilciclopentil)-2',6-difluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)-2-fluorofenil)propanoico (83.24). La alquilación y la hidrólisis se realizaron de manera análoga al Ejemplo 66.**6** (usando **83.B** y **83.24A** derivado del pico dos de la separación quiral de **83.20B** on la columna OJ, descrito en la presente) para obtener **83.24**. ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,23 (1 H, s), 7,12 (1 H, dd, J=9,7, 1,6 Hz), 7,07 (1 H, t, J=8,8 Hz), 7,03 (1 H, m), 6,93 (3 H, m), 6,78 (1 H, dd, J=5,5, 3,1 Hz), 5,19 (2 H, m), 3,79 (3 H, s), 2,86 (2 H, d, J=7,3 Hz), 2,76 (2 H, m), 2,19 (1 H,

741

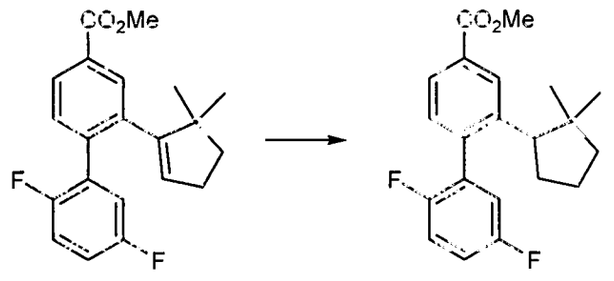
m), 2,04 (1 H, m), 1,86 (1 H, m), 1,71 (1 H, m), 1,57 (1 H, m), 1,43 (1 H, m), 1,20 (1 H, m), 0,73 (3 H, s), 0,65 (4 H, m), 0,46 (1 H, m), 0,34 (1 H, dq, J=9,8, 4,8 Hz), 0,20 (1 H, dq, J=9,6, 4,9 Hz). MS ESI (neg.) m/e: 551,1 $(M-H)^+$.

[01329] **Ejemplo 83.25**



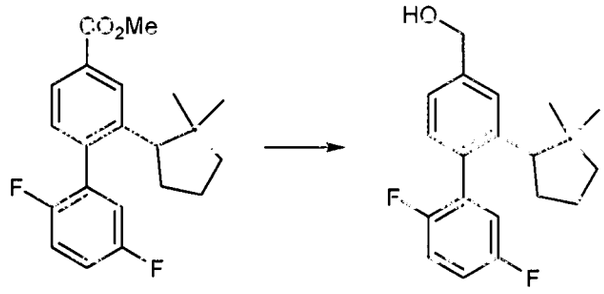
66.6I **83.25A**

[01330] **2-(5,5-dimetil-1-ciclopenten-1-il)-2',5'-difluoro-1,1'-bifenil-4-carboxilato de metilo (83.25A).** A una solución agitada de 3-(5,5-dimetilciclopent-1-enil)-4-(trifluorometilsulfoniloxi)benzoato de metilo **66.6I** (0,50 g, 1 mmol) en DMF (7 mL) a 23 °C se añadió ácido 2,5-difluorofenilborónico (0,3 g, 2 mmol, asequible en comercios de Aldrich) y carbonato de potasio (0,5 g, 4 mmol). Tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0,2 g, 0,1 mmol) luego se añadió a la mezcla. La mezcla se calentó hasta 90 °C y la reacción luego se agitó durante 23 horas. La reacción luego se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con salmuera y se extrajo tres veces con EtOAc. Después de secar sobre sulfato de magnesio anhidro y filtrar, el solvente orgánico se eliminó a presión reducida y el producto se purificó en gel de sílice (0-10% de EtOAc en hexanos) para obtener **83.25A** en forma de un aceite incoloro (0,42 g, 93% de rendimiento).

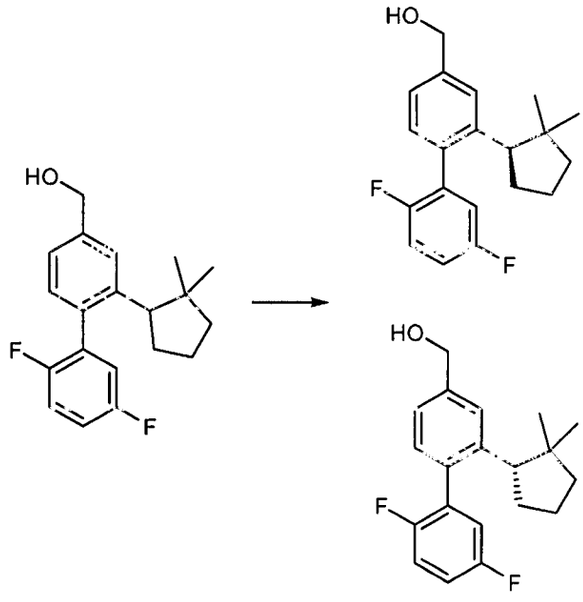


83.25A **83.25B**

[01331] **2-(2,2-dimetilciclopentil)-2',5'-difluoro-1,1'-bifenil-4-carboxilato de metilo (83.25B).** A una solución agitada de **83.25A** (0,420 g, 1 mmol) en MeOH (5 mL) a 23 °C se añadió paladio sobre carbón (0,1 g). La reacción se colocó bajo una atmósfera de hidrógeno y se agitó durante 18 horas. La mezcla de reacción luego se filtró y se concentró al vacío. El producto se purificó en gel de sílice (0-10% de EtOAc en hexanos) para obtener **83.25B** en forma de un aceite incoloro (0,420 g, 99% de rendimiento)



83.25B **83.25C**

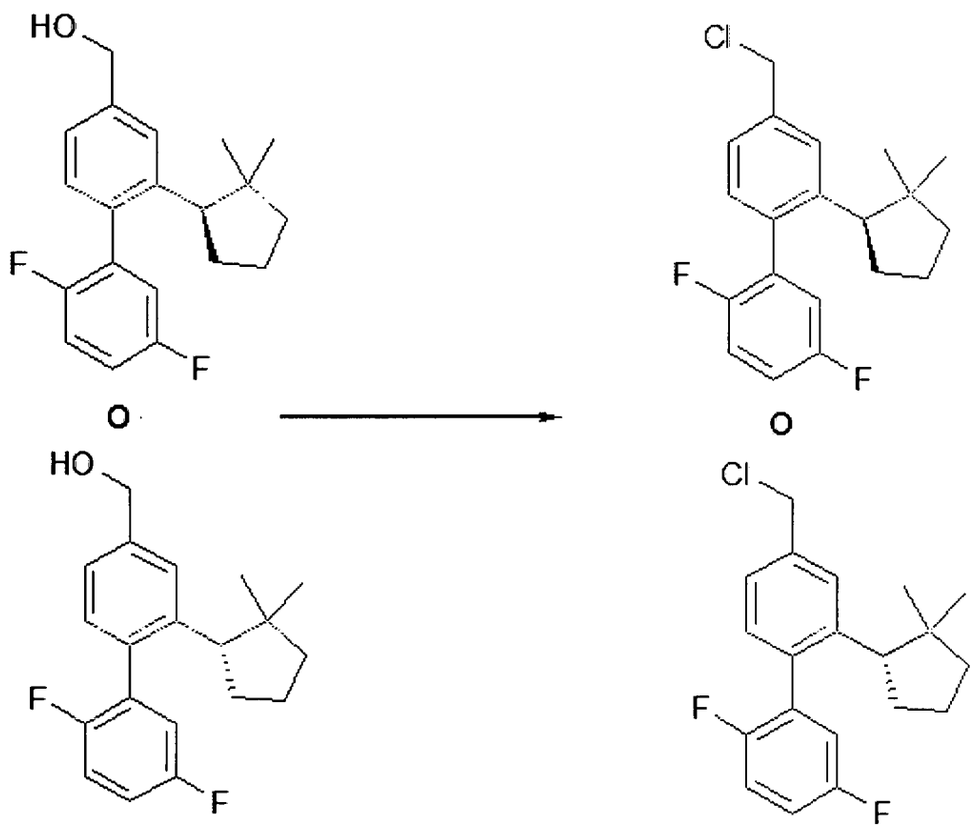


83.25C **83.25D y 83.25E**

[01332] **(2-((1R)-2,2-Dimetilciclopentil)-2',5'-difluoro-1,1'-bifenil-4-il)metanol y (2-((1S)-2,2-dimetilciclopentil)-2',5'-difluoro-1,1'-bifenil-4-il)metanol (83.25D y 83.25E).** A

743

una solución agitada de **83.25B** (0,420 g, 1,2 mmol) en THF (10,00 mL) a 0 °C se añadió LAH (2,4 mL, 2,4 mmol, 1,0 M). La reacción se agitó durante una hora y luego se añadió NaOH 1 N (ac) para neutralizar la reacción. La reacción se extrajo tres veces con EtOAc. Después de secar sobre sulfato de magnesio anhidro y filtrar, el solvente orgánico se eliminó a presión reducida y el producto se purificó en gel de sílice (0-20% de EtOAc en hexanos) para obtener **83.25C** en forma de un aceite incoloro (0,380 g, 98% de rendimiento). La separación quiral de **83.25C** se realizó en Chiracel-OD (4% de IPA en hexano) para dar **83.25D** (pico uno) y **83.25E** (pico dos). Ambos enantiómeros se usaron para sintetizar los compuestos de ejemplo y ambos enantiómeros dieron compuestos de ejemplo activos. Sin embargo, el enantiómero correspondiente al pico 2 dio los compuestos de ejemplo más activos.



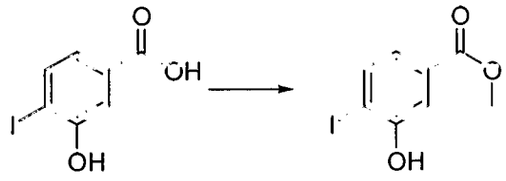
83.25D o 83.25E **83.25F o 83.25G**

744

[01333] **4-(Clorometil)-2-((1R)-2,2-dimetilciclopentil)-2',5'-difluoro-1,1'-bifenilo o 4-(clorometil)-2-((1R)-2,2-dimetilciclopentil)-2',5'-difluoro-1,1'-bifenilo (83.25F o 83.25G).** A una solución agitada de **83.25D o 83.25E** (0,170 g, 0,54 mmol) en DCM (2,7 mL) y DMF (0,0042 mL) a 0 °C se añadió cloruro de tionilo (0,078 mL, 1,1 mmol). Se continuó agitando a temperatura ambiente durante 1,5 horas. La mezcla de reacción luego se concentró al vacío. El producto luego se purificó en gel de sílice (0-10% de EtOAc en hexanos) para obtener **83.25F o 83.25G** en forma de un aceite incoloro (0,150 g, 83% de rendimiento).

[01334] **Ácido (3S)-3-Ciclopropil-3-(3-(((2-((1R)-2,2-dimetilciclopentil)-2',5'-difluoro-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)-2-fluorofenil)propanoico o ácido (3S)-3-ciclopropil-3-(3-(((2-((1S)-2,2-dimetilciclopentil)-2',5'-difluoro-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)-2-fluorofenil)propanoico o ácido (3R)-3-ciclopropil-3-(3-(((2-((1R)-2,2-dimetilciclopentil)-2',5'-difluoro-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)-2-fluorofenil)propanoico o ácido (3R)-3-ciclopropil-3-(3-(((2-((1S)-2,2-dimetilciclopentil)-2',5'-difluoro-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)-2-fluorofenil)propanoico (83.25).** La alquilación y la hidrólisis se realizaron de manera análoga al Ejemplo 66.**6** (usando **83.B** y **83.25F o 83.25G** derivado del pico dos de la separación quiral de **83.25C** de la columna OD, descrito en la presente) para obtener **83.25** (0,0464 g, 84% de rendimiento en dos etapas). MS ESI (neg.) m/e: 521,2 $(M-H)^+$.

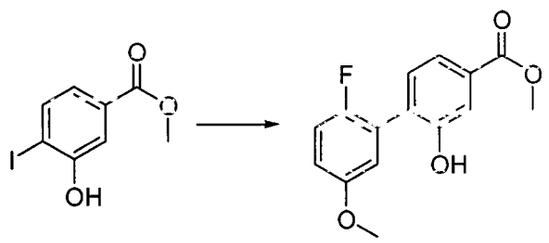
[01335] **Ejemplo 83.26**



745

83.26A

[01336] **3-hidroxi-4-yodobenzoato de metilo (83.26A).** A un recipiente de base redonda que contenía ácido 3-hidroxi-4-yodobenzoico (1,0346 g, 3,92 mmol, asequible en comercios de Aldrich) se añadió una solución fría de MeOH (15 mL) y ácido sulfúrico (0,5 mL). La mezcla se calentó hasta 80 °C y se controló con TLC. Después de 20,5 horas, el solvente se eliminó y el residuo se diluyó con EtOAc. La fase orgánica se lavó cuidadosamente dos veces con $NaHCO_3$ acuoso saturado, una vez con salmuera y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de filtrar, el solvente orgánico se eliminó al vacío para obtener **83.26A** en forma de un sólido blanco (1,0938 g, 100% de rendimiento). ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,76 (1 H, d, J=8,2 Hz), 7,64 (1 H, d, J=2,0 Hz), 7,34 (1 H, dd, J=8,2, 2,0 Hz), 3,92 (3 H, s).

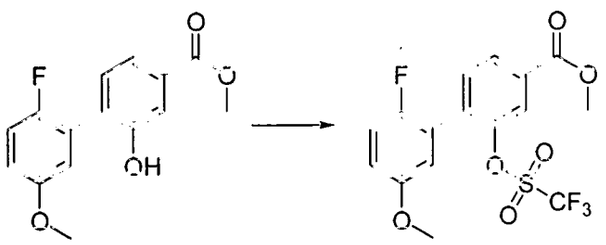


83.26A **83.26B**

[01337] **2'-fluoro-2-hidroxi-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-carboxilato de metilo (83.26B).** A un recipiente de base redonda que contenía **83.26A** (1,0938 g, 3,93 mmol) y 2-fluoro-5-metoxifenilborónico (0,7053 g, 4,15 mmol) (asequible en comercios de Aldrich) se añadió una solución premezclada de 1:1 isopropanol (6 mL) y agua (6 mL). Después de agitar a temperatura ambiente durante 5 minutos, se añadieron carbonato de sodio (0,5526 g, 5,21 mmol) y paladio, 10% en peso sobre carbón activado (0,0725 g, 0,0681 mmol) y la reacción luego se calentó hasta 65 °C. Después de 17 horas, la reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y luego se filtró a través de Celite. El filtrado se concentró y luego se añadió cloruro de amonio acuoso saturado. Después de extraer tres veces con

746

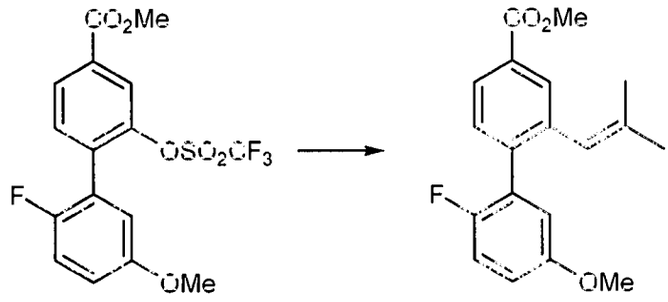
EtOAc, el solvente orgánico se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía flash en gel de sílice (0-40% de EtOAc / hexano) para obtener **83.26B** (834,3 mg, 77% de rendimiento). ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,69 (2 H, td, J=7,7, 1,7 Hz), 7,33 (1 H, d, J=7,8 Hz), 7,14 (1 H, t, J=9,0 Hz), 6,94 (1 H, dt, J=9,0, 3,5 Hz), 6,89 (1 H, dd, J=5,9, 3,2 Hz), 5,42 (1 H, s), 3,94 (3 H, s), 3,82 (3 H, s).



83.26B **83.26C**

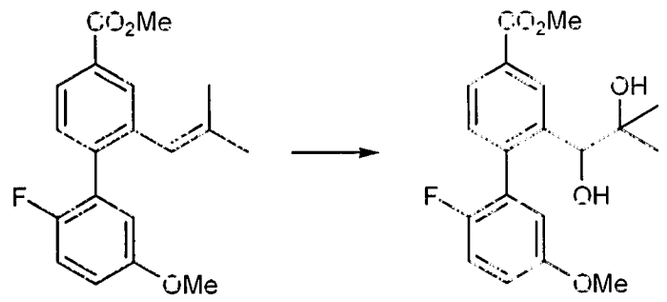
[01338] 2'-fluoro-5'-(metiloxi)-2-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)-1,1'-bifenil-4-carboxilato de metilo (83.26C). A una solución agitada de **83.26B** (0,8343 g, 3 mmol) en DCM seco (12 mL) se añadió TEA (0,85 mL, 6 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (0,0378 g, 0,3 mmol). Después de 20 minutos, se añadió N-fenil-bis(trifluorometansulfonimida) (1,3097 g, 4 mmol) en porciones. Después de completar la adición, la solución se agitó a temperatura ambiente. Después de 3 horas, la reacción se diluyó con salmuera y se extrajo tres veces con DCM. Después de secar sobre sulfato de magnesio anhidro y filtrar, el solvente orgánico se eliminó a presión reducida y el residuo luego se purificó por cromatografía flash en gel de sílice (0-25% de EtOAc / hexano) para obtener **83.26C** (1,0238 g, 83% de rendimiento). ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8,14 (1 H, dd, J=8,1, 1,7 Hz), 8,06 (1 H, d, J=1,7 Hz), 7,57 (1 H, d, J=8,1 Hz), 7,13 (1 H, t, J=9,2 Hz), 6,97 (1 H, ddd, J=8,7, 3,9, 3,5 Hz), 6,87 (1 H, dd, J=5,7, 3,1 Hz), 3,99 (3 H, s), 3,83 (3 H, s).

747



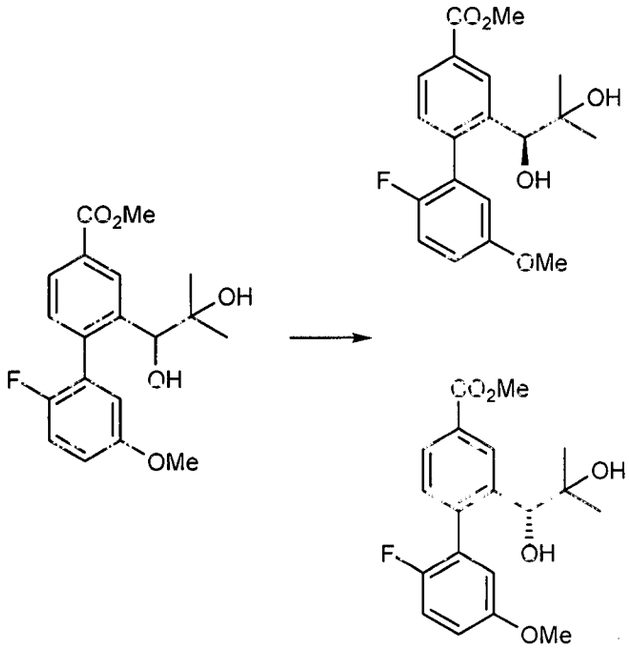
83.26C **83.26D**

[01339] 2'-fluoro-5'-(metiloxi)-2-(2-metil-1-propenil)-1,1'-bifenil-4-carboxilato de metilo (83.26D). A una solución agitada de **83.26C** (0,500 g, 1,2 mmol) en DMF (6,1 mL) a 23 °C se añadió ácido 2-metilprop-1-enilborónico (0,24 g, 2,4 mmol, asequible en comercios de Syntonix) y carbonato de potasio (0,51 g, 3,7 mmol). Tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0,071 g, 0,061 mmol) luego se añadió a la mezcla. La mezcla se calentó hasta 90 °C y se agitó durante 15 horas. La reacción luego se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con salmuera y se extrajo tres veces con EtOAc. Después de secar sobre sulfato de magnesio anhidro y filtrar, el solvente orgánico se eliminó a presión reducida y el producto luego se purificó en gel de sílice (0-10% de EtOAc en hexanos) para obtener **83.26D** en forma de un aceite incoloro (0,280 g, 73% de rendimiento).



83.26D **83.26E**

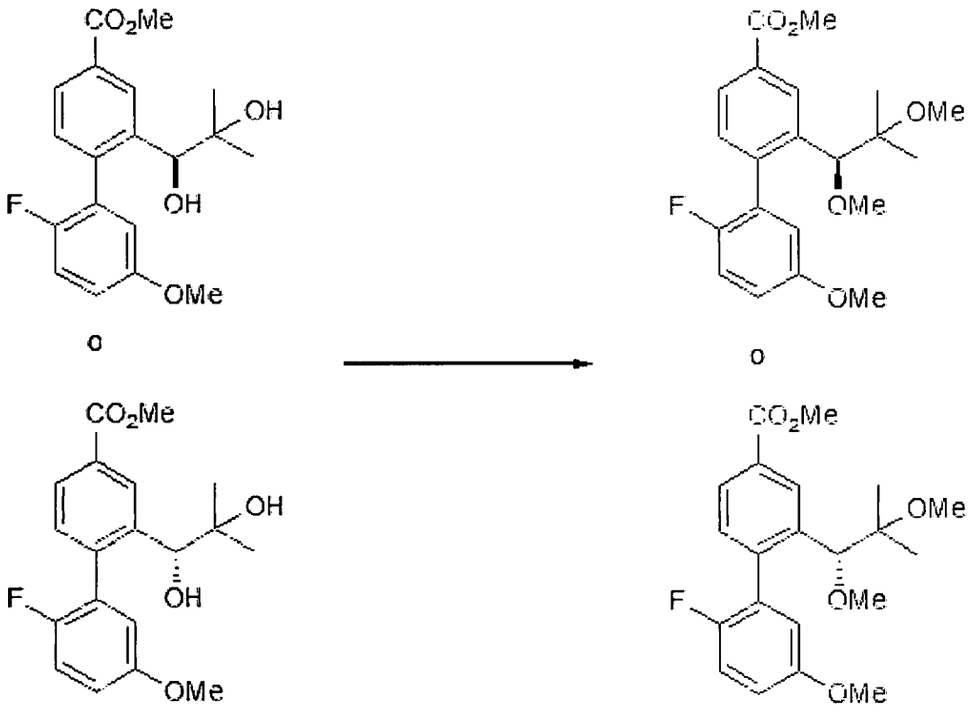
748



83.26E **83.26F y 83.26G**

[01340] **2-((1S)-1,2-dihidroxi-2-metilpropil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-carboxilato de metilo y 2-((1R)-1,2-dihidroxi-2-metilpropil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-carboxilato de metilo (83.26F y 83.26G).** A una solución agitada de **83.26D** (0,270 g, 0,86 mmol) en propan-2-ona (10,00 mL) a 23 °C se añadió N-óxido de 4-metilmorfolina monohidrato (0,12 g, 0,86 mmol), seguido de tetróxido de osmio (0,027 mL, 0,086 mmol). La reacción luego se agitó durante seis horas y luego se concentró al vacío. El producto se purificó en gel de sílice (0-10% de EtOAc en hexanos) para obtener **83.26E** en forma de un aceite incoloro (0,250 g, 84% de rendimiento). La separación quiral de **83.26E** se realizó en Chiracel-OD (5% de IPA en hexano) para dar **83.26F** (pico uno) y **83.26G** (pico dos). Ambos enantiómeros se usaron para sintetizar los compuestos de ejemplo y ambos enantiómeros dieron compuestos de ejemplo activos. Sin embargo, el enantiómero correspondiente al pico uno dio los compuestos de ejemplo más activos.

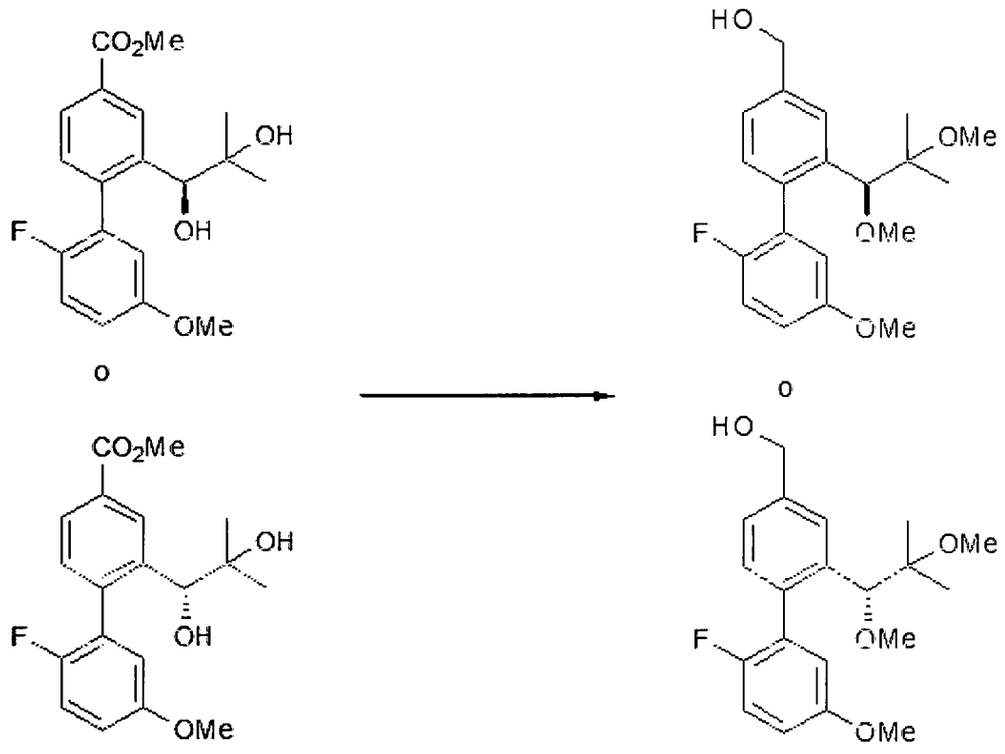
749



83.26F o 83.26G **83.26H o 83.26I**

[01341] **2'-fluoro-2-((1S)-2-metil-1,2-bis(metiloxi)propil)-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-carboxilato de metilo o 2'-fluoro-2-((1R)-2-metil-1,2-bis(metiloxi)propil)-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-carboxilato de metilo (83.26H y 83.26I).** A una solución agitada de **83.26F o 83.26G** (pico uno de la separación quiral de **83.26E**) (0,104 g, 0,30 mmol) en DMF (3,0 mL) a 23 °C se añadió yodometano (0,074 mL, 1,2 mmol), seguido de hidruro de sodio (0,029 g, 1,2 mmol). La reacción luego se agitó a 50 °C durante 16 horas y luego se enfrió hasta temperatura ambiente. La reacción se diluyó con salmuera y se extrajo tres veces con EtOAc. Después de secar sobre sulfato de magnesio anhidro y filtrar, el solvente orgánico se eliminó a presión reducida y el producto luego se purificó en gel de sílice (0-10% de EtOAc en hexanos) para obtener **83.26H o 83.26I** en forma de un aceite incoloro (0,079 g, 70% de rendimiento).

750



83.26H o 83.26I **83.26J o 83.26K**

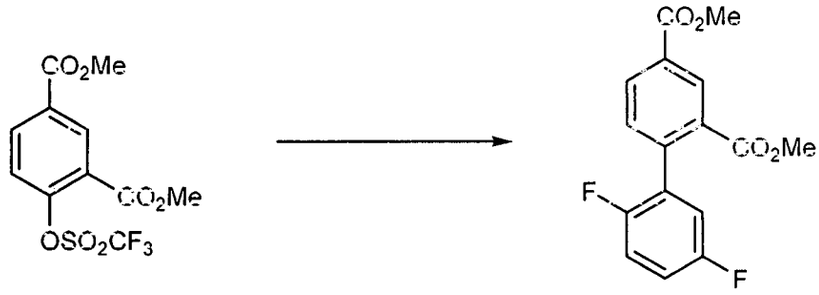
[01342] **(2'-Fluoro-2-((1S)-2-metil-1,2-bis(metiloxi)propil)-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metanol o (2'-fluoro-2-((1R)-2-metil-1,2-bis(metiloxi)propil)-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metanol (83.26J o)83.26K.** A una solución agitada de **83.26H o 83.26I** (0,079 g, 0,21 mmol) en THF (3,00 mL, 0,21 mmol) a 0 °C se añadió LAH (0,42 mL, 0,42 mmol). La reacción luego se agitó durante dos horas. A continuación, NaOH 1 N (ac) se añadió para neutralizar la reacción. La reacción se extrajo tres veces con EtOAc. Después de secar sobre sulfato de magnesio anhidro y filtrar, el solvente orgánico se eliminó a presión reducida y el producto luego se purificó en gel de sílice (0-20% de EtOAc en hexanos) para obtener **83.26J o 83.26K** en forma de un aceite incoloro (0,058 g, 79% de rendimiento).

[01343] **Ácido (3S)-3-Ciclopropil-3-(2-fluoro-3-(((2'-fluoro-2-((1S)-2-metil-1,2-bis(metiloxi)propil)-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)propanoico o ácido (3S)-3-**

751

ciclopropil-3-(2-fluoro-3-(((2'-fluoro-2-((1R)-2-metil-1,2-bis(metiloxi)propil)-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)propanoico o ácido (3R)-3-ciclopropil-3-(2-fluoro-3-(((2'-fluoro-2-((1S)-2-metil-1,2-bis(metiloxi)propil)-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)propanoico o ácido (3R)-3-ciclopropil-3-(2-fluoro-3-(((2'-fluoro-2-((1R)-2-metil-1,2-bis(metiloxi)propil)-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)propanoico (83.26). La reacción de Mitsunobu y la hidrólisis se realizaron de manera análoga al Ejemplo **69.14** (usando **83B** y **83.26J** o **83.26K** derivado del pico uno de la separación quiral de **83.26E** de la columna OD, descrito en la presente) para obtener **83.26** (0,0681 g, 68% de rendimiento). MS ESI (neg.) m/e: 553,3 $(M-H)^+$.

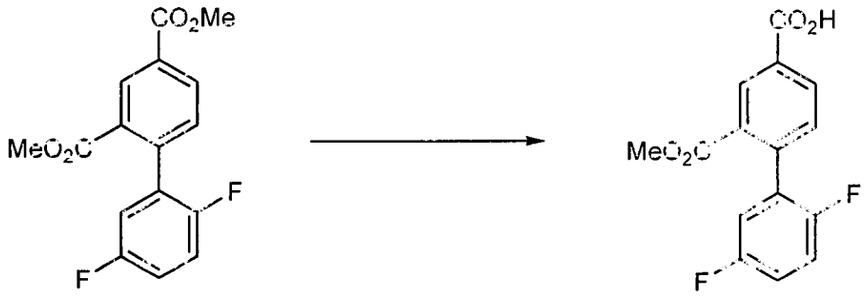
[01344] **Ejemplo 83.27**



66.13B **83.27A**

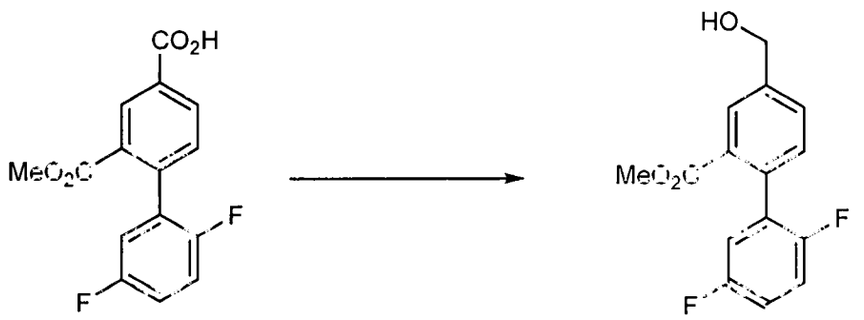
[01345] **2',5'-difluoro-1,1'-bifenil-2,4-dicarboxilato de dimetilo (83.27A).** A una solución agitada de 4-(trifluorometilsulfoniloxi)isoftalato de dimetilo **66.13B** (1,00 g, 2,9 mmol) en DMF (5,8 mL) a 23 °C se añadió ácido 2,5-difluorofenilborónico (0,69 g, 4,4 mmol) (asequible en comercios a partir de Aldrich) y carbonato de potasio (1,2 g, 8,8 mmol). Tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0,24 g, 0,20 mmol) luego se añadió a la mezcla. La mezcla se calentó hasta 90 °C y se agitó durante 17 horas. La reacción luego se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con salmuera y se extrajo tres veces con EtOAc. Después de secar sobre sulfato

de magnesio anhidro y filtrar, el solvente orgánico se eliminó a presión reducida y el producto luego se purificó en gel de sílice (0-10% de EtOAc en hexanos) para obtener **83.27A** en forma de un aceite incoloro (0,800 g, 89% de rendimiento).



83.27A **83.27B**

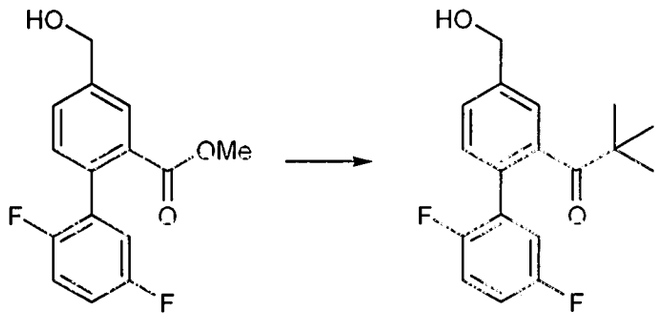
[01346] Ácido 2',5'-difluoro-2-((metiloxi)carbonil)-1,1'-bifenil-4-carboxílico (83.27B). A una solución agitada de **83.27A** (0,800 g, 2,6 mmol) en THF (7,00 mL) y MeOH (7,00 mL) a 0 °C se añadió lentamente hidróxido de potasio (1,4 mL, 2,9 mmol) para mantener la temperatura a menos de 6 °C. La mezcla de reacción luego se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 19 horas. La reacción luego se acidificó con HCl 1 N y se extrajo tres veces con EtOAc. Después de secar sobre sulfato de magnesio anhidro y filtrar, el solvente orgánico se eliminó a presión reducida para obtener **83.27B** en forma de un sólido incoloro (0,76 g, 100% de rendimiento).



83.27B **83.27C**

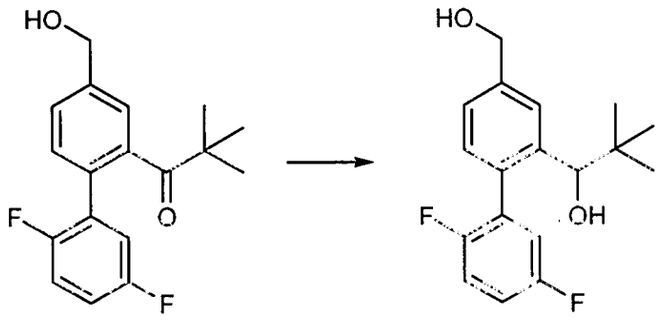
[01347] 2',5'-difluoro-4-(hidroximetil)-1,1'-bifenil-2-carboxilato de metilo (83.27C). A una solución agitada de

83.27B (0,585 g, 2 mmol) en THF (20 mL) a 0 °C se añadió borano-THF (4 mL, 4 mmol, 1,0 M). La reacción se calentó hasta 23 °C y se continuó agitando durante cuatro horas. La mezcla de reacción luego se concentró al vacío. La reacción se diluyó con HCl 1 N y se extrajo tres veces con EtOAc. Después de secar sobre sulfato de magnesio anhidro y filtrar, el solvente orgánico se eliminó a presión reducida y el producto luego se purificó en gel de sílice (0-40% de EtOAc en hexanos) para obtener **83.27C** en forma de un aceite incoloro (0,485 g, 87% de rendimiento).

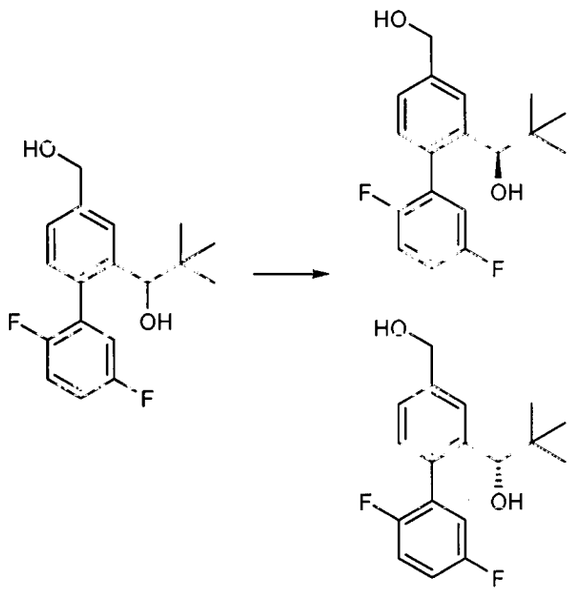


83.27C **83.27D**

[01348] 1-(2',5'-Difluoro-4-(hidroximetil)-1,1'-bifenil-2-il)-2,2-dimetil-1-propanona (83.27D). A una solución agitada de **83.27C** (0,485 g, 2 mmol) en THF (17 mL) a -78 °C se añadió ter-butil-litio (3 mL, 5 mmol, 1,7 M). La reacción luego se agitó durante 1,5 horas y luego se neutralizó con una solución saturada de cloruro de amonio y se extrajo tres veces con EtOAc. Después de secar sobre sulfato de magnesio anhidro y filtrar, el solvente orgánico se eliminó a presión reducida y el producto luego se purificó en gel de sílice (0-40% de EtOAc en hexanos) para obtener **83.27D** en forma de un aceite incoloro (0,450 g, 85% de rendimiento).



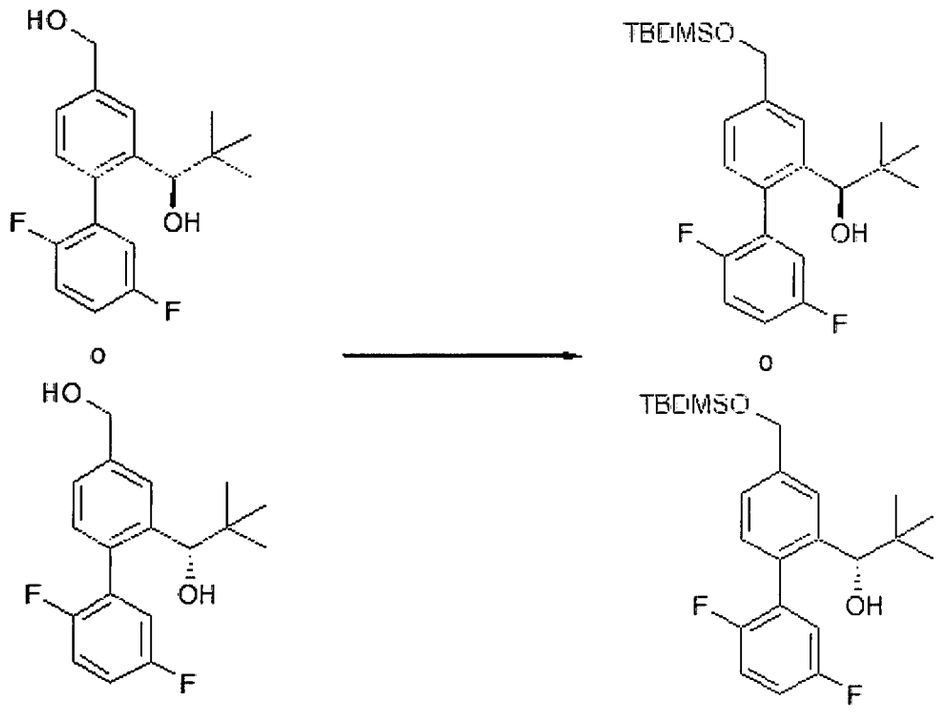
83.27D **83.27E**



83.27E **83.27F y 83.27G**

[01349] **(1R)-1-(2',5'-Difluoro-4-(hidroximetil)-1,1'-bifenil-2-il)-2,2-dimetil-1-propanol y (1S)-1-(2',5'-difluoro-4-(hidroximetil)-1,1'-bifenil-2-il)-2,2-dimetil-1-propanol (83.27F y 83.27G).** A una solución agitada de **83.27D** (0,286 g, 0,9 mmol) en THF (5 mL) a 0 °C se añadió LAH (1 mL, 1 mmol, 1,0 M). La reacción luego se agitó durante 3 horas. Se añadió NaOH 1 N (ac) para neutralizar la reacción y la mezcla se extrajo tres veces con EtOAc. Después de secar sobre sulfato de magnesio anhidro y filtrar, el solvente orgánico se eliminó a presión reducida y el producto luego se purificó en gel de sílice (0-20% de EtOAc en hexanos) para obtener **83.27E** en forma de un aceite incoloro (0,250 g, 87% de rendimiento). La separación quiral de **83.27E** se realizó en Chiracel-OD (4% de IPA en hexano) para dar **83.27F** (pico uno-20,4 min) y **83.27G**

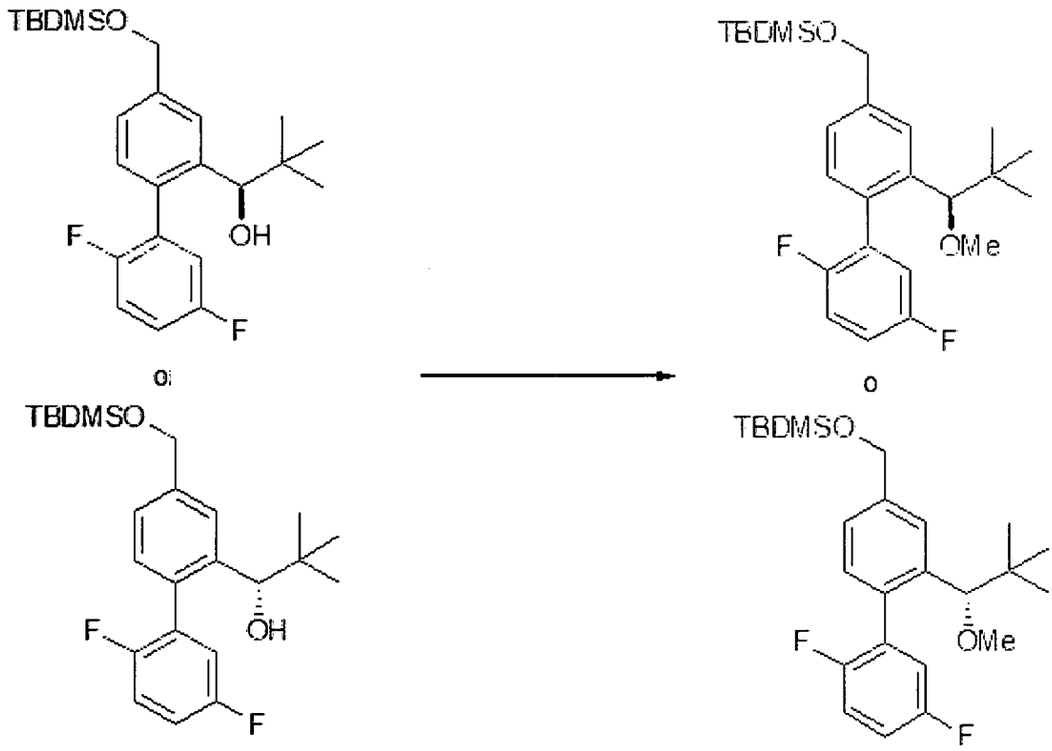
(pico dos-26,1 min). Ambos enantiómeros se usaron para sintetizar los compuestos de ejemplo y ambos enantiómeros dieron compuestos de ejemplo activos. Sin embargo, el enantiómero correspondiente al pico 2 dio los compuestos de ejemplo más activos. [1]



83.27F o 83.27G **83.27H o 83.27I**

[01350] **(1R)-1-(4-((((1,1-Dimetiletil)(dimetil)silil)oxi)metil)-2',5'-difluoro-1,1'-bifenil-2-il)-2,2-dimetil-1-propanol o (1S)-1-(4-((((1,1-dimetiletil)(dimetil)silil)oxi)metil)-2',5'-difluoro-1,1'-bifenil-2-il)-2,2-dimetil-1-propanol (83.27H o 83.27I).** A una solución agitada de **83.27F** o **83.27G** (0,097 g, 0,3 mmol) en DCM (3 mL) a 23 °C se añadió cloruro de ter-butildimetilsililo (0,06 mL, 0,4 mmol), seguido de TEA (0,05 mL, 0,4 mmol) y DMAP (0,004 g, 0,03 mmol). La reacción luego se agitó durante 24 horas y luego se concentró al vacío. La reacción se extrajo tres veces con EtOAc. Después de secar sobre sulfato de magnesio anhidro y filtrar, el solvente orgánico se eliminó a

presión reducida y el producto luego se purificó en gel de sílice (0-20% de EtOAc en hexanos) para obtener **83.27H o 83.27G** en forma de un aceite incoloro (0,130 g, 98% de rendimiento).

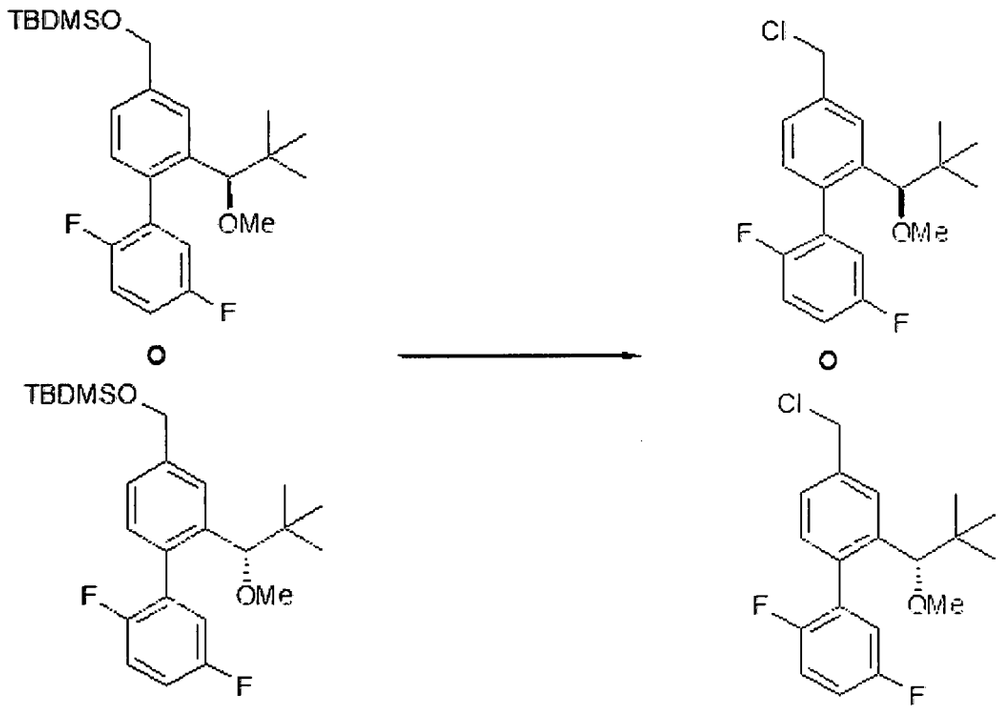


83.27H o 83.27I **83.27J o 83.27K**

[01351] (1,1-Dimetiletil)(((2-((1R)-2,2-dimetil-1-(metiloxi)propil)-2',5'-difluoro-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)dimetilsilano o (1,1-dimetiletil)(((2-((1S)-2,2-dimetil-1-(metiloxi)propil)-2',5'-difluoro-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)dimetilsilano (83.27J o 83.27K). A una solución agitada de **83.27H o 83.27I** (0,130 g, 0,31 mmol) en DMF (3,1 mL) a 23 °C se añadió yodometano (0,038 mL, 0,62 mmol), seguido de hidruro de sodio (0,015 g, 0,62 mmol). La reacción luego se agitó a 50 °C durante 16 horas, se diluyó con agua y se extrajo tres veces con EtOAc. Después de secar sobre sulfato de magnesio anhidro y filtrar, el solvente orgánico se eliminó a presión reducida y el producto luego se purificó en gel de sílice (0-5% de EtOAc en hexanos) para obtener **83.27J** o

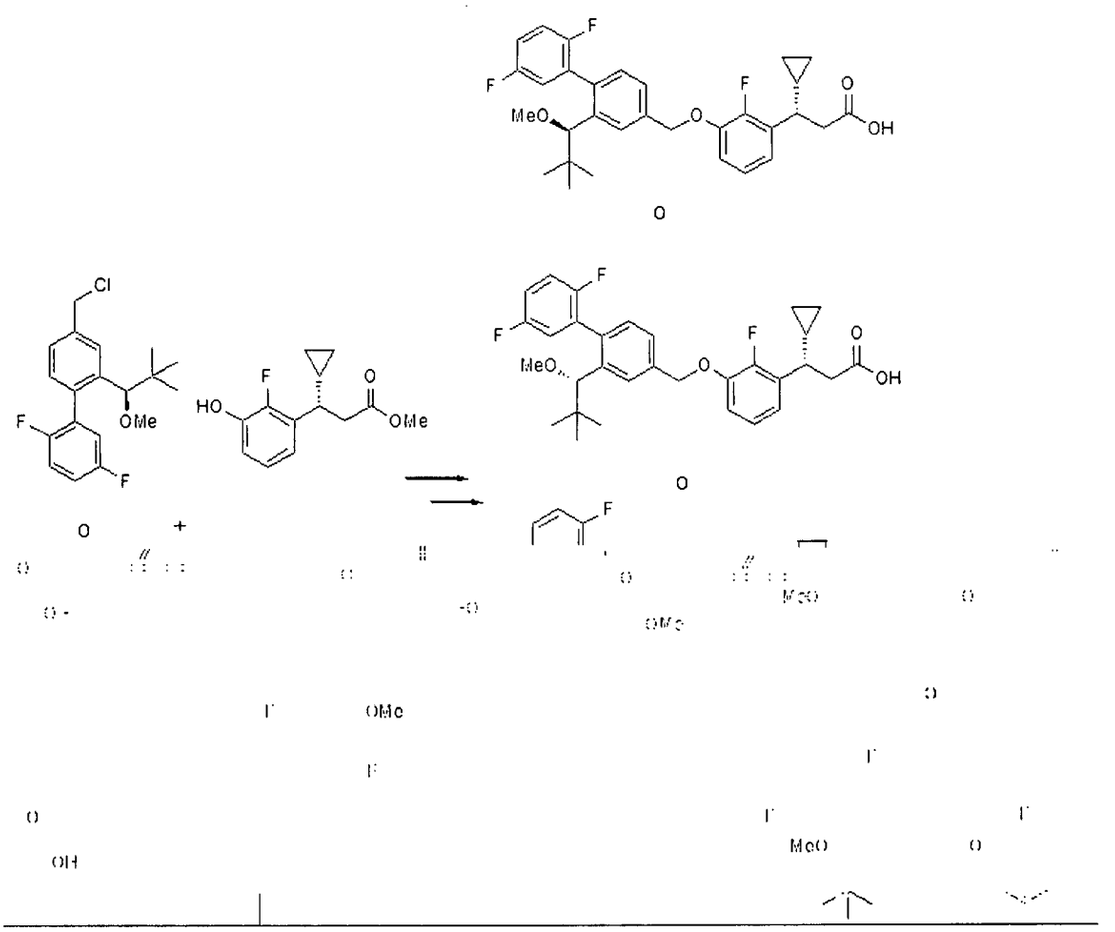
757

83.27K en forma de un aceite incoloro (0,125 g, 93% de rendimiento).



83.27J o 83.27K **83.27L o 83.27M**

[01352] 4-(Clorometil)-2-((1R)-2,2-dimetil-1-(metiloxi)propil)-2',5'-difluoro-1,1'-bifenilo o 4-(clorometil)-2-((1S)-2,2-dimetil-1-(metiloxi)propil)-2',5'-difluoro-1,1'-bifenilo (83.27L o 83.27M). A una solución agitada de **83.27J o 83.27K** (0,125 g, 0,29 mmol) en DCM (2,9 mL) y DMF (0,022 mL) a 0 °C se añadió cloruro de tionilo (0,042 mL, 0,58 mmol). La reacción luego se agitó a temperatura ambiente durante tres horas. La mezcla de reacción luego se concentró al vacío y el producto luego se purificó en gel de sílice (0-10% de EtOAc en hexanos) para obtener **83.27L o 83.27M** en forma de un aceite incoloro (0,097 g, 100% de rendimiento).

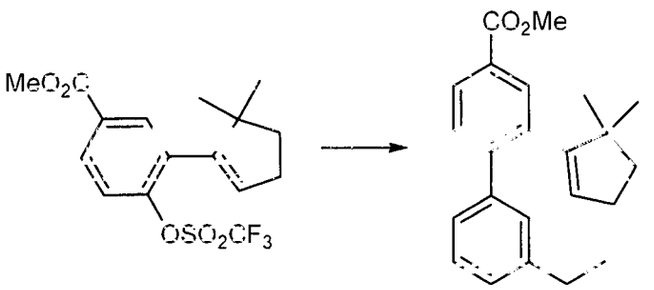


83.27L o 83.27M **83.B** **83.27**

[01353] **Ácido (3S)-3-ciclopropil-3-(3-(((2-((1R)-2,2-dimetil-1-(metiloxi)propil)-2',5'-difluoro-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)-2-fluorofenil)propanoico o ácido (3S)-3-ciclopropil-3-(3-(((2-((1S)-2,2-dimetil-1-(metiloxi)propil)-2',5'-difluoro-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)-2-fluorofenil)propanoico o ácido (3R)-3-ciclopropil-3-(3-(((2-((1R)-2,2-dimetil-1-(metiloxi)propil)-2',5'-difluoro-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)-2-fluorofenil)propanoico o ácido (3R)-3-ciclopropil-3-(3-(((2-((1S)-2,2-dimetil-1-(metiloxi)propil)-2',5'-difluoro-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)-2-fluorofenil)propanoico (83.27).** La alquilación y la hidrólisis se realizaron de manera análoga al Ejemplo 66.**6** (usando **83.B** y **83.27L** o **83.27M** derivado del pico dos de la separación quiral de **83.27E** de la columna OD, descrito en la presente) para

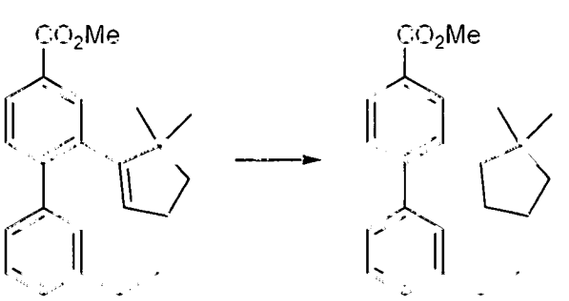
obtener **83.27N o 83.27O** (0,0377 g, 68% de rendimiento). MS ESI (neg.) m/e: 525,3 $(M-H)^+$.

[01354] **Ejemplo 83.28**



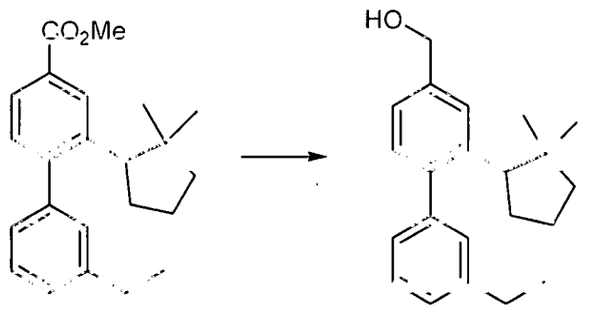
66.6I **83.28A**

[01355] **2-(5,5-dimetil-1-ciclopenten-1-il)-3'-etil-1,1'-bifenil-4-carboxilato de metilo (83.28A)**. A una solución agitada de 3-(5,5-dimetilciclopent-1-enil)-4-(trifluorometilsulfoniloxi)benzoato de metilo **66.6I** (0,50 g, 1 mmol) en DMF (7 mL) a 23 °C se añadió ácido 3-etilfenilborónico (0,3 g, 2 mmol) (asequible en comercios de Aldrich) y carbonato de potasio (0,5 g, 4 mmol). Tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0,2 g, 0,1 mmol) luego se añadió a la mezcla. La mezcla se calentó hasta 90 °C y la reacción se agitó durante 24 horas. La reacción luego se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con salmuera y se extrajo tres veces con EtOAc. Después de secar sobre sulfato de magnesio anhidro y filtrar, el solvente orgánico se eliminó a presión reducida y el producto luego se purificó en gel de sílice (0-10% de EtOAc en hexanos) para obtener **83.28A** en forma de un aceite incoloro (0,41 g, 93% de rendimiento).

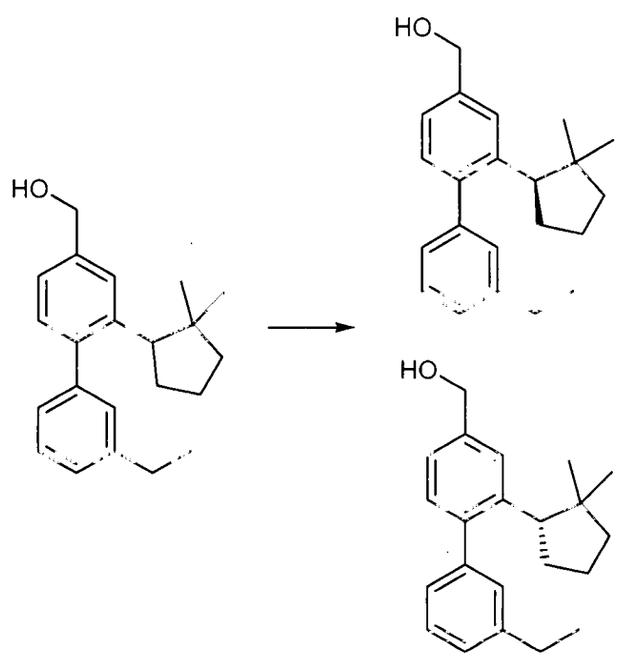


83.28A **83.28B**

[01356] **2-(2,2-dimetilciclopentil)-3'-etil-1,1'-bifenil-4-carboxilato de metilo (83.28B).** A una solución agitada de **83.28A** (0,410 g, 1 mmol) en MeOH (5 mL) a 23 °C se añadió paladio sobre carbón (0,1 g, 1 mmol). La reacción se colocó bajo una atmósfera de hidrógeno y se agitó durante 18 horas. La mezcla de reacción luego se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El producto se purificó en gel de sílice (0-10% de EtOAc en hexanos) para obtener **83.28B** en forma de un aceite incoloro (0,410 g, 99% de rendimiento).



83.28B **83.28C**

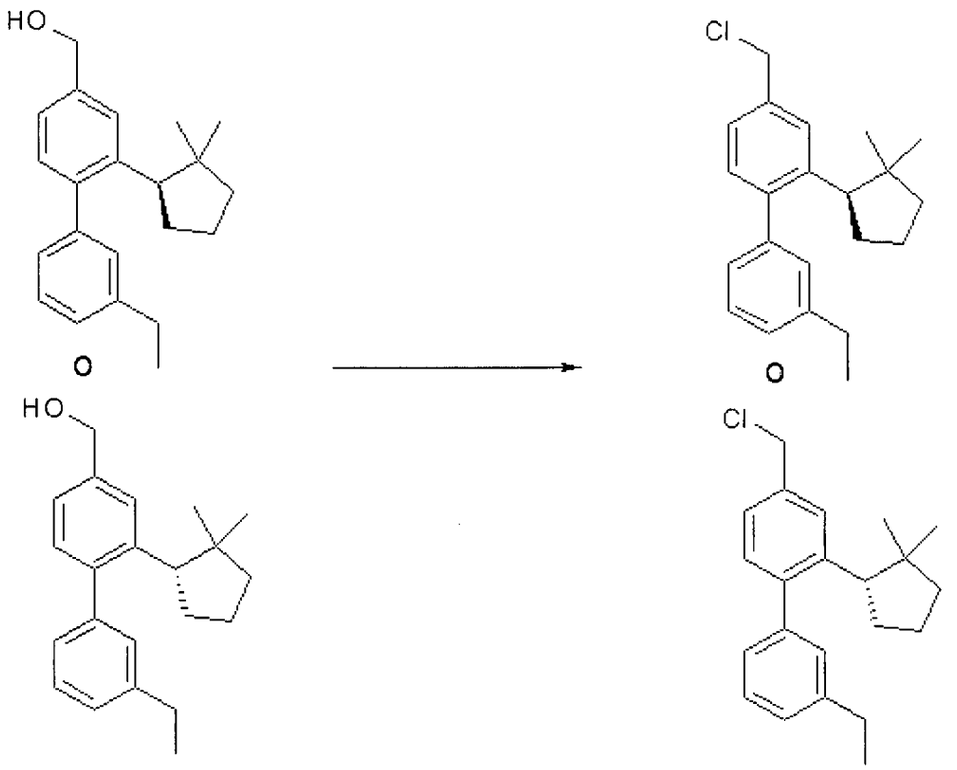


83.28C **83.28D y 83.28E**

[01357] **(2-((1R)-2,2-Dimetilciclopentil)-3'-etil-1,1'-bifenil-4-il)metanol y (2-((1S)-2,2-dimetilciclopentil)-3'-**

761

etil-1,1'-bifenil-4-il)metanol (83.28D y 83.28E). A una solución agitada de **83.28B** (0,410 g, 1,2 mmol) en THF (10,00 mL) a 0 °C se añadió LAH (2,4 mL, 2,4 mmol, 1,0 M). La reacción luego se agitó durante 1,5 horas. El NaOH 1 N (ac) se añadió para neutralizar la reacción. La mezcla se extrajo tres veces con EtOAc. Después de secar sobre sulfato de magnesio anhidro y filtrar, el solvente orgánico se eliminó a presión reducida y el producto luego se purificó en gel de sílice (0-20% de EtOAc en hexanos) para obtener **83.28C** en forma de un aceite incoloro (0,300 g, 80% de rendimiento). La separación quiral de **83.28C** se realizó en Chiracel-OD (4% de IPA en hexano) para dar **83.28D** (pico uno) y **83.28E** (pico dos). Ambos enantiómeros se usaron para sintetizar los compuestos de ejemplo y ambos enantiómeros dieron compuestos de ejemplo activos. Sin embargo, el enantiómero correspondiente al pico 2 dio los compuestos de ejemplo más activos.



83.28D o 83.28E **83.28F o 83.28G**

[01358] **4-(Clorometil)-2-((1R)-2,2-dimetilciclopentil)-3'-etil-1,1'-bifenilo o 4-(clorometil)-2-((1S)-2,2-**

dimetilciclopentil)-3'-etil-1,1'-bifenilo (83.28F o 83.28G). A una solución agitada de **83.28D o 83.28E** (0,130 g, 0,42 mmol) en DCM (2,1 mL) y DMF (0,0033 mL) a 0 °C se añadió cloruro de tionilo (0,062 mL, 0,84 mmol). La reacción luego se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas y luego se concentró al vacío. El producto resultante se purificó en gel de sílice (0-10% de EtOAc en hexanos) para obtener **83.28F o 83.28G** en forma de un aceite incoloro (0,120 g, 87% de rendimiento).

[01359] Ácido (3S)-3-ciclopropil-3-(3-(((2-((1R)-2,2-dimetilciclopentil)-3'-etil-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)-2-fluorofenil)propanoico o ácido (3S)-3-ciclopropil-3-(3-(((2-((1S)-2,2-dimetilciclopentil)-3'-etil-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)-2-fluorofenil)propanoico o ácido (3S)-3-ciclopropil-3-(3-(((2-((1R)-2,2-dimetilciclopentil)-3'-etil-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)-2-fluorofenil)propanoico o ácido (3S)-3-ciclopropil-3-(3-(((2-((1S)-2,2-dimetilciclopentil)-3'-etil-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)-2-fluorofenil)propanoico (83.28). La alquilación y la hidrólisis se realizaron de manera análoga al Ejemplo **66.6** (usando **83.B** y **83.28F o 83.28G** derivado del pico dos de la separación quiral de **83.28C** de la columna OD, descrito en la presente) para obtener **83.28** (0,0411 g, 76% de rendimiento en dos etapas). MS ESI (neg.) m/e: 513,3 $(M-H)^+$.

[01360] Ácido (3S)-3-(3-(((2-(1-Azepanilmetil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)-2-fluorofenil)-3-ciclopropilpropanoico o ácido (3R)-3-(3-(((2-(1-Azepanilmetil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)-2-fluorofenil)-3-ciclopropilpropanoico (83.29). La alquilación y la hidrólisis se realizaron de manera análoga al Ejemplo **66.6** (usando 83.B y 66.73C descrito en la presente) para obtener 83.29. Después de eliminar el solvente, **83.29** se obtuvo as sal de TFA (51 mg). MS ESI (neg.) m/e: 544 $(M-H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 9,40 (m,1H) ..7,91 (m, 1H), 7,64-

7,66 (m, 1H), 7,44 (m, 1H), 7,27-7,32 (m, 1H), 7,06-7,15 (m, 3H), 6,86-7,00 (m, 2H), 5,23 (s, 2H), 4,04-4,36 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,14 (m, 1H), 2,90 (m, 1H), 2,86 (m, 1H), 2,70 (m, 2H), 2,65 (m, 1H), 1,49 (m, 8H), 1,05 (m, 1H), 0,53 (m, 1H), 0,27-0,53 (m, 2H), 0,08 (m, 1H).

[01361] **Ácido (3S)-3-(3-(4-(5-Fluoro-2-metoxipiridin-4-il)-3-(1-(metoximetil)ciclopentil)benciloxi)-2-fluorofenil)-3-ciclopropilpropanoico o ácido (3R)-3-(3-(4-(5-fluoro-2-metoxipiridin-4-il)-3-(1-(metoximetil)ciclopentil)benciloxi)-2-fluorofenil)-3-ciclopropilpropanoico (83.30).** La alquilación y la hidrólisis se realizaron de manera análoga al Ejemplo 66.6 (usando **83.B** y **77.12C**, descrito en la presente) para obtener **83.30**. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,77 (1 H, s), 7,04 - 7,14 (1 H, m), 7,03 (1 H, s), 6,71 - 6,81 (2 H, m), 6,57 - 6,71 (2 H, m), 6,49 (1 H, d, J=4,7 Hz), 4,87 - 4,97 (2 H, m), 3,71 (3 H, s), 2,97 - 3,11 (2 H, m), 2,98 (3 H, s), 2,52 - 2,70 (3 H, m), 2,33 - 2,52 (1 H, m), 1,66 - 1,80 (1 H, m), 1,44 - 1,59 (2 H, m), 1,23 - 1,44 (4 H, m), 0,89 (1 H, dd, J=8,2, 3,5 Hz), 0,28 - 0,43 (1 H, m), 0,17 (1 H, td, J=8,7, 4,5 Hz), 0,09 (1 H, dd, J=9,2, 4,5 Hz), -0,08 - 0,04 (1 H, m). MS ESI (pos.) m/e: 552,2 $(M+H)^+$.

[01362] **Ejemplo 83.31**

[01363] **Ácido (3S)-3-Ciclopropil-3-(2-fluoro-3-(((2'-fluoro-2-((R)-(1-metilciclopropil)(metiloxi)metil)-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)propanoico o ácido (3S)-3-viclopropil-3-(2-fluoro-3-(((2'-fluoro-2-((S)-(1-metilciclopropil)(metiloxi)metil)-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)propanoico o ácido (3R)-3-ciclopropil-3-(2-fluoro-3-(((2'-fluoro-2-((R)-(1-metilciclopropil)(metiloxi)metil)-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)propanoico o ácido (3R)-3-ciclopropil-3-(2-fluoro-3-(((2'-fluoro-2-((S)-(1-metilciclopropil)(metiloxi)metil)-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)propanoico (83.31).** **83.31** se preparó a

764

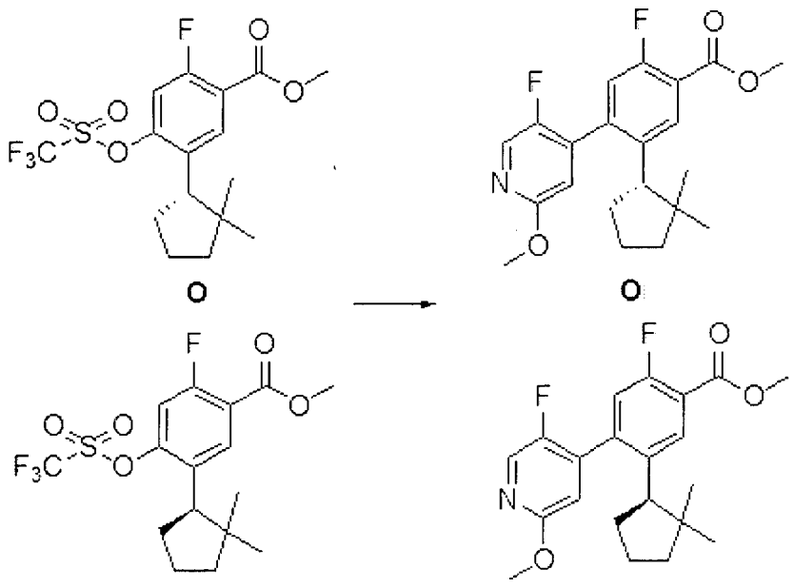
partir de **83.18I** de acuerdo con los métodos análogos descritos en el Ejemplo **83.22**. MS ESI (neg.) m/e: 535,2 $(M-H)^+$.

[01364] **Ácido (3S)-3-Ciclopropil-3-(3-(((3-((1R)-2,2-dimetil-1-(metiloxi)propil)-4-(5-fluoro-2-(metiloxi)-4-piridinil)fenil)metil)oxi)-2-fluorofenil)propanoico o ácido (3S)-3-ciclopropil-3-(3-(((3-((1S)-2,2-dimetil-1-(metiloxi)propil)-4-(5-fluoro-2-(metiloxi)-4-piridinil)fenil)metil)oxi)-2-fluorofenil)propanoico o ácido (3R)-3-ciclopropil-3-(3-(((3-((1R)-2,2-dimetil-1-(metiloxi)propil)-4-(5-fluoro-2-(metiloxi)-4-piridinil)fenil)metil)oxi)-2-fluorofenil)propanoico o ácido (3R)-3-ciclopropil-3-(3-(((3-((1S)-2,2-dimetil-1-(metiloxi)propil)-4-(5-fluoro-2-(metiloxi)-4-piridinil)fenil)metil)oxi)-2-fluorofenil)propanoico (83.32).** La alquilación y la hidrólisis se realizaron de manera análoga al Ejemplo 66.**6** (usando **83.B** y **83.21L** o **83.21M** derivado del pico uno de la separación quiral de **83.21E** de la columna OD, descrito en la presente) para obtener **83.32** (0,0252 g, 48% de rendimiento en dos etapas). MS ESI (neg.) m/e: 538,2 $(M-H)^+$.

[01365] **Ácido (3S)-3-Ciclopropil-3-(2-fluoro-3-(((2'-fluoro-2-((1S)-2-metil-1,2-bis(metiloxi)propil)-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)propanoico o ácido (3S)-3-ciclopropil-3-(2-fluoro-3-(((2'-fluoro-2-((1R)-2-metil-1,2-bis(metiloxi)propil)-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)propanoico o ácido (3R)-3-ciclopropil-3-(2-fluoro-3-(((2'-fluoro-2-((1S)-2-metil-1,2-bis(metiloxi)propil)-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)propanoico o ácido (3R)-3-ciclopropil-3-(2-fluoro-3-(((2'-fluoro-2-((1R)-2-metil-1,2-bis(metiloxi)propil)-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)propanoico (83.33).** La reacción de Mitsunobu y la hidrólisis se realizaron de manera análoga al Ejemplo **69.14** (usando **83.E y 83.26J** o **83.26K** pico dos de la separación quiral de **83.26E** de la columna OD, descrito en la

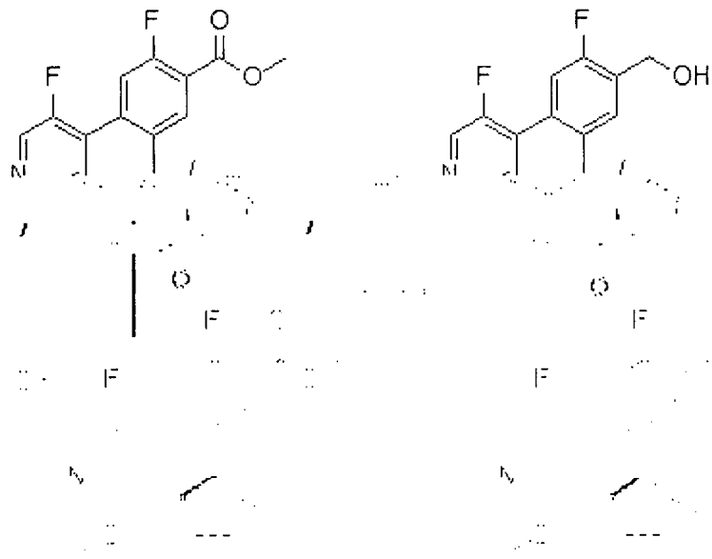
presente) para obtener **83.33A o 83.33B**. (MS ESI (neg.) m/e: 553,2 $(M-H)^+$.

[01366] **Ejemplo 83.34**



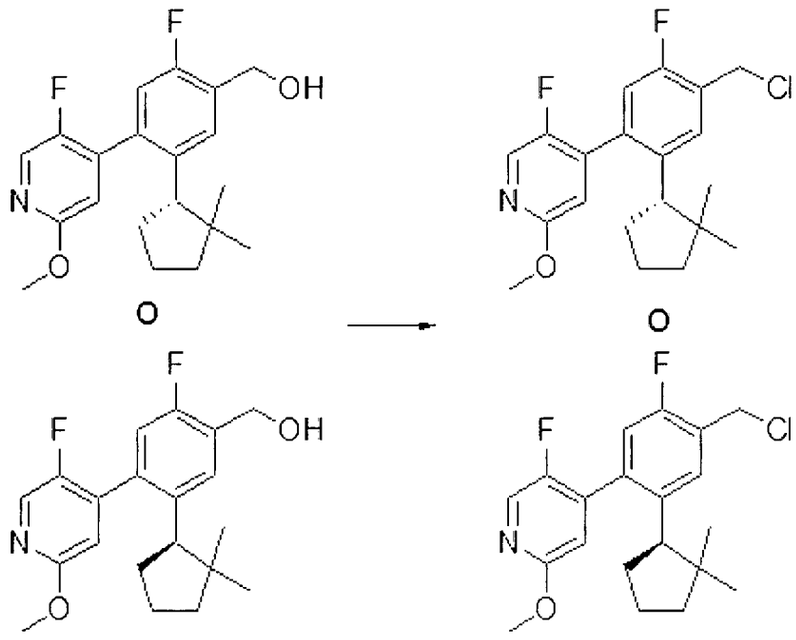
66.44AD **83.34A**

[01367] **5-((1S)-2,2-dimetilciclopentil)-2-fluoro-4-(5-fluoro-2-(metiloxi)-4-piridinil)benzoato de metilo o 5-((1R)-2,2-dimetilciclopentil)-2-fluoro-4-(5-fluoro-2-(metiloxi)-4-piridinil)benzoato de metilo (83.34A)**. A una solución agitada de **66.44AD** (0,7937 g, 1,992 mmol) en DMF (4 mL) a 23 °C se añadió ácido 5-fluoro-2-metoxipiridinborónico (asequible en comercios de Asymchem) (0,5115 g, 2,992 mmol) y carbonato de potasio (0,8279 g, 5,990 mmol) seguido de tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0,2374 g, 0,2054 mmol). La mezcla se calentó hasta 90 °C. Después de 2 horas, la LCMS mostró que la reacción estaba completa. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y luego se diluyó con agua. Después de extraer tres veces con EtOAc, la mezcla se concentró al vacío y luego se purificó en gel de sílice (0%-20% de EtOAc / hexano) para obtener **83.34A** (601,2 mg, 80% de rendimiento). MS ESI (pos.) m/e: 376.1 $(M+H)^+$.



83.34A **83.34B**

[01368] **(5-((1S)-2,2-Dimetilciclopentil)-2-fluoro-4-(5-fluoro-2-(metiloxi)-4-piridinil)fenil)metanol o (5-((1R)-2,2-dimetilciclopentil)-2-fluoro-4-(5-fluoro-2-(metiloxi)-4-piridinil)fenil)metanol (83.34B).** A una solución enfriada de **83.34A** (0,6012 g, 1,601 mmol) en THF seco (15 mL) a 0 °C se añadió LAH (1,0 M en THF) (3,2 mL, 3,2 mmol) gota a gota. Después de completar la adición, la reacción se mantuvo a 0 °C y se controló con TLC y LCMS. Después de 45 minutos, se añadió NaOH 1 N para neutralizar la reacción. Se produjo gas. La solución resultante se extrajo tres veces con EtOAc. Después de secar sobre sulfato de magnesio anhidro, filtrar y concentrar, el residuo se purificó en gel de sílice (0%-20% de EtOAc / hexano) para obtener **83.34B** (449,9 mg, 81% de rendimiento). MS ESI (pos.) m/e: 348,1 $(M+H)^+$.



83.34B **83.34C**

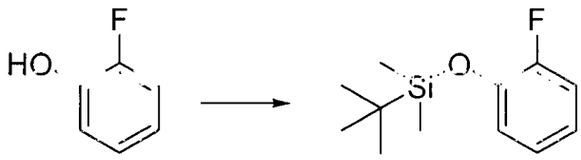
[01369] **4-(4-(Clorometil)-2-((1S)-2,2-dimetilciclopentil)-5-fluorofenil)-5-fluoro-2-(metiloxi)piridina o 4-(4-(clorometil)-2-((1R)-2,2-dimetilciclopentil)-5-fluorofenil)-5-fluoro-2-(metiloxi)piridina (83.34C).** A una solución de **83.34B** (0,4463 g, 1,285 mmol) en DCM seco (17 mL) y DMF seca (0,12 mL) se añadió cloruro de tionilo (0,19 mL, 2,605 mmol) a 0 °C. La solución resultante se calentó hasta temperatura ambiente y se controló con TLC y LCMS. Después de 1,5 horas, la reacción se concentró. El residuo se diluyó con EtOAc y se lavó una vez con solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ y una vez con salmuera. La capa orgánica se secó posteriormente sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, se concentró y se purificó por cromatografía flash en gel de sílice (0-15% de EtOAc / hexano) para obtener **83.34C** (446,9 mg, 95% de rendimiento). MS ESI (pos.) m/e: 366,1 $(M+H)^+$.

[01370] **Ácido (3S)-3-Ciclopropil-3-(3-(((5-((1S)-2,2-dimetilciclopentil)-2-fluoro-4-(5-fluoro-2-(metiloxi)-4-piridinil)fenil)metil)oxi)-2-fluorofenil)propanoico o ácido (3S)-3-ciclopropil-3-(3-(((5-((1R)-2,2-dimetilciclopentil)-2-**

fluoro-4-(5-fluoro-2-(metiloxi)-4-piridinil)fenil)metil)oxi)-2-fluorofenil)propanoico o ácido (3R)-3-ciclopropil-3-(3-(((5-((1S)-2,2-dimetilciclopentil)-2-fluoro-4-(5-fluoro-2-(metiloxi)-4-piridinil)fenil)metil)oxi)-2-fluorofenil)propanoico o ácido (3R)-3-ciclopropil-3-(3-(((5-((1R)-2,2-dimetilciclopentil)-2-fluoro-4-(5-fluoro-2-(metiloxi)-4-piridinil)fenil)metil)oxi)-2-fluorofenil)propanoico (83.34). La alquilación y la hidrólisis se realizaron de manera análoga al Ejemplo 66.**6** (usando **83B** y **83.34C** derivado de **66.44AD**, descrito en la presente) para obtener **83.34**. MS ESI (pos.) m/e: 554,2 $(M+H)^+$. MS ESI (neg.) m/e: 552,1 $(M-H)^+$.

[01371] **Ejemplo 84**

[01372] **Síntesis de 4-ciclopropil-3-(2-fluoro-3-hidroxifenil)butanoato de (R)-metilo y 4-ciclopropil-3-(2-fluoro-3-hidroxifenil)butanoato de (S)-metilo (84.F y 84.4G).**



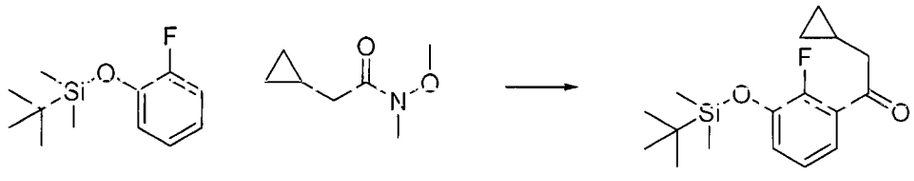
84.A

[01373] **ter-Butil(2-fluorofenoxi)dimetilsilano (84.A).** Un recipiente de base redonda de 500 mL se cargó con ter-butildimetilclorosilano (73,9 g, 491 mmol) (disponible de Aldrich), DMF (220 mL), 2-fluorofenol (41,3 mL, 446 mmol) (disponible de Aldrich) e imidazol (75.9 g, 1115 mmol). La solución amarilla pálida se agitó durante 1,5 horas a 25 °C y se diluyó con hexanos (1 L). La fase orgánica se lavó con agua (1 x 300 mL), $NaHCO_3$ acuoso saturado (3 x 300 mL), agua (3 x 300 mL) y salmuera (1 x 300 mL). La fase orgánica luego se secó ($MgSO_4$) y se concentraron para obtener **84.A** (101 g, 100% de rendimiento) en forma de un líquido incoloro. El producto crudo se usó sin ulterior purificación.



84.B

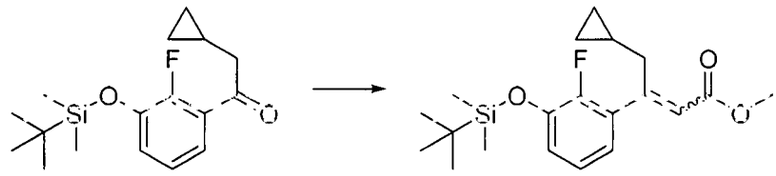
[01374] **2-Ciclopropil-N-metoxi-N-metilacetamida (84.B).** Un recipiente de base redonda de 500 mL se cargó con ácido ciclopropilacético (9,87 g, 98.6 mmol) (disponible de Oakwood) y DCM (200 mL). A la solución agitada se añadió 1,1'-carbonildiimidazol (19,2 g, 118 mmol) en porciones (evolución vigorosa de gas). La solución amarilla se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente y a ello se añadió clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (11,5 g, 118 mmol) (disponible de Aldrich) en una porción. La mezcla blanca heterogénea se agitó durante la noche y se diluyó con éter (300 mL). Las capas orgánicas se lavaron con HCl 1 N (2 x 150 mL), $NaHCO_3$ acuoso saturado (2 x 150 mL) y salmuera (1 x 150 mL), se secó ($MgSO_4$) y se concentraron para obtener **84.B** (11,9 g, 84.3% de rendimiento) en forma de un líquido incoloro. El producto crudo se usó sin ulterior purificación.



84.A **84.B** **84.C**

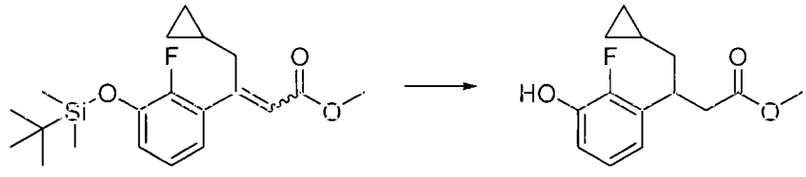
[01375] **1-(3-(ter-Butildimetilsililoxi)-2-fluorofenil)-2-ciclopropiletanona (84.C).** Un recipiente de base redonda de 1 L se cargó con **84.A** (17,0 mL, 73,0 mmol) y THF (70 mL) y se enfrió hasta -78 °C bajo N_2. A la solución fría se añadió sec-butil-litio (1,20 M/ciclohexano) (66,3 mL, 79,6 mmol) gota a gota. La mezcla se agitó durante 30 minutos y a ello se añadió una solución de **84.B** (9,31 mL, 66,3 mmol) en THF (70 mL) gota a gota. La mezcla final se agitó durante 30 minutos a -78 °C. El baño de enfriamiento se retiró y la mezcla se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. La reacción se neutralizó

con NH_4Cl acuosa saturada (70 mL) y se diluyó con EtOAc (100 mL). La fase orgánica se lavó con agua (100 mL), HCl 1 N (100 mL) y salmuera (100 mL). La fase orgánica luego se secó ($MgSO_4$) y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía flash en gel de sílice (2% de EtOAc / hexano) para obtener **84.C** (14,9 g, 73% de rendimiento) en forma de un aceite amarillo.



84.C **84.D**

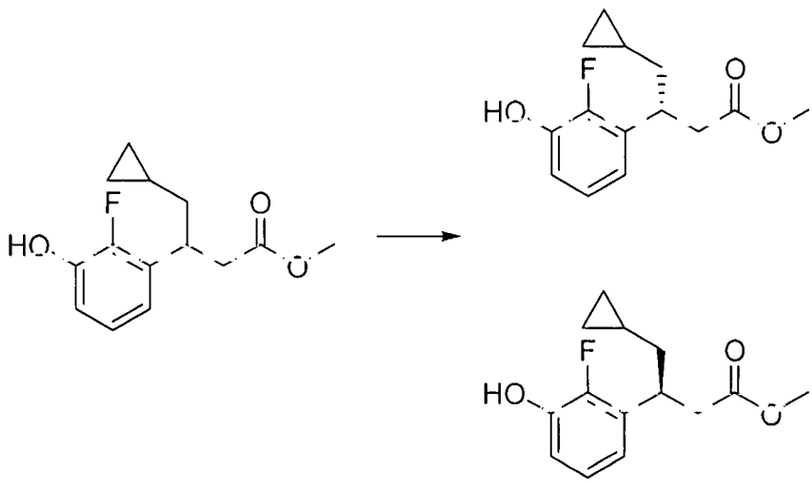
[01376] **3-(3-(ter-butildimetilsililoxi)-2-fluorofenil)-4-ciclopropilbut-2-enoato de metilo (84.D)**. Un recipiente de 25 mL de base redonda se enfrió hasta -78 °C bajo N_2 y se cargó con THF (2 mL) y diisopropilamida de litio (2,0 M en heptano/THF/etilbenceno) (2,1 mL, 4,1 mmol) (disponible de Aldrich). A la solución marrón fría se añadió (trimetilsilil)acetato de metilo (0,61 mL, 3,7 mmol) (disponible de Aldrich) gota a gota. La mezcla anaranjada se agitó durante 15 minutos y a ello se añadió una solución de **84.C** (0,46 g, 1,5 mmol) en THF (2 mL) gota a gota. La mezcla se agitó durante 30 minutos a -78 °C, el baño de enfriamiento se retiró y la mezcla se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. La reacción se neutralizó con NH_4Cl acuoso saturado y se diluyó con EtOAc. La fase orgánica se lavó con agua, HCl 1 N y salmuera. La fase orgánica luego se secó ($MgSO_4$) y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía flash en gel de sílice (0-2% de EtOAc / hexano) para obtener **84.D** (mezcla de isómeros geométricos) (0,44 g, 81% de rendimiento) en forma de un aceite amarillo.



771

84.D **84.E**

[01377] **4-ciclopropil-3-(2-fluoro-3-hidroxifenil)butanoato de metilo (84.E).** Un recipiente de 250 mL de base redonda se cargó con **84.D** (4,95 g, 13,6 mmol) y MeOH (60 mL) y se inundó con N_2. A la solución se añadieron virutas de magnesio (0,990 g, 40,7 mmol) en una porción (algunas virutas se fracturaron con martillo antes de la adición para exponer los bordes de metal limpios). La mezcla con burbujeo moderado se agitó durante la noche a temperatura ambiente. A la mezcla se añadió fluoruro de potasio (0,789 g, 13,6 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 1 hora, se neutralizó con HCl 1 N (90 mL) y se extrajo con EtOAc (2 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 50 mL) y salmuera (1 x 50 mL), se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía flash en gel de sílice (0-20% de EtOAc / hexano) para obtener **84.E** (2,70 g, 79% de rendimiento) en forma de un aceite amarillo.



84.E **84.F y 84.G**

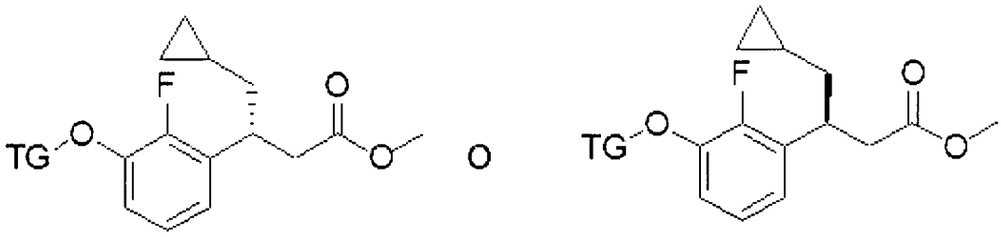
[01378] **4-ciclopropil-3-(2-fluoro-3-hidroxifenil)butanoato de (R)-metilo y 4-ciclopropil-3-(2-fluoro-3-hidroxifenil)butanoato de (S)-metilo (84.F y 84.G).** **84.E** racémico (1,97 g, 7,8 mmol) se resolvió por HPLC quiral (columna Chiralcel OD, 3% i-PrOH/hexanos, 220 nm, 700 mg/inyección) para obtener (en orden de elución) **84.F** (0,98 g,

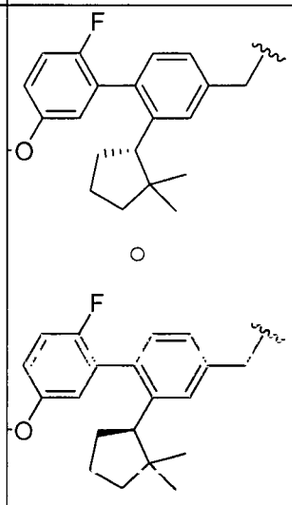
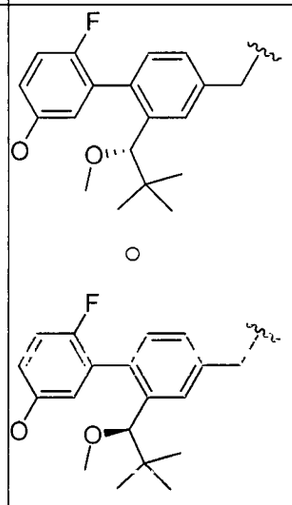
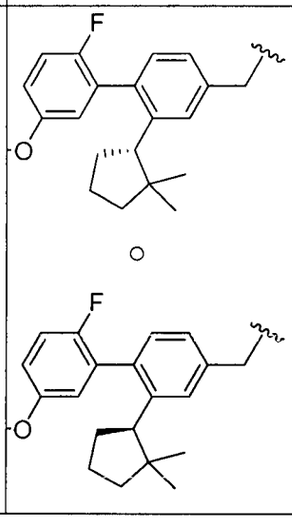
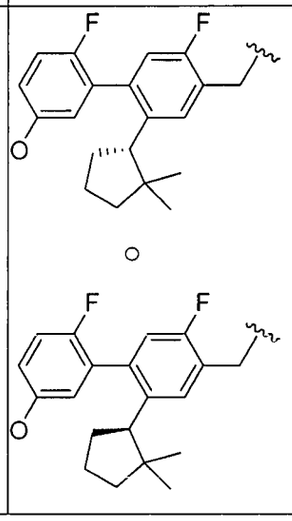
772

99% de rendimiento) y **84.G** (0,96 g, 97% de rendimiento) en forma de aceites incoloros.

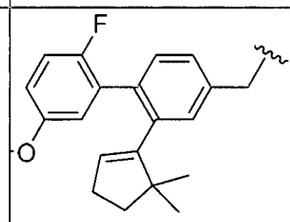
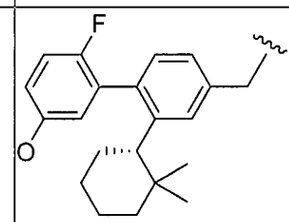
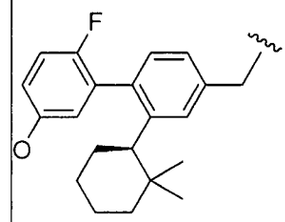
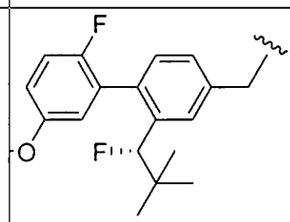
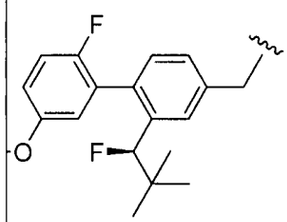
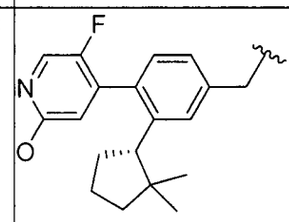
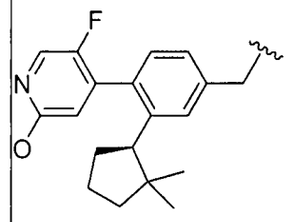
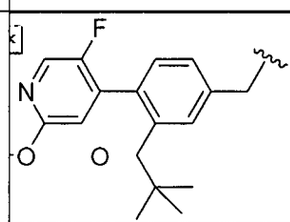
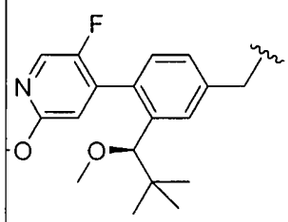
[01379] Los siguientes compuestos se prepararon a partir de **84.F** y el compuesto apropiado de halometilo o hidroximetilo de acuerdo con los métodos descritos en la presente. Cada uno de los compuestos en la siguiente tabla se prepararon usando el mismo enantiómero del fenol.

Tabla 18



Compuesto	TG	Compuesto	TG
84.1		84.2	
84.3		84.4	

773

Compuesto	TG	Compuesto	TG
	no igual que 84.1		
84.5		84.6	 o 
84.7	 o 	84.8	 o 
84.9	 o 		

274

[01380] Ácido (R)-4-Ciclopropil-3-{3-[2-((S)-2,2-dimetil-ciclopentil)-2'-fluoro-5'-metoxi-bifenil-4-ilmetoxi]-2-fluoro-fenil}-butírico o (R)-4-ciclopropil-3-{3-[2-((R)-2,2-dimetil-ciclopentil)-2'-fluoro-5'-metoxi-bifenil-4-ilmetoxi]-2-fluoro-fenil}-butírico o ácido (S)-4-ciclopropil-3-{3-[2-((S)-2,2-dimetil-ciclopentil)-2'-fluoro-5'-metoxi-bifenil-4-ilmetoxi]-2-fluoro-fenil}-butírico o ácido (S)-4-ciclopropil-3-{3-[2-((R)-2,2-dimetil-ciclopentil)-2'-fluoro-5'-metoxi-bifenil-4-ilmetoxi]-2-fluoro-fenil}-butírico (84.1). MS ESI (pos.) m/e: 566.3 $(M+H_2O)^+$.

[01381] Ácido (R)-4-Ciclopropil-3-{2-fluoro-3-[2'-fluoro-5'-metoxi-2-((S)-1-metoxi-2,2-dimetil-propil)-bifenil-4-ilmetoxi]-fenil}-butírico o (R)-4-ciclopropil-3-{2-fluoro-3-[2'-fluoro-5'-metoxi-2-((R)-1-metoxi-2,2-dimetil-propil)-bifenil-4-ilmetoxi]-fenil}-butírico o ácido (S)-4-ciclopropil-3-{2-fluoro-3-[2'-fluoro-5'-metoxi-2-((S)-1-metoxi-2,2-dimetil-propil)-bifenil-4-ilmetoxi]-fenil}-butírico o ácido (S)-4-ciclopropil-3-{2-fluoro-3-[2'-fluoro-5'-metoxi-2-((R)-1-metoxi-2,2-dimetil-propil)-bifenil-4-ilmetoxi]-fenil}-butírico (84.2). MS ESI (neg.) m/e: 551,2 $(M-H)^+$.

[01382] Ácido (3R)-4-Ciclopropil-3-(3-(((2-((1S)-2,2-dimetilciclopentil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)-2-fluorofenil)butanoico o ácido (3R)-4-ciclopropil-3-(3-(((2-((1R)-2,2-dimetilciclopentil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)-2-fluorofenil)butanoico o ácido (3S)-4-ciclopropil-3-(3-(((2-((1S)-2,2-dimetilciclopentil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)-2-fluorofenil)butanoico o ácido (3S)-4-ciclopropil-3-(3-(((2-((1R)-2,2-dimetilciclopentil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)-2-fluorofenil)butanoico (84.3). MS ESI (pos.) m/e: 566.3 $(M+H_2O)^+$.

[01383] Ácido (3R)-4-Ciclopropil-3-(3-(((2-((1S)-2,2-dimetilciclopentil)-2',5-difluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-

4-il)metil)oxi)-2-fluorofenil)butanoico o ácido (3R)-4-ciclopropil-3-(3-(((2-((1R)-2,2-dimetilciclopentil)-2',5-difluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)-2-fluorofenil)butanoico o ácido (3S)-4-ciclopropil-3-(3-(((2-((1S)-2,2-dimetilciclopentil)-2',5-difluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)-2-fluorofenil)butanoico o ácido (3S)-4-ciclopropil-3-(3-(((2-((1R)-2,2-dimetilciclopentil)-2',5-difluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)-2-fluorofenil)butanoico (84.4). MS ESI (neg.) m/e: 565,3 $(M-H)^+$.

[01384] Ácido (3R)-4-Ciclopropil-3-(3-(((2-(5,5-dimetil-1-ciclopenten-1-il)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)-2-fluorofenil)butanoico o ácido (3S)-4-ciclopropil-3-(3-(((2-(5,5-dimetil-1-ciclopenten-1-il)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)-2-fluorofenil)butanoico (84.5). MS ESI (neg.) m/e: 545,2 $(M-H)^+$.

[01385] Ácido (3R)-4-Ciclopropil-3-(3-(((2-((1S)-2,2-dimetilciclohexil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)-2-fluorofenil)butanoico o ácido (3R)-4-ciclopropil-3-(3-(((2-((1R)-2,2-dimetilciclohexil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)-2-fluorofenil)butanoico o ácido (3S)-4-ciclopropil-3-(3-(((2-((1S)-2,2-dimetilciclohexil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)-2-fluorofenil)butanoico o ácido (3S)-4-Ciclopropil-3-(3-(((2-((1R)-2,2-dimetilciclohexil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)-2-fluorofenil)butanoico (84.6). MS ESI (neg.) m/e: 561,3 $(M-H)^+$.

[01386] Ácido (3R)-4-Ciclopropil-3-(2-fluoro-3-(((2'-fluoro-2-((1S)-1-fluoro-2,2-dimetilpropil)-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)butanoico o ácido (3R)-4-ciclopropil-3-(2-fluoro-3-(((2'-fluoro-2-((1R)-1-fluoro-2,2-dimetilpropil)-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)butanoico o ácido (3S)-4-ciclopropil-3-(2-fluoro-3-(((2'-fluoro-2-((1S)-1-fluoro-2,2-dimetilpropil)-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)butanoico o ácido

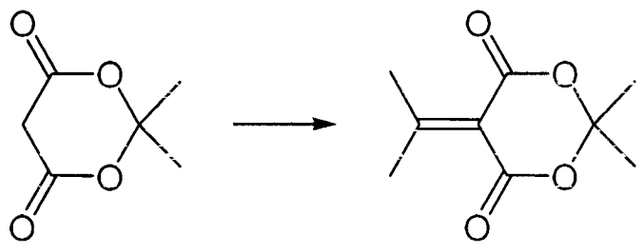
(3S)-4-ciclopropil-3-(2-fluoro-3-(((2'-fluoro-2-((1R)-1-fluoro-2,2-dimetilpropil)-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)butanoico (84.7). MS ESI (neg.) m/e: 539,2 $(M-H)^+$.

[01387] Ácido (3R)-4-Ciclopropil-3-(3-(((3-((1S)-2,2-dimetilciclopentil)-4-(5-fluoro-2-(metiloxi)-4-piridinil)fenil)metil)oxi)-2-fluorofenil)butanoico o ácido (3R)-4-ciclopropil-3-(3-(((3-((1R)-2,2-dimetilciclopentil)-4-(5-fluoro-2-(metiloxi)-4-piridinil)fenil)metil)oxi)-2-fluorofenil)butanoico o ácido (3S)-4-ciclopropil-3-(3-(((3-((1S)-2,2-dimetilciclopentil)-4-(5-fluoro-2-(metiloxi)-4-piridinil)fenil)metil)oxi)-2-fluorofenil)butanoico o ácido (3S)-4-ciclopropil-3-(3-(((3-((1R)-2,2-dimetilciclopentil)-4-(5-fluoro-2-(metiloxi)-4-piridinil)fenil)metil)oxi)-2-fluorofenil)butanoico (84.8). MS ESI (neg.) m/e: 548,2 $(M-H)^+$.

[01388] Ácido (3R)-4-Ciclopropil-3-(3-(((3-((1S)-2,2-dimetil-1-(metiloxi)propil)-4-(5-fluoro-2-(metiloxi)-4-piridinil)fenil)metil)oxi)-2-fluorofenil)butanoico o ácido (3R)-4-ciclopropil-3-(3-(((3-((1R)-2,2-dimetil-1-(metiloxi)propil)-4-(5-fluoro-2-(metiloxi)-4-piridinil)fenil)metil)oxi)-2-fluorofenil)butanoico o ácido (3S)-4-ciclopropil-3-(3-(((3-((1S)-2,2-dimetil-1-(metiloxi)propil)-4-(5-fluoro-2-(metiloxi)-4-piridinil)fenil)metil)oxi)-2-fluorofenil)butanoico o ácido (3S)-4-ciclopropil-3-(3-(((3-((1R)-2,2-dimetil-1-(metiloxi)propil)-4-(5-fluoro-2-(metiloxi)-4-piridinil)fenil)metil)oxi)-2-fluorofenil)butanoico (84.9). (MS ESI (pos.) m/e: 554,2 (M+H).

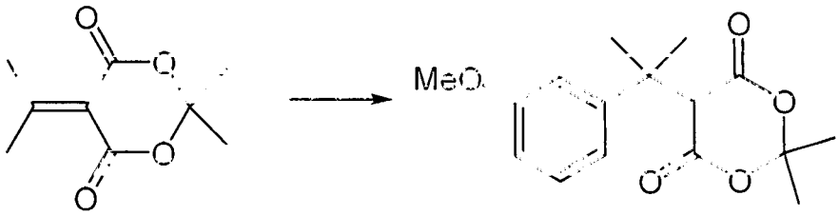
[01389] Ejemplo 85

[01390] Síntesis de 3-(3-hidroxifenil)-3-metilbutanoato de metilo (85).



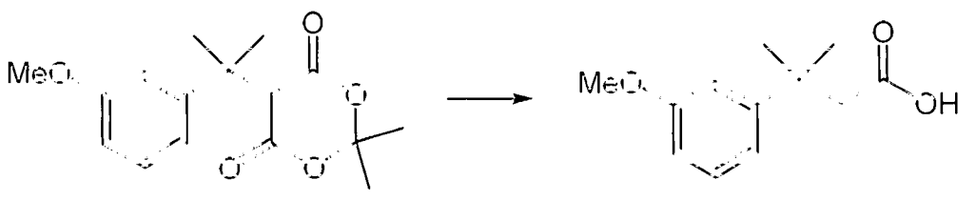
85.A **85.B**

[01391] **2,2-Dimetil-5-(propan-2-ilidene)-1,3-dioxan-4,6-diona (85.B).** La 2,2-dimetil-5-(propan-2-ilidene)-1,3-dioxan-4,6-diona **(85.B)** se preparó a partir de 2,2-dimetil-1,3-dioxan-4,6-diona **85.A** (asequible en comercios de Aldrich) por medio del mismo procedimiento descrito en Vogt, P. F.; et. al.; Synthetic Communications; **2001**, (5); pp. 679-684.



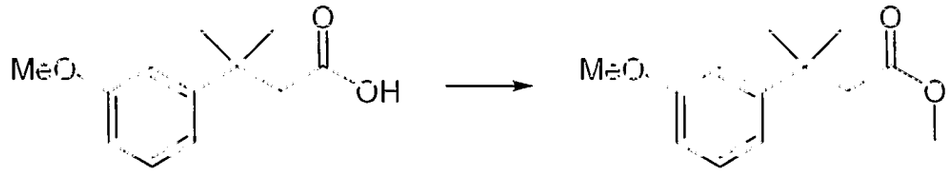
85.B **85.C**

[01392] **5-(2-(3-Metoxifenil)propan-2-il)-2,2-dimetil-1,3-dioxan-4,6-diona (85.C).** **La** 5-(2-(3-metoxifenil)propan-2-il)-2,2-dimetil-1,3-dioxan-4,6-diona **(85.C)** se preparó por medio del procedimiento descrito en Huang, X.; et. al.; Tetrahedron Letters; 1982, (1); pp. 75-76, a partir de bromuro de (3-metoxifenil)magnesio (1,0 M en solución de THF a partir de Aldrich) y **85.B.** ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,26 (1 H, t, J=8,0 Hz), 6,94 (1 H, d, J=7,8 Hz), 6,89 (1 H, t, J=2,2 Hz), 6,79 (1 H, dd, J=8,2, 2,3 Hz), 3,81 (3 H, s), 3,62 (1 H, s), 1,67 (6 H, s), 1,66 (3 H, s), 1,34 (3 H, s).



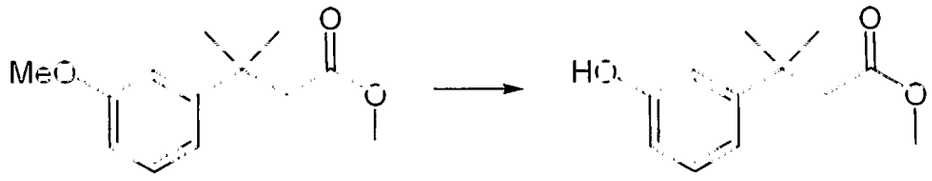
85.C **85.D**

[01393] **Ácido 3-(3-Metoxifenil)-3-metilbutanoico (85.D).** La 5-(2-(3-metoxifenil)propan-2-il)-2,2-dimetil-1,3-dioxan-4,6-diona **85.C** (0,313 g, 1,1 mmol) se disolvió en DMF (1,50 mL, 19 mmol). A la solución se añadió agua (0,15 mL, 8,3 mmol). La solución resultante luego se calentó hasta 100 °C y se agitó durante cuatro horas. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y luego se diluyó con agua. La mezcla se extrajo con EtOAc (2 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas luego se lavaron con solución 1 N de cloruro de litio (1 x 20 mL) y salmuera (1 x 20 mL) y se secó sobre sulfato de magnesio. El filtrado luego se concentró para dar ácido 3-(3-metoxifenil)-3-metilbutanoico crudo **85.D** (0,247 g, 111% de rendimiento) que se usó directamente en la siguiente reacción. MS ESI (pos.) m/e: 226,1 $(M+H_2O)^+$.



85.D **85.E**

[01394] **3-(3-metoxifenil)-3-metilbutanoato de metilo (85.E).** El ácido 3-(3-Metoxifenil)-3-metilbutanoico **85.D** (0,22 g, 1,1 mmol) se disolvió en MeOH (11 mL) y se añadió una cantidad catalítica (~5 gotas) de ácido sulfúrico. La solución se calentó a reflujo y se agitó durante la noche. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y bicarbonato de sodio saturado se añadió para neutralizar la reacción. La mezcla luego se concentró y el residuo se extrajo en EtOAc y se lavó con agua (2 x 30 mL), solución 1 M de cloruro de litio (1 x 30 mL) y salmuera (1 x 30 mL) y se secó sobre sulfato de magnesio para dar el producto deseado 3-(3-metoxifenil)-3-metilbutanoato de metilo **85.E** (0,227 g, 97% de rendimiento). MS ESI (pos.) m/e: 240,1 $(M+H_2O)^+$.

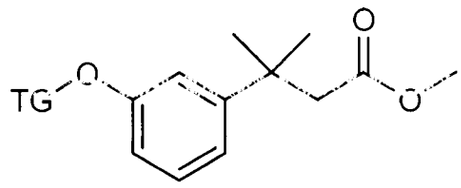


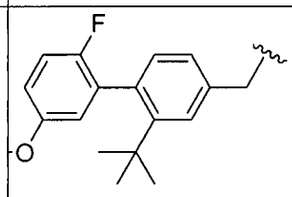
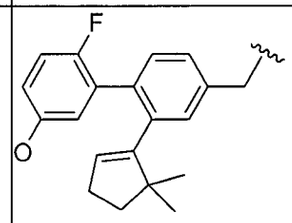
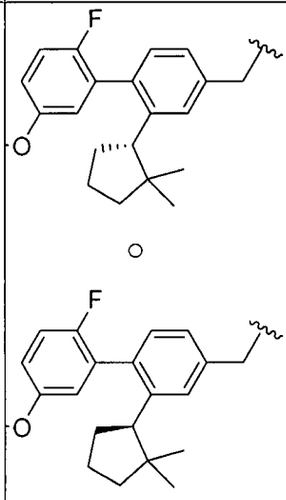
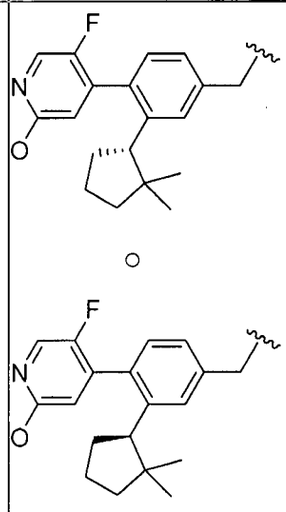
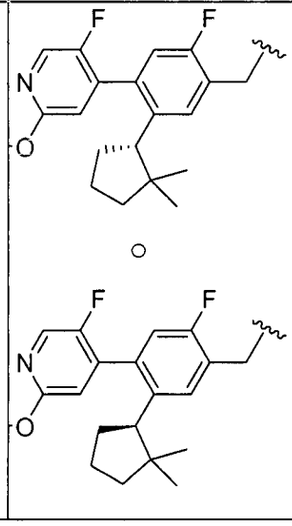
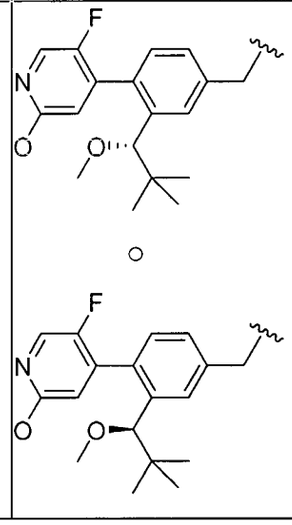
85.E **85**

[01395] **3-(3-hidroxifenil)-3-metilbutanoato de metilo (85).** A una solución de 3-(3-metoxifenil)-3-metilbutanoato de metilo **85.E** (0,227 g, 1,02 mmol) en 1,2-dicloroetano (10 mL) se añadió 1,2-etanoditiol (1,37 mL, 16,3 mmol) seguido de cloruro de aluminio (1,09 g, 8,17 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó calentar lentamente hasta temperatura ambiente durante cuatro horas y luego se neutralizó con solución saturada de sal de Rochelle (tartrato de sodio y potasio). La mezcla se extrajo (2 x 50 mL) con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (1 x 40 mL) y salmuera (1 x 40 mL) y se secaron sobre sulfato de magnesio. El filtrado se concentró y el residuo se purificó por cromatografía a presión media (sílice, 0 a 30% de EtOAc : hexanos) para dar 3-(3-hidroxifenil)-3-metilbutanoato de metilo **85** (0,209 g, 98.3% de rendimiento). MS ESI (pos.) m/e: 226,0 $(M+H_2O)^+$.

[01396] Los siguientes compuestos se prepararon a partir de 3-(3-hidroxifenil)-3-metilbutanoato de metilo **(85) y** el compuesto apropiado de halometilo o hidroximetilo de acuerdo con los métodos descritos en la presente. Cada uno de los compuestos en la siguiente tabla se prepararon usando el mismo enantiómero del fenol.

Tabla 19



Compuesto	TG	Compuesto	TG
85.1		85.2	
85.3		85.4	
85.5		85.6	

[01397] **Ácido 3-[3-(2-ter-Butil-2'-fluoro-5'-metoxi-bifenil-4-ilmetoxi)-fenil]-3-metil-butírico (85.1).** MS ESI (pos.) m/e: 482,2 $(M+H_2O)^+$.

781

[01398] **Ácido 3-{3-[2-(5,5-Dimetil-ciclopent-1-enil)-2'-fluoro-5'-metoxi-bifenil-4-ilmetoxi]-fenil}-3-metil-butírico (85.2)**. MS ESI (pos.) m/e: 520,2 $(M+H_2O)^+$.

[01399] **Ácido 3-(3-(((2-((1R)-2,2-Dimetilciclopentil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)-3-metilbutanoico o ácido 3-(3-(((2-((1S)-2,2-dimetilciclopentil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)-3-metilbutanoico (85.3)**. La alquilación y la hidrólisis se realizaron de manera análoga al Ejemplo 66.6 (usando **85** y **66.6M** o **66.6N** derivado del pico dos de la separación quiral de **66.6L** de la columna OD, descrito en la presente) para obtener **85.3** (0,0516 g, 84% de rendimiento en dos etapas). MS ESI (neg.) m/e: 503,2 $(M-H)^+$.

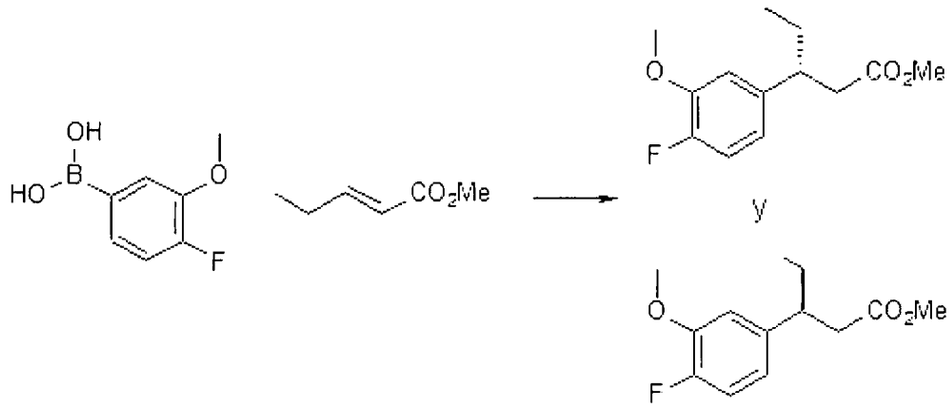
[01400] **Ácido 3-{3-[3-((S)-2,2-Dimetil-ciclopentil)-4-(5-fluoro-2-metoxi-piridin-4-il)-benciloxi]-fenil}-3-metil-butírico o ácido 3-{3-[3-((R)-2,2-dimetil-ciclopentil)-4-(5-fluoro-2-metoxi-piridin-4-il)-benciloxi]-fenil}-3-metil-butírico (85.4)**. MS ESI (neg.) m/e: 504,2 $(M-H)^-$.

[01401] **Ácido 3-(3-(((5-((1S)-2,2-Dimetilciclopentil)-2-fluoro-4-(5-fluoro-2-(metiloxi)-4-piridinil)fenil)metil)oxi)fenil)-3-metilbutanoico o ácido 3-(3-(((5-((1R)-2,2-dimetilciclopentil)-2-fluoro-4-(5-fluoro-2-(metiloxi)-4-piridinil)fenil)metil)oxi)fenil)-3-metilbutanoico (85.5)**. La alquilación y la hidrólisis se realizaron de manera análoga al Ejemplo 66.6 (usando **85** y **83.34C** derivado de **66.44AD**, descrito en la presente) para obtener **85.5**. MS ESI (pos.) m/e: 524,2 $(M+H)^+$. MS ESI (neg.) m/e: 522,1 $(M-H)^+$.

[01402] **Ácido 3-(3-(((3-((1S)-2,2-Dimetil-1-(metiloxi)propil)-4-(5-fluoro-2-(metiloxi)-4-piridinil)fenil)metil)oxi)fenil)-3-metilbutanoico o ácido 3-(3-(((3-((1R)-2,2-dimetil-1-(metiloxi)propil)-4-(5-fluoro-2-(metiloxi)-4-piridinil)fenil)metil)oxi)fenil)-3-metilbutanoico (85.6)**. MS ESI (pos.) m/e: 510,2 $(M+H)^+$.

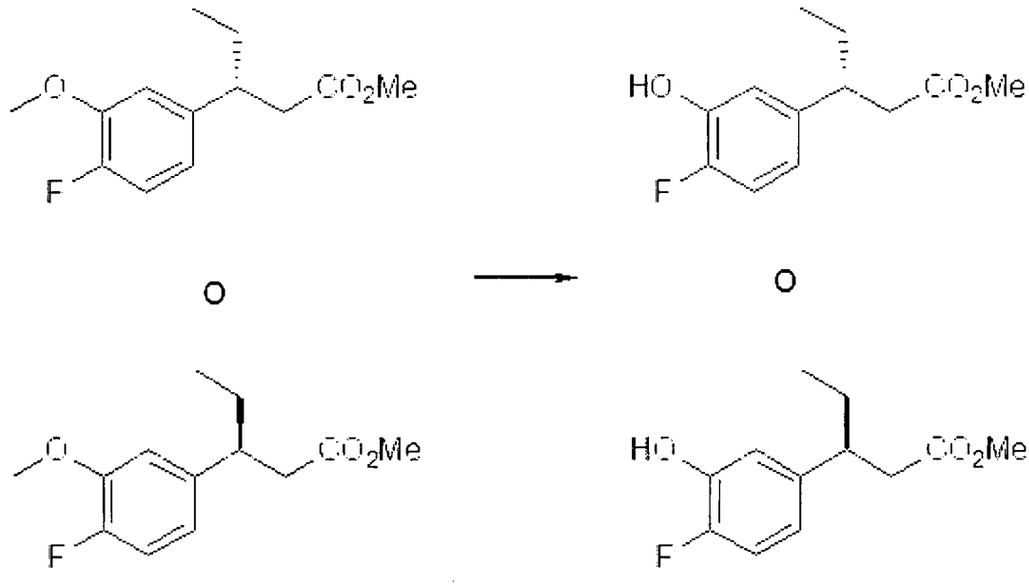
[01403] **Ejemplo 86**

[01404] **Síntesis de (3R)-3-(4-fluoro-3-hidroxifenil)pentanoato de metilo (86).**



86.A

[01405] **(3R)-3-(4-fluoro-3-(metiloxi)fenil)pentanoato de metilo y (3S)-3-(4-fluoro-3-(metiloxi)fenil)pentanoato de metilo (86.A).** Dioxano/agua : 10/1 (22 mL) se añadió a un recipiente cargado con dímero de hidroxi[(S)-BINAP]-rodio (I) (0,260 g, 0,175 mmol) y ácido 4-fluoro-3-metoxifenilborónico (3,72 g, 21,9 mmol) (asequible en comercios de Combi-Blocks) y se inundó con nitrógeno y pent-2-enoato de (E)-metilo (0,500 g, 4,38 mmol) (asequible en comercios de Acros). La mezcla resultante luego se agitó a 40 °C durante la noche. La reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con bicarbonato de sodio saturado, salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (0 a 20% de EtOAc/Hexanos) para dar **86.A** (0,800 g, 76,0% de rendimiento).



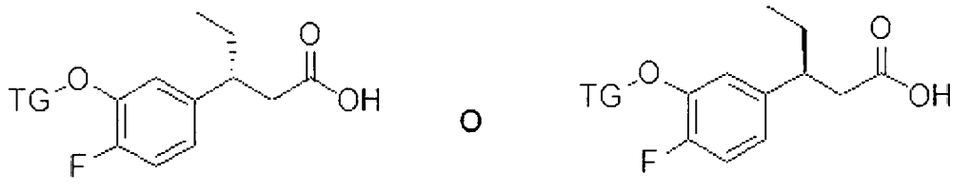
86.A **86**

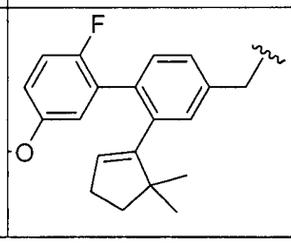
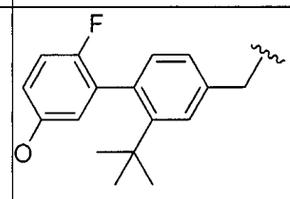
[01406] **(3R)-3-(4-fluoro-3-hidroxifenil)pentanoato de metilo o (3S)-3-(4-fluoro-3-hidroxifenil)pentanoato de metilo (86).** A una solución de **86.A** (0,80 g, 3330 µmol) en DCE (15 mL) se añadió 1,2-etanoditiol (4463 µL, 53273 µmol) seguido de cloruro de aluminio (1456 µL, 26637 µmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó calentar lentamente hasta temperatura ambiente durante cuatro horas y luego se neutralizó con solución saturada de sal de Rochelle. La mezcla se extrajo (2 x 50 mL) con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (1 x 40 mL) y salmuera (1 x 40 mL) y se secaron sobre sulfato de magnesio. El filtrado se concentró y el residuo se purificó por cromatografía (sílice, 0 a 30% de EtOAc : hexanos) para dar **86** (533 mg, 70,8% de rendimiento). The El exceso enantiomérico de **86** se incrementó a >99% por purificación por HPLC quiral (columna Chiralcel OD-H, 3% de IPA/hexano, 220 nm).

[01407] Los siguientes compuestos se prepararon a partir de **86 y** el compuesto apropiado de halometilo o hidroximetilo de acuerdo con los métodos descritos en la presente. Cada uno de

los compuestos en la siguiente tabla se prepararon usando el mismo enantiómero del fenol.

Tabla 20



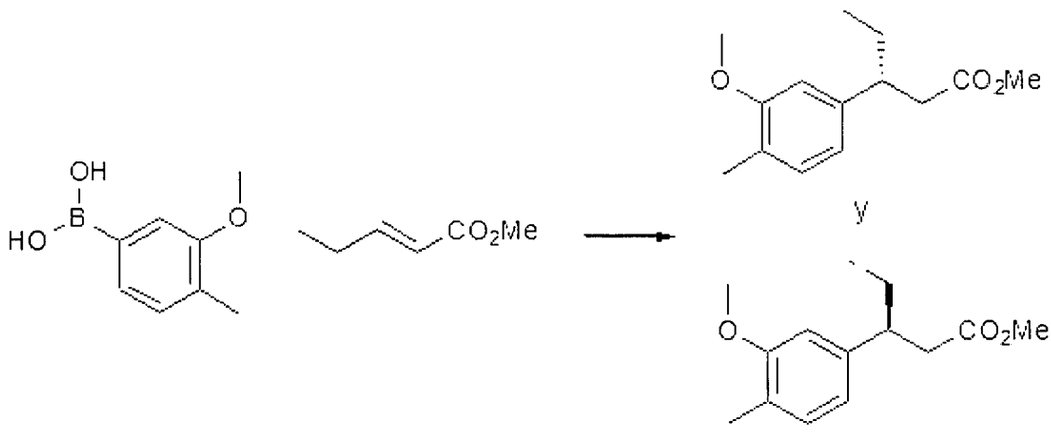
Compuesto	TG	Compuesto	TG
86.1		86.2	

[01408] **Ácido (3R)-3-(3-(((2-(5,5-Dimetil-1-ciclopenten-1-il)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)-4-fluorofenil)pentanoico o ácido (3S)-3-(3-(((2-(5,5-dimetil-1-ciclopenten-1-il)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)-4-fluorofenil)pentanoico (86.1).** MS ESI (pos.) m/e: 519,2 (M-H).

[01409] **Ácido (3R)-3-(3-(((2-(1,1-Dimetiletil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)-4-fluorofenil)pentanoico o ácido (3S)-3-(3-(((2-(1,1-dimetiletil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)-4-fluorofenil)pentanoico (86.2).** MS ESI (pos.) m/e: 481.1 (M-H).

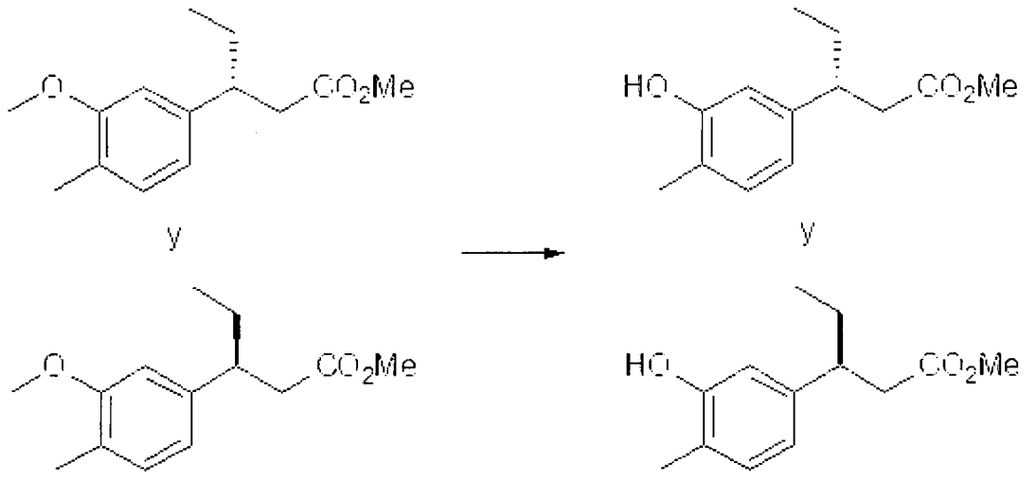
[01410] **Ejemplo 87**

785



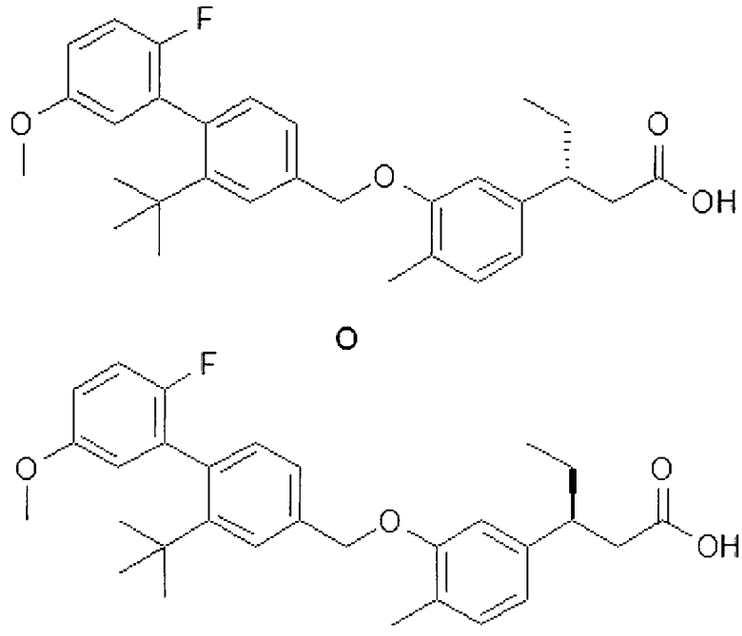
87.1

[01411] **(3R)-3-(4-metil-3-(metiloxi)fenil)pentanoato de metilo y (3S)-3-(4-metil-3-(metiloxi)fenil)pentanoato de metilo (87.1).** Dioxano/agua : 10/1 (220 mL) se añadió a un recipiente cargado con dímero de hidroxi[(S)-BINAP]-rodio (I) (0,325 g, 0,219 mmol), ácido 3-metoxi-4-metilfenilborónico (3,64 g, 21,9 mmol) (asequible en comercios de Combi-Blocks) y se inundó con nitrógeno. A continuación, se añadió pent-2-enoato de (E)-metilo (0,500 g, 4,38 mmol) (asequible en comercios de Acros). La mezcla resultante luego se agitó a 40 °C durante la noche. La reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con $NaHCO_3$ acuoso saturado, salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (0 a 20% de EtOAc / hexanos) para dar **87.1** (0,945 g, 91,3% de rendimiento).



87.1 87.2

[01412] **(3R)-3-(3-hidroxi-4-metilfenil)pentanoato de metilo o (3S)-3-(3-hidroxi-4-metilfenil)pentanoato de metilo (87.2).** A una solución de **87.1** (0,612 g, 2,59 mmol) en DCE (15 mL) se añadió 1,2-etanoditiol (3,47 mL, 41,4 mmol) seguido de cloruro de aluminio (1,13 mL, 20,7 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó calentar lentamente hasta temperatura ambiente durante cuatro horas y luego se neutralizó con solución saturada de sal de Rochelle. La mezcla se extrajo (2 x 50 mL) con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (1 x 40 mL) y salmuera (1 x 40 mL) y se secaron sobre sulfato de magnesio. El filtrado se concentró y el residuo se purificó por cromatografía (sílice, 0 a 30% de EtOAc : hexanos) para dar **87.2**. El exceso enantiomérico de **87.2** se incrementó hasta >99% por purificación por HPLC quiral (columna Chiralcel OD-H, 3% de IPA/hexano, 220 nm).

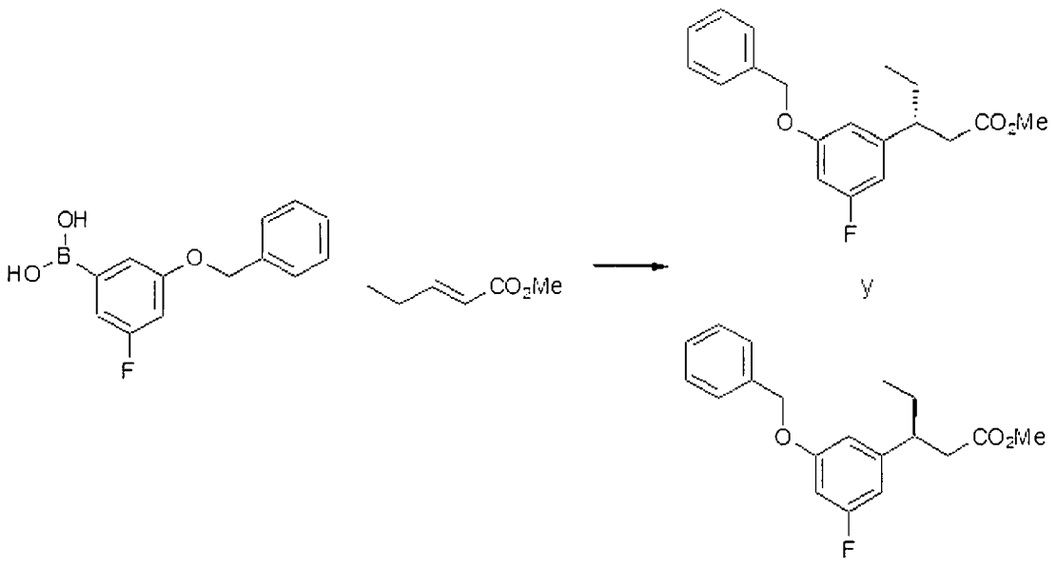


O

87

[01413] **Ácido (3R)-3-(3-(((2-(5,5-Dimetil-1-ciclopenten-1-il)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)-4-metilfenil)pentanoico o ácido (3S)-3-(3-(((2-(5,5-dimetil-1-ciclopenten-1-il)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)-4-metilfenil)pentanoico (87).** 87 se sintetizó análogamente al método para el compuesto 7 a partir de **87.2** y **8.10**. MS ESI (pos.) m/e: 496,3 $(M+H_2O)^+$.

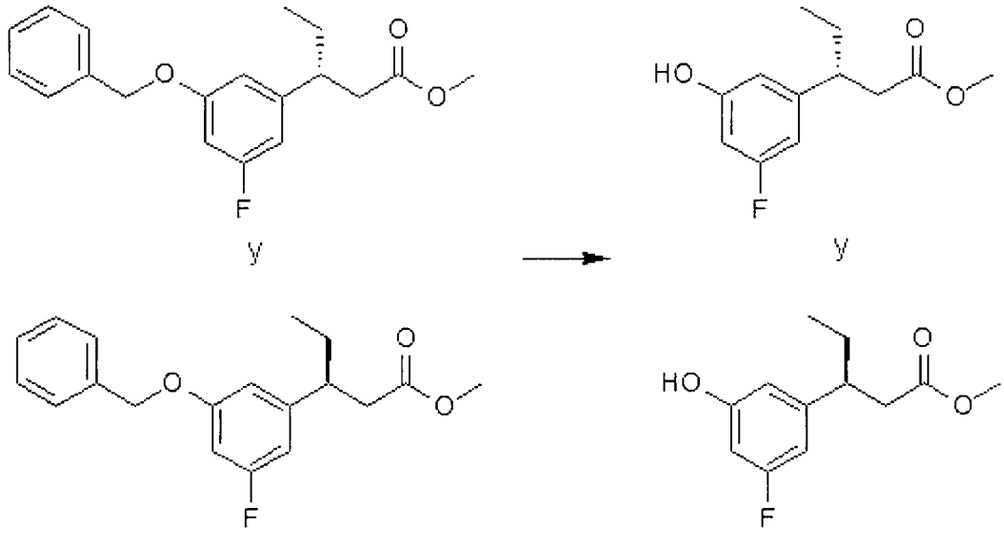
[01414] **Ejemplo 88**



788

88.A

[01415] (3R)-3-(3-fluoro-5-((fenilmetil)oxi)fenil)pentanoato de metilo y (3S)-3-(3-fluoro-5-((fenilmetil)oxi)fenil)pentanoato de metilo (88.A). THF (8 mL) se añadió a un recipiente cargado con dímero de hidroxi[(S)-BINAP]-rodio (I) (79,2 mg, 87,6 µmol) y ácido 3-(benciloxi)-5-fluorofenilborónico (2156 mg, 8761 µmol) (asequible en comercios de Combi-Block) y luego se salpicó con nitrógeno. A la solución resultante se añadió TEA (1462 µL, 10513 µmol), agua (473 µL, 26283 µmol) y pent-2-enoato de (E)-metilo (0,2000 g, 1752 µmol)(asequible en comercios de Acros). La mezcla resultante luego se agitó a 60 °C durante 3 horas. Después de evaporar el solvente, el residuo se disolvió en EtOAc. La solución se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro. La cromatografía en gel de sílice (hexano:EtOAc 1:1) dio **88.A** (490 mg, 88.4% de rendimiento) en forma de un aceite incoloro.



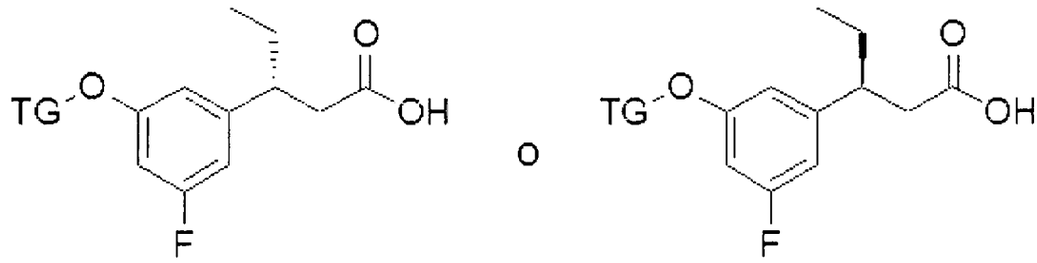
88.A **88**

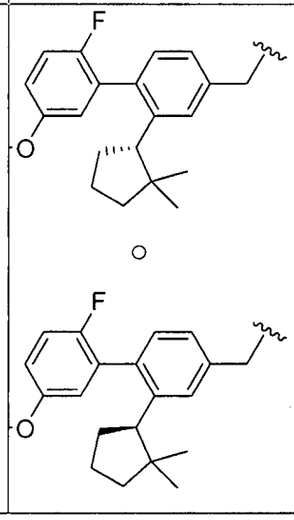
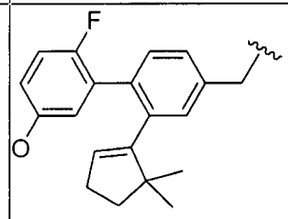
[01416] (3R)-3-(3-fluoro-5-hidroxifenil)pentanoato de metilo y (3S)-3-(3-fluoro-5-hidroxifenil)pentanoato de metilo (88). A un recipiente que contenía **88.A** (490 mg, 1549 µmol) bajo N_2 gas se añadió Pd/C al 10% (100 mg, 940 µmol) y se selló

con un septo de goma. A este sisteme se añadió EtOAc (5 mL) luego se aplicó vacío seguido de gas H_2 (3X), a continuación se dejó sobre un balón de H_2 durante la noche. La reacción se filtró, se concentró y se purificó por cromatografía en gel de sílice (0 a 20% de EtOAc / hexanos) para obtener **88** (330 mg, 94.2% de rendimiento). El exceso enantiomérico de **88** se incrementó hasta >99% por purificación por HPLC quiral (columna Chiralcel OD-H, 3% de IPA/hexano, 220 nm).

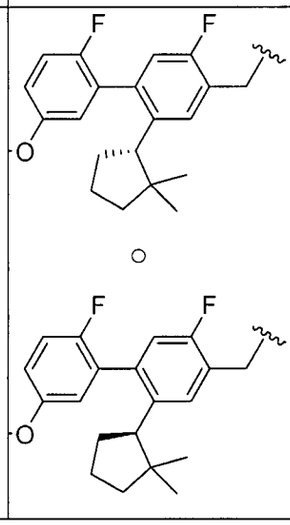
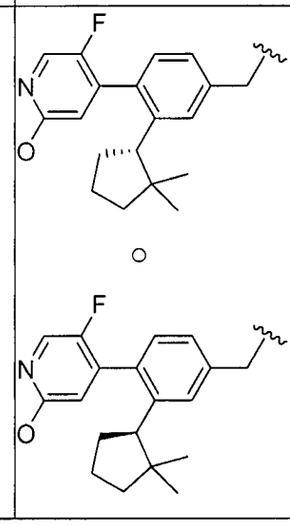
[01417] Los siguientes compuestos se prepararon a partir de **88 y** el compuesto apropiado de halometilo o hidroximetilo de acuerdo con los métodos descritos en la presente. Cada uno de los compuestos en la siguiente tabla se prepararon usando el mismo enantiómero del fenol.

Tabla 21



Compuesto	TG	Compuesto	TG
88.1		88.2	

790

Compuesto	TG	Compuesto	TG
88.3		88.4	

[01418] Ácido (3R)-3-(3-(((2-((1S)-2,2-Dimetilciclopentil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)-5-fluorofenil)pentanoico o ácido (3R)-3-(3-(((2-((1R)-2,2-dimetilciclopentil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)-5-fluorofenil)pentanoico o ácido (3S)-3-(3-(((2-((1S)-2,2-dimetilciclopentil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)-5-fluorofenil)pentanoico o ácido (3S)-3-(3-(((2-((1R)-2,2-dimetilciclopentil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)-5-fluorofenil)pentanoico (88.1). El Ejemplo 88.1 se sintetizó análogamente al método para el compuesto 7 a partir de 88 y 66.60. MS ESI (pos.) m/e: 521,2 (M-H).

[01419] Ácido (3R)-3-(3-(((2-(5,5-Dimetil-1-ciclopenten-1-il)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)-5-fluorofenil)pentanoico o ácido (3S)-3-(3-(((2-(5,5-dimetil-1-ciclopenten-1-il)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)-5-fluorofenil)pentanoico (88.2). El Ejemplo 88.2 se sintetizó análogamente al método para el compuesto 7 a partir de 88 y 14,5. MS ESI (pos.) m/e: 519,2 (M-H).

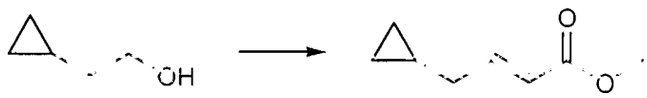
[01420] Ácido (3R)-3-(3-(((2-((1S)-2,2-Dimetilciclopentil)-2',5-difluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)-5-fluorofenil)pentanoico o ácido (3R)-3-(3-(((2-((1R)-2,2-

791

dimetilciclopentil)-2',5-difluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)-5-fluorofenil)pentanoico o ácido (3S)-3-(3-(((2-((1S)-2,2-dimetilciclopentil)-2',5-difluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)-5-fluorofenil)pentanoico o ácido (3S)-3-(3-(((2-((1R)-2,2-dimetilciclopentil)-2',5-difluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)-5-fluorofenil)pentanoico (88.3). El Ejemplo 88.3 se sintetizó usando un método análogo al método usado para el compuesto 7 usando 88 y 66.44D. MS ESI (pos.) m/e: 539,2 (M-H).

[01421] Ácido (3R)-3-(3-(((3-((1S)-2,2-Dimetilciclopentil)-4-(5-fluoro-2-(metiloxi)-4-piridinil)fenil)metil)oxi)-5-fluorofenil)pentanoico o ácido (3R)-3-(3-(((3-((1R)-2,2-dimetilciclopentil)-4-(5-fluoro-2-(metiloxi)-4-piridinil)fenil)metil)oxi)-5-fluorofenil)pentanoico o ácido (3S)-3-(3-(((3-((1S)-2,2-dimetilciclopentil)-4-(5-fluoro-2-(metiloxi)-4-piridinil)fenil)metil)oxi)-5-fluorofenil)pentanoico o ácido (3S)-3-(3-(((3-((1R)-2,2-dimetilciclopentil)-4-(5-fluoro-2-(metiloxi)-4-piridinil)fenil)metil)oxi)-5-fluorofenil)pentanoico (88.4). MS ESI (pos.) m/e: 524,2 (M-H).

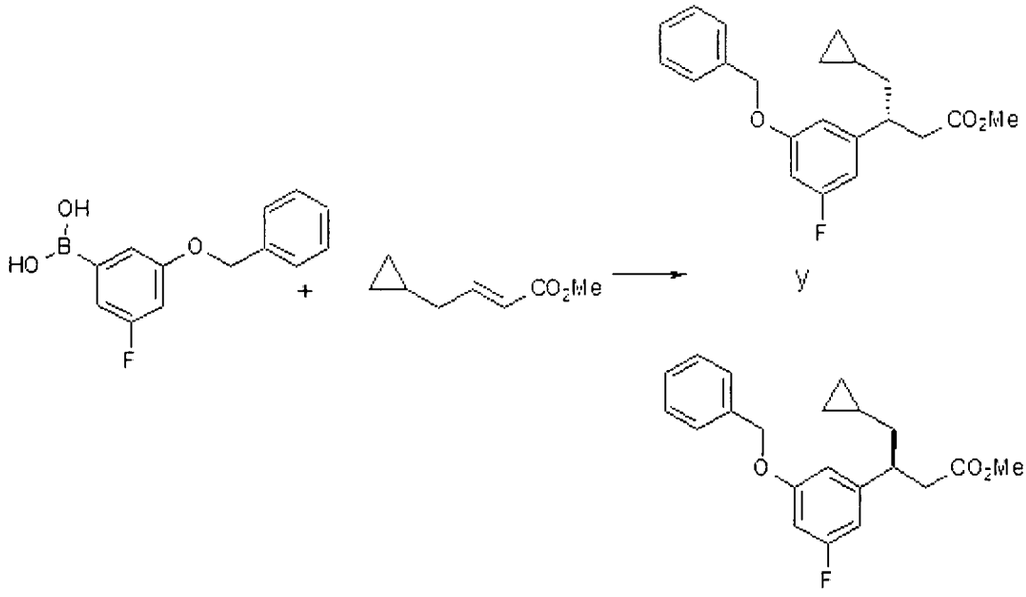
[01422] **Ejemplo 89**



89.A

[01423] (2E)-4-ciclopropil-2-butenoato de metilo (89.A). A una solución de 2-ciclopropiletanol (20,72 g, 240,6 mmol) (asequible en comercios de Alfa Aesar) en 5:1 ACN/DCM (480 mL) se añadieron TEMPO (1,879 g, 12,03 mmol) (asequible en comercios de Aldrich) y diacetato de yodobenceno (81,36 g, 252,6 mmol) (asequible en comercios de Aldrich) como sólidos. La suspensión resultante se agitó durante la noche a

temperatura ambiente para obtener una solución homogénea. La mezcla de reacción se usó directamente en la siguiente etapa. A una suspensión de cloruro de litio (15,30 g, 360,9 mmol) en ACN (400 mL) se añadieron 2-(dietoxifosforil)acetato de metilo (48,04 mL, 288,7 mmol) (asequible en comercios de Aldrich) y DBU (115,1 mL, 769,9 mmol) (asequible en comercios de Aldrich) a temperatura ambiente. La mezcla se enfrió hasta 0 °C y a ello se añadió solución de 2-ciclopropilacetaldehído (20,24 g, 240,6 mmol) gota a gota. La mezcla turbia resultante se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla se dividió en agua y EtOAc. Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc adicional. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron. El producto crudo se purificó por cromatografía flash en gel de sílice (0-10% de EtOAc / hexano) para obtener **89.A** en forma de un líquido incoloro.

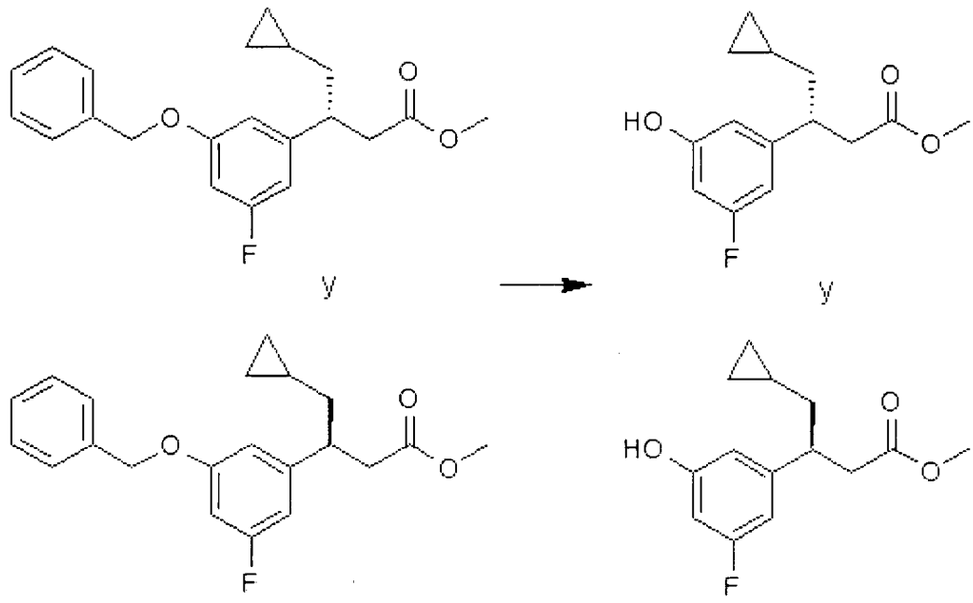


89.A **89.B**

[01424] **(3R)-4-ciclopropil-3-(3-fluoro-5-((fenilmetil)oxi)fenil)butanoato de metilo y (3S)-4-**

793

ciclopropil-3-(3-fluoro-5-((fenilmetil)oxi)fenil)butanoato de metilo (89.B). THF (8 mL) se añadió a un recipiente cargado con dímero de hidroxi[(S)-BINAP]-rodio (I) (64,5 mg, 71,3 µmol) y ácido 3-(benciloxi)-5-fluorofenilborónico (1053 mg, 4280 µmol (asequible en comercios de Combi-Blocks) y luego se salpicaron con nitrógeno. A la solución resultante se añadió TEA (1191 µL, 8560 µmol), agua (386 µL, 21401 µmol) y 4-ciclopropilbut-2-enoato de (E)-metilo (200,0 mg, 1427 µmol). La mezcla resultante luego se agitó a 60 °C durante 3 horas. Después de eliminar el solvente, el residuo se disolvió en EtOAc. La solución se lavó con HCl 1 N, salmuera y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro. La cromatografía en gel de sílice (hexano:EtOAc 1:1) dio **89.B** (450 mg, 92,1% de rendimiento) en forma de un aceite incoloro.



89B **89**

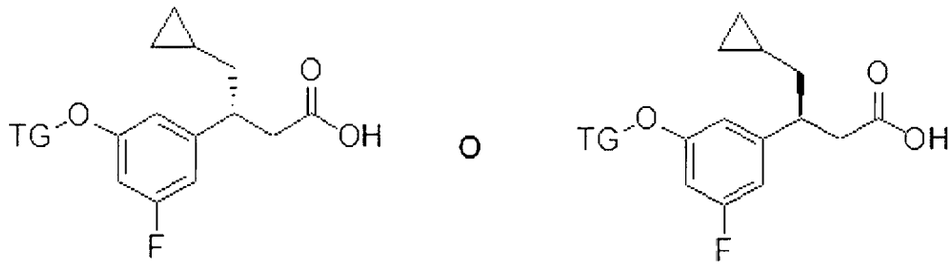
[01425] (3R)-4-ciclopropil-3-(3-fluoro-5-hidroxifenil)butanoato de metilo o (3S)-4-ciclopropil-3-(3-fluoro-5-hidroxifenil)butanoato de metilo (89). A un recipiente que contenía **89.B** (450 mg, 1314 µmol) bajo N_2 gas se añadió Pd/C al 10% (100 mg, 940 µmol) y el recipiente se selló con un septo de goma. A este sistema se añadió EtOAc (20 mL).

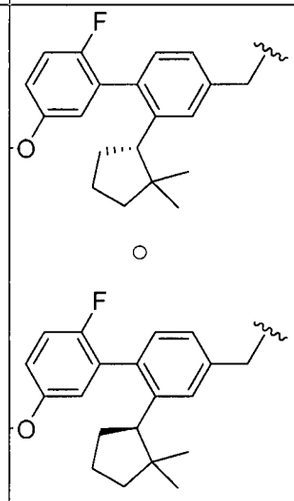
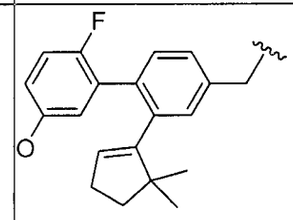
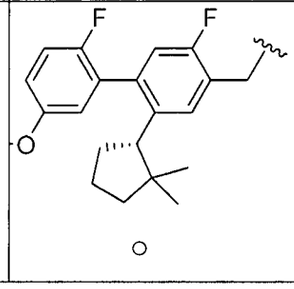
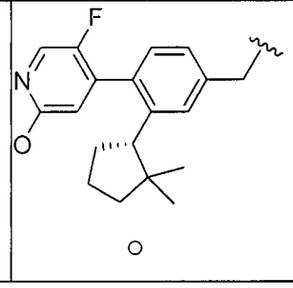
794

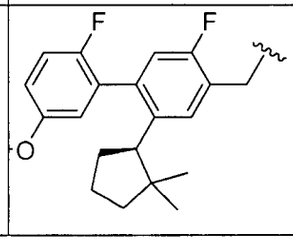
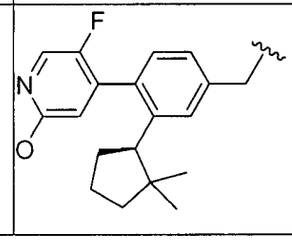
Se aplicó vacío seguido de gas H_2 y el proceso se repitió tres veces. La reacción luego se dejó bajo un balón de H_2 durante la noche. La reacción se filtró, se concentró y se purificó por combiflash (0 a 20% de EtOAc / hexanos) y luego se purificó por Chiral HPLC en una columna OD (3% de IPA/Hexano) para obtener **89** (280 mg, 84,4% de rendimiento).

[01426] Los siguientes compuestos se prepararon a partir de **89 y** el compuesto apropiado de halometilo o hidroximetilo de acuerdo con los métodos descritos en la presente. Cada uno de los compuestos en la siguiente tabla se prepararon usando el mismo enantiómero del fenol.

Tabla 22



Compuesto	TG	Compuesto	TG
89.1		89.2	
89.3		89.4	

Compuesto	TG	Compuesto	TG
			

[01427] Ácido (3R)-4-Ciclopropil-3-(3-(((2-((1S)-2,2-dimetilciclopentil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)-5-fluorofenil)butanoico o ácido (3R)-4-ciclopropil-3-(3-(((2-((1R)-2,2-dimetilciclopentil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)-5-fluorofenil)butanoico o ácido (3S)-4-ciclopropil-3-(3-(((2-((1S)-2,2-dimetilciclopentil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)-5-fluorofenil)butanoico o ácido (3S)-4-ciclopropil-3-(3-(((2-((1R)-2,2-dimetilciclopentil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)-5-fluorofenil)butanoico (89.1). MS ESI (pos.) m/e: 547,3 (M-H).

[01428] Ácido (3R)-4-Ciclopropil-3-(3-(((2-(5,5-dimetil-1-ciclopenten-1-il)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)-5-fluorofenil)butanoico o ácido (3S)-4-ciclopropil-3-(3-(((2-(5,5-dimetil-1-ciclopenten-1-il)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)-5-fluorofenil)butanoico (89.2). MS ESI (pos.) m/e: 545,2 (M-H).

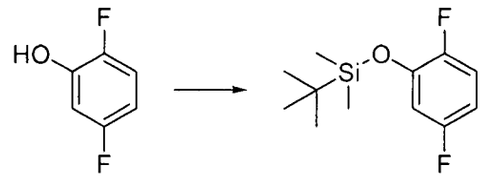
[01429] Ácido (3R)-4-Ciclopropil-3-(3-(((2-((1S)-2,2-dimetilciclopentil)-2',5-difluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)-5-fluorofenil)butanoico o ácido (3R)-4-ciclopropil-3-(3-(((2-((1R)-2,2-dimetilciclopentil)-2',5-difluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)-5-fluorofenil)butanoico o ácido (3S)-4-ciclopropil-3-(3-(((2-((1S)-2,2-dimetilciclopentil)-2',5-difluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)-5-fluorofenil)butanoico o ácido (3S)-4-ciclopropil-3-(3-(((2-((1R)-2,2-dimetilciclopentil)-

2',5-difluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)-5-fluorofenil)butanoico (89.3). MS ESI (pos.) m/e: 565,3 (M-H).

[01430] Ácido (3R)-4-Ciclopropil-3-(3-(((3-((1S)-2,2-dimetilciclopentil)-4-(5-fluoro-2-(metiloxi)-4-piridinil)fenil)metil)oxi)-5-fluorofenil)butanoico o ácido (3R)-4-ciclopropil-3-(3-(((3-((1R)-2,2-dimetilciclopentil)-4-(5-fluoro-2-(metiloxi)-4-piridinil)fenil)metil)oxi)-5-fluorofenil)butanoico o ácido (3S)-4-ciclopropil-3-(3-(((3-((1S)-2,2-dimetilciclopentil)-4-(5-fluoro-2-(metiloxi)-4-piridinil)fenil)metil)oxi)-5-fluorofenil)butanoico o ácido (3S)-4-ciclopropil-3-(3-(((3-((1R)-2,2-dimetilciclopentil)-4-(5-fluoro-2-(metiloxi)-4-piridinil)fenil)metil)oxi)-5-fluorofenil)butanoico (89.4). MS ESI (pos.) m/e: 550,3 (M-H).

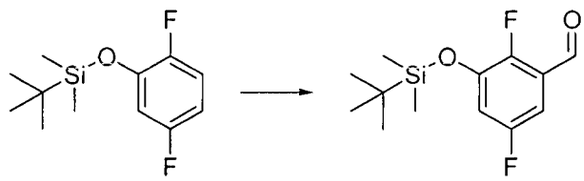
[01431] Ejemplo 90

[01432] Síntesis de 3-(2,5-difluoro-3-hidroxifenil)pentanoato de (R)-metilo (90.I) y 3-(2,5-difluoro-3-hidroxifenil)pentanoato de (S)-metilo (90.H).



90.A

[01433] ter-Butil(2,5-difluorofenoxi)dimetilsilano (90.A). **90.A** se preparó a partir de 2,5-difluorofenol (asequible en comercios de Aldrich) de acuerdo con el método análogo descrito en el Ejemplo **84**.

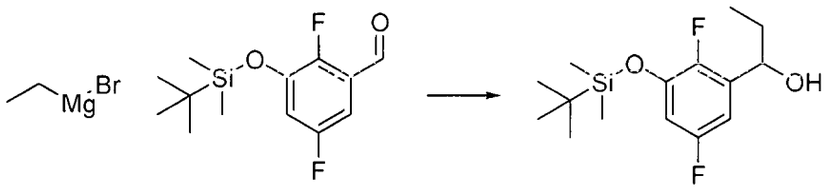


90.A 90.B

[01434] 3-(ter-Butildimetilsililoxi)-2,5-difluorobenzaldehído (90.B). Un recipiente de base redonda de

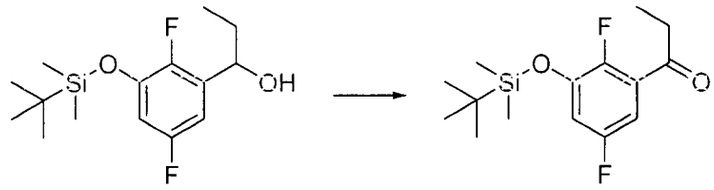
797

500 mL se cargó con **90.A** (8,60 g, 35,2 mmol) y THF (70 mL) y se enfrió hasta -78 °C bajo N_2. A la solución fría se añadió sec-butil-litio (1,4 M en ciclohexano) (disponible de Aldrich) (27,7 mL, 38,7 mmol) gota a gota. La mezcla se agitó durante 30 minutos y a ello se añadió DMF (4,09 mL, 52,8 mmol) gota a gota. La mezcla se agitó durante 30 minutos a -78 °C, se calentó hasta temperatura ambiente durante 30 minutos, se neutralizó con HCl 1 N y se diluyó con EtOAc. Las capas orgánicas se lavaron con agua y salmuera, se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron. El producto crudo se purificó por cromatografía flash en gel de sílice (0-5% de EtOAc / hexano) para obtener **90.B** (5,71 g, 59,6% de rendimiento) en forma de un aceite incoloro.



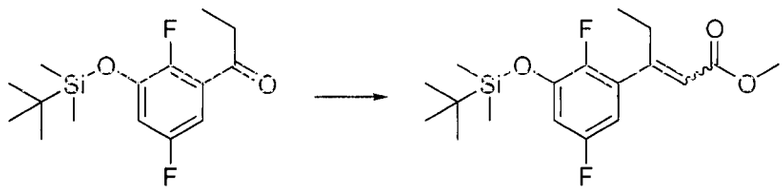
90.B **90.C**

[01435] 1-(3-(ter-Butildimetilsililoxi)-2,5-difluorofenil)propan-1-ol (90.C). Un recipiente de 200 mL de base redonda se cargó con **90.B** (1,38 g, 5,1 mmol) y THF (10 mL) y se enfrió hasta -78 °C bajo N_2. A la solución fría se añadió bromuro de etilmagnesio (3,0 M en éter) (asequible en comercios de Aldrich) (5,1 mL, 15 mmol) gota a gota. La mezcla se agitó durante 30 minutos a -78 °C. El baño de enfriamiento se retiró y la mezcla se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. La reacción se neutralizó con cloruro de amonio acuoso saturado y se diluyó con EtOAc. Las capas orgánicas se lavaron con agua y salmuera, se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron. El producto crudo se purificó por cromatografía flash en gel de sílice (0-15% de EtOAc / hexano) para obtener **90.C** (0,48 g, 31% de rendimiento) en forma de un aceite incoloro.



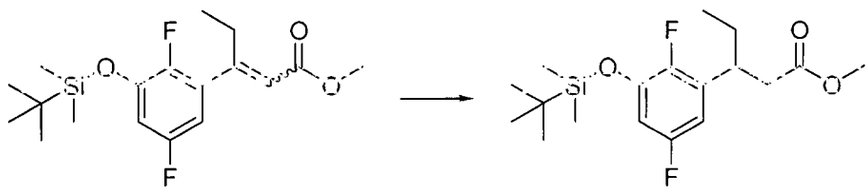
90.C **90.D**

[01436] **1-(3-(ter-Butildimetilsililoxi)-2,5-difluorofenil)propan-1-ona (90.D).** Un recipiente de 200 mL de base redonda se cargó con **90.C** (0,48 g, 1,6 mmol), DCM (15 mL), diacetato de yodobenceno (0,56 g, 1,7 mmol) y TEMPO (0,012 g, 0,079 mmol). La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc. Las capas orgánicas se lavaron con tiosulfato de sodio acuoso saturado, bicarbonato de sodio acuoso saturado y salmuera, se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron. El producto crudo se purificó por cromatografía flash en gel de sílice (0-5% de EtOAc / hexano) para obtener **90.D** (0,45g, 94% de rendimiento) en forma de un aceite incoloro.



90.D **90.E**

[01437] **3-(3-(ter-butildimetilsililoxi)-2,5-difluorofenil)pent-2-enoato de metilo (90.E).** El compuesto **90.E** (mezcla de isómeros geométricos) se preparó a partir de **90.D** y (trimetilsilil)acetato de metilo (disponible de Aldrich) de acuerdo con el método análogo descrito en el Ejemplo 84.

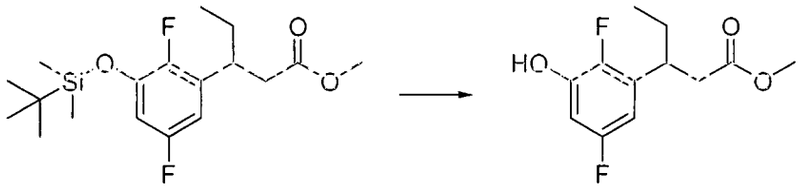


90.E **90.F**

[01438] **3-(3-(ter-butildimetilsililoxi)-2,5-**

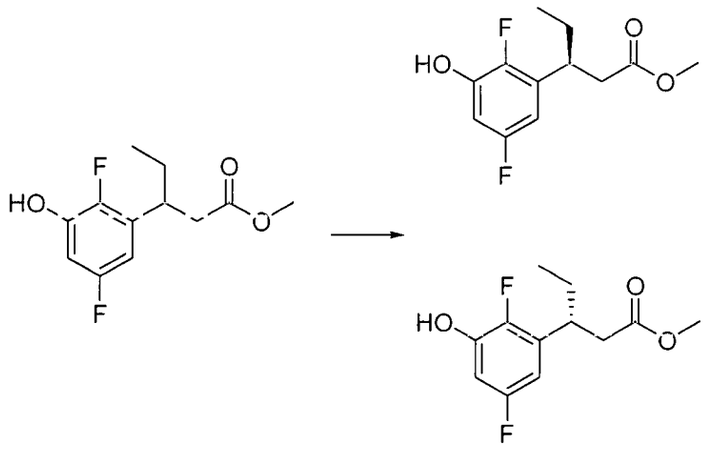
799

difluorofenil)pentanoato de metilo (90.F). Un tubo de presión de 75 mL se cargó con **90.E** (mezcla de isómeros geométricos) (0,26 g, 0,73 mmol), MeOH (7 mL) y Pd/C (10% en peso) (0,039 g, 0,036 mmol). El tubo se purgó 3 veces con H_2 a 50 psi y se selló. La mezcla se agitó durante 8 horas a temperatura ambiente, se filtró a través de gel de sílice (EtOAc) y se concentró para obtener **90.F** (0,23 g, 88% de rendimiento) en forma de un aceite incoloro. El producto así obtenido se usó sin ulterior purificación.



90.F **90.G**

[01439] **3-(2,5-difluoro-3-hidroxifenil)pentanoato de metilo (90.G)**. Un vial con tapa a rosca se cargó con **90.F** (0,23 g, 0,64 mmol), DMF (2,5 mL) y fluoruro de potasio (0,075 g, 1,3 mmol). La mezcla se agitó durante 5 minutos a temperatura ambiente, se neutralizó con HCl 1 N y se diluyó con EtOAc. Las capas orgánicas se lavaron con agua y salmuera, se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron. El producto crudo se purificó por cromatografía flash en gel de sílice (0-20% de EtOAc / hexano) para obtener **90.G** (0,13 g, 83% de rendimiento) en forma de un aceite incoloro.



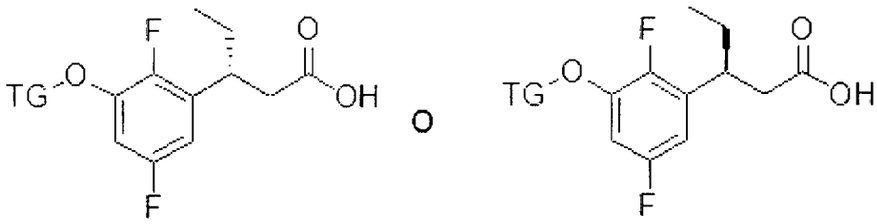
90.G **90.H y 90.I**

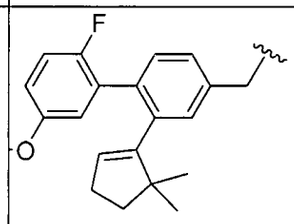
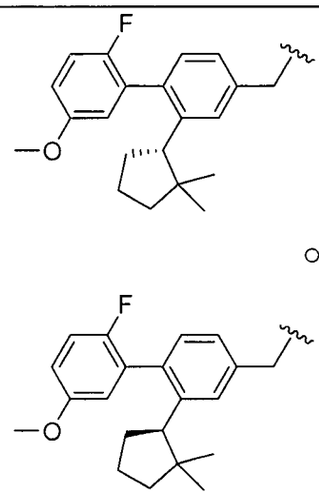
800

[01440] **3-(2,5-difluoro-3-hidroxifenil)pentanoato de (S)-metilo y 3-(2,5-difluoro-3-hidroxifenil)pentanoato de (R)-metilo (90.H y 90.I).** **90.G** racémica (0,13 g, 0,53 mmol) se resolvió por HPLC quiral (columna Chiralpak AS, 3% de IPA/hexano, detección a 220 nm) para obtener (en orden de elución) **90.H** (0,057 g, 88% de rendimiento, 99% e.e.) y **90.I** (0,055 g, 85% de rendimiento, 99% e.e.) en forma de aceites incoloros.

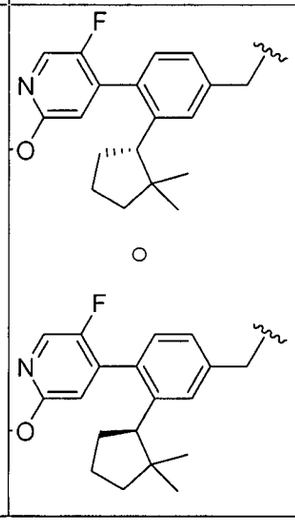
[01441] Los siguientes compuestos se prepararon a partir de **90.I y** el compuesto apropiado de halometilo o hidroximetilo de acuerdo con los métodos descritos en la presente. Cada uno de los compuestos en la siguiente tabla se prepararon usando el mismo enantiómero del fenol.

Tabla 23



Compuesto	TG	Compuesto	TG
90.1		90.2	

801

Compuesto	TG	Compuesto	TG
90.3			

[01442] Ácido (3R)-3-(3-(((2-(5,5-Dimetil-1-ciclopenten-1-il)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)-2,5-difluorofenil)pentanoico o ácido (3S)-3-(3-(((2-(5,5-dimetil-1-ciclopenten-1-il)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)-2,5-difluorofenil)pentanoico (90.1). MS ESI (neg.) m/e: 537,3 $(M-H)^+$.

[01443] Ácido (3R)-3-(3-(((2-((1S)-2,2-Dimetilciclopentil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)-2,5-difluorofenil)pentanoico o ácido (3R)-3-(3-(((2-((1R)-2,2-dimetilciclopentil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)-2,5-difluorofenil)pentanoico o ácido (3S)-3-(3-(((2-((1S)-2,2-dimetilciclopentil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)-2,5-difluorofenil)pentanoico o ácido (3S)-3-(3-(((2-((1R)-2,2-dimetilciclopentil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)-2,5-difluorofenil)pentanoico (90.2). MS ESI (neg.) m/e: 539,2 $(M-H)^+$.

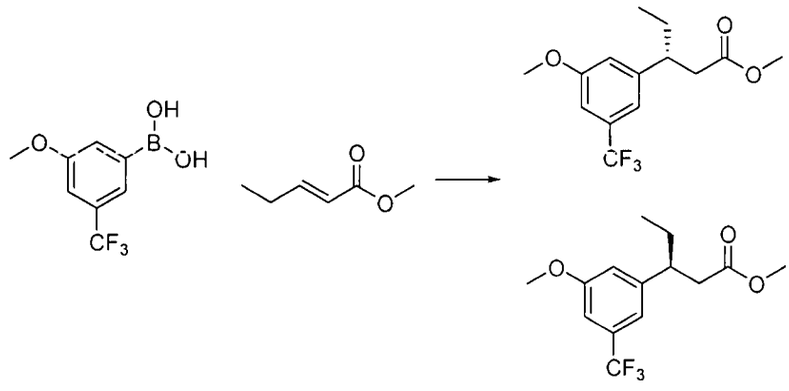
[01444] Ácido (3R)-3-(3-(((3-((1S)-2,2-Dimetilciclopentil)-4-(5-fluoro-2-(metiloxi)-4-piridinil)fenil)metil)oxi)-2,5-difluorofenil)pentanoico o ácido (3R)-3-(3-(((3-((1R)-2,2-dimetilciclopentil)-4-(5-fluoro-2-(metiloxi)-4-piridinil)fenil)metil)oxi)-2,5-difluorofenil)pentanoico o

802

ácido (3S)-3-(3-(((3-((1S)-2,2-dimetilciclopentil)-4-(5-fluoro-2-(metiloxi)-4-piridinil)fenil)metil)oxi)-2,5-difluorofenil)pentanoico o ácido (3S)-3-(3-(((3-((1R)-2,2-dimetilciclopentil)-4-(5-fluoro-2-(metiloxi)-4-piridinil)fenil)metil)oxi)-2,5-difluorofenil)pentanoico (90.3). MS ESI (neg.) m/e: 540,2 $(M-H)^+$.

[01445] **Ejemplo 91**

[01446] Síntesis de ácido (3R)-3-(3-(((2-(5,5-dimetil-1-ciclopenten-1-il)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)-5-(trifluorometil)fenil)pentanoico o ácido (3S)-3-(3-(((2-(5,5-dimetil-1-ciclopenten-1-il)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)-5-(trifluorometil)fenil)pentanoico (91).

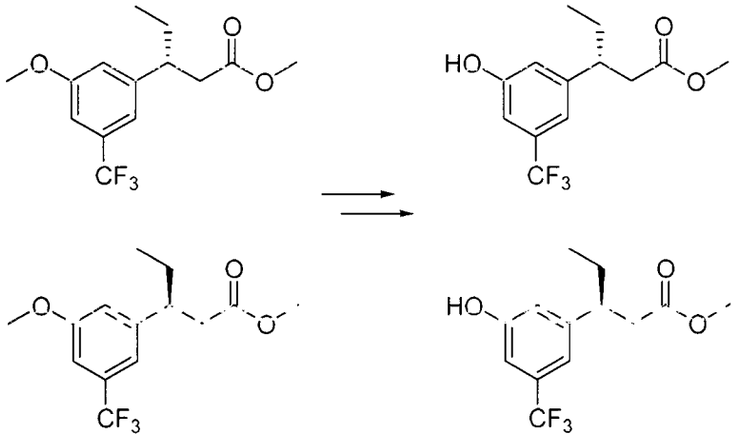


91.A

[01447] 3-(3-metoxi-5-(trifluorometil)fenil)pentanoato de (R)-metilo y 3-(3-metoxi-5-(trifluorometil)fenil)pentanoato de (S)-metilo (91.A). Un vial con tapa a rosca se cargó con ácido 3-metoxi-5-(trifluorometil)bencenoborónico (disponible de Combi-Blocks) (0,98 g, 4,5 mmol), (S)-(-)-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftaleno (disponible de Aldrich) (0,067 g, 0,11 mmol), acetilacetonatobis(etilene)rodio (I) (disponible de Strem) (0,023 g, 0,089 mmol) y 10:1 1,4-dioxano/agua (3,6 mL). La mezcla se purgó con N_2 y a ello se añadió 2-pentenoato de metilo (disponible de Acros) (0,12 mL, 0,89 mmol). La solución resultante se agitó durante la noche a

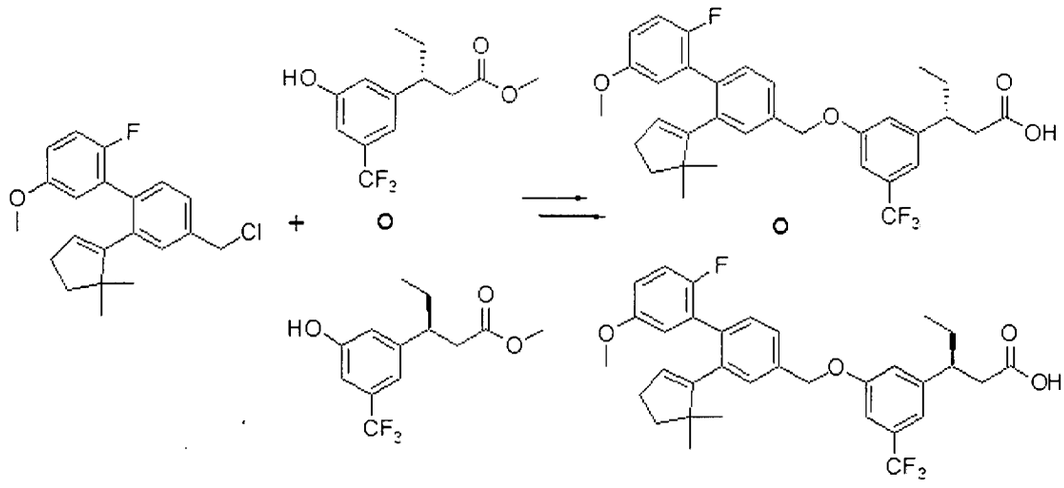
803

100 °C (vial sellado), se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc. Las capas orgánicas se lavaron con bicarbonato de sodio acuoso saturado, agua y salmuera, se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron. El producto crudo se purificó por cromatografía flash en gel de sílice (0-10% de EtOAc / hexano) para obtener **91.A** (0,21 g, 81% de rendimiento, 86% e.) en forma de un líquido incoloro. Se cree que el producto principal es el enantiómero R.



91.A **91.B**

[01448] 3-(3-hidroxi-5-(trifluorometil)fenil)pentanoato de (R)-metilo o 3-(3-hidroxi-5-(trifluorometil)fenil)pentanoato de (S)-metilo (91.B). **91.B** (98.5% e.e.) se preparó a partir de **91.A** (86% e.e.) de acuerdo con los métodos análogos descritos en el Ejemplo **77**. La resolución quiral final se logró por HPLC quiral (columna Chiralpak AS, 2% de IPA/hexano, detección a 220 nm) para obtener **91.B** como el segundo de los dos picos eluidos.

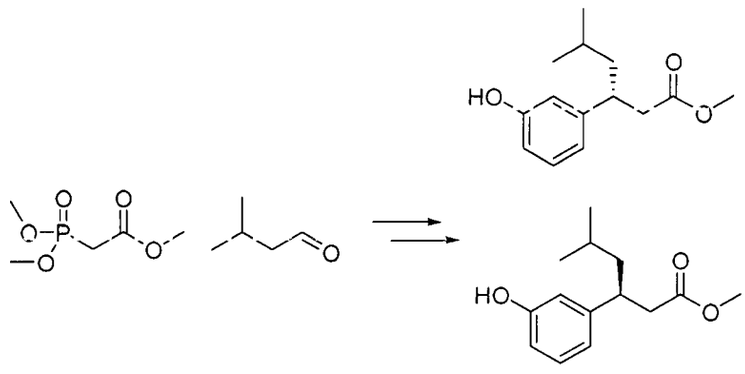


14,5 91.B 91

[01449] Ácido (3R)-3-(3-(((2-(5,5-Dimetil-1-ciclopenten-1-il)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)-5-(trifluorometil)fenil)pentanoico o ácido (3S)-3-(3-(((2-(5,5-dimetil-1-ciclopenten-1-il)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)-5-(trifluorometil)fenil)pentanoico (91). 91 se preparó a partir de 91.B y 14,5 de acuerdo con los métodos análogos descritos en el Ejemplo 7. MS ESI (neg.) m/e: 569,2 $(M-H)^+$. Se cree que el producto es el enantiómero R.

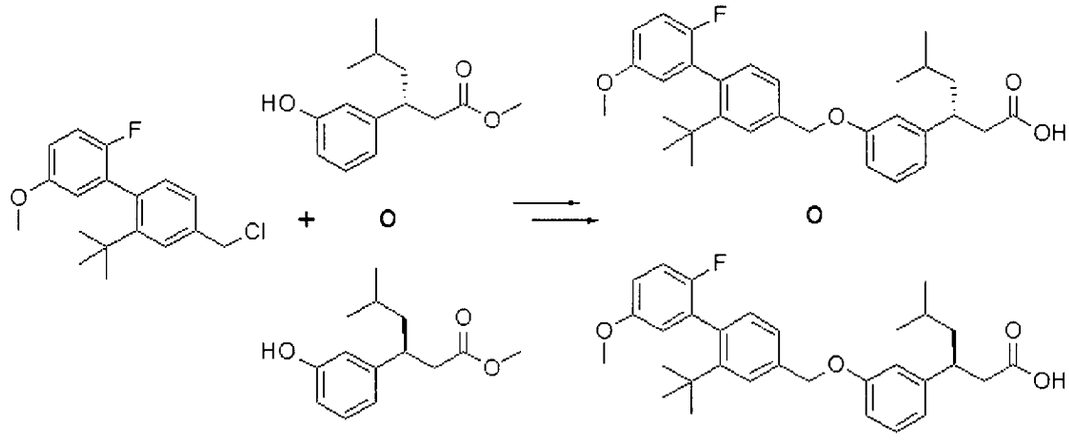
[01450] Ejemplo 92

[01451] Síntesis de ácido (3R)-3-(3-(((2-(1,1-dimetiletil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)-5-metilhexanoico o ácido (3S)-3-(3-(((2-(1,1-dimetiletil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)-5-metilhexanoico (92).



92.A

[01452] **3-(3-hidroxifenil)-5-metilhexanoato de (R)-metilo y 3-(3-hidroxifenil)-5-metilhexanoato de (S)-metilo (92.A).** Ejemplo **92.A** (99% e.e.) se preparó a partir de fosfonoacetato de trimetilo (disponible de Aldrich) y isovaleraldehído (disponible de Aldrich) de acuerdo con los métodos análogos descritos en el Ejemplo 68. La resolución quiral final se logró por HPLC quiral (columna Chiralcel OD, 3% de IPA/hexano, detección a 220 nm) para obtener **92.A** como el primero de dos picos eluidos. Se cree que el enantiómero R corresponde a **92.A.**



8,10 **92.A** **92**

[01453] **Ácido (3R)-3-(3-(((2-(1,1-Dimetiletil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)-5-metilhexanoico o ácido (3S)-3-(3-(((2-(1,1-dimetiletil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)-5-metilhexanoico (92).** **92** se preparó a partir de **92.A** y **8.10** de acuerdo con los métodos análogos descritos en el Ejemplo 7. MS ESI (neg.) m/e: 491,2 $(M-H)^+$. Se cree que el producto es el enantiómero R.

[01454] **Ejemplo 93**

[01455] **Síntesis de 3-(3-hidroxifenil)-3-((1R,2R)-2-metilciclopropil)propanoato de (S)-etilo (93.H) y 3-(3-hidroxifenil)-3-((1R,2R)-2-metilciclopropil)propanoato de (R)-**

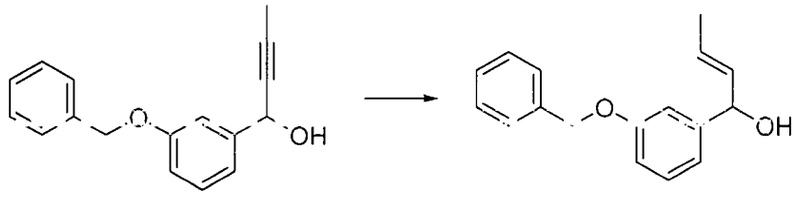
806

etilo (93.I).



93.A

[01456] **1-(3-(Benciloxi)fenil)but-2-in-1-ol (93.A).** Un recipiente de 1 L de base redonda se cargó con bromuro de 1-propinilmagnesio (0,5 M en THF) (disponible de Aldrich) (245 mL, 123 mmol) y se enfrió hasta -78 °C. A la suspensión fría, se añadió una solución de 3-benciloxibenzaldehído (disponible de Aldrich) (20,0 g, 94.2 mmol) en THF (30 mL) durante 15 minutos. La mezcla se agitó durante 30 minutos a -78 °C, se retiró el baño de enfriamiento y se continuó agitando durante 1 hora a temperatura ambiente. La reacción se neutralizó con cloruro de amonio acuoso saturado y se diluyó con EtOAc. Las capas orgánicas se lavaron con agua y salmuera, se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron. El producto crudo se purificó por cromatografía flash en gel de sílice (0-30% de EtOAc / hexano) para obtener **93.A** (23,1 g, 97% de rendimiento) en forma de un aceite amarillo pálido.

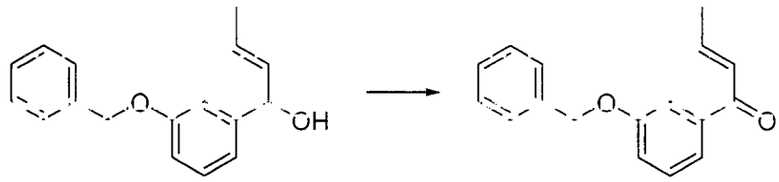


93.A **93.B**

[01457] **(E)-1-(3-(Benciloxi)fenil)but-2-en-1-ol (93.B).** A una solución fría de hidruro de bis(2-metoxietoxi)aluminio y sodio (65+ % en peso en tolueno) (disponible de Aldrich) (14,8 mL, 49,1 mmol) en éter (60 mL) se añadió una solución de **93.A** (6,20 g, 24,6 mmol) en éter (30 mL) gota a gota bajo nitrógeno a 0 °C. La mezcla se agitó durante 5 minutos a 0 °C, se retiró el baño de enfriamiento y se continuó agitando durante 3 horas a temperatura ambiente. La reacción se neutralizó

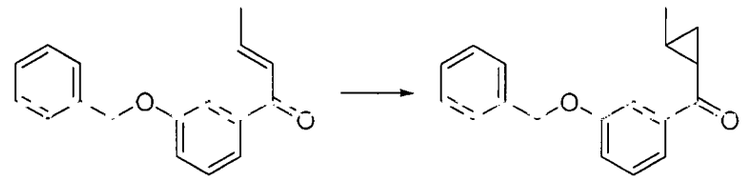
807

cuidadosamente a 0 °C con EtOAc, se diluyó con sal acuosa saturada de Rochelle y se extrajo con EtOAc adicional. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron. El producto crudo se purificó por cromatografía flash en gel de sílice (0-20% de EtOAc / hexano) para obtener **93.B** (5,37 g, 86% de rendimiento) en forma de un aceite incoloro.



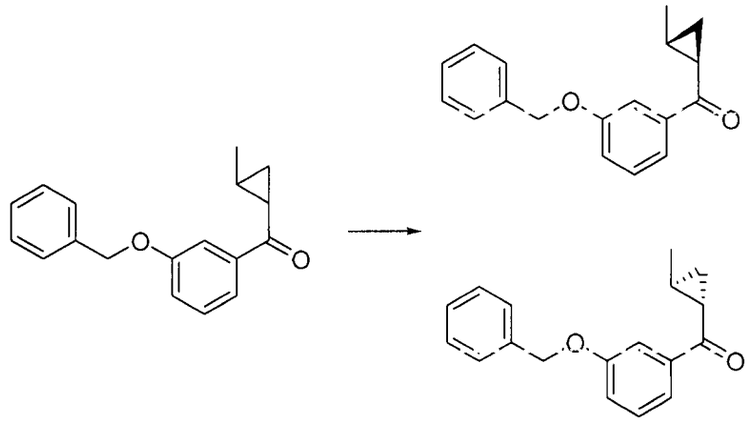
93.B **93.C**

[01458] **(E)-1-(3-(Benciloxi)fenil)but-2-en-1-ona (93.C).** **93.C** se preparó a partir de **93.B** por oxidación con TEMPO y diacetato de yodobenceno de acuerdo con el método análogo descrito en el Ejemplo 90.



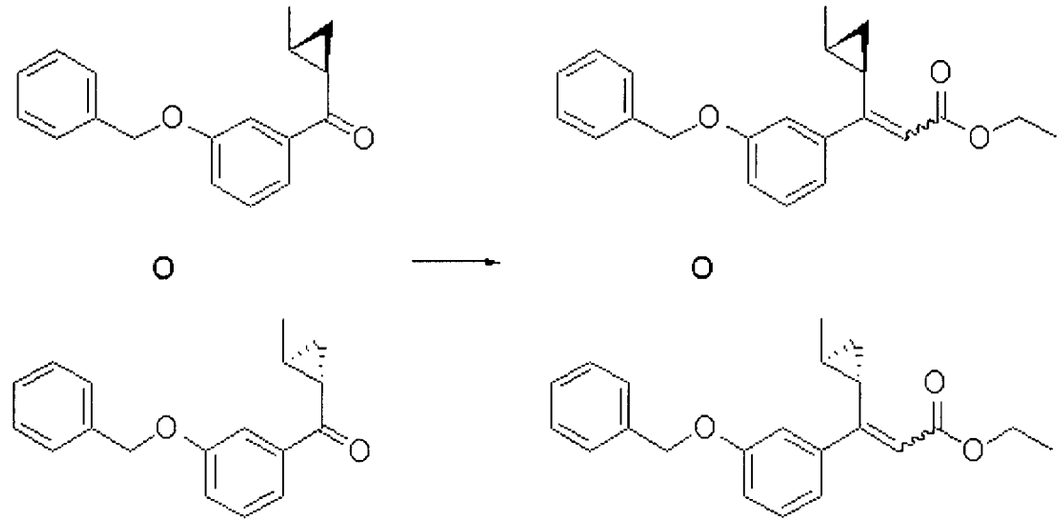
93.C **93.D**

[01459] **(3-(Benciloxi)fenil)(2-metilciclopropil)metanona (93.D).** A una solución de **93.C** (5,33 g, 21,1 mmol) en ACN (200 mL) se añadieron yoduro de trimetilsulfoxonio (disponible de Aldrich) (5,58 g, 25,3 mmol) y DBU (4,11 mL, 27,5 mmol). La mezcla se agitó durante la noche a 60 °C bajo N_2, se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró. El producto crudo se purificó por cromatografía flash en gel de sílice (0-10% de EtOAc / hexano) para obtener **93.D** (2,04 g, 36% de rendimiento) en forma de un aceite incoloro.



93.D **93.E y 93.F**

[01460] **(3-(Benciloxi)fenil)((1R,2R)-2-metilciclopropil)metanona y (3-(benciloxi)fenil)((1S,2S)-2-metilciclopropil)metanona (93.E y 93.F).** **93.D** racémico (2,04 g, 7,66 mmol) se resolvió por HPLC quiral (columna Chiralcel OD, 1% de IPA/hexano, detección a 220 nm) para obtener (en orden de elución) **93.E** (0,842 g, 82,5% de rendimiento, 99% e.e.) y **93.F** (0,864 g, 84.7% de rendimiento, 99% e.e.) en forma de aceites de color amarillo pálido.

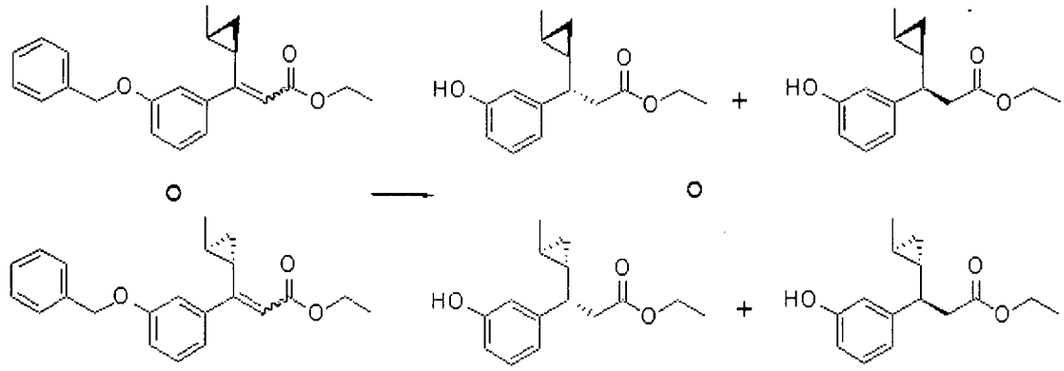


93.E **93.G**

[01461] **3-(3-(benciloxi)fenil)-3-((1R,2R)-2-metilciclopropil)acrilato de etilo o 3-(3-(benciloxi)fenil)-3-((1S,2S)-2-metilciclopropil)acrilato de etilo (93.G).** **93.G** (mezcla de isómeros geométricos) se preparó a partir de **93.E** y

809

(trimetilsilil)acetato de etilo (disponible de Aldrich) de acuerdo con el método análogo descrito en el Ejemplo **84**.



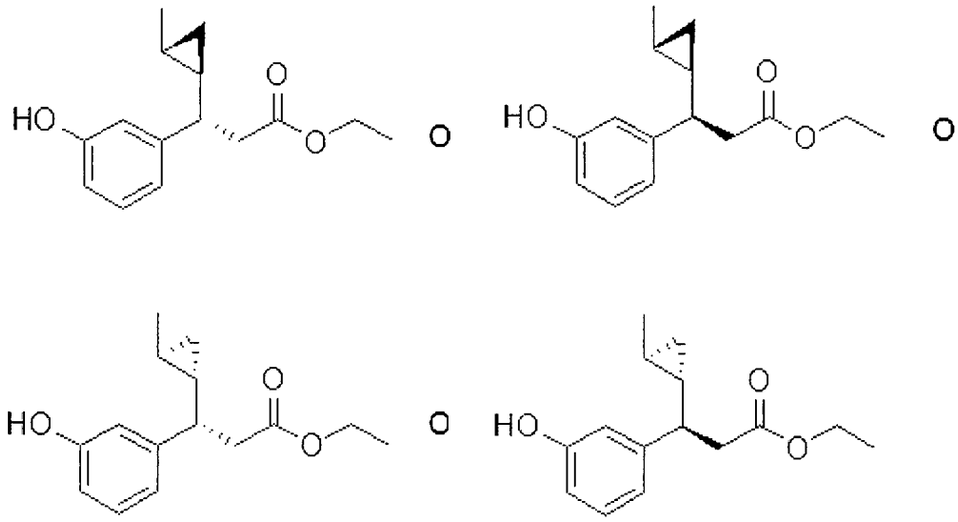
93.G **93.H y 93.I**

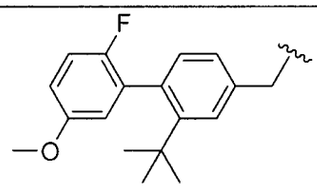
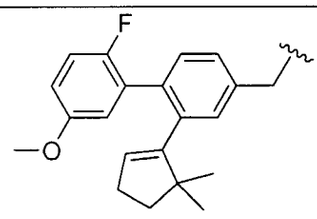
[01462] **3-(3-hidroxifenil)-3-((1R,2R)-2-metilciclopropil)propanoato de (S)-etilo y 3-(3-hidroxifenil)-3-((1R,2R)-2-metilciclopropil)propanoato de (R)-etilo o 3-(3-hidroxifenil)-3-((1S,2S)-2-metilciclopropil)propanoato de (R)-etilo y 3-(3-hidroxifenil)-3-((1S,2S)-2-metilciclopropil)propanoato de (S)-etilo (93.H y 93.I)**. A una solución de **93.G** (0,201 g, 0,60 mmol) en EtOH (6 mL) se añadió óxido de platino (IV) (0,014 g, 0,060 mmol). La mezcla se purgó con H_2 y se agitó durante 48 horas bajo un balón de H2. H_2 se expelió de la mezcla purgando con N_2 y se añadió Pd/C (10% en peso) (0,032 g, 0,030 mmol). La mezcla final se purgó con H_2, se agitó durante 2 horas bajo un balón de H_2, se filtró a través de gel de sílice (EtOAc) y se concentró. El producto crudo se purificó por cromatografía flash en gel de sílice (0-25% de EtOAc / hexano) y posteriormente por HPLC en fase inversa (40-80% ACN/agua) para obtener una mezcla de **93.H y 93.I**. Los epímeros se resolvieron por HPLC quiral (columna Chiralcel OD, 3% de IPA/hexano, detección a 220 nm) para obtener (en orden de elución) **93.H** (0,030 g, 20% de rendimiento, 99% d.e.) y **93.I** (0,032 g, 22% de rendimiento, 99% d.e.) en forma de aceites incoloros.

[01463] Los siguientes compuestos se prepararon a partir de **93.H y** el compuesto apropiado de halometilo o hidroximetilo de

acuerdo con los métodos descritos en la presente. Cada uno de los compuestos en la siguiente tabla se prepararon usando el mismo enantiómero del fenol.

Tabla 24



Compuesto	TG	Compuesto	TG
93.1		93.2	

[01464] Ácido (3S)-3-(3-(((2-(1,1-Dimetiletil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)-3-((1R,2R)-2-metilciclopropil)propanoico o ácido (3R)-3-(3-(((2-(1,1-dimetiletil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)-3-((1R,2R)-2-metilciclopropil)propanoico o ácido (3S)-3-(3-(((2-(1,1-dimetiletil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)-3-((1S,2S)-2-metilciclopropil)propanoico o ácido (3R)-3-(3-(((2-(1,1-Dimetiletil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)-3-((1S,2S)-2-metilciclopropil)propanoico (93.1). MS ESI (pos.) m/e: 508,3 $(M+H_2O)^+$.

[01465] Ácido (3S)-3-(3-(((2-(5,5-Dimetil-1-ciclopenten-1-

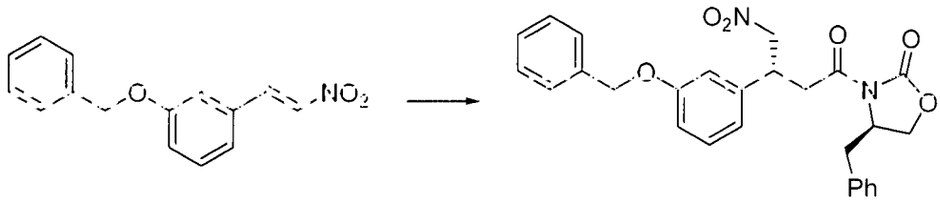
811

il)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)-3-((1R,2R)-2-metilciclopropil)propanoico o ácido (3R)-3-(3-(((2-(5,5-dimetil-1-ciclopenten-1-il)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)-3-((1R,2R)-2-metilciclopropil)propanoico o ácido (3S)-3-(3-(((2-(5,5-dimetil-1-ciclopenten-1-il)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)-3-((1S,2S)-2-metilciclopropil)propanoico o ácido (3R)-3-(3-(((2-(5,5-dimetil-1-ciclopenten-1-il)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)-3-((1S,2S)-2-metilciclopropil)propanoico (93.2). MS ESI (pos.) m/e: 546,3 $(M+H_2O)^+$.

[01466] **Ejemplo 94**

[01467] Síntesis de (3R)-3-(3-hidroxifenil)-3-(3-isoxazolil)propanoato de metilo (94.1F)).

[01468] **Ejemplo 94.1**

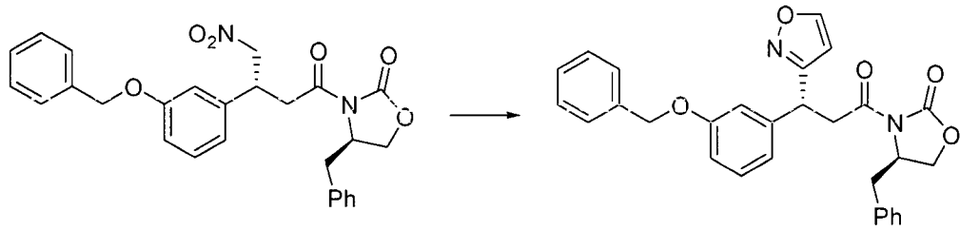


94.1A **94.1B**

[01469] (4R)-3-((3R)-4-Nitro-3-(3-((fenilmetil)oxi)fenil)butanoil)-4-(fenilmetil)-1,3-oxazolidin-2-ona (**94.1B**). A -78 °C, se añadió cloruro de titanio (iv) (solución 1,0 M en DCM) (17,8 mL, 17,8 mmol) lentamente a una solución de (R)-3-acetil-4-benciloxazolidin-2-ona (disponible de Aldrich) (3,55 g, 16,2 mmol) en DCM (80 mL), seguido de la adición lenta de diisopropiletilamina (3,38 mL, 19,4 mmol). La mezcla se agitó a -78 °C durante 30 minutos y luego una solución de (E)-1-((3-(2-nitrovinil)fenoxi)metil)benceno (**94.1A**) (4,13 g, 16,2 mmol) (asequible en comercios de Aldrich) en DCM (17 mL) se añadió

812

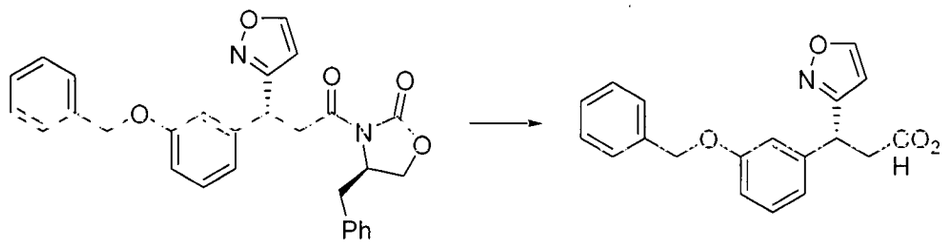
gota a gota (durante 15 minutos). A continuación, el $TiCl_4$ (16 mL, solución 1,0 M en DCM) se añadió lentamente a la reacción. La mezcla se agitó a -78 °C durante 2 horas y luego se neutralizó con solución de NH_4Cl. La mezcla se extrajo con EtOAc (350 mL) y la fase orgánica se lavó con solución de bicarbonato de sodio y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de eliminar el solvente, el residuo se recristalizó en MeOH, se obtuvo **94.1B** (727 mg), sólido blanco. MS ESI (np0s.) m/e: 475 $(M+H)^+$.



94.1B **94.1C**

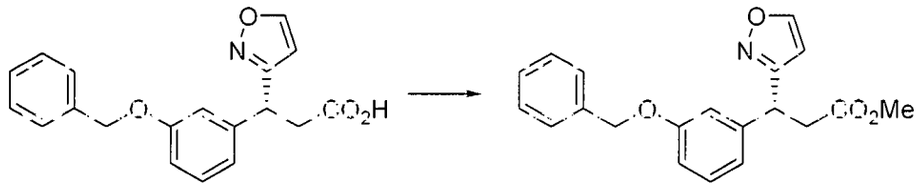
[01470] (4R)-3-((3R)-3-(3-Isoxazolil)-3-(3-((fenilmetil)oxi)fenil)propanoil)-4-(fenilmetil)-1,3-oxazolidin-2-ona (94.1C). A temperatura ambiente, se añadió di-t-butildicarbonato (0,502 g, 2,30 mmol) a una solución de (R)-4-bencil-3-((R)-3-(3-(benciloxi)fenil)-4-nitrobutanoil)oxazolidin-2-ona (**94.1B**) (0,727 g, 1,53 mmol), bromuro de vinilo (solución 1,0 M en THF (16,9 mL, 16,9 mmol), N,N-dimetilpiridin-4-amina (DMAP) (0,0187 g, 0,153 mmol) y TEA (0,256 mL, 1,84 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La reacción luego se diluyó con EtOAc (200 mL) y se lavó con solución de bicarbonato de sodio y salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de eliminar el solvente, el residuo se purificó por flash cromatografía (gel de sílice, 1:2 EtOAc / hexano) y dio 558 mg de **94.1C**.

813



94.1C **94.1D**

[01471] **Ácido (3R)-3-(3-Isoxazolil)-3-(3-((fenilmetil)oxi)fenil)propanoico (94.1D).** Una solución de (R)-4-bencil-3-((R)-3-(3-(benciloxi)fenil)-3-(isoxazol-3-il)propanoil)oxazolidin-2-ona (**94.1C**)(0,558 g, 1,16 mmol) en THF (12 mL) se enfrió hasta 0 °C. Se añadió H_2O_2 (30%p/p, 0,50 mL) y le siguió la adición de LiOH monohidratado (0,0643 mL, 2,31 mmol) en agua (4 mL). La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 2 horas. El solvente orgánico se eliminó con nitrógeno y la mezcla acuosa se acidificó con HCl 1 N hasta pH 3-5. La mezcla se extrajo con EtOAc (100 mL). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de eliminar el solvente, se obtuvo producto crudo (**94.1D**) (491 mg).

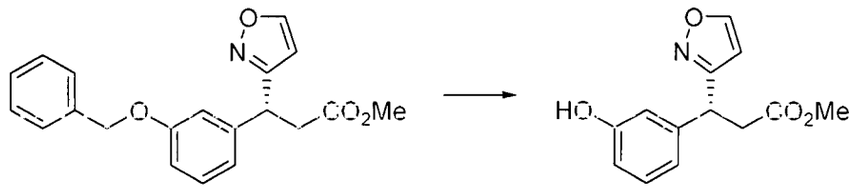


94.1D **94.1E**

[01472] **(3R)-3-(3-isoxazolil)-3-(3-((fenilmetil)oxi)fenil)propanoato de metilo ((94.1E).** Una mezcla de ácido (R)-3-(3-(benciloxi)fenil)-3-(isoxazol-3-il)propanoico (**94.1D**) (0,49 g, 1,5 mmol), yodometano (0,65 g, 4,5 mmol) y carbonato de cesio (0,99 g, 3,0 mmol) en DMF (10 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se diluyó con EtOAc (140 mL) y la fase orgánica se lavó con agua, salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de eliminar el solvente, el residuo se purificó por flash cromatografía (gel de sílice, 1:3 EtOAc / hexano) y dio

814

94.1E, 256 mg. MS ESI (neg.) m/e: 336 $(M-H)^+$.

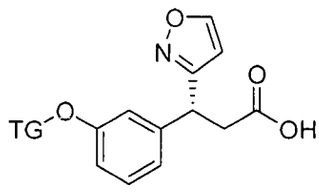


94.1E **94.1F**

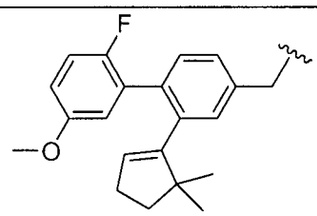
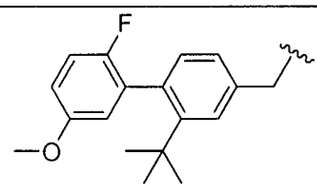
[01473] **(3R)-3-(3-hidroxifenil)-3-(3-isoxazolil)propanoato de metilo ((94.1F).** A 0 °C, se añadió dimetilsulfuro de tricloroborano (2,0 M en DCM) (2,19 mL, 4,38 mmol) a una solución de 3-(3-(benciloxi)fenil)-3-(isoxazol-3-il)propanoato de (R)-metilo (**94.1F**) (0,246 g, 0,729 mmol) en DCM (5 mL). Después de la adición, se retiró el baño de enfriamiento y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El recipiente se enfrió con un baño de hielo y se neutralizó por adición de solución de $NaHCO_3$ hasta pH 7-8. La mezcla se diluyó con EtOAc (120 mL), se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de eliminar el solvente, el residuo se purificó por flash cromatografía (gel de sílice, 1:1 EtOAc / hexano) y dio **94.1F**, 122 mg. MS ESI (pos.) m/e: 248 $(M+H)^+$.

[01474] Los compuestos en la siguiente tabla se prepararon a partir de (3R)-3-(3-hidroxifenil)-3-(3-isoxazolil)propanoato de metilo **(94.1F) y** el compuesto apropiado de halometilo o hidroximetilo de acuerdo con los métodos descritos en la presente.

Tabla 25



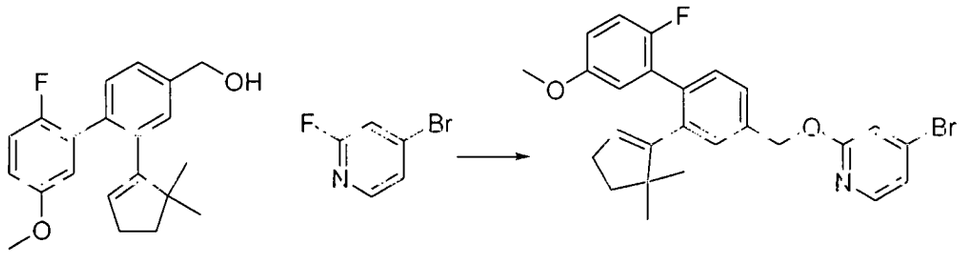
815

Compuesto	TG	Compuesto	TG
94.1		94.2	

[01475] **Ácido (3R)-3-(3-(((2-(5,5-Dimetil-1-ciclopenten-1-il)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)-3-(3-isoxazolil)propanoico (94.1).** La alquilación y la hidrólisis se realizaron de manera análoga al Ejemplo 66.**6** (usando **94.1F** y **14.4** descrito en la presente) para obtener **94.1**. MS ESI (neg.) m/e: 540 $(M-H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8,75 (m, 1H), 7,39-7,42 (m, 1H), 7,21-7,30 (m, 3H), 7,08-7,12 (m, 1H), 6,99 (m, 1H), 6,87-6,91 (m, 3H), 6,84 (m, 1H), 6,52 (m, 1H), 5,50 (m, 1H), 5,13 (s, 2H), 4,51 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,06-3,10 (m, 1H), 2,87-2,93 (m, 1H), 2,20 (m, 2H), 1,59 (m, 2H), 0,77 (s, 6H).

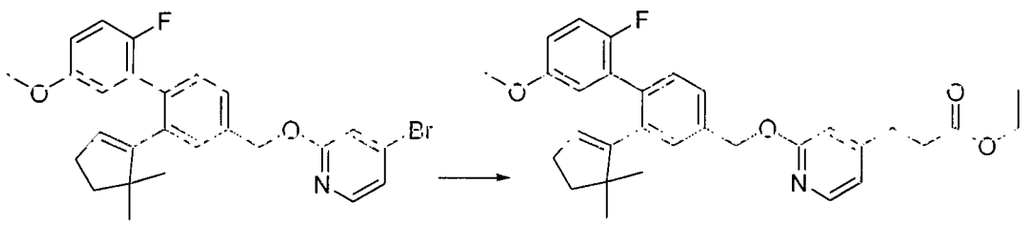
[01476] **Ácido (3R)-3-(3-(((2-(1,1-Dimetiletil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)-3-(3-isoxazolil)propanoico (94.2).** La alquilación y la hidrólisis se realizaron de manera análoga al Ejemplo 66.**6** (usando **94.1F** y **8.10** descrito en la presente) para obtener **94.2**. MS ESI (neg.) m/e: 502 $(M-H)^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8,76 (m, 1H), 7,22-7,30 (m, 2H), 7,14-7,18 (m, 1H), 6,88-7,00 (m, 5H), 6,81 (m, 1H), 6,53 (m, 1H), 5,10 (s, 2H), 4,53 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,07-3,10 (m, 1H), 2,92-2,94 (m, 1H), 1,14-1,17 (m, 9H).

[01477] **Ejemplo 95**



14.3 **95.A**

[01478] **4-Bromo-2-(((2-(5,5-dimetil-1-ciclopenten-1-il)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)piridina (95.A).** Un recipiente de base redonda seco que contenía **14.3** (0,0937 g, 0,287 mmol) en DMF seca (1 mL) se enfrió en un baño de hielo. Después de 10 minutos, se añadió hidruro de sodio (60% en peso en aceite) (15,4 mg, 0,385 mmol) cuidadosamente y la mezcla se agitó a 0 °C. Después de 10 minutos, se añadió 4-bromo-2-fluoropiridina (asequible en comercios de Syntonix Corporation) (0,0511 g, 0,290 mmol). La reacción se dejó agitar durante la noche a temperatura ambiente. Después de 18 horas, la reacción se diluyó con agua y se extrajo cinco veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas luego se lavaron una vez con salmuera y se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. El sólido se filtró y el solvente se concentró. El residuo se purificó por cromatografía flash en gel de sílice (0-45% de EtOAc / hexano) para obtener **95.A** (105,9 mg, 76% de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz) ($CDCl_3$) δ ppm 8,02 (1 H, d, J=4,7 Hz), 7,41 (1 H, m), 7,35 (2 H, m), 7,08 (2 H, m), 7,00 (1 H, m), 6,79 (2 H, dt, J=5,1, 2,5 Hz), 5,52 (1 H, s), 5,42 (2 H, s), 3,76 (3 H, s), 2,25 (2 H, td, J=6,9, 2,5 Hz), 1,67 (2 H, t, J=7,0 Hz), 0,87 (6 H, s).

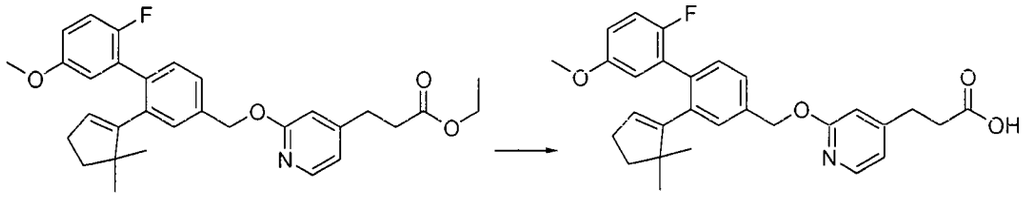


95.A **95.B**

[01479] **3-(2-(((2-(5,5-dimetil-1-ciclopenten-1-il)-2'-**

817

fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)-4-piridinil)propanoato de etilo (95.B). A un tubo sellado que contenía **95.A** (0,1059 g, 0,22 mmol), bis(dibencilidenacetona)paladio (0,0068 g, 0,012 mmol) y CTC-Q-Phos (asequible en comercios de Strem Chemicals) (0,0079 g, 0,011 mmol) se añadió THF seco (2,1 mL). Después de 5 minutos, bromuro de 3-etoxi-3-oxopropilzinc, se añadió una solución 0,5 M en THF (0,9 mL, 0,45 mmol) gota a gota. Después de 1 hora, la mezcla se calentó hasta 80 °C y se controló con TLC y LC-MS. Después de 16,5 horas, la reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y luego el solvente orgánico se eliminó a presión reducida. El sólido se filtró y el solvente se concentró. El residuo se purificó por cromatografía flash en gel de sílice (0-40% de EtOAc / hexano) para obtener **95.B** (86,2 mg, 78% de rendimiento). ^{1}H RMN (500 MHz) ($CDCl_3$) δ ppm 8,10 (1 H, d, J=5,4 Hz), 7,41 (1 H, dd, J=7,9, 1,8 Hz), 7,33 (2 H, dd, J=4,6, 1,5 Hz), 6,98 (1 H, m), 6,81 (3 H, m), 6,70 (1 H, s), 5,52 (1 H, t, J=2,0 Hz), 5,42 (2 H, s), 4,15 (2 H, q, J=7,1 Hz), 3,76 (3 H, s), 2,93 (2 H, t, J=7,7 Hz), 2,66 (2 H, m), 2,25 (2 H, td, J=7,0, 2,4 Hz), 1,66 (2 H, t, J=7,0 Hz), 1,25 (3 H, t, J=7,1 Hz), 0,86 (6 H, s).



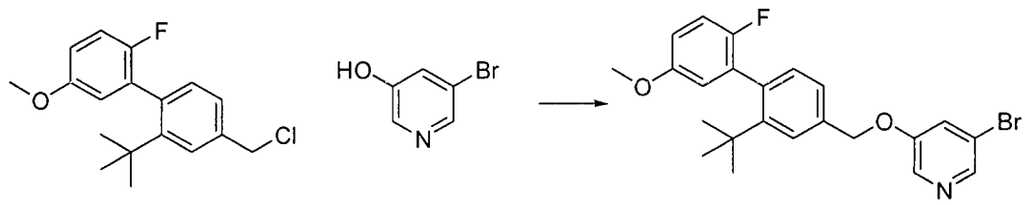
95.B **95**

[01480] Ácido 3-(2-(((2-(5,5-Dimetil-1-ciclopenten-1-il)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)-4-piridinil)propanoico (95). El hidrólisis se realizó de manera análoga al Ejemplo 66.**6** (usando **95.B** descrito en la presente) para obtener **95**. ^{1}H RMN (400 MHz) ($CDCl_3$) δ ppm 8,12 (1 H, d, J=5,3 Hz), 7,44 (1 H, m), 7,36 (2 H, m), 7,00 (1 H, m), 6,82 (3 H, m), 6,71 (1 H, s), 5,54 (1 H, m), 5,40 (2 H, s), 3,76 (3

818

H, s), 2,94 (2 H, t, J=7,6 Hz), 2,71 (2 H, t, J=7,6 Hz), 2,25 (2 H, td, J=7,0, 2,3 Hz), 1,67 (2 H, t, J=7,0 Hz), 0,87 (6 H, s).

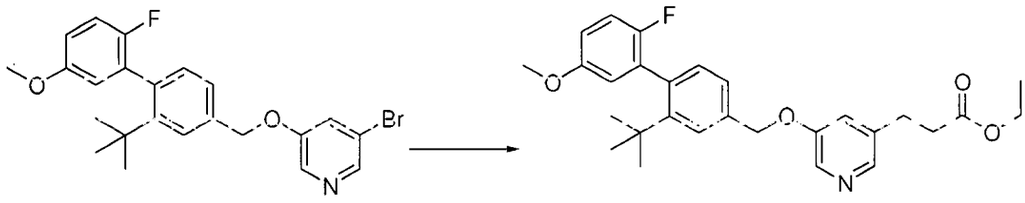
[01481] **Ejemplo 96**



8.10 **96.A**

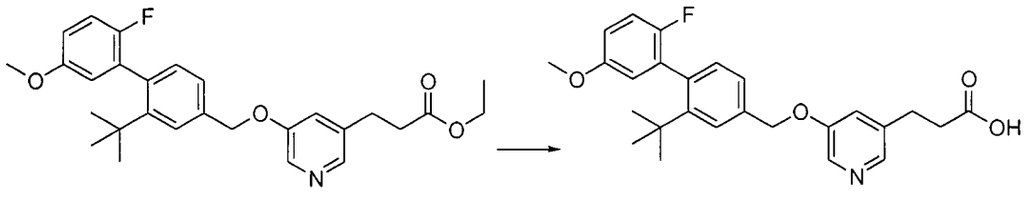
[01482] **3-Bromo-5-(((2-(1,1-dimetiletil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)piridina (96.A).** Un recipiente de base redonda seco que contenía 3-bromo-5-hidroxipiridina (0,1304 g, 0,749 mmol) (asequible en comercios de Aldrich) en DMF seca (2 mL) se enfrió en un baño de hielo. Después de 10 minutos, el hidruro de sodio (0,0361 g, 0,903 mmol) (60% wt en aceite) se añadió cuidadosamente y la mezcla se agitó a 0 °C. Después de 10 minutos, se añadió **8.10** (0,2301 g, 0,750 mmol). La reacción se dejó agitar durante la noche a temperatura ambiente. Después de 18 horas, la reacción se diluyó con agua y luego se extrajo cinco veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas luego se lavaron una vez con salmuera y se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. El sólido se filtró y el solvente se concentró. El residuo se purificó por cromatografía flash en gel de sílice (0-25% de EtOAc / hexano) para obtener **96.A** (203,4 mg, 61% de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8,36 (2 H, dd, J=13,1, 2,2 Hz), 7,62 (1 H, d, J=1,6 Hz), 7,57 (1 H, m), 7,29 (1 H, dd, J=7,6, 1,8 Hz), 7,10 (1 H, d, J=7,4 Hz), 7,02 (1 H, t, J=8,8 Hz), 6,95 (2 H, m), 5,14 (2 H, s), 3,80 (3 H, s), 1,27 (9 H, s).

819



96.A **96.B**

[01483] **3-(5-(((2-(1,1-dimetiletil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)-3-piridinil)propanoato de etilo (96.B).** A un tubo sellado que contenía **96.A** (0,2020 g, 0,455 mmol), bis(dibencilidenacetona)paladio (0) (0,0141 g, 0,0245 mmol) y CTC-Q-Phos (0,0168 g, 0,0236 mmol) se añadió THF seco (3 mL). Después de 5 minutos, se añadió bromuro de 3-etoxi-3-oxopropilzinc (2,0 mL, 1,00 mmol) (solución 0,5 M en THF). Después de 1 hora, la mezcla se calentó hasta 80 °C y se controló con TLC y LC-MS. Después de 16,5 horas, la reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y el solvente orgánico se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía flash en gel de sílice (0-40% de EtOAc / hexano) para obtener **96.B** que se usó sin ulterior purificación (129,1 mg, 61% de rendimiento). MS ESI (pos.) m/e: 466,3 $(M+H)^+$.



96.B **96.1**

[01484] **Ácido 3-(5-(((2-(1,1-Dimetiletil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)-3-piridinil)propanoico (96).** La hidrólisis de **96.B** se realizó de manera análoga al Ejemplo 66.6 usando **96.B** para obtener **96**. MS ESI (pos.) m/e: 438,3 $(M+H)^+$.

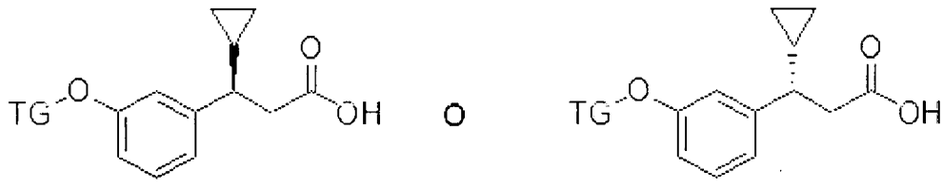
[01485] **Ejemplo 97**

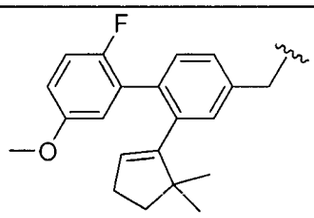
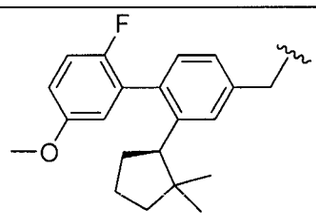
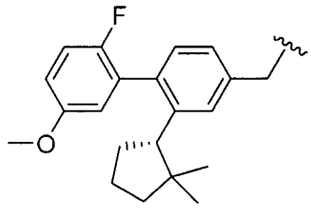
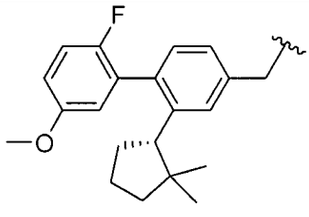
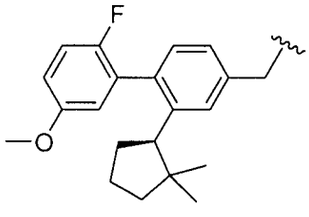
[01486] Los siguientes compuestos se prepararon a partir de **(8,5) y** el compuesto apropiado de halometilo o hidroximetilo

820

de acuerdo con los métodos descritos en la presente. Cada uno de los compuestos en la siguiente tabla se prepararon usando el mismo enantiómero del fenol.

Tabla 26



Compuesto	TG	Compuesto	TG
97.1		97.2	 o 
97.3	 o  no igual que 97.2		

[01487] Ácido (3R)-3-Ciclopropil-3-(3-(((2-(5,5-dimetil-1-ciclopenten-1-il)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)propanoico o ácido (3S)-3-ciclopropil-3-(3-

821

(((2-(5,5-dimetil-1-ciclopenten-1-il)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)propanoico (97.1). **97.1** se sintetizó análogamente al método para el compuesto **7** a partir de **8.5** y **14.5**. MS ESI (pos.) m/e: 513,3 (M-H).

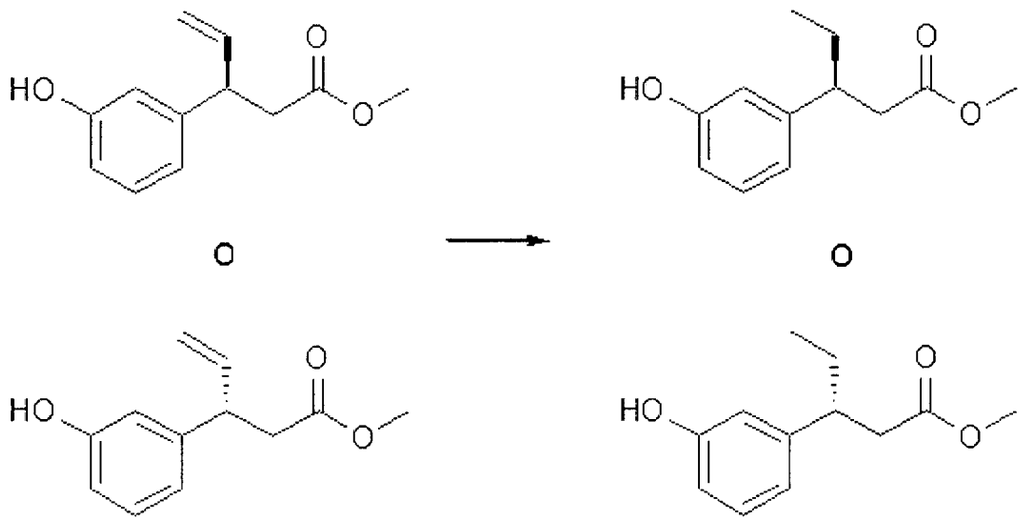
[01488] **Ácido (3R)-3-Ciclopropil-3-(3-(((2-((1R)-2,2-dimetilciclopentil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)propanoico o ácido (3R)-3-ciclopropil-3-(3-(((2-((1S)-2,2-dimetilciclopentil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)propanoico o ácido (3S)-3-ciclopropil-3-(3-(((2-((1R)-2,2-dimetilciclopentil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)propanoico o ácido (3S)-3-ciclopropil-3-(3-(((2-((1S)-2,2-dimetilciclopentil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)propanoico (97.2).** La alquilación y la hidrólisis se realizaron de manera análoga al Ejemplo **66.6** (usando **8.5** y **66.6M** o **66.6N** derivado del pico uno de la separación quiral de **66.6L** de la columna OD, descrito en la presente) para obtener **97.2** (0,0471 g, 81% de rendimiento en dos etapas). MS ESI (neg.) m/e: 515,2 $(M-H)^+$.

[01489] **Ácido (3R)-3-Ciclopropil-3-(3-(((2-((1R)-2,2-dimetilciclopentil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)propanoico o ácido (3R)-3-ciclopropil-3-(3-(((2-((1S)-2,2-dimetilciclopentil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)propanoico o ácido (3S)-3-ciclopropil-3-(3-(((2-((1R)-2,2-dimetilciclopentil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)propanoico o ácido (3S)-3-ciclopropil-3-(3-(((2-((1S)-2,2-dimetilciclopentil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)propanoico (97.3).** La alquilación y la hidrólisis se realizaron de manera análoga al Ejemplo **66.6** (usando **8.5** y **66.6M** o **66.6N** derivado del pico dos de la separación quiral de **66.6L** de la columna OD, descrito en la presente) para obtener **97.3** (0,0502 g, 85% de rendimiento). MS ESI (neg.) m/e: 515,2 $(M-H)^+$.

822

[01490] **Ejemplo 98**

[01491] Síntesis de (3S)-3-(3-hidroxifenil)pentanoato de metilo (98).

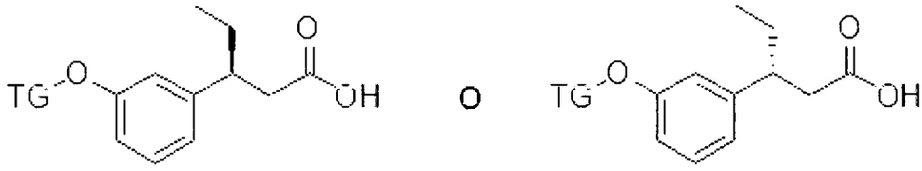


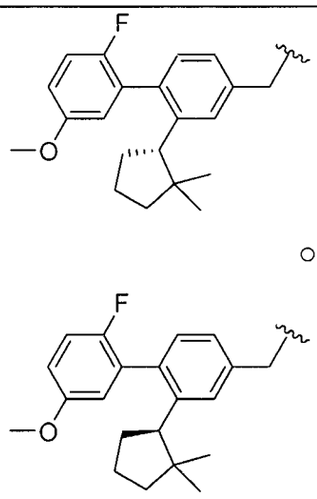
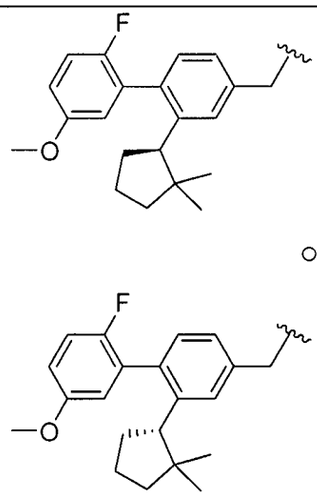
15,4 98

[01492] (3S)-3-(3-hidroxifenil)pentanoato de metilo (98). Un recipiente de 50 ml que contenía una solución de **15.4** (100 mg, 485 µmol) en EtOAc (10 mL) se purgó con N_2. Al recipiente se añadió paladio, 10% en peso (seco), sobre carbón en polvo, húmedo (103 mg, 97.0 µmol). El recipiente luego se purgó con H_2 y los contenidos se agitaron durante la noche bajo un balón de H_2. La mezcla negra se filtró a través de un taco de Celite y se concentró para obtener un aceite rosado. El producto crudo se purificó por Combiflash (0 a 10% de EtOAc / hexanos) dando como resultado **98**. Se cree que es el enantiómero S.

[01493] Los siguientes compuestos se prepararon a partir de **98 y** el compuesto apropiado de halometilo o hidroximetilo de acuerdo con los métodos descritos en la presente. Cada uno de los compuestos en la siguiente tabla se prepararon usando el mismo enantiómero del fenol.

Tabla 27



Compuesto	TG	Compuesto	TG
98.1		98.2	 pero no igual que 98.1

[01494] Ácido (3S)-3-(3-(((2-((1S)-2,2-Dimetilciclopentil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)pentanoico o ácido (3S)-3-(3-(((2-((1R)-2,2-dimetilciclopentil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)pentanoico o ácido (3R)-3-(3-(((2-((1S)-2,2-dimetilciclopentil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)pentanoico o ácido (3R)-3-(3-(((2-((1R)-2,2-dimetilciclopentil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)pentanoico (98.1). El Ejemplo 98.1 se sintetizó análogamente al método para el compuesto 7 a partir de 98 y 66.6P. MS ESI (pos.) m/e: 503,2 (M-H).

[01495] Ácido (3S)-3-(3-(((2-((1R)-2,2-Dimetilciclopentil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)pentanoico o ácido (3S)-3-(3-(((2-((1S)-2,2-dimetilciclopentil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-

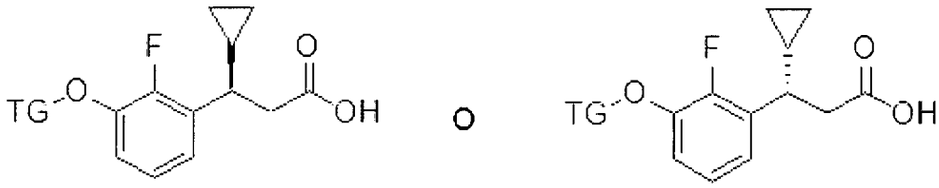
824

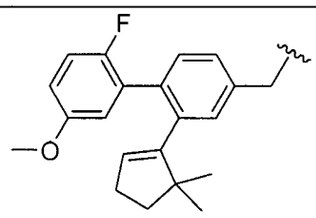
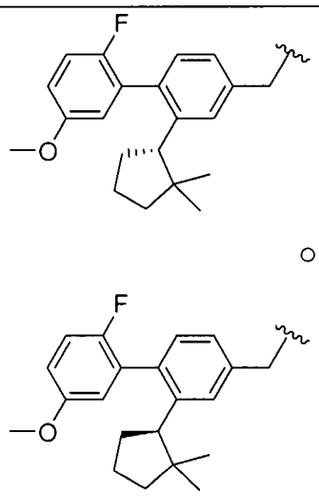
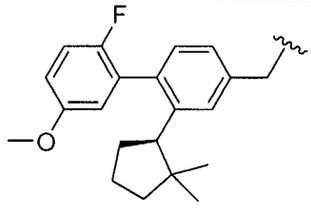
4-il)metil)oxi)fenil)pentanoico o ácido (3R)-3-(3-(((2-((1R)-2,2-dimetilciclopentil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)pentanoico o ácido (3R)-3-(3-(((2-((1S)-2,2-dimetilciclopentil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)pentanoico (98.2). MS ESI (neg.) m/e: 503,2 $(M-H)^+$.

[01496] **Ejemplo 99**

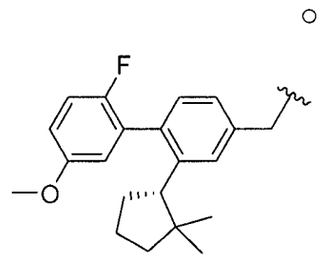
[01497] Los siguientes compuestos se prepararon a partir de **83.C** y el compuesto apropiado de halometilo o hidroximetilo de acuerdo con los métodos descritos en la presente. Cada uno de los compuestos en la siguiente tabla se prepararon usando el mismo enantiómero del fenol.

Tabla 28



Compuesto	TG	Compuesto	TG
99.1		99.2	
99.3			

825

Compuesto	TG	Compuesto	TG
	 no igual que 99.2		

[01498] Ácido (3R)-3-Ciclopropil-3-(3-(((2-(5,5-dimetil-1-ciclopenten-1-il)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)-2-fluorofenil)propanoico o ácido (3S)-3-ciclopropil-3-(3-(((2-(5,5-dimetil-1-ciclopenten-1-il)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)-2-fluorofenil)propanoico (99.1). MS ESI (pos.) m/e: 550,3 $(M+H_2O)^+$, 555,2 $(M+Na)^+$.

[01499] Ácido (3R)-3-Ciclopropil-3-(3-(((2-((1S)-2,2-dimetilciclopentil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)-2-fluorofenil)propanoico o ácido (3R)-3-ciclopropil-3-(3-(((2-((1R)-2,2-dimetilciclopentil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)-2-fluorofenil)propanoico o ácido (3S)-3-ciclopropil-3-(3-(((2-((1S)-2,2-dimetilciclopentil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)-2-fluorofenil)propanoico o ácido (3S)-3-ciclopropil-3-(3-(((2-((1R)-2,2-dimetilciclopentil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)-2-fluorofenil)propanoico (99.2). MS ESI (pos.) m/e: 535,2 $(M+H)^+$, 552,2 $(M+H_2O)^+$, 557,2 $(M+Na)^+$.

[01500] Ácido (3R)-3-Ciclopropil-3-(3-(((2-((1S)-2,2-dimetilciclopentil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)-2-fluorofenil)propanoico o ácido (3R)-3-ciclopropil-3-(3-(((2-((1R)-2,2-dimetilciclopentil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)-2-fluorofenil)propanoico o ácido (3S)-3-ciclopropil-3-(3-(((2-

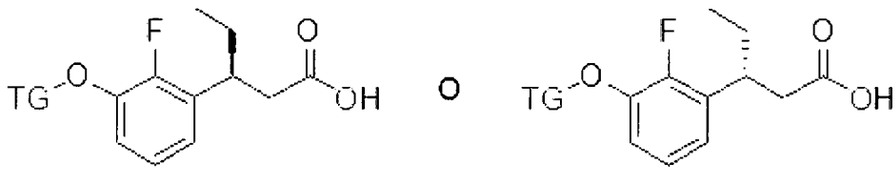
826

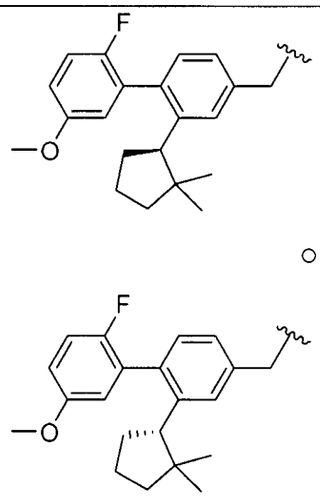
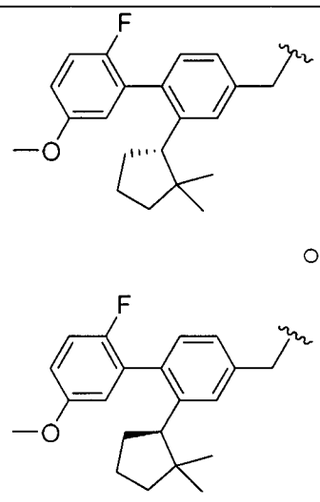
((1S)-2,2-dimetilciclopentil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)-2-fluorofenil)propanoico o ácido (3S)-3-ciclopropil-3-(3-(((2-((1R)-2,2-dimetilciclopentil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)-2-fluorofenil)propanoico (99.3). MS ESI (neg.) m/e: 533,2 $(M-H)^+$.

[01501] **Ejemplo 100**

[01502] Los siguientes compuestos se prepararon a partir de **77.H y** el compuesto apropiado de halometilo o hidroximetilo de acuerdo con los métodos descritos en la presente.

Tabla 29



Compuesto	TG	Compuesto	TG
100.1		100.2	 pero no igual que 100.1

[01503] Ácido (3S)-3-(3-(((2-((1R)-2,2-Dimetilciclopentil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)-2-fluorofenil)pentanoico o ácido (3S)-3-(3-(((2-((1S)-2,2-dimetilciclopentil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-

827

il)metil)oxi)-2-fluorofenil)pentanoico o ácido (3R)-3-(3-(((2-((1R)-2,2-dimetilciclopentil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)-2-fluorofenil)pentanoico o ácido (3R)-3-(3-(((2-((1S)-2,2-dimetilciclopentil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)-2-fluorofenil)pentanoico (100.1). El Ejemplo 100.1 se sintetizó análogamente al método para el compuesto 7 a partir de 77.H y 66.6P. MS ESI (pos.) m/e: 521,2 (M-H).

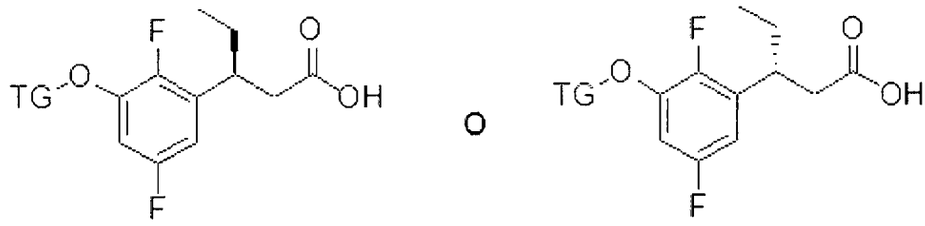
[01504] Ácido (3S)-3-(3-(((2-((1S)-2,2-Dimetilciclopentil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)-2-fluorofenil)pentanoico o ácido (3S)-3-(3-(((2-((1R)-2,2-dimetilciclopentil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)-2-fluorofenil)pentanoico o ácido (3R)-3-(3-(((2-((1S)-2,2-dimetilciclopentil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)-2-fluorofenil)pentanoico o ácido (3R)-3-(3-(((2-((1R)-2,2-dimetilciclopentil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)-2-fluorofenil)pentanoico (100.2). 100.2 se sintetizó análogamente al método para el compuesto 7 a partir de 77.H y 66.6O. MS ESI (pos.) m/e: 521,2 (M-H).

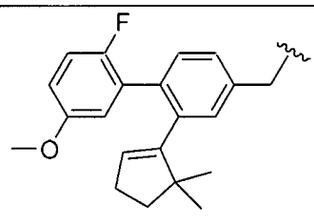
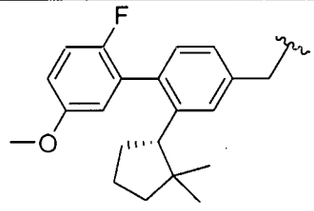
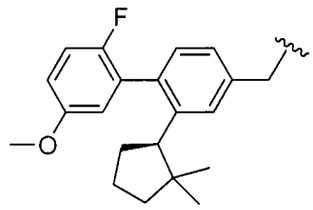
[01505] **Ejemplo 101**

[01506] Los siguientes compuestos se prepararon a partir de 90.H y el compuesto apropiado de halometilo o hidroximetilo de acuerdo con los métodos descritos en la presente.

828

Tabla 30



Compuesto	TG	Compuesto	TG
101.1		101.2	 o 

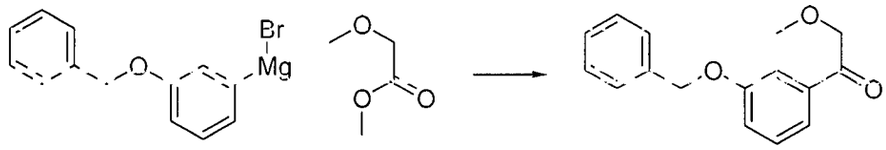
[01507] Ácido (3S)-3-(3-(((2-(5,5-Dimetil-1-ciclopenten-1-il)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)-2,5-difluorofenil)pentanoico o ácido (3R)-3-(3-(((2-(5,5-dimetil-1-ciclopenten-1-il)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)-2,5-difluorofenil)pentanoico (101.1). MS ESI (neg.) m/e: 537,3 $(M-H)^+$.

[01508] Ácido (3S)-3-(3-(((2-((1S)-2,2-Dimetilciclopentil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)-2,5-difluorofenil)pentanoico o ácido (3S)-3-(3-(((2-((1R)-2,2-dimetilciclopentil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)-2,5-difluorofenil)pentanoico o ácido (3R)-3-(3-(((2-((1S)-2,2-dimetilciclopentil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)-2,5-difluorofenil)pentanoico o ácido (3R)-3-(3-(((2-((1R)-2,2-dimetilciclopentil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)-2,5-difluorofenil)pentanoico (101.2). MS ESI (neg.) m/e: 539,2 (M-

829

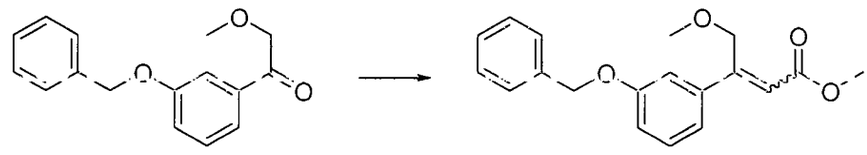
H)$^+$.

[01509] **Ejemplo 102**



102.A

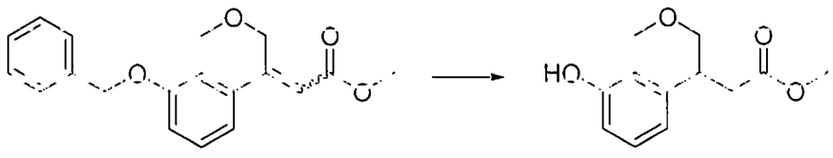
[01510] **1-(3-(Benciloxi)fenil)-2-metoxietanona (102.A).** A una solución de metoxiacetato de metilo (disponible de Aldrich) (0,48 mL, 4,8 mmol) en éter (20 mL) se añadió bromuro de 3-benciloxifenilmagnesio (1,0 M en THF) (disponible de Aldrich) (5,0 mL, 5,0 mmol) gota a gota a -78 °C. La mezcla se calentó hasta temperatura ambiente durante la noche, se neutralizó con HCl 1 N y se diluyó con EtOAc. Las capas orgánicas se lavaron con agua y salmuera, se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron. El producto crudo se purificó por cromatografía flash en gel de sílice (0-20% de EtOAc / hexano) para obtener **102.A** (0,17 g, 14% de rendimiento) en forma de un aceite amarillo pálido.



102.A **102.B**

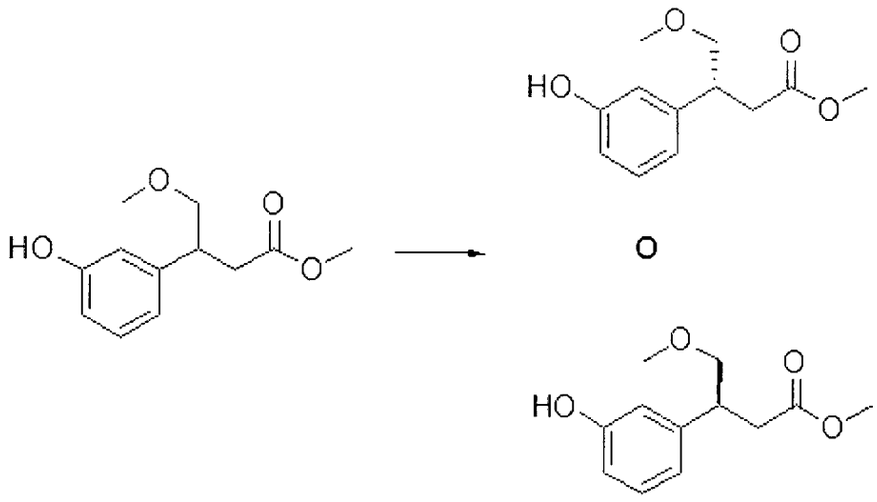
[01511] **3-(3-(benciloxi)fenil)-4-metoxibut-2-enoato de metilo (102.B).** A una solución de **102.A** (0,17 g, 0,66 mmol) en benceno (7 mL) se añadió (trifenilfosforaniliden)acetato de metilo (disponible de Aldrich) (2,2 g, 6,6 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 72 horas a reflujo (100 °C), se enfrió hasta temperatura ambiente, se filtró a través de gel de sílice (EtOAc) y se concentró. El producto crudo se purificó por cromatografía flash en gel de sílice (0-20% de EtOAc / hexano) para obtener **102.B** (mezcla de isómeros geométricos) (0,11 g, 53% de rendimiento) en forma de un

aceite amarillo pálido.



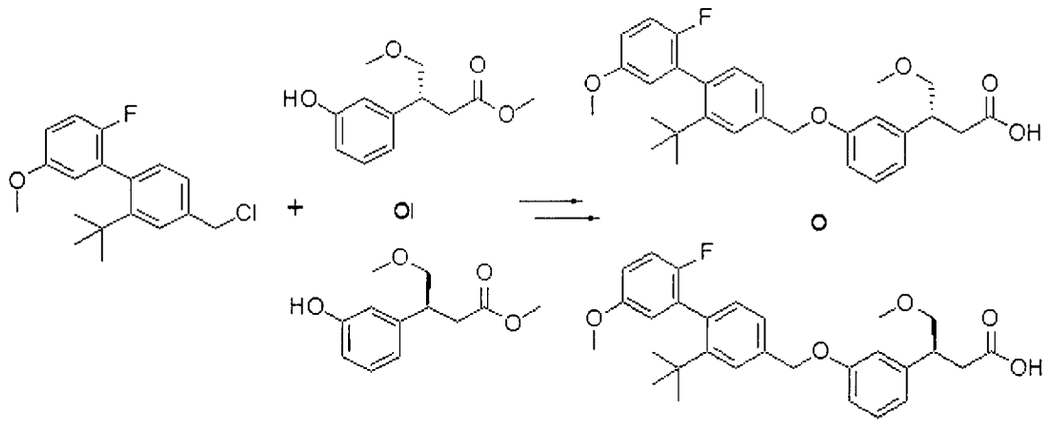
102.B **102.C**

[01512] **3-(3-hidroxifenil)-4-metoxibutanoato de metilo (102.C).** A una solución de **102.B** (mezcla de isómeros geométricos) (0,11 g, 0,35 mmol) en EtOAc (2 mL) se añadió Pd/C (10% en peso) (0,019 g, 0,018 mmol) bajo N_2. La mezcla se purgó con H_2, se agitó durante la noche bajo un balón de H_2, se filtró a través de gel de sílice (EtOAc) y se concentró. El producto crudo se purificó por cromatografía flash en gel de sílice (10-40% de EtOAc / hexano) para obtener **102.C** (0,060 g, 76%) en forma de un aceite amarillo pálido.



102.C **102.D y 102.E**

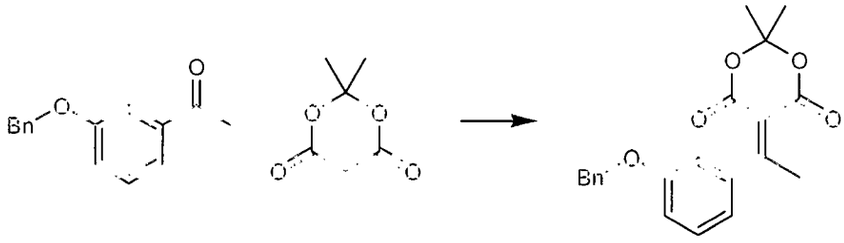
[01513] **3-(3-hidroxifenil)-4-metoxibutanoato de (R)-metilo y 3-(3-hidroxifenil)-4-metoxibutanoato de (S)-metilo (102.D y 102.E).** **102.C** racémico (0,060 g, 0,27 mmol) se resolvió por HPLC quiral (columna Chiralcel OD, 3% de IPA/hexano, detección a 220 nm) para obtener (en orden de elución) **102.D** (0,030 g, 100% de rendimiento, 99% e.e.) y **102.E** (99% e.e.) en forma de aceites de color amarillo pálido.



8,10 102.D 102

[01514] **Ácido (3R)-3-(3-(((2-(1,1-Dimetiletil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)-4-(metiloxi)butanoico o ácido (3S)-3-(3-(((2-(1,1-dimetiletil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)-4-(metiloxi)butanoico (102).** 102 se preparó a partir de **102.D** y **8.10** de acuerdo con los métodos análogos descritos en el Ejemplo 7. MS ESI (pos.) m/e: 481.1 $(M+H)^+$, 498.2 $(M+H_2O)^+$, 503,2 $(M+Na)^+$.

[01515] **Ejemplo 103**

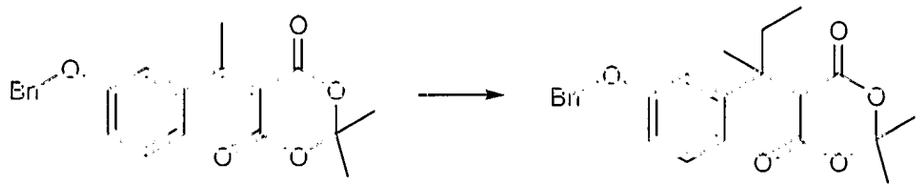


103.A **103.B**

[01516] **2,2-Dimetil-5-(1-(3-((fenilmetil)oxi)fenil)etiliden)-1,3-dioxan-4,6-diona (103.B).** Una solución 1,0 M de tetracloruro de titanio en DCM (9,3 mL, 9,3 mmol) se inyectó gota a gota a THF (15 mL) enfriado hasta 0 °C. Una solución de 1-(3-(benciloxi)fenil)etanona (1,0 g, 4,42 mmol) (asequible en comercios de Aldrich) y 2,2-dimetil-1,3-dioxan-4,6-diona (701 mg, 4,86 mmol) (asequible en comercios de Aldrich) en THF (5 mL) luego se inyectó gota a gota en el recipiente seguido de la adición gota a gota de

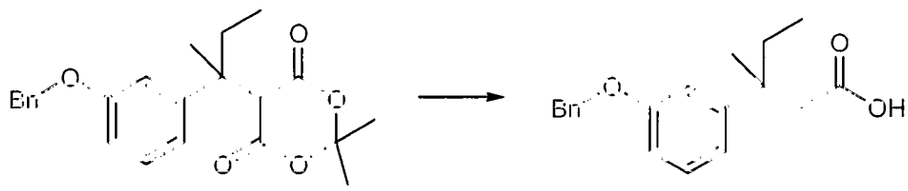
832

piridina (1,8 mL, 22,1 mmol). La temperatura de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante la noche. La reacción luego se neutralizó con agua, se extrajo con EtOAc, se secó sobre $MgSO_4$ y se filtró. El solvente se eliminó y la mezcla cruda resultante se purificó por cromatografía flash en gel de sílice (hexano:EtOAc = 4:1 a 1:1) para obtener 5-(1-(3-(benciloxi)fenil)etiliden)-2,2-dimetil-1,3-dioxan-4,6-diona **103.B** (855 mg, 55% de rendimiento).



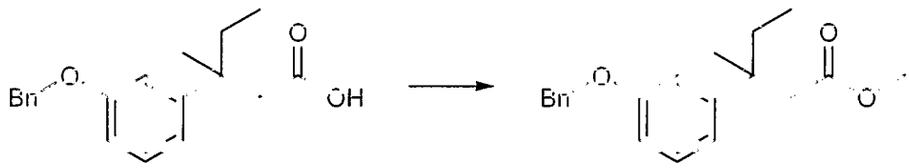
103.B **103.C**

[01517] 2,2-Dimetil-5-(1-metil-1-(3-((fenilmetil)oxi)fenil)propil)-1,3-dioxan-4,6-diona (103.C). En una solución de 5-(1-(3-(benciloxi)fenil)etiliden)-2,2-dimetil-1,3-dioxan-4,6-diona **103.B** (325 mg, 922 µmol) en THF anhidro (2 mL) se inyectó bromuro de etilmagnesio (769 µL, 2306 µmol) a 0 °C. La reacción se agitó durante 20 minutos antes de elevar la temperatura hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción luego se agitó durante 3 horas. La reacción luego se neutralizó con HCl 6 N (0,383 mL), se extrajo con DCM y se lavó con una solución saturada de $NaHCO_3$. La mezcla cruda resultante se purificó por cromatografía flash en gel de sílice (hexano:EtOAc = 2:1) para obtener 5-(2-(3-(benciloxi)fenil)butan-2-il)-2,2-dimetil-1,3-dioxan-4,6-diona **103.C** (209 mg, 59% de rendimiento).



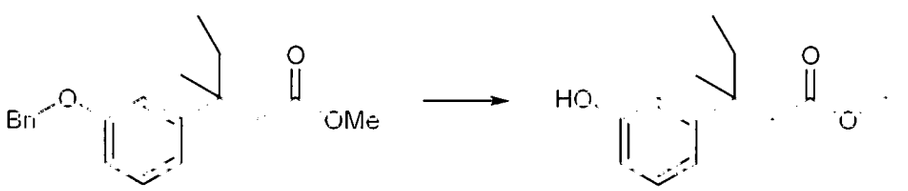
103.C **103.D**

[01518] **Ácido 3-Metil-3-(3-((fenilmetil)oxi)fenil)pentanoico (103.D).** Una solución de 5-(2-(3-(benciloxi)fenil)butan-2-il)-2,2-dimetil-1,3-dioxan-4,6-diona **103.C** (209 mg, 546 µmol) en DMF (2 mL) y H_2O (0,2 mL) se calentó hasta 90 °C durante la noche. La reacción luego se diluyó con HCl 0,2 N, se extrajo con EtOAc, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, se destiló y se purificó por cromatografía en gel de sílice para obtener ácido 3-(3-(benciloxi)fenil)-3-metilpentanoico **103.D** (106,4 mg, 65,3% de rendimiento).



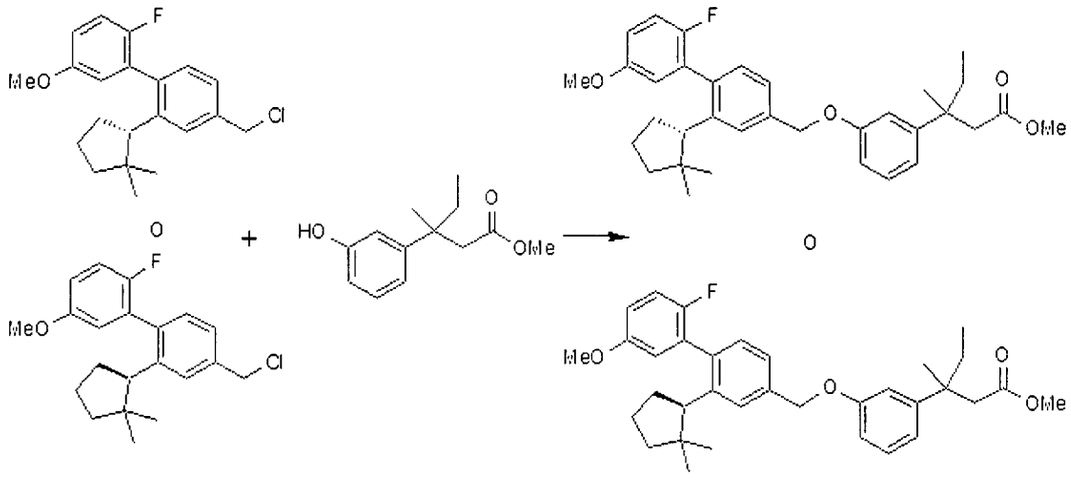
103.D **103.E**

[01519] **3-metil-3-(3-((fenilmetil)oxi)fenil)pentanoato de metilo (103.E).** En una solución de ácido 3-(3-(benciloxi)fenil)-3-metilpentanoico **103.D** (184 mg, 617 µmol) en MeOH (3 mL) se inyectó H_2SO_4 (3,29 µL, 61,7 µmol) y la mezcla se calentó a 60 °C durante la noche. La reacción se neutralizó con solución saturada de $NaHCO_3$, se extrajo con DCM, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, se destiló y se purificó por cromatografía en gel de sílice para obtener 3-(3-(benciloxi)fenil)-3-metilpentanoato de metilo **103.E** (177 mg, 91,9% de rendimiento).



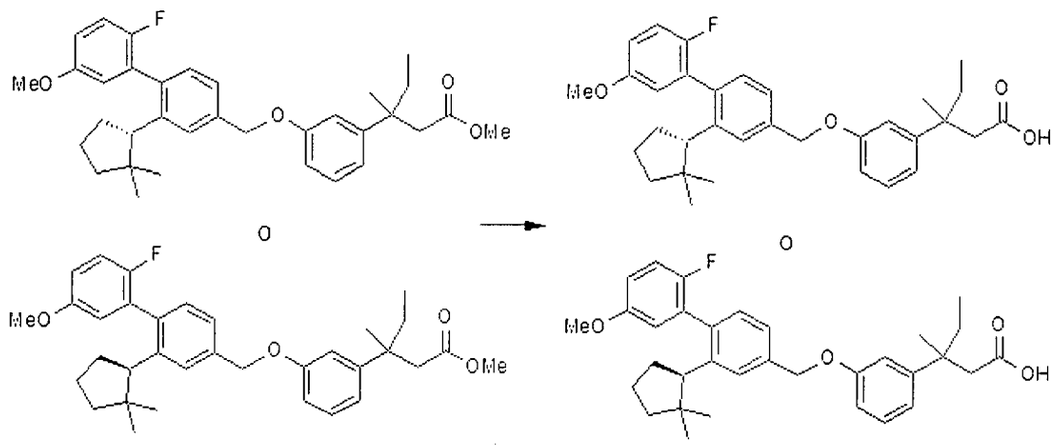
103.E **103.F**

[01520] **3-(3-hidroxifenil)-3-metilpentanoato de metilo (103.F).** A una solución de 3-(3-(benciloxi)fenil)-3-metilpentanoato de metilo **103.E** (100 mg, 320 µmol) en MeOH (5 mL) se añadió paladio sobre carbón (34,1 mg, 320 µmol). La reacción se cargó con H_2 a 50 psi y se agitó durante 3 horas. La reacción luego se filtró a través de Celite, se lavó con DCM, se destiló y se purificó por cromatografía en gel de sílice para obtener 3-(3-hidroxifenil)-3-metilpentanoato de metilo **103.F** (65,3 mg, 91,8% de rendimiento).



66.P **103.F** **103.G**

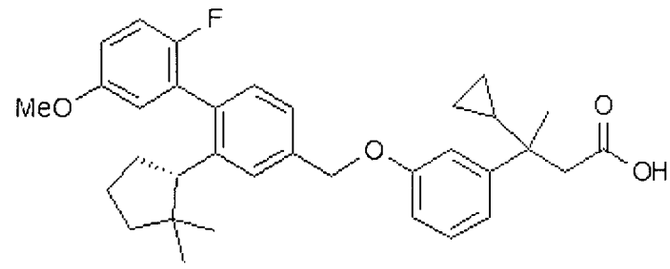
[01521] **3-(3-(((2-((1S)-2,2-dimetilciclopentil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)-3-metilpentanoato de metilo o 3-(3-(((2-((1R)-2,2-dimetilciclopentil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)-3-metilpentanoato de metilo (103.G).** A una solución de **66.P** (102 mg, 294 µmol) y **103.F** (65,3 mg, 294 µmol) en DMF se añadió carbonato de cesio (287 mg, 881 µmol) a temperatura ambiente. La mezcla luego se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La reacción se neutralizó con agua, se extrajo con EtOAc, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, se destiló y se purificó por cromatografía en gel de sílice para obtener **103.G** (130 mg, 83% de rendimiento).



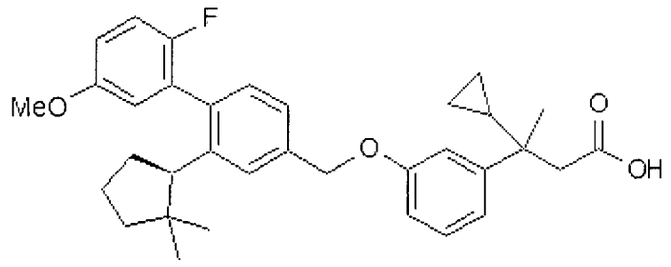
103.G **103**

[01522] **Ácido 3-(3-(((2-((1S)-2,2-Dimetilciclopentil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)-3-metilpentanoico o ácido 3-(3-(((2-((1R)-2,2-dimetilciclopentil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)-3-metilpentanoico (103).** A una solución de **103.G** (130 mg, 244 µmol) en THF (2 mL) y EtOH (2 mL) se inyectó una solución 4 N de LiOH (610 µL, 2440 µmol). La mezcla de reacción luego se agitó durante la noche a 50 °C. La reacción se neutralizó con 410 µL de HCl 6 N y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se destilaron. La mezcla cruda luego se purificó por cromatografía en gel de sílice para obtener ácido carboxílico **103** (100 mg, 79% de rendimiento). MS ESI (neg.) m/e: 517,3 (M-H).

[01523] **Ejemplo 104**



o

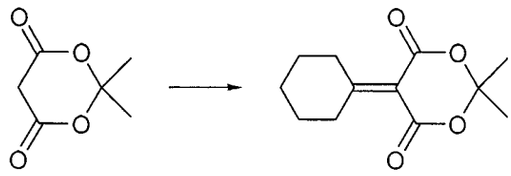


104

[01524] **Ácido 3-Ciclopropil-3-(3-(((2-((1S)-2,2-dimetilciclopentil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)butanoico o ácido 3-ciclopropil-3-(3-(((2-((1R)-2,2-dimetilciclopentil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)fenil)butanoico (104).** 104 se sintetizó por medio de un método análogo al usado para preparar el compuesto **103**. (MS ESI (neg.) m/e: 529,3 (M-H).

[01525] **Ejemplo 105**

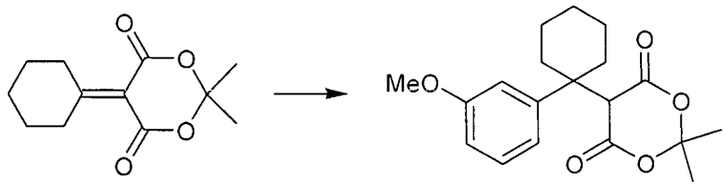
[01526] **Síntesis de 2-(1-(3-hidroxifenil)ciclohexil)acetato de metilo (105).**



85.A **105.A**

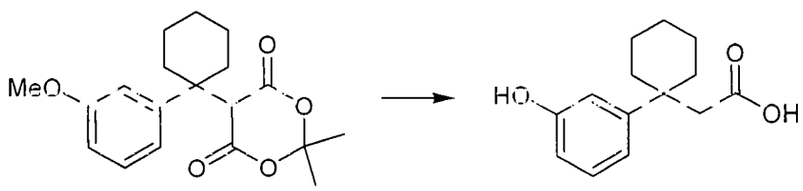
[01527] **5-Ciclohexiliden-2,2-dimetil-1,3-dioxan-4,6-diona (105.A).** Una solución de tetracloruro de titanio (36,0 mL, 36,0 mmol) (solución 1 M en DCM) se añadió lentamente a un recipiente enfriado (0 °C) de base redonda que contenía THF seco (75 mL). A la suspensión amarilla resultante, se añadió

lentamente 2,2-dimetil-1,3-dioxan-4,6-diona (2,50 g, 17,0 mmol) (asequible en comercios de Aldrich) y ciclohexanona (1,80 mL, 17,0 mmol) (asequible en comercios de Aldrich) disuelta en THF (25 mL). Luego se añadió piridina (7,0 mL, 87,0 mmol) y la mezcla resultante se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La reacción luego se neutralizó con agua (200 mL) y la mezcla se extrajo con éter (2 x 300 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de bicarbonato de sodio (2 x 150 mL) y salmuera (1 x 100 mL) y se secó sobre sulfato de magnesio. El filtrado se concentró y el residuo se recristalizó usando éter y hexanos para dar 5-ciclohexiliden-2,2-dimetil-1,3-dioxan-4,6-diona (1,86 g, 48% de rendimiento). MS ESI (neg.) m/e: 223,1 $(M-H)^-$.



105.A **105.B**

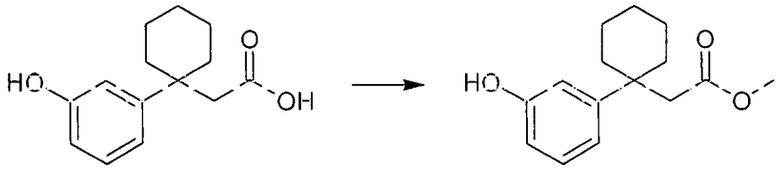
[01528] **5-(1-(3-Metoxifenil)ciclohexil)-2,2-dimetil-1,3-dioxan-4,6-diona (105.B).** 5-(2-(3-Metoxifenil)propan-2-il)-2,2-dimetil-1,3-dioxan-4,6-diona **(105.B)** se preparó a partir de **105.A** y bromuro de (3-metoxifenil)magnesio (solución 1,0 M en THF de Aldrich) usando un procedimiento descrito en Huang, X.; et. al.; Tetrahedron Letters; 1982, (1); pp. 75-76. MS ESI (neg.) m/e: 331,1 $(M-H)^-$.



105.B **105.C**

838

[01529] **Ácido 2-(1-(3-Hidroxifenil)ciclohexil)acético (105.C).** 5-(1-(3-Metoxifenil)ciclohexil)-2,2-dimetil-1,3-dioxan-4,6-diona (**105.B**) (985 mg, 2,96 mmol) se disolvió en N-metilpirrolidinona (6,0 mL) y se añadió agua (53,4 µL, 2,96 mmol). La solución se calentó a 120 °C durante tres horas y la LCMS indicó la conversión en el intermediario de ácido carboxílico anisol. La reacción se enfrió y se añadieron NaOH (530 mg, 13,3 mmol) y dodecano-1-tiol asequible en comercios (2,47 mL, 10,4 mmol) y la mezcla se recalentó hasta 120 °C y se agitó durante 2,5 días. La reacción se enfrió y luego se diluyó con agua (75 mL). La mezcla se extrajo con éter (2 x 75 mL). La capa acuosa luego se acidificó con ácido clorhídrico y se extrajo con EtOAc (3 x 75 mL). Las capas de EtOAc combinadas se lavaron con agua (2 x 100 mL) y salmuera (1 x 75 mL) y se secaron sobre sulfato de magnesio. El filtrado se concentró para dar ácido 2-(1-(3-hidroxifenil)ciclohexil)acético **105.C** (1,01 g, 145% de rendimiento) con aceptable pureza (contiene N-metilpirrolidona residual) para usarlo en la siguiente reacción. MS ESI (neg.) m/e: 233,1 $(M-H)^-$.



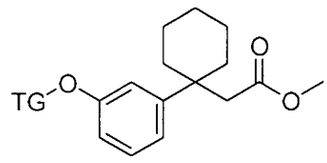
105.C **105**

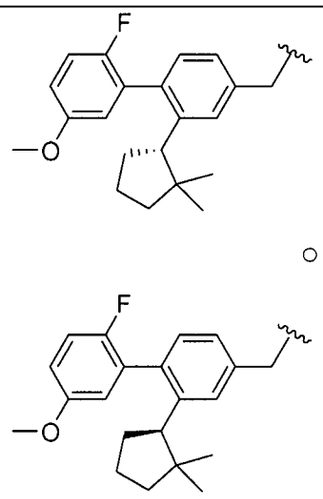
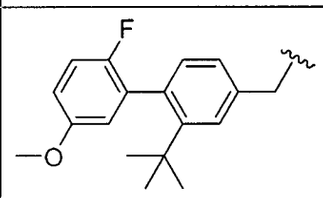
[01530] **2-(1-(3-hidroxifenil)ciclohexil)acetato de metilo (105).** El crudo ácido 2-(1-(3-hidroxifenil)ciclohexil)acético **105.C** (1,01 g) se disolvió en MeOH (15 mL) y se agregó una cantidad catalítica (~10 gotas) de ácido sulfúrico concentrado. La mezcla luego se calentó a reflujo durante 16 horas y luego se enfrió hasta temperatura ambiente. La reacción luego se alcalinizó con solución saturada de bicarbonato de sodio y se concentró hasta sequedad. El residuo

luego se disolvió en EtOAc y agua y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo (2 x 75 mL) con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas luego se lavaron con salmuera (1 x 75 mL) y se secaron sobre sulfato de magnesio. El producto crudo se purificó por cromatografía de presión media (sílice, 0 a 15% de EtOAc : DCM) para dar 2-(1-(3-hidroxifenil)ciclohexil)acetato de metilo **105** (560 mg, 52% de rendimiento). MS ESI (pos.) m/e: 266,2 $(M+H_2O)^+$.

[01531] Los siguientes compuestos se prepararon a partir de 2-(1-(3-hidroxifenil)ciclohexil)acetato de metilo **(105) y** el compuesto apropiado de halometilo o hidroximetilo de acuerdo con los métodos descritos en la presente.

Tabla 31



Compuesto	TG	Compuesto	TG
105.1		105.2	

[01532] **Ácido (1-{3-[2-((S)-2,2-Dimetil-ciclopentil)-2'-fluoro-5'-metoxi-bifenil-4-ilmetoxi]-fenil}-ciclohexil)-acético o ácido (1-{3-[2-((R)-2,2-dimetil-ciclopentil)-2'-**

840

fluoro-5'-metoxi-bifenil-4-ilmetoxi]-fenil}-ciclohexil)-acético (105,1). MS ESI (neg.) m/e: 543,2 $(M-H)^-$.

[01533] Ácido {1-[3-(2-ter-Butil-2'-fluoro-5'-metoxi-bifenil-4-ilmetoxi)-fenil]-ciclohexil}-acético (105.2). MS ESI (neg.) m/e: 503,2 $(M-H)^-$.

[01534] Actividad biológica

[01535] Los compuestos agonistas de GPR40 descriptos en la presente poseen propiedades únicas, sorprendentes y muy ventajosas que son distintas de los agonistas de GPR40 previamente descriptos. En forma inesperada, se ha hallado que los compuestos de la presente invención se unen a un sitio diferente en comparación con los otros agonistas de GPR40 y en general tienen mayor actividad que los agonistas de GPR40 previamente descriptos en ensayos funcionales. Por ejemplo, se halló que los compuestos de la presente invención poseen actividad sobre el receptor de GPR40 que era similar a los ligandos naturales de los ácidos grasos, lo que indica que eran agonistas completos. Estos resultados indican que los agonistas de GPR40 previamente descriptos y los de la presente invención son farmacológicamente distintos.

[01536] Los ensayos de unión por competición se realizaron en las membranas A9 que expresan GPR40. Las membranas se incubaron con diferentes concentraciones del Compuesto comparativo 1, Ejemplo 14, o Ejemplo 9 en presencia de 5 nM de Compuesto comparativo 1 marcado con $[^3H]$ durante 4 horas a temperatura ambiente. El Compuesto comparativo 1 marcado con $[^3H]$ se desplazó completamente con el Compuesto comparativo 1 no marcado que exhibe competición homóloga de modo que el Compuesto comparativo 1 no marcado compite por el mismo sitio del receptor como lo hace el compuesto marcado con $[^3H]$. Sin embargo, de modo sorprendente e inesperado, el Ejemplo 14 y el Ejemplo 9 no desplazaron el Compuesto comparativo 1 marcado con [3H] unido. Más bien, de modo aun más sorprendente, la

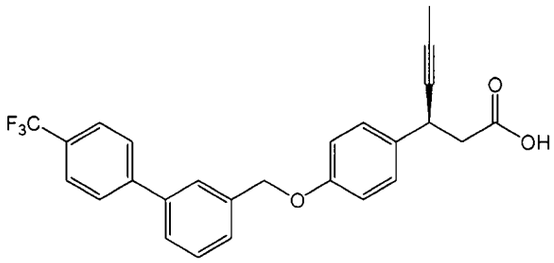
adición del Ejemplo 9 o el Ejemplo 14 aumentó la unión del radioligando (Compuesto comparativo 1) al receptor. El comportamiento no competitivo exhibido muestra alosterismo positivo de estos compuestos en presencia del Compuesto comparativo 1. la cooperatividad positiva de estos compuestos es mayor de 1 cuando el receptor se une al Compuesto comparativo 1. En consecuencia, los ensayos de unión por competición muestran que los compuestos agonistas de la presente invención se unen a un sitio distinto en el receptor GPR40 en comparación con otros agonistas de GPR40.

[01537] En los ensayos de señalización de células GPR40, los compuestos de la presente invención presentaron de modo sorprendente mejor actividad en comparación con los agonistas de GPR40 previamente descriptos. En los ensayos de aecuorina, usando líneas células que expresan en forma estable GPR40, la E_{max} de los compuestos de la presente invención fue mayor que la de los agonistas de GPR40 previamente descriptos y similar a la de los ligandos naturales de GPR40, los ácidos grasos (Figura 2). En consecuencia, los compuestos de la presente invención parecen ser agonistas completos mientras que los compuestos de GPR40 previamente descriptos eran agonistas parciales. En breves palabras, se realizaron los ensayos de aecuorina en células CHO doblemente estables que expresan GPR40 y ADN de aecuorina. Se observó la movilización de calcio inducida por ligando indicada por un aumento de la luminiscencia de aecuorina que está en proporción con el calcio liberado después de la activación del receptor. Se registró la luminiscencia durante un período de 20 segundos con un luminómetro Microlumat (Berthold). Se halló que el Ejemplo **14** y el Ejemplo **66.4** son agonistas completos potentes en comparación con agonistas completos endógenos como ácido α-linolénico y ácido docosahexaenoico. La eficacia del compuesto de la presente invención fue de modo sorprendente e inesperado mejor respecto del Compuesto comparativo 1. La mejor actividad

de los compuestos de la presente invención en comparación con los agonistas de GPR40 previamente descriptos también se demostró en los ensayos de acumulación de fosfato de inositol (Figura 3). El ensayo de fosfato de inositol se realizó en una línea celular A9 transfectada en forma estable con GPR40 (A9_GPR40). Las células se incubaron con diferentes concentraciones de compuestos y se midió la acumulación de [^{3}H] inositol después de 1 hora. Se halló que los compuestos del Ejemplo **14** y el Ejemplo **9** activan el receptor de GPR40 como agonistas completos potentes en comparación con el Compuesto comparativo 1 que actuó como agonista parcial.

[01538] También se observó aumento de actividad de los compuestos de la presente invención en experimentos de cultivo de células primarias. Los islotes se aislaron de roedores y se midió la secreción de insulina como respuesta a los compuestos de la presente invención y ciertos agonistas de GPR40 previamente descriptos. Más específicamente, se aislaron los islotes del páncreas de ratones usando la digestión con colagenasa seguido por la purificación en un gradiente histopaque. Los islotes se seleccionaron con cuidado y luego se incubaron durante una hora en un medio KRBH que contiene 16,7 mM de dextrosa, 0,1% de albúmina sérica humana, y los compuestos de ensayo se diluyeron a una concentración especificada. Se midió la insulina secretada en el sobrenadante del cultivo usando un ELISA de insulina. Los gráficos de dosis respuesta se graficaron usando el programa de computación Graphpad Prism. Los compuestos de la presente invención secretaron de modo inesperado niveles de insulina mayores, en comparación con los agonistas de GPR40 previamente descriptos (Figura 4) analizados. La actividad aumentada de los compuestos de la presente invención indica que estos compuestos son más efectivos que los agonistas de GPR40 previamente descriptos para tratar diabetes tipo 2, síndrome metabólico, y otras afecciones donde la actividad de GPR40

aumentada puede producir utilidad terapéutica. Con respecto a las Figuras 1-4, a continuación se muestra la estructura del Compuesto comparativo 1.



Compuesto comparativo 1

La síntesis del Compuesto comparativo 1 se expone en el Ejemplo 2 de la publicación de patente U. S. N.° US2006/0004012 que se incorpora en la presente como referencia.

Ensayo de aecuorina basado en células

[01539] Se emplearon ensayos de aecuorina basados en células para caracterizar la actividad moduladora de los compuestos de la vía de señalización de GPR40. En un ejemplo de ensayo, las células CHO se transfectaron en forma estable con GPR40 y Aecuorina (Euroscreen). Las células se desprendieron de la placa del cultivo celular con 2 mL de tripsina (0,25% (p/v)). La tripsinización se detuvo con 28 mL de solución salina tamponada de Hanks que contiene 20 mM de Hepes (H/HBSS) y 0,01% de de albúmina sérica humana libre de ácidos grasos (HSA). Se añade coelantrazina a 1 ug/mL, y las células se incubaron durante 2 horas a temperatura ambiente. Los compuestos se disolvieron en DMSO para la preparación de soluciones patrón de 10 mM. Los compuestos se diluyeron en H/HBSS que contiene 0,01% de HSA. Se prepararon diluciones seriadas de los compuestos de ensayo para determinar la respuesta a la dosis.

[01540] Se realizaron mediciones de luminiscencia de aecuorina usando un luminómetro de 96 pocillos EG&G Berthold, y se midió la respuesta durante un intervalo de 20 segundos después de mezclar las células y los compuestos. Las unidades relativas

luz máxima se graficaron para determinar la respuesta a la dosis. Se determinó la EC_{50} (concentración efectiva para lograr el 50% de respuesta máxima) a partir del gráfico de respuesta a la dosis.

[01541] La Tabla 32 presenta datos representativos (valores de EC_{50}) obtenidos para los ejemplos de compuestos de la invención para la activación de GPR40 humana.

Ensayo de acumulación de fosfato de inositol

[01542] Una línea celular A9 transfectada en forma estable con GPR40 (A9_GPR40) se usó en los ensayo de acumulación de IP. Las células A9_GPR40 se incubaron en placas de 96 pocillos que contienen 20.000 células/pocillo en DMEM que contiene 10% de FBS. Después que las células se unieron a la superficie del pocillo, el medio se reemplazó con DMEM libre de inositol que contiene 10% de FBS dializado y 1 µCi/mL de ^{3}H-inositol y se incubó durante 16 horas. Los compuestos se diluyeron en HBSS/LiCl 10 mM que contiene una cantidad deseada de HSA y se añadieron directamente a las células. Después de 1 hora de incubación a 37°C, el medio se reemplazó con 100 µL de ácido fórmico 20 mM para inactivar la reacción. Luego se añadieron 50 µL del extracto a 100 µL de microesferas de SPA, se incubó durante la noche y se midió en un TopCount al día siguiente.

[01543] Los estereoisómeros de la Tabla 32 son como se especificó, es decir, enantiómeros S o enantiómeros R, y si no se especificó, o si se muestran con uniones onduladas, son mezclas de enantiómeros S y enantiómeros R. Además, la presente invención proporciona los enantiómeros S, los enantiómeros R, y las mezclas de ambos enantiómeros S y enantiómeros R que incluyen los racematos de cada compuesto preparados de acuerdo con los métodos de síntesis descriptos en la presente o adaptados con las modificaciones menores necesarias de estos métodos.

Ensayo de secreción de insulina

[01544] Se aislaron islotes humanos de los donantes cadavéricos. Los islotes se trataron con tripsina (0,25%(p/v) y las células se sembraron en placas de 96 pocillos que contienen 3.000 células por pocillo. Las células se cultivaron en medio de Roswell Park Memorial Institute (RMPI) que contiene 10% de suero bovino fetal.

[01545] Para la determinación de la secreción de insulina, se eliminó el medio de las células del islote y se reemplazó con buffer bicarbonato de Krebs-Ringer que contiene 10 mM de HEPES (KRBH) y 2 mM de glucosa. Después de una hora de incubación, el medio se reemplazó con KRBH que contiene 11,2 mM de glucosa y los compuestos de ensayo. Se midió la insulina liberada en el medio a partir de las células del islote usando un ensayo de proximidad de centelleo (SPA).

[01546] Para la determinación de la secreción de insulina a partir de los islotes de roedores, los ratones C_57/Bl6 se sacrificaron con gas de dióxido de carbono. Se pinzó el conducto biliar pancreático en forma proximal al duodeno y luego se colocó una cánula. Posteriormente se infundió H/HBSS que contiene 0,75 mg/mL de colagenasa XI (Sigma) en el páncreas a través de la cánula. El páncreas se extirpó y luego se incubó a 37 °C durante 13 minutos para completar la digestión enzimática. La digestión con colagenasa se inactivó en H/HBSS que contiene 1% de BSA y se lavó una vez en el mismo buffer. Los islotes se pueden purificar mediante centrifugación por gradiente de densidad usando Histopaque (Sigma) y se seleccionaron cuidadosamente bajo un estereomicroscopio.

[01547] Los islotes se cultivaron durante la noche en medio de Roswell Park Memorial Institute (RMPI) que contiene 10% de suero bovino fetal y 50 uM de beta-mercaptoetanol. Después del cultivo durante la noche, los islotes se incubaron en KRBH que contiene 2,8 mM de glucosa durante una hora.

[01548] Para la determinación de la secreción de insulina, los islotes se incubaron en DMEM que contiene 12,5 mM de glucosa y los compuestos de ensayo durante una hora. La insulina liberada en el medio de cultivo de los islotes se midió usando un ELISA de insulina.

Experimentos de secreción de GLP-1

Secreción de GLP-1 in vitro en cultivos de células primarias

[01549] Las ratas Wistar preñadas se obtuvieron de Harlan (Indianápolis). Se aislaron células intestinales fetales de rata (FRIC) de embriones de rata E19 siguiendo un protocolo publicado por Brubaker y Vranic, Endocrinology 120(5):1976-85, 1987 que se incorpora en la presente en su totalidad y para todos los fines como si se expusiera específicamente en la presente. En breves palabras, las ratas hembra Wistar se sacrificaron en el día 19 de preñez y se extirparon los fetos. Se recogió el intestino delgado de cada feto, se picó y se lavó con solución salina tamponada de Hank modificada (HBSS) (Sigma-Aldrich). Las células se dispersaron con dos rondas de digestión sucesivas de 20 minutos en buffer de colagenasa (0,5 mg/mL de colagenasa tipo H SigmaBlend, 0,5 mg/mL de hialuronidasa, 0,05 mg/mL de DNasa I) a 37°C. Las células dispersadas se lavaron dos veces con HBSS, y se cultivaron en placas de 96 pocillos recubiertas con poli-D-lisina en medio de crecimiento epitelial Clonetics BEGM. Después de 24 horas, las células se incubaron durante 2 horas con diluciones de moduladores de GPR40 de molécula pequeña preparados a partir de una solución patrón de 10 mM de DMSO en HBSS. Se midió GLP-1 (7-36 amida) y GLP-1 (7-37) activos secretados en el medio de cultivo usando un kit de ELISA (Linco Research, St. Charles, MI). Los experimentos demuestran que los ejemplos de compuestos aumentaron significativamente la secreción de GLP-1.

Secreción de GLP-1 in vivo en ratones $C_5$7Bl6

[01550] Los ratones macho $C_5$7Bl6 de 12 semanas se obtuvieron en The Jackson Laboratory (Bar Harbor, Maine). Todos los ratones de alojaron en grupo en una habitación con humedad y temperatura controlada con un ciclo de 12 horas de luz/oscuridad y acceso ad libitum a dieta chow (Teklad 2018S) y agua. Los animales se asignaron a grupos con vehículo o tratamiento. Los experimentos se realizaron en condiciones de ayunas o no ayunas durante toda la noche. Se tomaron muestras de sangre a 0, 15, 30, 60 y 120 minutos después de la dosis. Se midieron las concentraciones plasmáticas de forma activa de GLP-1 usando los kits de ELISA GLP-1 (Linco Research, St. Charles, MI). Estos experimentos demuestran que los compuestos del ejemplo aumentaron significativamente los niveles plasmáticos de GLP-1 en ratones normales después de la administración tanto en estado de ayunas como de no ayunas.

Secreción de GLP-1 in vivo en ratones diabético

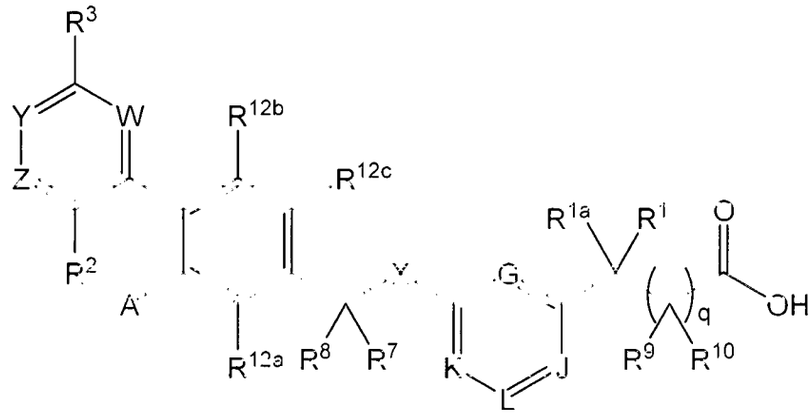
[01551] Los ratones macho $C_5$7Bl6 de 4 semanas obtuvieron en The Jackson Laboratory (Bar Harbor, Maine). Todos los ratones de alojaron en grupo en una habitación con humedad y temperatura controlada con un ciclo de 12 horas de luz/oscuridad y acceso ad libitum a una dieta rica en grasas 35% p/p (Bioserv) y agua. La afección diabética se establecido con 4 semanas de alimentación con dieta enriquecida en grasas y una dosis de estreptozotocina (Sigma Aldrich) con una inyección i.p. de 95 mg/kg. Los animales se asignaron a grupos con vehículo o tratamiento. Los experimentos se realizaron en condiciones de no ayunas. Se tomaron muestras de sangre a 0, 15, 30, 60, 120 y 240 minutos después de la dosis. Se midieron las concentraciones plasmáticas de forma activa de GLP-1 usando los kits de ELISA de GLP-1 (Linco Research, St. Charles, MI). Estos experimentos demuestran que los compuestos del ejemplo aumentaron significativamente los niveles plasmáticos de GLP-1

en ratones diabéticos después de la administración en estado de no ayunas.

[01552] Todas las publicaciones y solicitudes de patente mencionadas en esta memoria descriptiva se incorporan en la presente como referencia como si se indicara en forma específica e individual que cada publicación o solicitud de patente individual está incorporada por referencia. Cada publicación y solicitud de patente mencionada en la presente se incorpora en su totalidad como si expusiera completamente en la presente. Si bien la invención precedente se ha descripto con algún detalle a modo de ilustración y ejemplo para los fines de claridad de comprensión, será fácilmente para los expertos en la técnica a la luz de las enseñanzas de esta invención que se pueden realizar cambios y modificaciones a estas sin apartarse del espíritu o alcance de las reivindicaciones anexas.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula **I**:



I

o una de sus sales, estereoisómeros farmacéuticamente aceptables, ésteres de alquilo C_1-C_6 o una mezcla de ellos, en donde

G está seleccionado de N o CR^{11a};

J está seleccionado de N o CR^{11b};

L está seleccionado de N o CR^{11c};

K está seleccionado de N o CR^{11d};

en donde 0 ó 1 de G, J, L y K es N;

A está seleccionado de -alquilo (C_1-C_{12}); -alquenilo (C_2-C_{12}); -alquil (C_1-C_{12})-O-alquilo (C_1-C_4); -alquil (C_1-C_{12})-OH; -alquil (C_1-C_{12})-O-alquenilo (C_2-C_4); -alquenil (C_2-C_{12})-O-alquilo (C_1-C_4); -alquenil (C_2-C_{12})-OH; -alquenil (C_2-C_{12})-O-alquenilo (C_2-C_4); -O-alquilo (C_1-C_{12}); -O-alquenilo (C_2-C_{12}); -O-alquil (C_1-C_4)-arilo; -S-alquilo (C_1-C_{12}); -S-alquenilo (C_2-C_{12}); -S(O)-alquilo (C_1-C_{12}); -S(O)-alquenilo (C_2-C_{12}); -$S(O)_2$-alquilo (C_1-C_{12}); -$S(O)_2$-alquenilo (C_2-C_{12}); un heterociclo que comprende 4 a 7 miembros del anillo de los cuales 1 ó 2 son heteroátomos seleccionados de N, O o S, en donde el heterociclo tiene 0 ó 1 enlaces dobles entre miembros del anillo y no está sustituido o está sustituido con 1 a 4 grupos alquilo (C_1-C_2); un -alquil (C_1-C_4)-heterociclilo en donde el heterociclilo del -alquil (C_1-C_4)-heterociclilo comprende 4 a 7 miembros del anillo de

los cuales 1 ó 2 son heteroátomos seleccionados de N, O o S en donde el heterociclo tiene 0 ó 1 enlaces dobles entre miembros del anillo y no está sustituido o está sustituido con 1 a 4 grupos alquilo (C_1-C_2); o un -O-heterociclilo, en donde el heterociclilo del -O-heterociclilo comprende 4 a 7 miembros del anillo de los cuales 1 ó 2 son heteroátomos seleccionados de N, O o S, en donde el heterociclo tiene 0 ó 1 enlaces dobles entre miembros del anillo y no está sustituido o está sustituido con 1 a 4 grupos alquilo (C_1-C_2); también en donde los grupos alquilo y alquenilo de -alquilo (C_1-C_{12}), -alquenilo (C_2-C_{12}), -alquil (C_1-C_{12})-O-alquilo (C_1-C_4), -alquil (C_1-C_{12})-O-H, -alquil (C_1-C_{12})-O-alquenilo (C_2-C_4), -alquenil (C_2-C_{12})-O-alquilo (C_1-C_4), -alquenil (C_2-C_{12})-OH, -alquenil (C_2-C_{12})-O-alquenilo (C_2-C_4), -O-alquilo (C_1-C_{12}), -O-alquenilo (C_2-C_{12}) y -O-alquil (C_1-C_4)-arilo no están sustituidos o están sustituidos con 1 a 4 sustituyentes seleccionados de -F, -Cl, -OH, (=O), -NH_2, NHalquilo (C_1-C_4), -N(alquilo (C_1-C_4))$_2$, arilo, -alquilo (C_1-C_2) no sustituido u -O-alquilo (C_1-C_2) no sustituido;

X es O, S o NR^a en donde R^a está seleccionado de -H o grupos -alquilo (C_1-C_6);

W, Y y Z están seleccionados de N o CR^{13}; en donde 0, 1 ó 2 de W, Y y Z es N; y también en donde Z no es N si R^2 es -F;

R^1 está seleccionado de -H, -alquilo (C_1-C_6), -alquenilo (C_2-C_6), -alquinilo (C_2-C_6), -alquil (C_1-C_4)-O-alquilo (C_1-C_4), heterociclilo, arilo o heteroarilo;

R^{1a} está seleccionado de -H y -alquilo (C_1-C_4);

o R^1 y R^{1a} se pueden unir para formar un anillo de 3 a 7 miembros con 0, 1 ó 2 heteroátomos seleccionados de O, N o S ;

R^2 está seleccionado de -H, -F, $-CF_3$ u -O-alquilo (C_1-C_6);

R^3 es -H, -F, -Cl, -OH, -alquilo (C_1-C_4), -O-alquilo (C_1-C_3) o -S-alquilo (C_1-C_2);

R^7 y R^8 están seleccionados, de modo independiente, de -H y -alquilo (C_1-C_4);

R^9 y R^{10} están seleccionados, de modo independiente, de -H y -alquilo (C_1-C_4);

cada uno de R^{11a}, R^{11b}, R^{11c} y R^{11d} está seleccionado, de modo independiente, de -H, -F, -Cl, -alquilo (C_1-C_4) u -Oalquilo (C_1-C_4); y R^{11a} está ausente si G es N; R^{11b} está ausente si J es N, R^{11c} está ausente si L es N; o R^{11d} está ausente si K es N;

cada uno de R^{12a}, R^{12b} y R^{12c} está seleccionado, de modo independiente, de -H, -F, -Cl, -alquilo (C_1-C_4) u -Oalquilo (C_1-C_4);

R^{13} está seleccionado de -H, -F, -alquilo (C_1-C_4) y -O-alquilo (C_1-C_4); y

q es 1 ó 2.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde X es O.

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en donde G es CR^{11a}; J es CR^{11b}; L es CR^{11c}; y K es CR^{11d}.

4. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde R^3 está seleccionado de -OH, -Oalquilo (C_1-C_2) o -Salquilo (C_1-C_2).

5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 4, en donde R^3 es metoxi.

6. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde R^3 está seleccionado de -F, -Cl, $-OCHF_2$, $-OCH_2CF_3$, $-OCF_3$, -O-ciclopropilo, $-CF_3$ o $-CHF_2$.

7. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en donde R^2 está seleccionado de -F, $-CF_3$ o alcoxi (C_1-C_6).

8. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en donde q es 1.

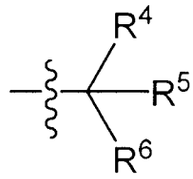
9. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en donde R^{1a} es H.

10. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en donde W, Y y Z son todos C-H.

11. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en donde W y Z son C-H e Y es N.

12. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-11, en donde A está seleccionado de alquilo (C_3-C_{10}) o alquenilo (C_4-C_{10}).

13. El compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1-11, en donde A es un grupo de la fórmula **A'**



A'

en donde la línea ondulada indica el punto de unión; y
R^4, R^5 y R^6 están seleccionados, de modo independiente, de H, F, alquilo (C_1-C_4), en donde al menos dos de R^4, R^5 y R^6 son distintos de H; o dos o tres de R^4, R^5 y R^6 se unen para formar un anillo monocíclico o bicíclico de 3-8 miembros opcionalmente sustituido saturado o parcialmente insaturado.

14. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-11, en donde A está seleccionado de -alquilo (C_4-C_{12}), -alquenilo (C_4-C_{12}), -alquil (C_3-C_{12})-O-alquilo

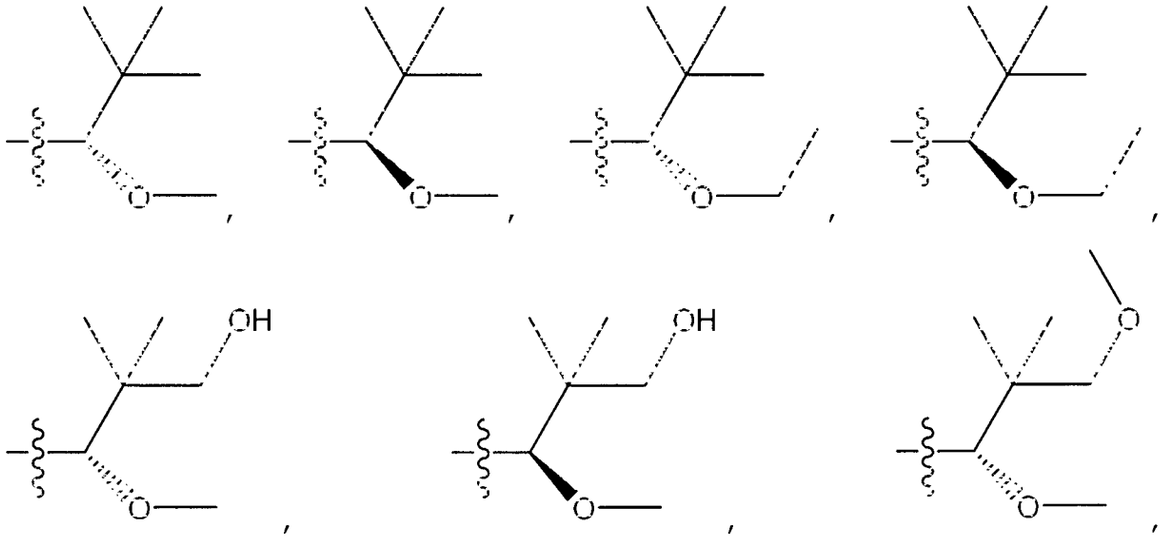
(C_1-C_4), -alquil (C_3-C_{12})-OH, -alquenil (C_3-C_{12})-O-alquilo (C_1-C_4), -alquenil (C_3-C_{12})-OH, -O-alquilo (C_4-C_{12}), -O-alquenilo (C_4-C_{12}), un heterociclo que comprende 4 a 7 miembros del anillo de los cuales 1 ó 2 son heteroátomos seleccionados de N u O, en donde el heterociclo tiene 0 ó 1 enlaces dobles entre miembros del anillo y no está sustituido o está sustituido con 1 a 4 grupos alquilo (C_1-C_2), un -alquil (C_1-C_4)-heterociclilo en donde el heterociclilo del -alquil (C_1-C_4)-heterociclilo comprende 4 a 7 miembros del anillo del cual 1 ó 2 son heteroátomos seleccionados de N u O, en donde el heterociclo tiene 0 ó 1 enlaces dobles entre miembros del anillo y no está sustituido o está sustituido con 1 a 4 grupos alquilo (C_1-C_2) o un -O-heterociclilo, en donde el heterociclilo del -O-heterociclilo comprende 4 a 7 miembros del anillo de los cuales 1 ó 2 son heteroátomos seleccionados de N u O, en donde el heterociclo tiene 0 ó 1 enlaces dobles entre miembros del anillo y no está sustituido o está sustituido con 1 a 4 grupos alquilo (C_1-C_2), también en donde los grupos alquilo y alquenilo de -alquilo (C_4-C_{12}), -alquenilo (C_4-C_{12}), -alquil (C_3-C_{12})-O-alquilo (C_1-C_4), -alquil (C_3-C_{12})-O-H, -alquenil (C_3-C_{12})-O-alquilo (C_1-C_4), -alquenil (C_3-C_{12})-OH, -O-alquilo (C_4-C_{12}) u -O-alquenilo (C_4-C_{12}) no están sustituidos o están sustituidos con 1 a 4 sustituyentes seleccionados de -F, -Cl, -OH, (=O), -NH_2, NHalquilo (C_1-C_4), -N(alquilo (C_1-C_4))$_2$, arilo, -O-alquilo (C_1-C_2) no sustituido, -alquilo (C_1-C_2) no sustituido.

15. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 14, en donde A está seleccionado de -alquilo (C_4-C_{12}), -alquenilo (C_4-C_{12}), -alquil (C_3-C_{12})-O-alquilo (C_1-C_4), -alquil (C_3-C_{12})-OH, -alquenil (C_3-C_{12})-O-alquilo (C_1-C_4), -alquenil (C_3-C_{12})-OH, -O-alquilo (C_4-C_{12}) u -O-alquenilo (C_4-C_{12}), en donde los grupos alquilo y alquenilo de -alquilo (C_4-C_{12}), -alquenilo (C_4-C_{12}), -alquil (C_3-C_{12})-O-alquilo (C_1-C_4), -alquil (C_3-C_{12})-O-H, -alquenil (C_3-C_{12})-O-alquilo (C_1-C_4), -alquenil (C_3-C_{12})-OH, -O-

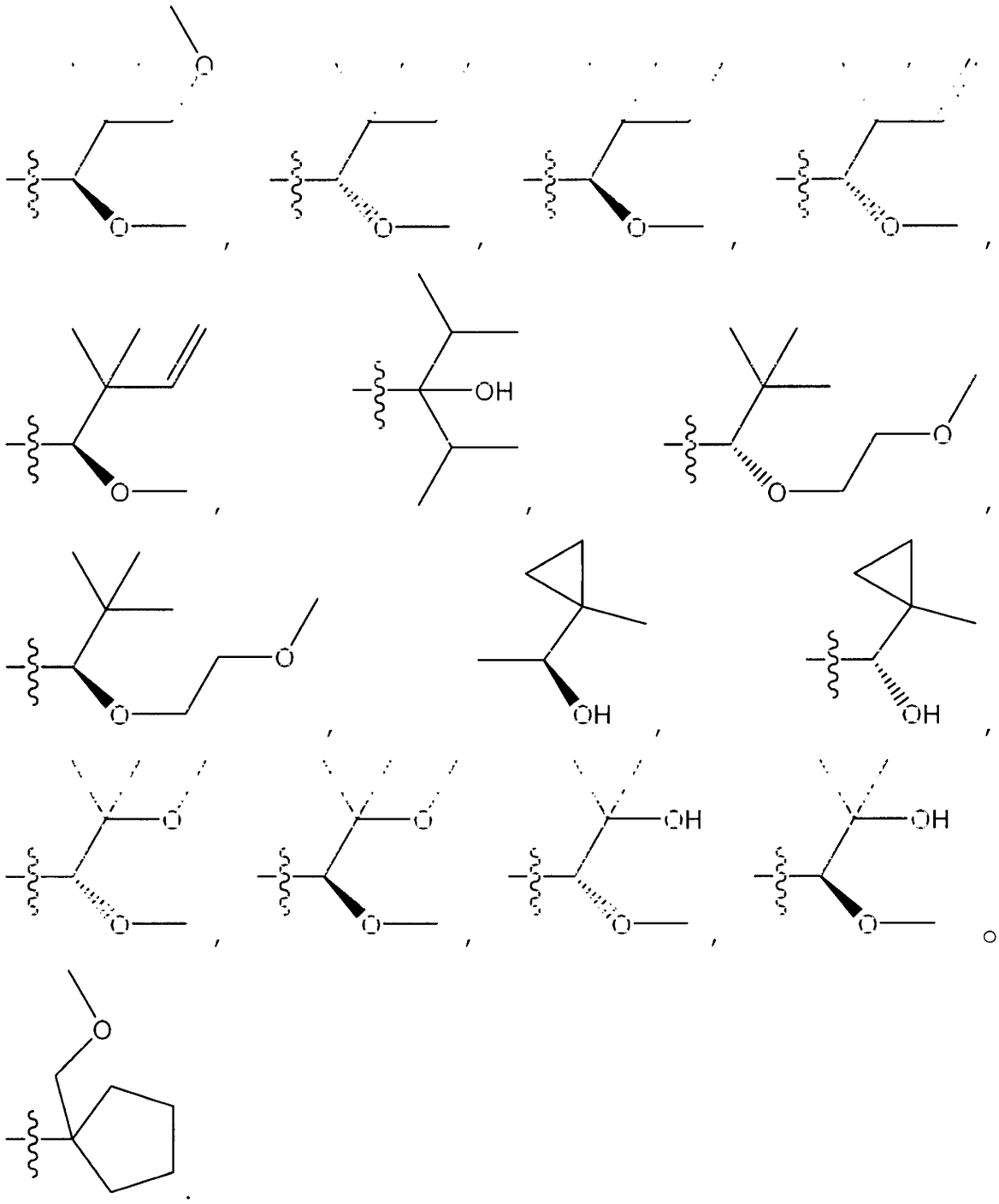
alquilo (C_4-C_{12}) u -O-alquenilo (C_4-C_{12}) no están sustituidos o están sustituidos con 1 a 4 sustituyentes seleccionados de -F, -Cl, -OH, (=O), $-NH_2$, NHalquilo (C_1-C_4), o $-N(\text{alquilo } (C_1\text{-}C_4))_2$, -O-alquilo ($C_1$-$C_2$) no sustituido o -alquilo (C_1-C_2) no sustituido.

16. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 14, en donde A es un -alquil (C_4-C_8)-O-alquilo (C_1-C_2), -alquil (C_4-C_8)-OH, -alquenil (C_4-C_8)-O-alquilo (C_1-C_2) o -alquenil (C_4-C_8)-OH y cada uno de los grupos alquilo y alquenilo de -alquil (C_4-C_8)-O-alquilo (C_1-C_2), -alquil (C_4-C_8)-OH, -alquenil (C_4-C_8)-O-alquilo (C_1-C_2) o -alquenil (C_4-C_8)-OH no están sustituidos o están sustituidos con 1 a 4 sustituyentes seleccionados de -OH, -O-alquilo (C_1-C_2) no sustituido o -alquilo (C_1-C_2) no sustituido.

17. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 14, en donde A está seleccionado de

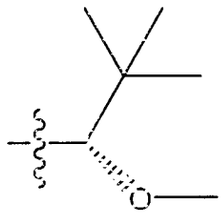
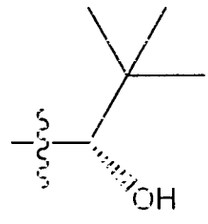
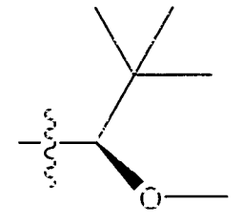
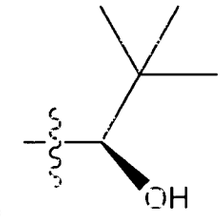


855



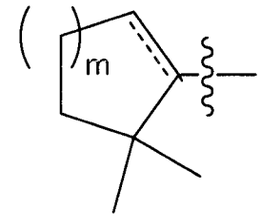
18. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 14, en donde A es

856




o


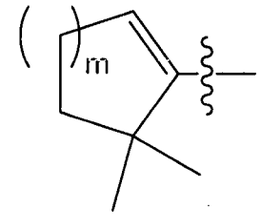
19. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 14, en donde A es un grupo cicloalquilo (C_5-C_7) o un grupo cicloalquenilo (C_5-C_7) opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 ó 4 grupos metilo.

20. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 19, en donde A tiene la fórmula



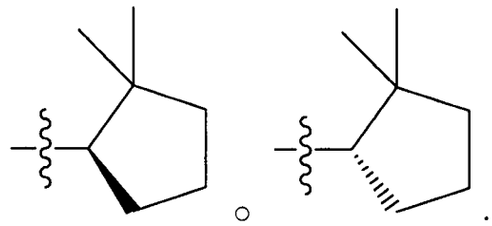
en donde m es 1, 2 ó 3 y la línea punteada indica un enlace simple o doble.

21. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 20, en donde A tiene la fórmula



en donde m es 1, 2 ó 3.

22. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 20, en donde A está seleccionado de



23. El compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1-22, en donde R^2 es H o F.

24. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 23, en donde R^2 es F.

25. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-22, en donde R^2 es butoxi.

26. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-25, en donde R^7 y R^8 son ambos H.

27. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-26, en donde R^9 y R^{10} son ambos H.

28. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-27, en donde R^1 es un alquilo (C_1-C_4).

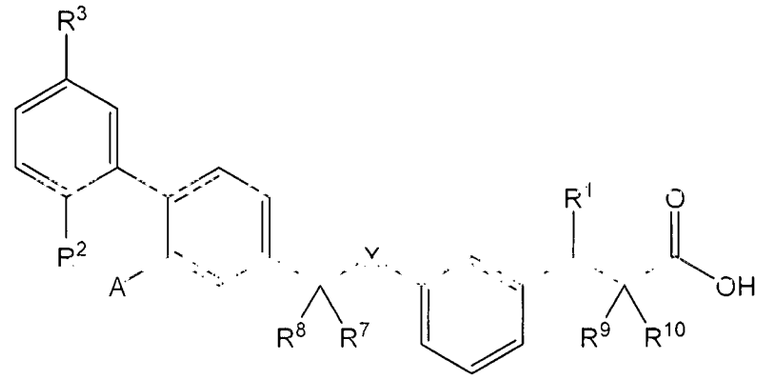
29. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 27, en donde R^1 es un metilo, un etilo o un propilo.

30. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 27, en donde R^1 es un grupo -CH_2-ciclopropilo o un grupo ciclopropilo o un grupo ciclobutilo que está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos metilo.

31. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-27, en donde R^1 es un alquenilo (C_2-C_4).

32. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde G es CR^{11a}; J es CR^{11b}; L es CR^{11c}; K es CR^{11d}; R^{11a}, R^{11b}, R^{11c}, R^{11d}, R^{12a}, R^{12b} y R^{12c} son todos H; R^{1a} es H; W es C-H; Y es C-H; Z es C-H; R^2 es F; R^3 es metoxi; R^7 es H; R^8 es H; R^9 es H; R^{10} es H; X es O y q es 1.

33. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto tiene la fórmula **II**



II

o una de sus sales, estereoisómeros farmacéuticamente aceptables, ésteres de alquilo C_1-C_6 o una mezcla de ellos.

34. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde K es N; G es CR^{11a}; J es CR^{11b}; y L es CR^{11c}.

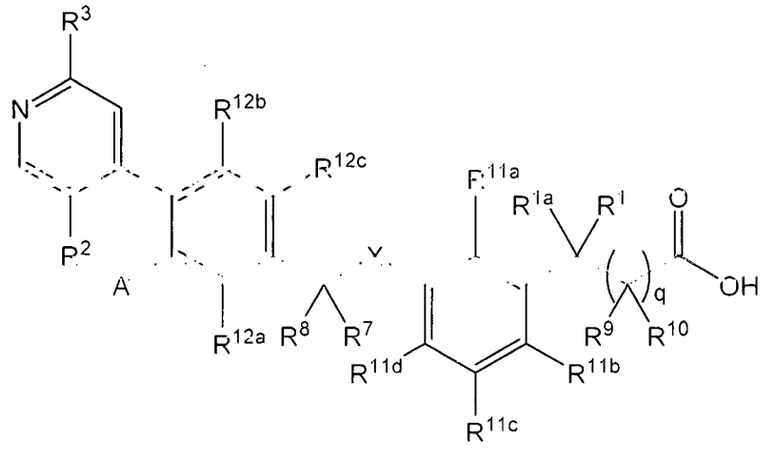
35. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde G es CR^{11a}; J es CR^{11b}; L es CR^{11c}; K es CR^{11d}; R^{11a} es H o F; R^{11b}, R^{11c} y R^{11d} son H; R^{1a} es H; W es C-H; Z es C-H; R^2 es F; R^3 es metoxi; R^7 es H; R^8 es H; R^9 es H; R^{10} es H; X es O; q es 1; y dos de R^{12a}, R^{12b} y R^{12c} son H y el otro de R^{12a}, R^{12b} y R^{12c} es F.

36. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto tiene la fórmula **III**

III

o una de sus sales, estereoisómeros farmacéuticamente aceptables, ésteres de alquilo C_1-C_6 o una mezcla de ellos.

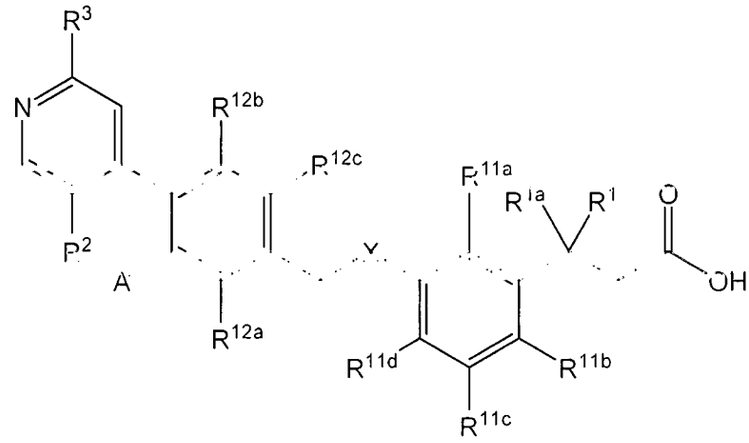
37. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto tiene la fórmula **III'**



III'

o una de sus sales, estereoisómeros farmacéuticamente aceptables, ésteres de alquilo C_1-C_6 o una mezcla de ellos.

38. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto tiene la fórmula **III"**



III"

o una de sus sales, estereoisómeros farmacéuticamente aceptables, ésteres de alquilo C_1-C_6 o una mezcla de ellos.

39. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 36-38, en donde R^3 es metoxi.

40. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 36-39, en donde R^2 es F.

41. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-34 o 36-40, en donde R^{11a} es F, R^{11b} es H, R^{11c} es H y R^{11d} es H.

42. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-34 o 36-40, en donde R^{11a} es H, R^{11b} es H, R^{11c} es H y R^{11d} es H.

43. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 36-42, en donde R^{12c} es H.

44. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 36-42, en donde R^{12c} es F.

45. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 36-44, en donde R^{12a} es H y R^{12b} es H.

46. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-45, en donde el compuesto es una sal.

47. Una composición farmacéutica que comprende: un portador, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptables y el compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-46.

48. Un método para tratar una enfermedad o condición patológica que comprende: la administración a un sujeto que lo necesita de una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-46, en donde la enfermedad o condición está seleccionada del grupo que consiste en diabetes de tipo II, obesidad, hiperglucemia, intolerancia a la glucosa, insulinorresistencia, hiperinsulinemia, hipercolesterolemia, hipertensión, hiperlipoproteinemia, hiperlipidemia, hipertriglilceridemia, dislipidemia, síndrome metabólico, síndrome X, enfermedad cardiovascular, aterosclerosis, enfermedad renal, cetoacidosis, trastornos trombóticos, nefropatía, neuropatía diabética, retinopatía diabética, disfunción sexual, dermatopatía, dispepsia, hipoglucemia, cáncer y edema.

49. El método de acuerdo con la reivindicación 48, en donde la enfermedad o condición es diabetes de tipo II.

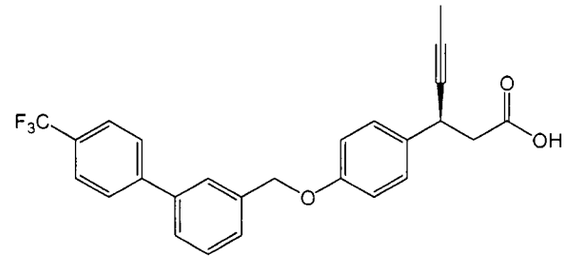
50. El método de acuerdo con la reivindicación 48 o la reivindicación 49, en donde el compuesto se administra en combinación con un segundo agente terapéutico.

51. El método de acuerdo con la reivindicación 50, en donde el segundo agente terapéutico es metformina, es una tiazolidindiona o es un inhibidor de DPP-IV.

52. El uso del compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-46 en la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o condición patológica seleccionada del grupo que consiste en diabetes de tipo II, obesidad, hiperglucemia, intolerancia a la glucosa, insulinorresistencia, hiperinsulinemia, hipercolesterolemia, hipertensión, hiperlipoproteinemia, hiperlipidemia, hipertriglilceridemia, dislipidemia, síndrome metabólico, síndrome X, enfermedad cardiovascular, aterosclerosis, enfermedad renal, cetoacidosis, trastornos trombóticos, nefropatía, neuropatía diabética, retinopatía diabética, disfunción sexual, dermatopatía, dispepsia, hipoglucemia, cáncer y edema.

53. El uso de acuerdo con la reivindicación 52, en donde la enfermedad o condición es diabetes de tipo II.

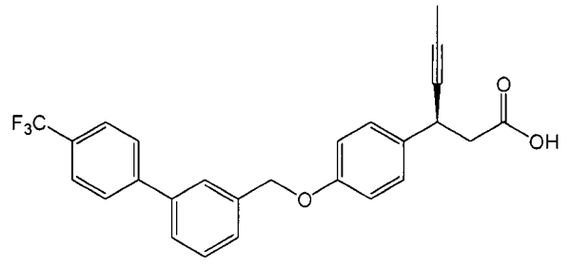
54. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-46, en donde el compuesto no desplaza a un compuesto de la siguiente fórmula que está unido con el receptor GPR40:



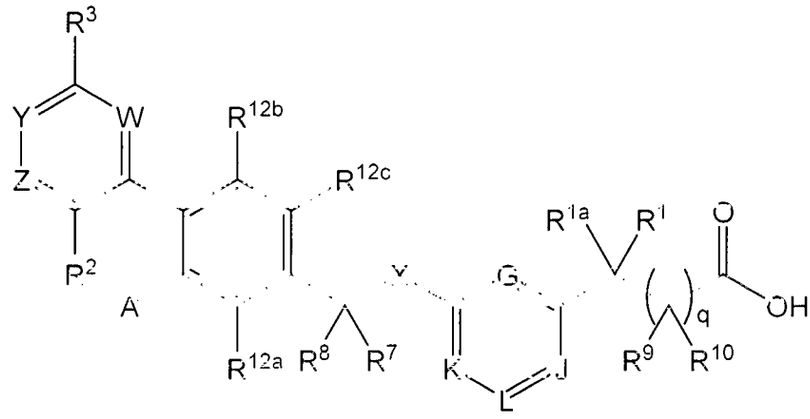
.

55. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-46, en donde el compuesto se une con un

sitio diferente en el receptor GPR40 que un compuesto de la siguiente formula:



56. Un compuesto de la fórmula **I**:



I

o una de sus sales, estereoisómeros farmacéuticamente aceptables, ésteres de alquilo C_1-C_6 o una mezcla de ellos, en donde

G está seleccionado de N o CR^{11a};

J está seleccionado de N o CR^{11b};

L está seleccionado de N o CR^{11c};

K está seleccionado de N o CR^{11d};

en donde 0 ó 1 de G, J, L y K es N;

A está seleccionado de alquilo (C_1-C_{12}), alquenilo (C_2-C_{12}), -O-alquilo (C_1-C_{12}), -O-alquenilo (C_2-C_{12}), -O-alquil (C_1-C_4)-arilo o un heterociclo que comprende 4 a 7 miembros del anillo de los cuales 1 ó 2 son heteroátomos seleccionados de N u O, en donde el heterociclo tiene 0 ó 1 enlaces dobles entre miembros del anillo;

X es O o S;

864

W, Y y Z están seleccionados de N o CR^{13}; en donde 0 ó 1 de W, Y y Z es N; y también en donde Z no es N si R^2 es F;

R^1 está seleccionado de H, alquilo (C_1-C_6), alquenilo (C_2-C_6), alquinilo (C_2-C_6), -alquil (C_1-C_4)-O-alquilo (C_1-C_4), heterociclilo, arilo o heteroarilo;

R^{1a} está seleccionado de H y alquilo (C_1-C_4);

R^2 está seleccionado de H, F, CF_3 o alcoxi (C_1-C_6);

R^3 es H, -OH, -O-alquilo (C_1-C_2) o -S-alquilo (C_1-C_2);

R^7 y R^8 están seleccionados, de modo independiente, de H y alquilo (C_1-C_4);

R^9 y R^{10} están seleccionados, de modo independiente, de H y alquilo (C_1-C_4);

cada uno de R^{11a}, R^{11b}, R^{11c} y R^{11d} está seleccionado, de modo independiente, de H, F, Cl, alquilo (C_1-C_4) o alcoxi (C_1-C_4); y R^{11a} está ausente si G es N; R^{11b} está ausente si J es N, R^{11c} está ausente si L es N; o R^{11d} está ausente si K es N;

cada uno de R^{12a}, R^{12b} y R^{12c} está seleccionado, de modo independiente, de H, F, Cl, alquilo (C_1-C_4) o alcoxi (C_1-C_4);

R^{13} está seleccionado de H, F, alquilo (C_1-C_4) y -O-alquilo (C_1-C_4); y

q es 1 ó 2.

57. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 56, en donde G es CR^{11a}; J es CR^{11b}; L es CR^{11c}; y K es CR^{11d}.

58. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 56 o la reivindicación 57, en donde R^3 está seleccionado de -OH, -Oalquilo (C_1-C_2) o -Salquilo (C_1-C_2).

59. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 56-58, en donde R^2 está seleccionado de F, CF_3 o alcoxi (C_1-C_6).

60. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 46-59, en donde cada uno de R^{11a}, R^{11b}, R^{11c}, R^{11d}, R^{12a}, R^{12b} y R^{12c} es H.

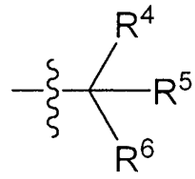
61. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 56-60, en donde q es 1.

62. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 56-61, en donde R^{1a} es H.

63. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 56-62, en donde W, Y y Z son todos C-H.

64. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 56-63, en donde A está seleccionado de alquilo (C_3-C_{10}) o alquenilo (C_4-C_{10}).

65. El compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 56-63, en donde A es un grupo de la fórmula **A'**



A'

en donde la línea ondulada indica el punto de unión; y
R^4, R^5 y R^6 están seleccionados, de modo independiente, de H, F, alquilo (C_1-C_4), en donde al menos dos de R^4, R^5 y R^6 son distintos de H; o dos o tres de R^4, R^5 y R^6 se unen para formar un anillo monocíclico o bicíclico de 3-8 miembros opcionalmente sustituido saturado o parcialmente insaturado.

66. El compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 56-65, en donde R^2 es H o F.

67. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 66, en donde R^2 es F.

68. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 56-65, en donde R^2 es butoxi.

69. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 56-68, en donde R^3 es metoxi.

70. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 56-69, en donde X es O.

71. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 56-70, en donde R^7 y R^8 son ambos H.

72. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 56-71, en donde R^9 y R^{10} son ambos H.

73. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 56-72, en donde R^1 es un alquilo (C_1-C_4).

74. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 73, en donde R^1 es un metilo, un etilo o un propilo.

75. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 73, en donde R^1 es un grupo ciclopropilo o un grupo ciclobutilo que está opcionalmente sustituido.

76. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 56-22, en donde R^1 es un alquenilo (C_2-C_4).

77. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 56, en donde G es CR^{11a}; J es CR^{11b}; L es CR^{11c}; K es CR^{11d}; R^{11a}, R^{11b},

867

R^{11c}, R^{11d}, R^{12a}, R^{12b} y R^{12c} son todos H; R^{1a} es H; W es C-H; Y es C-H; Z es C-H; R^2 es F; R^3 es metoxi; R^7 es H; R^8 es H; R^9 es H; R^{10} es H; X es O y q es 1.

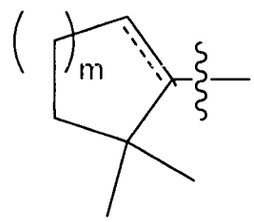
78. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 77, en donde A es un grupo alquilo (C_4-C_8) de cadena ramificada.

79. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 78, en donde A es un grupo t-butilo.

80. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 56, en donde A es un grupo cicloalquilo (C_5-C_7) opcionalmente sustituido o un grupo cicloalquenilo (C_5-C_7) opcionalmente sustituido.

81. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 80, en donde el grupo cicloalquilo (C_5-C_7) o el grupo cicloalquenilo (C_5-C_7) está sustituido con 1, 2, 3 ó 4 grupos metilo.

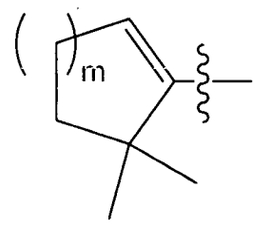
82. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 56, en donde A tiene la fórmula



en donde m es 1, 2 ó 3 y la línea punteada indica un enlace simple o doble.

83. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 82, en donde A tiene la fórmula

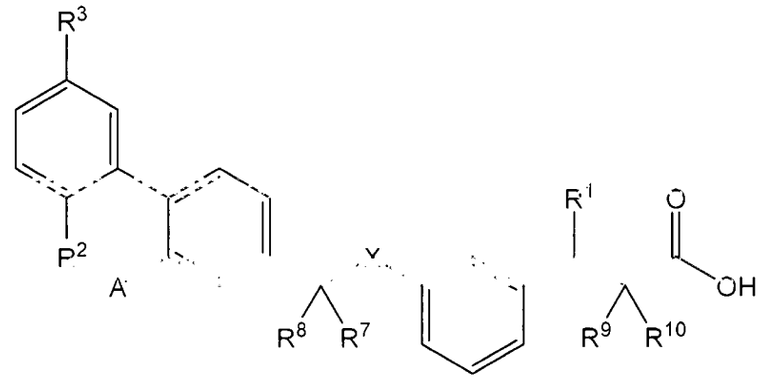
868



en donde m es 1, 2 ó 3.

84. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 56, en donde A es -O-alquilo (C_3-C_{10}) u -O-alquenilo (C_3-C_{10}).

85. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 56-85, en donde el compuesto tiene la fórmula **II**



II

o una de sus sales, ésteres de alquilo C_1-C_6 farmacéuticamente aceptables o una de sus mezclas.

86. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 56, en donde G es CR^{11a}; J es CR^{11b}; L es CR^{11c}; K es CR^{11d}; R^{11a}, R^{11b}, R^{11c} y R^{11d} son H; R^{1a} es H; W es C-H; Z es C-H; R^2 es F; R^3 es metoxi; R^7 es H; R^8 es H; R^9 es H; R^{10} es H; X es O; q es 1; y dos de R^{12a}, R^{12b} y R^{12c} son H y el otro de R^{12a}, R^{12b} y R^{12c} es F.

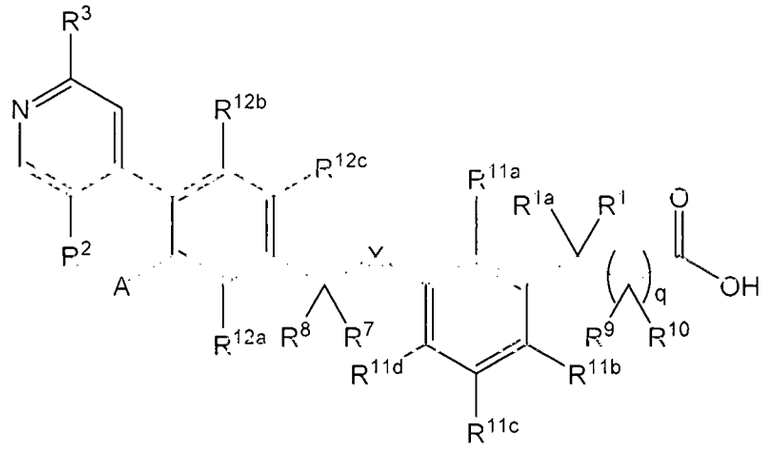
87. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 56, en donde el compuesto tiene la fórmula **III**

869

III

o una de sus sales, estereoisómeros farmacéuticamente aceptables, ésteres de alquilo C_1-C_6 o una mezcla de ellos.

88. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 87, en donde el compuesto tiene la fórmula **III'**

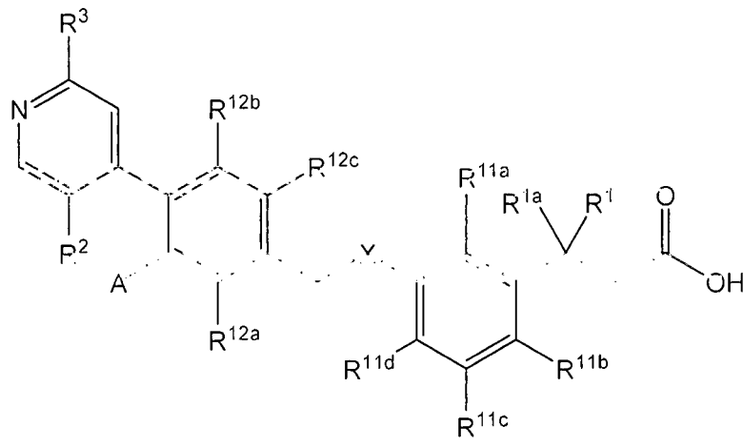


III'

o una de sus sales, estereoisómeros farmacéuticamente aceptables, ésteres de alquilo C_1-C_6 o una mezcla de ellos.

89. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 87, en donde el compuesto tiene la fórmula **III"**

870



III"

o una de sus sales, estereoisómeros farmacéuticamente aceptables, ésteres de alquilo C_1-C_6 o una mezcla de ellos.

90. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 87-89, en donde R^3 es metoxi.

91. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 87-90, en donde R^2 es F.

92. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 56-59 o 87-91, en donde R^{11a} es F, R^{11b} es H, R^{11c} es H y R^{11d} es H.

93. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 56-59 o 87-92, en donde R^{12c} es F.

94. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 56-59 o 87-93, en donde R^{12a} es H y R^{12b} es H.

95. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 56-94, en donde el compuesto es una sal.

96. Una composición farmacéutica que comprende: un portador, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptables

y el compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 56-95.

97. Una composición farmacéutica que comprende: un portador, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptables y el compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 86-95.

98. Un método para tratar una enfermedad o condición patológica que comprende: la administración a un sujeto que lo necesita de una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 56-95, en donde la enfermedad o condición está seleccionada del grupo que consiste en diabetes de tipo II, obesidad, hiperglucemia, intolerancia a la glucosa, insulinorresistencia, hiperinsulinemia, hipercolesterolemia, hipertensión, hiperlipoproteinemia, hiperlipidemia, hipertriglilceridemia, dislipidemia, síndrome metabólico, síndrome X, enfermedad cardiovascular, aterosclerosis, enfermedad renal, cetoacidosis, trastornos trombóticos, nefropatía, neuropatía diabética, retinopatía diabética, disfunción sexual, dermatopatía, dispepsia, hipoglucemia, cáncer y edema.

99. El método de acuerdo con la reivindicación 98, en donde la enfermedad o condición es diabetes de tipo II.

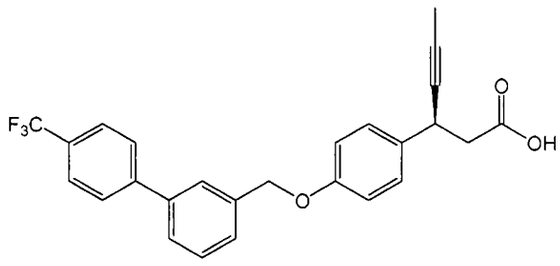
100. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 98-99, en donde el compuesto se administra en combinación con un segundo agente terapéutico.

101. El método de acuerdo con la reivindicación 100, en donde el segundo agente terapéutico es metformina, es una tiazolidindiona o es un inhibidor de DPP-IV.

102. El uso del compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 56-95 en la preparación de un medicamento para tratar una enfermedad o condición patológica seleccionada del grupo que consiste en diabetes de tipo II, obesidad, hiperglucemia, intolerancia a la glucosa, insulinorresistencia, hiperinsulinemia, hipercolesterolemia, hipertensión, hiperlipoproteinemia, hiperlipidemia, hipertriglilceridemia, dislipidemia, síndrome metabólico, síndrome X, enfermedad cardiovascular, aterosclerosis, enfermedad renal, cetoacidosis, trastornos trombóticos, nefropatía, neuropatía diabética, retinopatía diabética, disfunción sexual, dermatopatía, dispepsia, hipoglucemia, cáncer y edema.

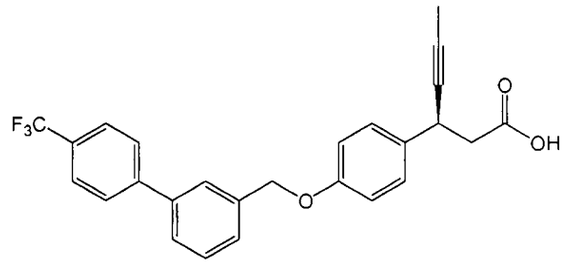
103. El uso de acuerdo con la reivindicación 47, en donde la enfermedad o condición es diabetes de tipo II.

104. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 56-95, en donde el compuesto no desplaza a un compuesto de la siguiente fórmula que está unido con el receptor GPR40:



105. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 56-95, en donde el compuesto se une con un sitio diferente en el receptor GPR40 que un compuesto de la siguiente fórmula:

073



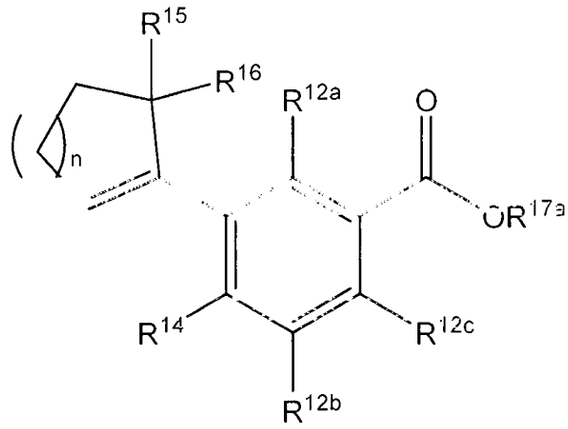
106. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-46 o 56-95, en donde el compuesto estimula la secreción de GLP-1 cuando se administra a un sujeto humano.

107. Un método para aumentar los niveles de GLP-1 en el plasma sanguíneo de un sujeto que comprende: la administración del compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-46 o 56-95 al sujeto.

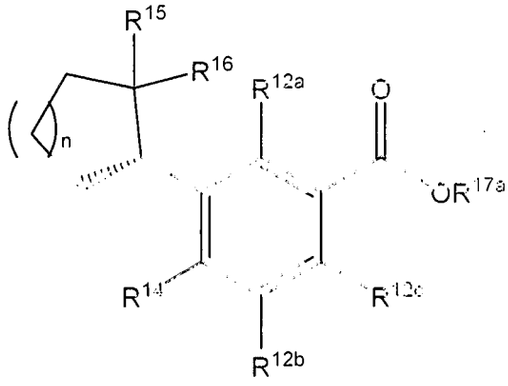
108. El método de acuerdo con la reivindicación 107, en donde el sujeto es un paciente con diabetes.

109. El uso del compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-46 o 56-95 para aumentar los niveles de GLP-1 en el plasma sanguíneo de un sujeto.

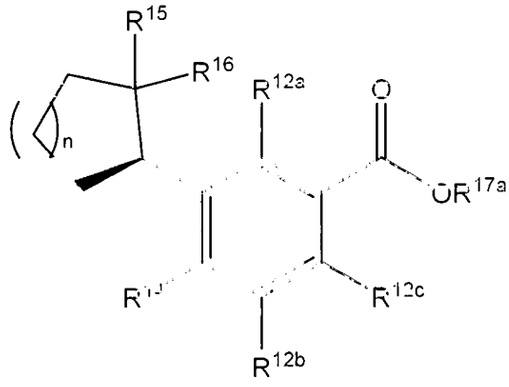
110. Un método para hidrogenar un compuesto de la fórmula **V**, que comprende: hacer reaccionar un compuesto de la fórmula **V** con H_2 en presencia de un metal de transición o un complejo de metal de transición para formar un compuesto de la fórmula **VIA**, un compuesto de la fórmula **VIB** o mezcla del compuesto de la fórmula **VIA** y el compuesto de la fórmula **VIB**, en donde los compuestos de la fórmula **V**, **VIA** y **VIB** tienen las siguientes estructuras:



V



VIA



VIB.

en donde,

R^{12a} está seleccionado de -H, halo, un grupo -alquilo (C_1-C_6) o un grupo -O-alquilo (C_1-C_6);

R^{12b} está seleccionado de -H, halo, un grupo -alquilo (C_1-C_6) o un grupo -O-alquilo (C_1-C_6);

R^{12c} está seleccionado de -H, halo, un grupo -alquilo (C_1-C_6) o un grupo -O-alquilo (C_1-C_6);

R^{14} es -H u -OH;

R^{15} está seleccionado de -H o un grupo -alquilo (C_1-C_6);

R^{16} está seleccionado de -H o un grupo -alquilo (C_1-C_6);

R^{17a} es un grupo -alquilo (C_1-C_6); y

el subíndice n es 1, 2 ó 3;

en donde al menos uno de R^{15} o R^{16} es un grupo -alquilo (C_1-C_6).

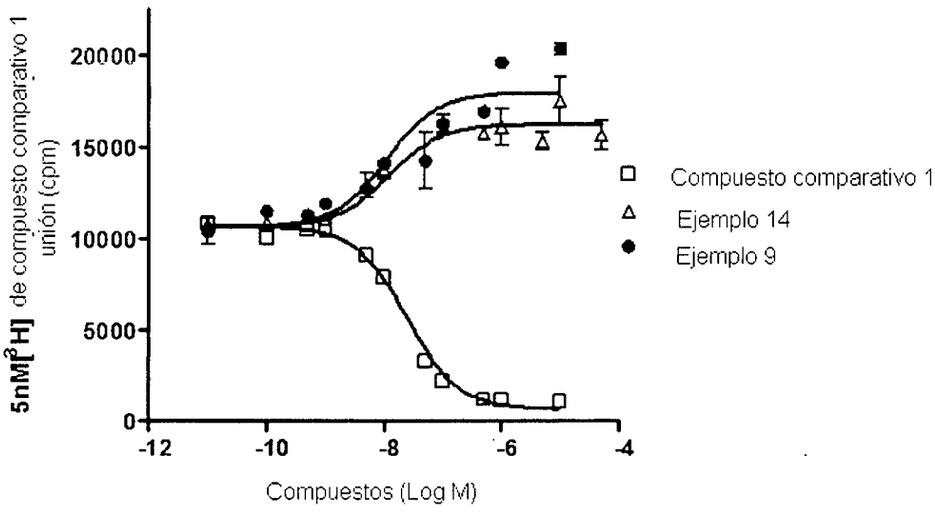
875

111. El método de acuerdo con la reivindicación 110, en donde el metal de transición o el complejo de metal de transición comprende paladio, platino, níquel o rodio.

112. El método de acuerdo con la reivindicación 110, que también incluye hacer reaccionar el compuesto de la fórmula **V** con H_2 en presencia de un ligando de fosfina que comprende al menos un centro quiral.

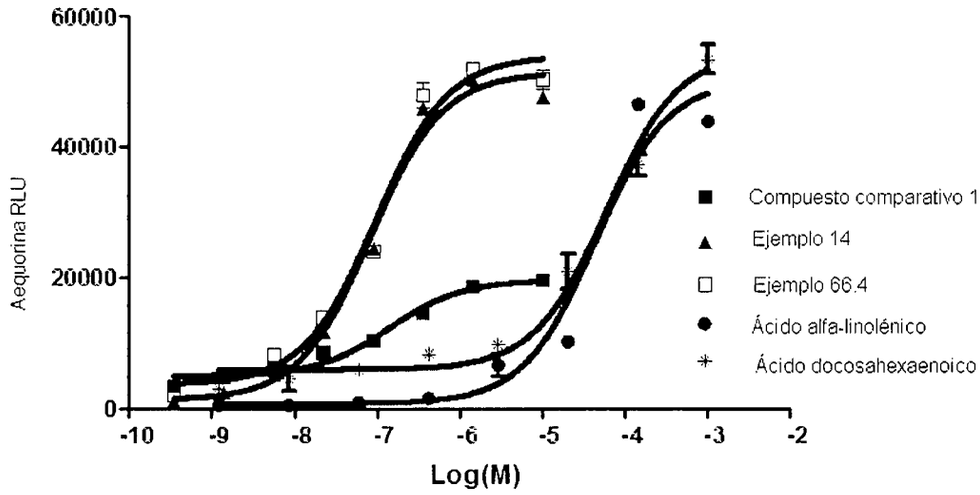
876

Figura 1


5nM [3H] de compuesto comparativo 1 unión (cpm)
20000
15000
10000
5000
0
-12
-10
-8
-6
-4
Compuestos (Log M)
Compuesto comparativo 1
Ejemplo 14
Ejemplo 9

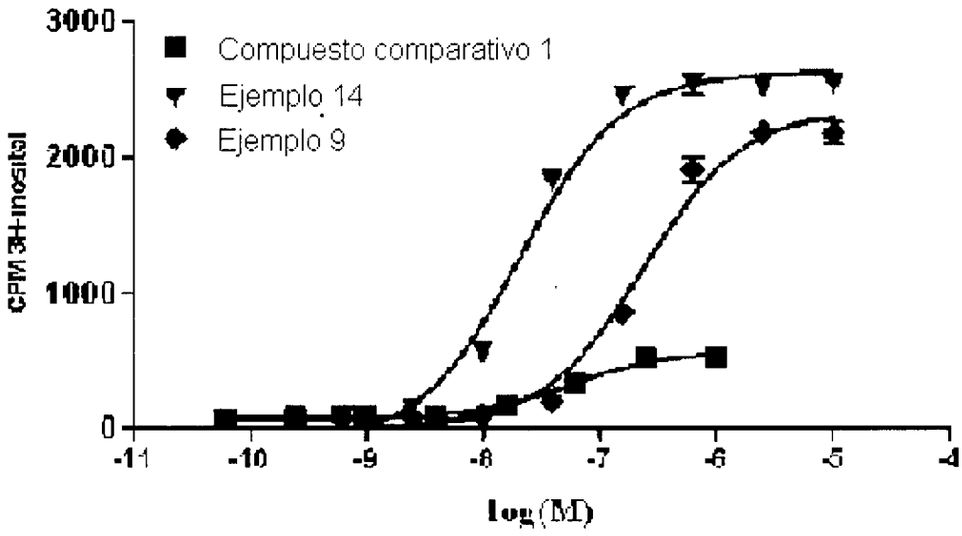
877

Figura 2


60000
40000
20000
0
Aequorina RLU
-10
-9
-8
-7
-6
-5
-4
-3
-2
Log(M)
Compuesto comparativo 1
Ejemplo 14
Ejemplo 66.4
Ácido alfa-linolénico
Ácido docosahexaenoico

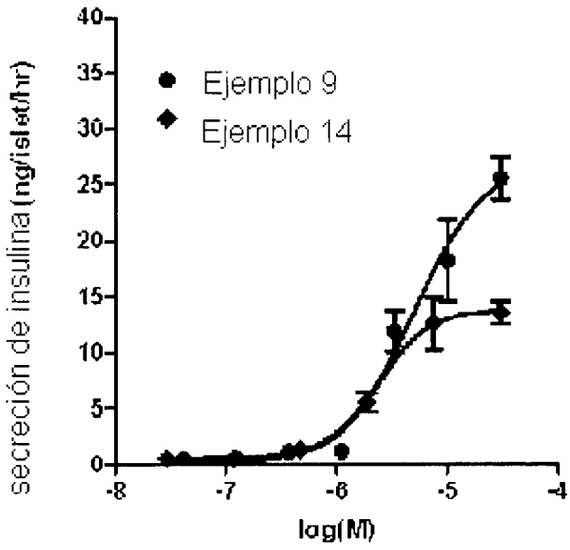
878

Figura 3


3000
2000
1000
0
CPM 3H-inositol
Compuesto comparativo 1
Ejemplo 14
Ejemplo 9
-11
-10
-9
-8
-7
-6
-5
-4
log (M)

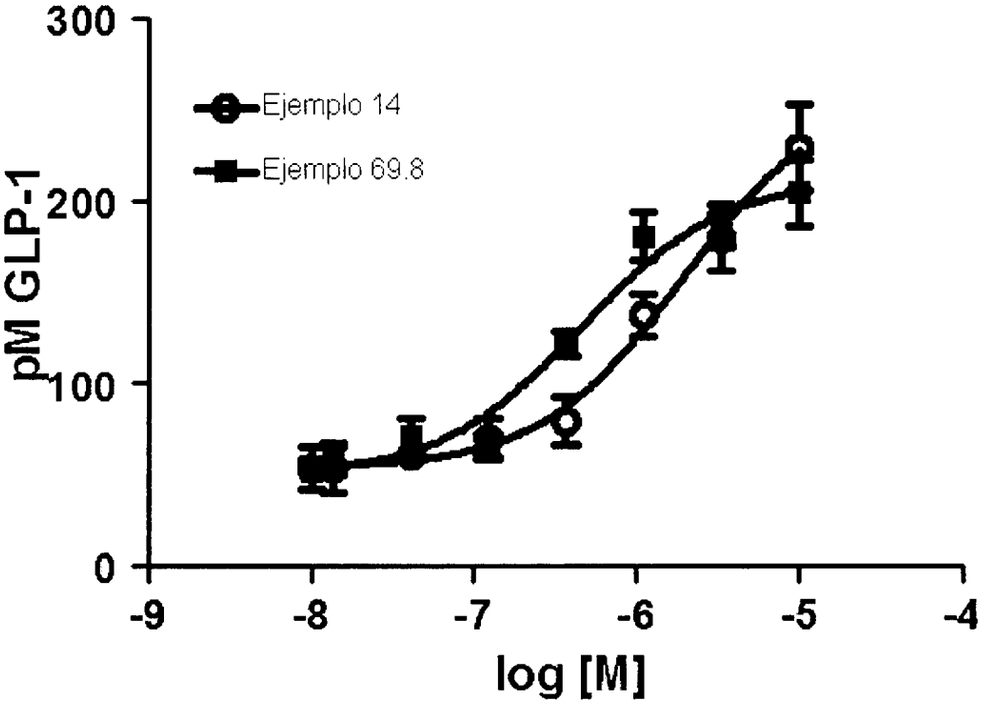
886

Figura 4


40
35
30
25
20
15
10
5
0
-8
-7
-6
-5
-4
secreción de insulina (ng/islet/hr)
log(M)
Ejemplo 9
Ejemplo 14

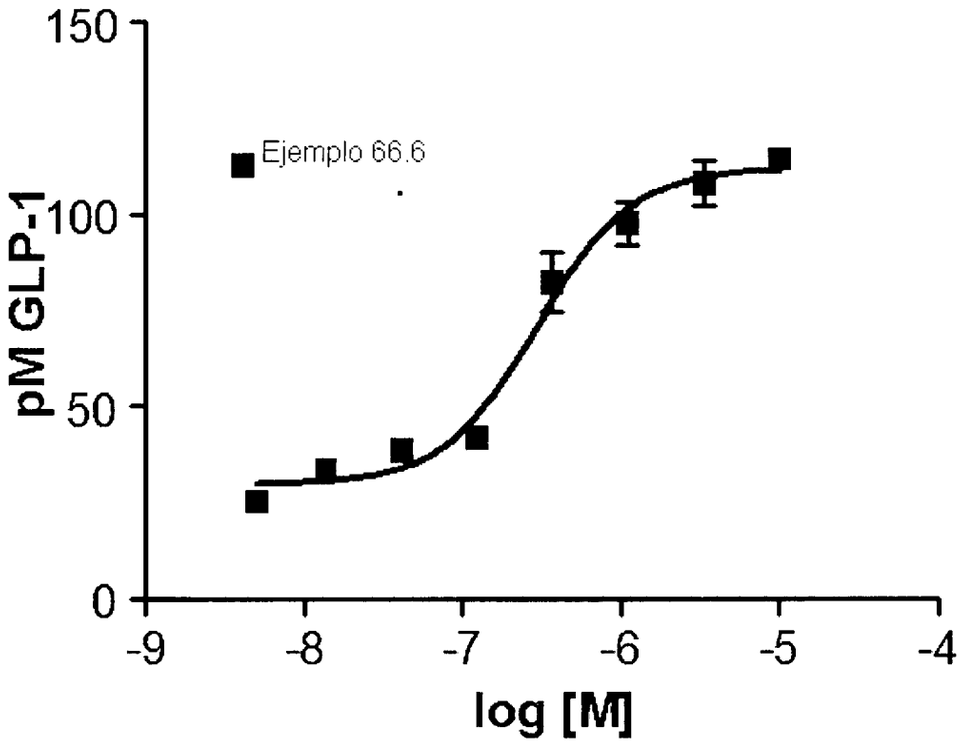
881

Figura 5



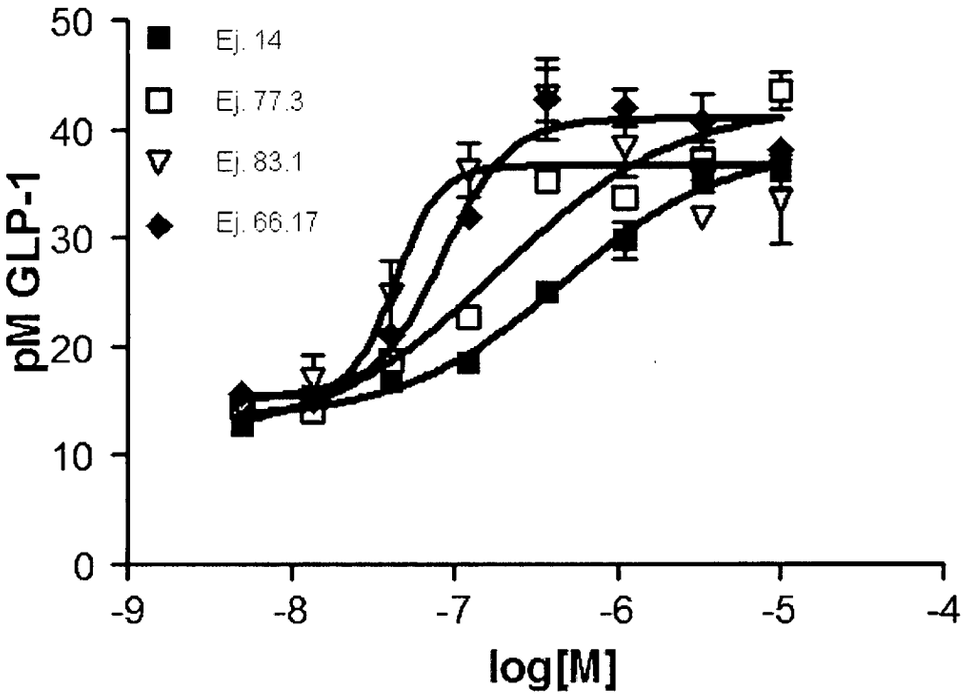
882

Figura 6



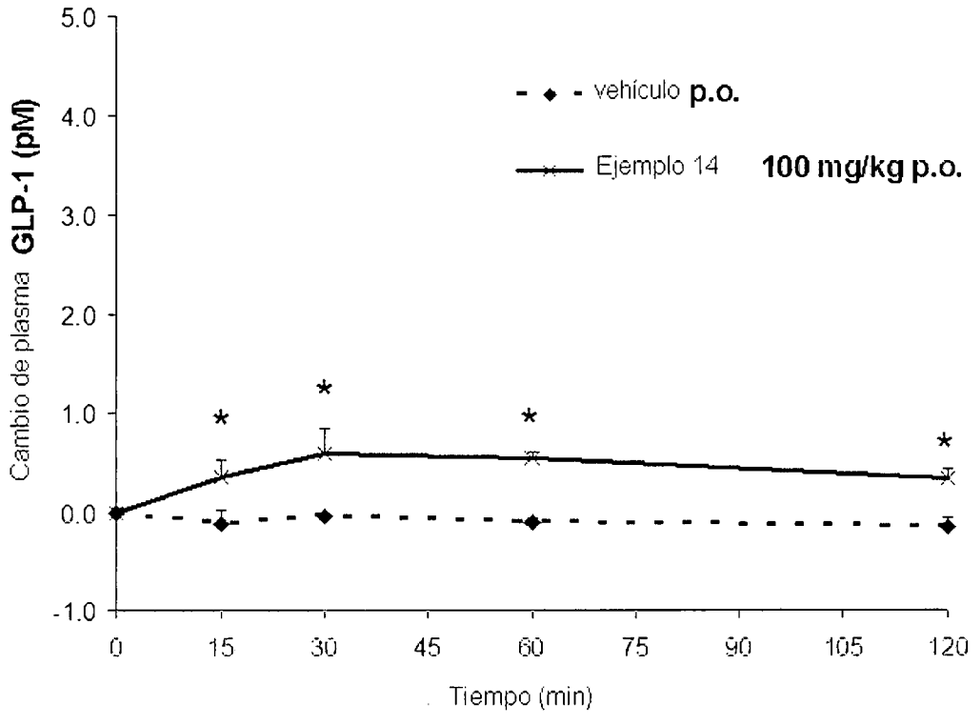
883

Figura 7



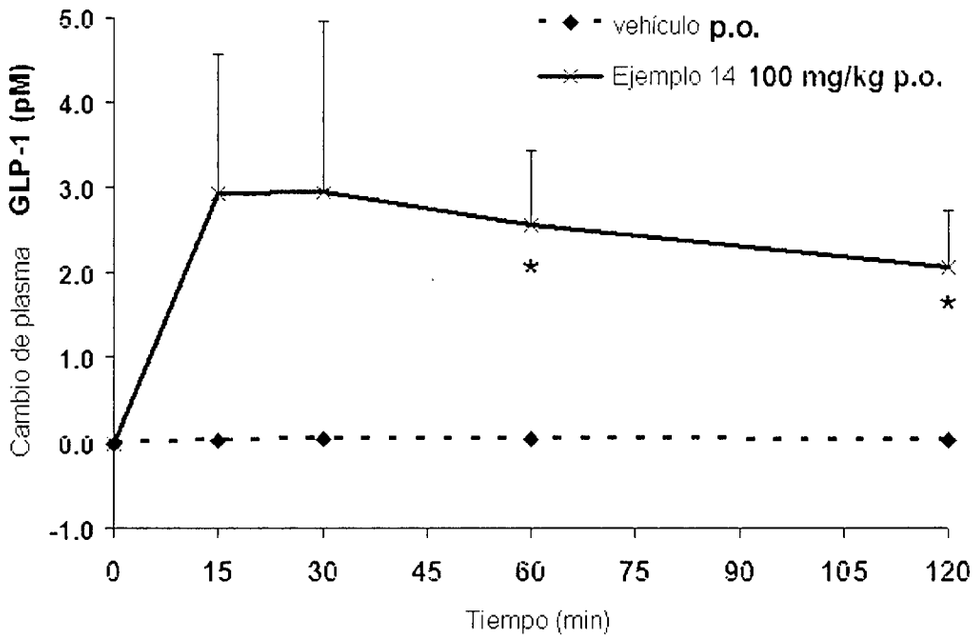
884

Figura 8


5.0
4.0
3.0
2.0
1.0
0.0
-1.0
Cambio de plasma GLP-1 (pM)
vehículo p.o.
Ejemplo 14
100 mg/kg p.o.
*
*
*
*
0
15
30
45
60
75
90
105
120
Tiempo (min)

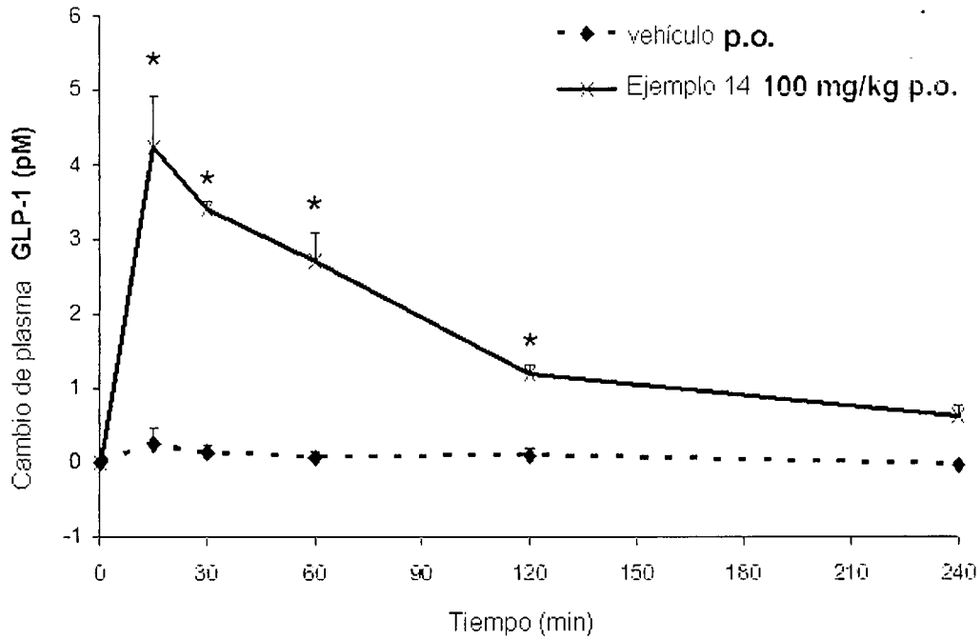
885

Figura 9


vehículo p.o.
Ejemplo 14 100 mg/kg p.o.
Cambio de plasma GLP-1 (pM)
5.0
4.0
3.0
2.0
1.0
0.0
-1.0
0
15
30
45
60
75
90
105
120
Tiempo (min)
*
*

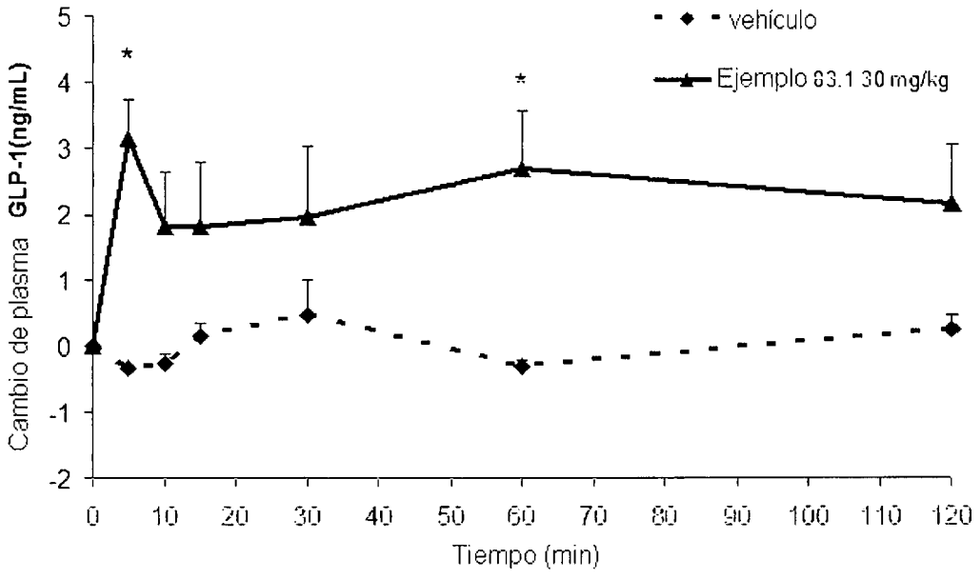
886

Figura 10



887

Figura 11


vehículo
Ejemplo 63.1 30 mg/kg
Cambio de plasma GLP-1(ng/mL)
Tiempo (min)
5
4
3
2
1
0
-1
-2
0
10
20
30
40
50
60
70
80
90
100
110
120
*
*

A-1351-WOPCT

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

0	For receiving Office use only	
0-1	International Application No.	PCT/US 08/11422
0-2	International Filing Date	(03.10.08) 03 OCTOBER 2008
0-3	Name of receiving Office and "PCT International Application"	PCT INTERNATIONAL APPLICATION RO/US
0-4	**Form PCT/RO/101 PCT Request**	
0-4-1	Prepared Using	PCT-SAFE [EASY mode] Version 3.51.029.204 MT/FOP 20080701/0.20.5.12
0-5	**Petition** The undersigned requests that the present international application be processed according to the Patent Cooperation Treaty	
0-6	**Receiving Office (specified by the applicant)**	United States Patent and Trademark Office (USPTO) (RO/US)
0-7	**Applicant's or agent's file reference**	A-1351-WOPCT
I	**Title of Invention**	SUBSTITUTED BIPHENYL GPR40 MODULATORS
II	**Applicant**	
II-1	This person is	applicant only
II-2	Applicant for	all designated States except US
II-4	Name	AMGEN INC.
II-5	Address	One Amgen Center Drive Patent Operations, M/S 28-2-C Thousand Oaks, California 91320-1799 United States of America
II-6	State of nationality	US
II-7	State of residence	US
II-8	Telephone No.	805-447-1000
II-9	Facsimile No.	805-499-8011
III-1	**Applicant and/or Inventor**	
III-1-1	This person is	applicant and inventor
III-1-2	Applicant for	US only
III-1-4	Name (LAST, First)	BROWN, Sean P.
III-1-5	Address	1285 Sanchez Street San Francisco, California 94114 United States of America
III-1-6	State of nationality	US
III-1-7	State of residence	US

A-1351-WOPCT

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

III-2	**Applicant and/or inventor**	
III-2-1	This person is	applicant and inventor
III-2-2	Applicant for	US only
III-2-4	Name (LAST, First)	CAO, Qiong
III-2-5	Address	582 King Drive, Apt. 6 Daly City, California 94015 United States of America
III-2-6	State of nationality	CN
III-2-7	State of residence	US
III-3	**Applicant and/or inventor**	
III-3-1	This person is	applicant and inventor
III-3-2	Applicant for	US only
III-3-4	Name (LAST, First)	DRANSFIELD, Paul J.
III-3-5	Address	630 Paris Street San Francisco, California 94112 United States of America
III-3-6	State of nationality	GB
III-3-7	State of residence	US
III-4	**Applicant and/or inventor**	
III-4-1	This person is	applicant and inventor
III-4-2	Applicant for	US only
III-4-4	Name (LAST, First)	DU, Xiaohui
III-4-5	Address	2735 Wemberly Drive Belmont, California 94002 United States of America
III-4-6	State of nationality	US
III-4-7	State of residence	US
III-5	**Applicant and/or inventor**	
III-5-1	This person is	applicant and inventor
III-5-2	Applicant for	US only
III-5-4	Name (LAST, First)	HOUZE, Jonathan
III-5-5	Address	2383 Ticonderoga Drive San Mateo, California 94402 United States of America
III-5-6	State of nationality	US
III-5-7	State of residence	US

A-1351-WOPCT

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

III-6	**Applicant and/or inventor**	
III-6-1	This person is	applicant and inventor
III-6-2	Applicant for	US only
III-6-4	Name (LAST, First)	JIAO, Xian Yun
III-6-5	Address	2603 All View Way Belmont, California 94002 United States of America
III-6-6	State of nationality	CN
III-6-7	State of residence	US
III-7	**Applicant and/or inventor**	
III-7-1	This person is	applicant and inventor
III-7-2	Applicant for	all designated States
III-7-4	Name (LAST, First)	KIM, Yong-Jae
III-7-5	Address	251 Winchester Court Foster City, California 94404 United States of America
III-7-6	State of nationality	KR
III-7-7	State of residence	US
III-8	**Applicant and/or inventor**	
III-8-1	This person is	applicant and inventor
III-8-2	Applicant for	US only
III-8-4	Name (LAST, First)	KOHN, Todd J.
III-8-5	Address	818 N. Delaware Street, Unit #412 San Mateo, California 94401 United States of America
III-8-6	State of nationality	US
III-8-7	State of residence	US
III-9	**Applicant and/or inventor**	
III-9-1	This person is	applicant and inventor
III-9-2	Applicant for	US only
III-9-4	Name (LAST, First)	LAI, SuJen
III-9-5	Address	1439 Floribunda Avenue, Apt. 15 Burlingame, California 94010 United States of America
III-9-6	State of nationality	TW
III-9-7	State of residence	US

III-10	Applicant and/or inventor	
III-10-1	This person is	applicant and inventor
III-10-2	Applicant for	US only
III-10-4	Name (LAST, First)	LI, An-Rong
III-10-5	Address	1656B Marina Court San Mateo, California 94403 United States of America
III-10-6	State of nationality	CN
III-10-7	State of residence	US
III-11	Applicant and/or inventor	
III-11-1	This person is	applicant and inventor
III-11-2	Applicant for	US only
III-11-4	Name (LAST, First)	LIN, Daniel
III-11-5	Address	990 Governors Bay Drive Redwood City, California 94065 United States of America
III-11-6	State of nationality	US
III-11-7	State of residence	US
III-12	Applicant and/or inventor	
III-12-1	This person is	applicant and inventor
III-12-2	Applicant for	US only
III-12-4	Name (LAST, First)	LUO, Jian
III-12-5	Address	992 Ventura Avenue Albany, California 94706 United States of America
III-12-6	State of nationality	US
III-12-7	State of residence	US
III-13	Applicant and/or inventor	
III-13-1	This person is	applicant and inventor
III-13-2	Applicant for	US only
III-13-4	Name (LAST, First)	MEDINA, Julio C.
III-13-5	Address	1407 Cedar Street San Carlos, California 94070 United States of America
III-13-6	State of nationality	US
III-13-7	State of residence	US

892

A-1351-WOPCT

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

III-14	**Applicant and/or inventor**	
III-14-1	This person is	applicant and inventor
III-14-2	Applicant for	US only
III-14-4	Name (LAST, First)	REAGAN, Jeffrey D.
III-14-5	Address	524 Lomita Avenue Millbrae, California 94030 United States of America
III-14-6	State of nationality	US
III-14-7	State of residence	US
III-15	**Applicant and/or inventor**	
III-15-1	This person is	applicant and inventor
III-15-2	Applicant for	US only
III-15-4	Name (LAST, First)	PATTAROPONG, Vatee
III-15-5	Address	1426 Floribunda Avenue, Apt. 1 Burlingame, California 94010 United States of America
III-15-6	State of nationality	US
III-15-7	State of residence	US
III-16	**Applicant and/or inventor**	
III-16-1	This person is	applicant and inventor
III-16-2	Applicant for	US only
III-16-4	Name (LAST, First)	SCHWARZ, Margrit
III-16-5	Address	1630 Hull Drive San Carlos, California 94070 United States of America
III-16-6	State of nationality	US
III-16-7	State of residence	US
III-17	**Applicant and/or inventor**	
III-17-1	This person is	applicant and inventor
III-17-2	Applicant for	US only
III-17-4	Name (LAST, First)	SHEN, Wang
III-17-5	Address	1719 Monticello Road San Mateo, California 94402 United States of America
III-17-6	State of nationality	US
III-17-7	State of residence	US

A-1351-WOPCT

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

III-18	**Applicant and/or inventor**	
III-18-1	This person is	applicant and inventor
III-18-2	Applicant for	US only
III-18-4	Name (LAST, First)	SU, Yongli
III-18-5	Address	888 Foster City Boulevard, Apt. #Q4 Foster City, California 94404 United States of America
III-18-6	State of nationality	CN
III-18-7	State of residence	US
III-19	**Applicant and/or inventor**	
III-19-1	This person is	applicant and inventor
III-19-2	Applicant for	US only
III-19-4	Name (LAST, First)	SWAMINATH, Gayathri
III-19-5	Address	42232 Forsythia Drive Fremont, California 94359 United States of America
III-19-6	State of nationality	US
III-19-7	State of residence	US
III-20	**Applicant and/or inventor**	
III-20-1	This person is	applicant and inventor
III-20-2	Applicant for	US only
III-20-4	Name (LAST, First)	VIMOLRATANA, Marc
III-20-5	Address	27 West 4th Street, Apt. 5 San Mateo, California 94402 United States of America
III-20-6	State of nationality	US
III-20-7	State of residence	US
III-21	**Applicant and/or inventor**	
III-21-1	This person is	applicant and inventor
III-21-2	Applicant for	US only
III-21-4	Name (LAST, First)	WANG, Xiang
III-21-5	Address	51 Majestic Court, #1006 Moorpark, California 93021 United States of America
III-21-6	State of nationality	CN
III-21-7	State of residence	US

A-1351-WOPCT

PCT REQUEST

Original (for **SUBMISSION**)

III-22	**Applicant and/or inventor**	
III-22-1	This person is	applicant and inventor
III-22-2	Applicant for	US only
III-22-4	Name (LAST, First)	XIONG, Yumei
III-22-5	Address	140 Daley Court San Bruno, California 94066 United States of America
III-22-6	State of nationality	CN
III-22-7	State of residence	US
III-23	**Applicant and/or inventor**	
III-23-1	This person is	applicant and inventor
III-23-2	Applicant for	US only
III-23-4	Name (LAST, First)	YANG, Li
III-23-5	Address	1442 35th Avenue San Francisco, California 94122 United States of America
III-23-6	State of nationality	US
III-23-7	State of residence	US
III-24	**Applicant and/or inventor**	
III-24-1	This person is	applicant and inventor
III-24-2	Applicant for	US only
III-24-4	Name (LAST, First)	YU, Ming
III-24-5	Address	42 Williams Lane Foster City, California 94404 United States of America
III-24-6	State of nationality	CN
III-24-7	State of residence	US
III-25	**Applicant and/or inventor**	
III-25-1	This person is	applicant and inventor
III-25-2	Applicant for	US only
III-25-4	Name (LAST, First)	ZHANG, Jie
III-25-5	Address	125 Connemara Way Sunnyvale, California 94087 United States of America
III-25-6	State of nationality	CN
III-25-7	State of residence	US

A-1351-WOPCT

PCT REQUEST

Original (for **SUBMISSION**)

III-26	**Applicant and/or inventor**	
III-26-1	This person is	applicant and inventor
III-26-2	Applicant for	US only
III-26-4	Name (LAST, First)	ZHU, Liusheng
III-26-5	Address	752 Orion Lane Foster City, California 94404 United States of America
III-26-6	State of nationality	US
III-26-7	State of residence	US
IV-1	**Agent or common representative; or address for correspondence**	
	The person identified below is hereby/ has been appointed to act on behalf of the applicant(s) before the competent International Authorities as:	agent
IV-1-1	Name (LAST, First)	FRIEDRICHSEN, Bernard
IV-1-2	Address	One Amgen Center Drive Patent Operations, M/S 28-2-C Thousand Oaks, California 91320-1799 United States of America
IV-1-3	Telephone No.	805-447-0628
IV-1-4	Facsimile No.	805-499-8011
IV-1-5	e-mail	bernardf@amgen.com
IV-1-5(a)	E-mail authorization The receiving Office, the International Searching Authority, the International Bureau and the International Preliminary Examining Authority are authorized to use this e-mail address to send, if the Office or Authority so wishes, advance copies of notifications in respect of this international application.	Yes
IV-1-6	Agent's registration No.	44,689
V	**DESIGNATIONS**	
V-1	**The filing of this request constitutes under Rule 4.9(a), the designation of all Contracting States bound by the PCT on the international filing date, for the grant of every kind of protection available and, where applicable, for the grant of both regional and national patents.**	
VI-1	**Priority claim of earlier national application**	
VI-1-1	Filing date	10 October 2007 (10.10.2007)
VI-1-2	Number	60/998,786
VI-1-3	Country	US

896

A-1351-WOPCT

PCT REQUEST

Original (for **SUBMISSION**)

VI-2	**Priority claim of earlier national application**		
VI-2-1	Filing date	06 March 2008 (06.03.2008)	
VI-2-2	Number	61/068,724	
VI-2-3	Country	US	
VI-3	**Priority document request** The receiving Office is requested to prepare and transmit to the International Bureau a certified copy of the earlier application(s) identified above as item(s):	VI-1, VI-2	
VI-4	**Incorporation by reference :** where an element of the international application referred to in Article 11(1)(iii)(d) or (e) or a part of the description, claims or drawings referred to in Rule 20.5(a) is not otherwise contained in this international application but is completely contained in an earlier application whose priority is claimed on the date on which one or more elements referred to in Article 11(1)(iii) were first received by the receiving Office, that element or part is, subject to confirmation under Rule 20.6, incorporated by reference in this international application for the purposes of Rule 20.6.		
VII-1	**International Searching Authority Chosen**	European Patent Office (EPO) (ISA/EP)	
VIII	**Declarations**	Number of declarations	
VIII-1	Declaration as to the identity of the inventor	-	
VIII-2	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent	1	
VIII-3	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application	-	
VIII-4	Declaration of inventorship (only for the purposes of the designation of the United States of America)	-	
VIII-5	Declaration as to non-prejudicial disclosures or exceptions to lack of novelty	-	

A-1351-WOPCT

11/12

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

IX	Check list	number of sheets	electronic file(s) attached
IX-1	Request (including declaration sheets)	12	✓
IX-2	Description	870	-
IX-3	Claims	20	-
IX-4	Abstract	1	✓
IX-5	Drawings	11	-
IX-7	TOTAL	914	
	Accompanying Items	paper document(s) attached	electronic file(s) attached
IX-8	Fee calculation sheet	✓	-
IX-11	Copy of general power of attorney	reference no. A-1351-WO-PCT	-
IX-18	PCT-SAFE physical media	-	✓
IX-19	other	PCT Application Transmittal	
IX-19	other	Postcard-Receipt Acknowledgment	
IX-20	Figure of the drawings which should accompany the abstract	1	
IX-21	Language of filing of the international application	English	
X-1	Signature of applicant, agent or common representative	10/3/2008	
X-1-1	Name (LAST, First)	FRIEDRICHSEN, Bernard	
X-1-2	Name of signatory		
X-1-3	Capacity		

FOR RECEIVING OFFICE USE ONLY (03.10.08)

10-1	Date of actual receipt of the purported international application	IAP04Rec'd PCT 03 OCT 2008
10-2	Drawings:	
10-2-1	Received	
10-2-2	Not received	
10-3	Corrected date of actual receipt due to later but timely received papers or drawings completing the purported international application	
10-4	Date of timely receipt of the required corrections under PCT Article 11(2)	
10-5	International Searching Authority	ISA/EP
10-6	Transmittal of search copy delayed until search fee is paid	

A-1351-WOPCT

PCT REQUEST

12/12

Original (for **SUBMISSION**)

FOR INTERNATIONAL BUREAU USE ONLY

11-1	Date of receipt of the record copy by the International Bureau	

899

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
16 April 2009 (16.04.2009)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2009/048527 A1

(51) International Patent Classification:
C07C 59/68 (2006.01) *A61K 31/192* (2006.01)
C07C 217/54 (2006.01) *A61K 31/4415* (2006.01)
C07C 323/19 (2006.01) *A61P 3/10* (2006.01)
C07D 213/64 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/US2008/011422

(22) International Filing Date: 3 October 2008 (03.10.2008)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/998,786 10 October 2007 (10.10.2007) US
61/068,724 6 March 2008 (06.03.2008) US

(71) Applicant *(for all designated States except US)*: **AMGEN INC.** [US/US]; One Amgen Center Drive, Patent Operations, M/S 28-2-C, Thousand Oaks, CA 91320-1799 (US).

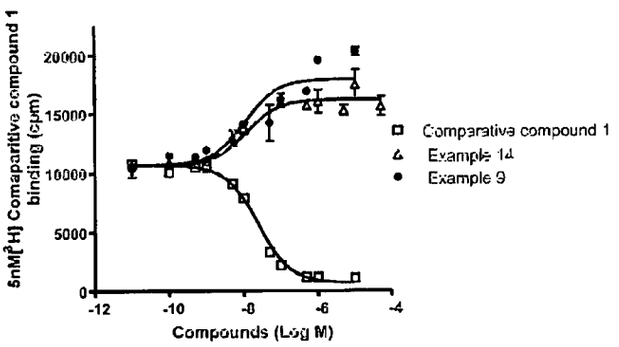
(71) Applicant and
(72) Inventor: **KIM, Yong-Jae** [KP/US]; 251 Winchester Court, Foster City, CA 94404 (US).

(72) Inventors; and
(75) Inventors/Applicants *(for US only)*: **BROWN, Sean, P.** [US/US]; 1285 Sanchez Street, San Francisco, CA 94114 (US). **CAO, Qiong** [CN/US]; 582 King Drive, Apt. 6, Daly City, CA 94015 (US). **DRANSFIELD, Paul, J.** [GB/US]; 630 Paric Street, San Francisco, CA 94112 (US). **DU, Xiaohui** [US/US]; 2735 Wemberly Drive, Belmont, CA 94002 (US). **HOUZE, Jonathan** [US/US]; 2383 Ticonderoga Drive, San Mateo, CA 94402 (US). **JIAO, Xian Yun** [CN/US]; 2603 All View Way, Belmont, CA 94002 (US). **KOHN, Todd, J.** [US/US]; 813 H. Delaware Street, Unit 3412, San Mateo, CA 94401 (US). **LAI, Sujen** [—/US]; 1439 Floribunda Avenue,, Apt. 15, Burlingame, CA 94010 (US). **LI, An-Rong** [CN/US]; 1656E Marina Court, San Mateo, CA 94403 (US). **LIN, Daniel** [US/US]; 990 Governors Bay Drive, Redwood City, CA 94065 (US). **LUO, Jian** [US/US]; 992 Ventura Avenue, Albany, CA 94706 (US). **MEDINA, Julio, C.**

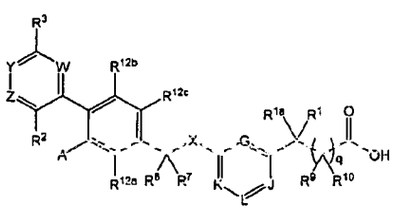
[Continued on next page]

(54) Title: SUBSTITUTED BIPHENYL GPR40 MODULATORS

Figure 1



(57) Abstract: The present invention provides compounds useful, for example, for treating metabolic disorders in a subject. Such compounds have the general formula I: where the definitions of the variables are provided herein. The present invention also provides compositions that include, and methods for using, the compounds in preparing medicaments and for treating metabolic disorders such as, for example, type II diabetes.



(I)

900

WO 2009/048527 A1

[US/US]; 1407 Cedar Street, San Carlos, CA 94070 (US). **REAGAN, Jeffrey, D.** [US/US]; 524 Lomita Avenue, Millbrae, CA 94030 (US). **PATTAROPONG, Vatee** [US/US]; 1426 Floribunda Avenue, Apt. 1, Burlingame, CA 94010 (US). **SCHWARZ, Margrit** [US/US]; 1630 Hull Drive, San Carlos, CA 94070 (US). **SHEN, Wang** [US/US]; 1719 Monticello Road, San Mateo, CA 94402 (US). **SU, Yongli** [CN/US]; 333 Foster City Boulevard, Apt. #Q4, Foster City, CA 94404 (US). **SWAMINATH, Gayathri** [US/US]; 42232 Forsythia Drive, Fremont, CA 94539 (US). **VIMOLRATANA, Marc** [US/US]; 27 West 4th Street, Apt. 5, San Mateo, CA 94402 (US). **WANG, Xiang** [CN/US]; 51 Majestic Court, #1006, Moorpark, CA 93021 (US). **XIONG, Yumei** [CN/US]; 140 Daley Court, San Bruno, CA 94066 (US). **YANG, Li** [US/US]; 1442 35th Avenue, San Francisco, CA 94122 (US). **YU, Ming** [CN/US]; 42 Williams Lane, Foster City, CA 94404 (US). **ZHANG, Jie** [CN/US]; 125 Connemara Way, Sunnyvale, CA 94087 (US). **ZHU, Liusheng** [US/US]; 752 Orion Lane, Foster City, CA 94404 (US).

(74) **Agent: FRIEDRICHSEN, Bernard**; One Amgen Center Drive, Patent Operations, M/S 28-2-C, Thousand Oaks, CA 91320-1799 (US).

(81) **Designated States** *(unless otherwise indicated, for every kind of national protection available)*: AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) **Designated States** *(unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available)*: ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declaration under Rule 4.17:

— *as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii))*

Published:

— *with international search report*

— *before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments*

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2008/011422

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07C59/68 C07C217/54 C07C323/19 C07D213/64 A61K31/192
A61K31/4415 A61P3/10

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07C C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)
EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2005/063729 A (TAKEDA PHARMACEUTICAL [JP]; YASUMA TSUNEO [JP]; KITAMURA SHUJI [JP]; N) 14 July 2005 (2005-07-14) claims 1,16,17	1-109
X	EP 1 731 505 A (TAKEDA PHARMACEUTICAL [JP]) 13 December 2006 (2006-12-13) claims 1,15-17	1-109

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier document but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
18 February 2009	27/02/2009

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL – 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Cooper, Simon

902

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2008/011422

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2005063729 A	14-07-2005	AU 2004309271 A1	14-07-2005
		BR PI0418148 A	17-04-2007
		CA 2551610 A1	14-07-2005
		EP 1697339 A1	06-09-2006
		US 2007149608 A1	28-06-2007
EP 1731505 A	13-12-2006	WO 2005095338 A1	13-10-2005
		US 2007213364 A1	13-09-2007

903

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To:

see form PCT/ISA/220

PCT

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

(PCT Rule 43*bis*.1)

Date of mailing *(day/month/year)* see form PCT/ISA/210 (second sheet)	
Applicant's or agent's file reference see form PCT/ISA/220	**FOR FURTHER ACTION** See paragraph 2 below

International application No.	International filing date *(day/month/year)*	Priority date *(day/month/year)*
PCT/US2008/011422	03.10.2008	10.10.2007

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
INV. C07C59/68 C07C217/54 C07C323/19 C07D213/64 A61K31/192 A61K31/4415 A61P3/10

Applicant
AMGEN INC.

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- ☑ Box No. I Basis of the opinion
- ☐ Box No. II Priority
- ☐ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☐ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☑ Box No. V Reasoned statement under Rule 43*bis*.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- ☐ Box No. VI Certain documents cited
- ☐ Box No. VII Certain defects in the international application
- ☑ Box No. VIII Certain observations on the international application

2. **FURTHER ACTION**

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") except that this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66.1*bis*(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

3. For further details, see notes to Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA:	Date of completion of this opinion	Authorized Officer
European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	see form PCT/ISA/210	Cooper, Simon Telephone No. +49 89 2399-8323

904

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/US2008/011422

Box No. I Basis of the opinion

1. With regard to the **language**, this opinion has been established on the basis of:

   ☒ the international application in the language in which it was filed

   ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1 (b)).

2. ☐ This opinion has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43bis.1(a))

3. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, this opinion has been established on the basis of:

   a. type of material:

      ☐ a sequence listing

      ☐ table(s) related to the sequence listing

   b. format of material:

      ☐ on paper

      ☐ in electronic form

   c. time of filing/furnishing:

      ☐ contained in the international application as filed.

      ☐ filed together with the international application in electronic form.

      ☐ furnished subsequently to this Authority for the purposes of search.

4. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.

5. Additional comments:

905

Box No. V Reasoned statement under Rule 43*bis*.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes:	Claims	1-112
	No:	Claims	
Inventive step (IS)	Yes:	Claims	
	No:	Claims	1-112
Industrial applicability (IA)	Yes:	Claims	1-112
	No:	Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

Box No. VIII Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

see separate sheet

906

D1: WO 2005/063729 A (TAKEDA PHARMACEUTICAL [JP]; YASUMA TSUNEO [JP]; KITAMURA SHUJI [JP]; N) 14 July 2005 (2005-07-14)
D2: EP-A-1 731 505 (TAKEDA PHARMACEUTICAL [JP]) 13 December 2006 (2006-12-13)

Section V.

1). No individual compound having a formula according to the present claims 1 or 56 could be found in the prior art. Furthermore, whilst overlapping with the general formula of D1, the formula of the present claim 1 can be seen as a selection from the latter because it chooses E of D1 to be a bond only and fixes the relative positions of the present substituent A and the W,Y,Z-containing aromatic residue on the central phenyl group. The general formula of the present claim 1 also overlaps with that of claim 1 of D2. The overlap is once again seen as being a novel selection from D2 because the present application chooses n of D2 to be zero and once again fixes the relative positions of the present A and W,Y,Z-containing aromatic residue on the central phenyl moiety. The subject-matter of the present claims 1-109 is thus seen as being novel.

2). No compounds of the formulae VIa or VIb could be found in the prior art. Their preparation according to claims 110-112 is thus considered to be novel.

3). The problem on which the present claims 1-109 is based is to provide compounds which modulate the action of the GPR40 receptor. As such they are of interest in the treatment of diabetes. The solution to this problem is the compounds according to claim 1.

4). Both D1 and D2 relate to the same problem as the present application as is apparent from the claims cited in the search report. Claim 1 of D1 overlaps with the present claim 1 where all of the present G,K,L,J,W,Y, and Z are carbon and X is O. To the extent that the respective claims 1 of the present application and D1 overlap, the present compounds have already been suggested for the present purpose and are not regarded as inventive.

5). Claim 1 of D2 overlaps with claim 1 of the present application where all of the present G, K, L and J are carbon and one of W, Y, and Z is nitrogen. To the extent that the respective claims 1 of the present application and D2 overlap, the present compounds have already been suggested for the present purpose and are not regarded as inventive.

6). The patentability of claims 48-53,98-103 and 107-109 can be dependent upon the

907

formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognise as patentable claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow claims to a product, in particular substances or compositions for use in a first or further medical treatment.

7). The process according to claims 110-112 involving hydrogenation of a double bond catalysed by a transition metal is regarded as trivial as such and therefore lacking inventive step by analogy. The compounds prepared are intermediates in the preparation of compounds of formula I. The process according to claims 110-112 could be regarded as inventive by analogy if the intermediates of formulae VIa and VIb were themselves inventive. In order for the present intermediates VIa and VIb to be regarded as inventive it must be rendered credible that they contribute that structural moiety to the end-products which makes the latter inventive. Since at present no inventive step can be recognised in the end-products (of formula I) the intermediates and the process for preparing them are likewise regarded as lacking an inventive step.

Section VIII.

For the purposes of the conciseness aspect of clarity, claim 56 should be rendered dependent on claim 1 and define only those variables which differ in scope from claim 1. This should also allow a reduction in the number of method, use and composition claims.

Possible steps after receipt of the international search report (ISR) and written opinion of the International Searching Authority (WO-ISA)

General information	For all international applications filed on or after 01/01/2004 the competent ISA will establish an ISR. It is accompanied by the WO-ISA. Unlike the former written opinion of the IPEA (Rule 66.2 PCT), the WO-ISA is not meant to be responded to, but to be taken into consideration for further procedural steps. This document explains about the possibilities.
Amending claims under Art. 19 PCT	Within 2 months after the date of mailing of the ISR and the WO-ISA the applicant may file amended claims under Art. 19 PCT directly with the International Bureau of WIPO. The PCT reform of 2004 did not change this procedure. For further information please see Rule 46 PCT as well as form PCT/ISA/220 and the corresponding Notes to form PCT/ISA/220.
Filing a demand for international preliminary examination	In principle, the WO-ISA will be considered as the written opinion of the IPEA. This should, in many cases, make it unnecessary to file a demand for international preliminary examination. If the applicant nevertheless wishes to file a demand this must be done before expiry of 3 months after the date of mailing of the ISR/WO-ISA or 22 months after priority date, whichever expires later (Rule 54bis PCT). Amendments under Art. 34 PCT can be filed with the IPEA as before, normally at the same time as filing the demand (Rule 66.1 (b) PCT). If a demand for international preliminary examination is filed and no comments/amendments have been received the WO-ISA will be transformed by the IPEA into an IPRP (International Preliminary Report on Patentability) which would merely reflect the content of the WO-ISA. The demand can still be withdrawn (Art. 37 PCT).
Filing informal comments	After receipt of the ISR/WO-ISA the applicant may file informal comments on the WO-ISA directly with the International Bureau of WIPO. These will be communicated to the designated Offices together with the IPRP (International Preliminary Report on Patentability) at 30 months from the priority date. Please also refer to the next box.
End of the international phase	At the end of the international phase the International Bureau of WIPO will transform the WO-ISA or, if a demand was filed, the written opinion of the IPEA into the IPRP, which will then be transmitted together with possible informal comments to the designated Offices. The IPRP replaces the former IPER (international preliminary examination report).
Relevant PCT Rules and more information	Rule 43 PCT, Rule 43bis PCT, Rule 44 PCT, Rule 44bis PCT, PCT Newsletter 12/2003, OJ 11/2003, OJ 12/2003

909

EPSOCOID: <03_____20070401003F_1_>

ADVANCE E-MAIL

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING OF A CHANGE

(PCT Rule 92*bis*.1 and Administrative Instructions, Section 422)

To:

FRIEDRICHSEN, Bernard
One Amgen Center Drive
Patent Operations, M/S 28-2-C
Thousand Oaks, CA 91320-1799
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

Date of mailing *(day/month/year)*
23 February 2010 (23.02.2010)

Applicant's or agent's file reference
A-1351-WOPCT

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/US2008/011422

International filing date *(day/month/year)*
03 October 2008 (03.10.2008)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☒ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address
PATTAROPONG, Vatee
1426 Floribunda Avenue
Apt . 1
Burlingame, California 94010
United States of America

State of Nationality: US
State of Residence: US
Telephone No.:
Facsimile No.:
E-mail address:

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person ☐ the name ☒ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address
PATTAROPONG, Vatee
1408 El Camino Real
Unit 1
Burlingame, CA 94010
United States of America

State of Nationality: US
State of Residence: US
Telephone No.:
Facsimile No.:
E-mail address:
☐ Notifications by e-mail authorized

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office
☐ the International Searching Authority
☐ the Authority(ies) specified for supplementary search
☐ the International Preliminary Examining Authority
☒ the designated Offices concerned
☐ the elected Offices concerned
☐ other:

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No. +41 22 338 87 20

Authorized officer
Roslik-Milliquet Ana
e-mail pt03.pct@wipo.int
Telephone No. +41 22 338 74 03

910

PATENT COOPERATION TREATY PCT/US2008/011422

ADVANCE E-MAIL

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING OF A CHANGE

(PCT Rule 92*bis*.1 and Administrative Instructions, Section 422)

To:

FRIEDRICHSEN, Bernard
One Amgen Center Drive
Patent Operations, M/S 28-2-C
Thousand Oaks, CA 91320-1799
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

Date of mailing *(day/month/year)*
29 October 2009 (29.10.2009)

Applicant's or agent's file reference
A-1351-WOPCT

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/US2008/011422

International filing date *(day/month/year)*
03 October 2008 (03.10.2008)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☒ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address	State of Nationality	State of Residence
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address	

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☒ the person ☐ the name ☐ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address	State of Nationality	State of Residence
FU, Zice 788 Santa Maria Lane Foster City, California 94404 United States of America	CN	US
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address ☐ Notifications by e-mail authorized	

3. Further observations, if necessary:
The person identified in Box 2 should be added to the record as applicant for the United States of America only and inventor for all designated States.

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office
☐ the International Searching Authority
☐ the Authority(ies) specified for supplementary search
☐ the International Preliminary Examining Authority
☒ the designated Offices concerned
☐ the elected Offices concerned
☐ other:

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No. +41 22 338 87 20	Authorized officer Deblue Natalia e-mail pt03.pct@wipo.int Telephone No. +41 22 338 74 03

911

PATENT COOPERATION TREATY PCT/US2008/011422

ADVANCE E-MAIL

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING OF A CHANGE

(PCT Rule 92*bis*.1 and Administrative Instructions, Section 422)

To:

FRIEDRICHSEN, Bernard
One Amgen Center Drive
Patent Operations, M/S 28-2-C
Thousand Oaks, CA 91320-1799
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

Date of mailing *(day/month/year)*
29 October 2009 (29.10.2009)

Applicant's or agent's file reference
A-1351-WOPCT

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/US2008/011422

International filing date *(day/month/year)*
03 October 2008 (03.10.2008)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☒ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address	State of Nationality	State of Residence
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address	

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☒ the person ☐ the name ☐ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address	State of Nationality	State of Residence
LIU, Jiwen 721 Celestial Lane Foster City, California 94404 United States of America	US	US
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address ☐ Notifications by e-mail authorized	

3. Further observations, if necessary:
The person identified in Box 2 should be added to the record as applicant for the United States of America only and inventor for all designated States.

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office
☐ the International Searching Authority
☐ the Authority(ies) specified for supplementary search
☐ the International Preliminary Examining Authority
☒ the designated Offices concerned
☐ the elected Offices concerned
☐ other:

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No. +41 22 338 87 20

Authorized officer
Deblue Natalia

e-mail pt03.pct@wipo.int
Telephone No. +41 22 338 74 03

912

PATENT COOPERATION TREATY PCT/US2008/011422

ADVANCE E-MAIL

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING OF A CHANGE

(PCT Rule 92*bis*.1 and Administrative Instructions, Section 422)

To:

FRIEDRICHSEN, Bernard
One Amgen Center Drive
Patent Operations, M/S 28-2-C
Thousand Oaks, CA 91320-1799
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

Date of mailing *(day/month/year)*
23 February 2010 (23.02.2010)

Applicant's or agent's file reference
A-1351-WOPCT

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/US2008/011422

International filing date *(day/month/year)*
03 October 2008 (03.10.2008)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☒ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address
REAGAN, Jeffrey, D.
524 Lomita Avenue
Millbrae, CA 94030
United States of America

State of Nationality: US
State of Residence: US
Telephone No.:
Facsimile No.:
E-mail address:

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person ☐ the name ☒ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address
REAGAN, Jeffrey, D.
680 Patrol Road
Woodside, CA 94062
United States of America

State of Nationality: US
State of Residence: US
Telephone No.:
Facsimile No.:
E-mail address:
☐ Notifications by e-mail authorized

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office
☐ the International Searching Authority
☐ the Authority(ies) specified for supplementary search
☐ the International Preliminary Examining Authority
☒ the designated Offices concerned
☐ the elected Offices concerned
☐ other:

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No. +41 22 338 87 20

Authorized officer
Roslik-Milliquet Ana
e-mail pt03.pct@wipo.int
Telephone No. +41 22 338 74 03

913

PATENT COOPERATION TREATY PCT/US2008/011422

ADVANCE E-MAIL

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING OF A CHANGE

(PCT Rule 92*bis*.1 and Administrative Instructions, Section 422)

To:

FRIEDRICHSEN, Bernard
One Amgen Center Drive
Patent Operations, M/S 29-2-C
Thousand Oaks, CA 91320-1799
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

Date of mailing *(day/month/year)*
29 October 2009 (29.10.2009)

Applicant's or agent's file reference
A-1351-WOPCT

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/US2008/011422

International filing date *(day/month/year)*
03 October 2008 (03.10.2008)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☒ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address

State of Nationality | State of Residence

Telephone No.

Facsimile No.

E-mail address

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☒ the person ☐ the name ☐ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address

WANG, Yingcai
860 Helen Drive
Millbrae, California 94030
United States of America

State of Nationality: CN | State of Residence: US

Telephone No.

Facsimile No.

E-mail address
☐ Notifications by e-mail authorized

3. Further observations, if necessary:
The person identified in Box 2 should be added to the record as applicant for the United States of America only and inventor for all designated States.

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office
☐ the International Searching Authority
☐ the Authority(ies) specified for supplementary search
☐ the International Preliminary Examining Authority
☒ the designated Offices concerned
☐ the elected Offices concerned
☐ other:

914

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No. +41 22 338 87 20

Authorized officer
Deblue Natalia
e-mail pt03.pct@wipo.int
Telephone No. +41 22 338 74 03

Form PCT/IE/306 (January 2009) 1/D8Q7FWMQ0

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION CONCERNING
SUBMISSION OR TRANSMITTAL
OF PRIORITY DOCUMENT

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

To:

FRIEDRICHSEN, Bernard
One Amgen Center Drive
Patent Operations, M/S 28-2-C
Thousand Oaks, CA 91320-1799
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

Date of mailing *(day/month/year)* 29 October 2008 (29.10.2008)	
Applicant's or agent's file reference A-1351-WOPCT	**IMPORTANT NOTIFICATION**
International application No. PCT/US2008/011422	International filing date *(day/month/year)* 03 October 2008 (03.10.2008)
International publication date *(day/month/year)* **Not yet published**	Priority date *(day/month/year)* 10 October 2007 (10.10.2007)
Applicant AMGEN INC. et al	

1. By means of this Form, which replaces any previously issued notification concerning submission or transmittal of priority documents, the applicant is hereby notified of the date of receipt by the International Bureau of the priority document(s) relating to all earlier application(s) whose priority is claimed. Unless otherwise indicated by the letters "NR", in the right-hand column or by an asterisk appearing next to a date of receipt, the priority document concerned was submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b).

2. *(If applicable)* The **letters "NR"** appearing in the right-hand column denote **a priority document which, on the date of mailing of this Form, had not yet been received by the International Bureau** under Rule 17.1(a) or (b). Where, under Rule 17.1(a), the priority document must be submitted by the applicant to the receiving Office or the International Bureau, but the applicant fails to submit the priority document within the applicable time limit under that Rule, **the attention of the applicant is directed** to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

3. *(If applicable)* **An asterisk (*)** appearing next to a date of receipt, in the right-hand column, denotes **a priority document submitted or transmitted to the International Bureau but not in compliance with Rule 17.1(a) or (b)** (the priority document was received after the time limit prescribed in Rule 17.1(a) or the request to prepare and transmit the priority document was submitted to the receiving Office after the applicable time limit under Rule 17.1(b)). Even though the priority document was not furnished in compliance with Rule 17.1(a) or (b), the International Bureau will nevertheless transmit a copy of the document to the designated Offices, for their consideration. In case such a copy is not accepted by the designated Office as the priority document, Rule 17.1(c) provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

Priority date	Priority application No.	Country or regional Office or PCT receiving Office	Date of receipt of priority document
10 October 2007 (10.10.2007)	60/998,736	US	24 October 2008 (24.10.2008)
06 March 2008 (06.03.2008)	61/068,724	US	24 October 2008 (24.10.2008)

915

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No. +41 22 338 82 70

Authorized officer
Beate Giffo-Schmitt
e-mail PT03.PCT@WIPO.INT
Telephone No. +41 22 338 74 03

AMGEN

Amgen Inc.
One Amgen Center Drive
Law Department, MS 28-2-C
Thousand Oaks, CA 91320-1799
Phone: 805.447.1000
Fax: 805.499.8011

Facsimile Cover Sheet

Date: March 24, 2010

To: The International Bureau of WIPO
Beate Giffo-Schmitt

Company: WIPO

Phone: Facsimile: 41 22 338 82 70

From: Bernard P. Friedrichsen

Telephone: (805) 447-0628 Facsimile (805) 499-8011

Copies to:

Number of pages: 3 pages transmitted including facsimile cover sheet. If all pages are not received, please contact Jacqui Vernon at (805) 447-6965.

Comments: International Application No.: PCT/US2008/011422, filed 3 October 2008

Attached documents include:

1. Request for Change Under Rule 92bis (2 pages)

THIS TRANSMISSION MAY CONTAIN CONFIDENTIAL AND / OR PRIVILEGED INFORMATION INTENDED SOLELY FOR THE ADDRESSEE. IF YOU ARE NOT THE ADDRESSEE, ANY DISCLOSURE OR USE OF THIS INFORMATION BY YOU IS STRICTLY PROHIBITED. IF YOU HAVE RECEIVED THIS FACSIMILE IN ERROR, PLEASE NOTIFY US IMMEDIATELY.

VIA FACSIMILE +41 22 338 82 70

IN THE INTERNATIONAL BUREAU OF WIPO

International Application of: AMGEN INC.

International Application No.: PCT/US2008/011422

Filed: 3 October 2008

Attorney Docket No.: A-1351-WOPCT

For: SUBSTITUTED BIPHENYL GPR40 MODULATORS

Authorized Officer: Beate Giffo-Schmitt

REQUEST FOR CHANGE UNDER RULE 92bis

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colmbettes
1211 Geneva 20
SWITZERLAND

Dear Sir or Madam:

Pursuant to PCT Rule 92bis, it is requested that the International Bureau record a change in the persons, names or addresses of the inventors appearing in the PCT REQUEST on the request of the Applicant. This application is nearing the 30-month date for national/regional phase entry so we would very much appreciate your quick attention to this matter.

At the time that the Request was filed, one of the inventors, KIM, Yong-Jae was incorrectly identified as an applicant for all designated states rather than for US only. This was a purely typographical matter which we would like to correct.

Specifically, please correct the status of applicant/inventor KIM, Yong-Jae to show this individual is an applicant for the US only as shown below:.

This person is	applicant and inventor
Applicant for	US only
Name (LAST, First)	**KIM, Yong-Jae**
Address	251 Winchester Court Foster City, California 94404 United States of America
State of nationality	KR
State of residence	US

917

Applicant respectfully requests that the change noted above be made of record in the present application file.

Please direct all correspondence and telephone calls in connection with the present application to:

Bernard Friedrichsen
Amgen Inc.
Law Department, M/S 28-2-C
One Amgen Center Drive
Thousand Oaks, California 91320-1799
United States of America
Telephone: (805) 447-0628
Facsimile: (805) 499-8011

Respectfully submitted,

Date: March 24, 2010

Bernard Friedrichsen
Reg. No. 44,689
AMGEN INC.
One Amgen Center Drive, M/S 28-2-C
Thousand Oaks, California 91320-1799
(805) 447-0628

918

TRANSMISSION REPORT

MAR-24-2010 WED 02:54 PM

FOR: AMGEN 1 805 447 1090

SEND

DATE	START	RECEIVER	TX TIME	PAGES	TYPE	NOTE	MH	DP
MAR-24	02:53 PM	901141223388270	32"	3	FAX TX	OK		042

TOTAL : 32S PAGES: 3

AMGEN

Amgen Inc.
One Amgen Center Drive
Law Department, MS 28-2-C
Thousand Oaks, CA 91320-1799
Phone: 805.447.1000
Fax: 805.499.2011

Facsimile Cover Sheet

Date: March 24, 2010

To: The International Bureau of WIPO
Beate Giffo-Schmitt

Company: WIPO

Phone: Facsimile: 41 22 338 82 70

From: Bernard P. Friedrichsen

Telephone: (805) 447-0628 Facsimile (805) 499-2011

Copies to:

Number of pages: 3 pages transmitted including facsimile cover sheet. If all pages are not received, please contact Jacqui Vernon at (805) 447-6965.

Comments: International Application No.: PCT/US2008/011422, filed 3 October 2008

Attached documents include:

1. Request for Change Under Rule 92bis (2 pages)

THIS TRANSMISSION MAY CONTAIN CONFIDENTIAL AND / OR PRIVILEGED INFORMATION INTENDED SOLELY FOR THE ADDRESSEE. IF YOU ARE NOT THE ADDRESSEE, ANY DISCLOSURE OR USE OF THIS INFORMATION BY YOU IS STRICTLY PROHIBITED. IF YOU HAVE RECEIVED THIS FACSIMILE IN ERROR, PLEASE NOTIFY US IMMEDIATELY.

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 10-054070- -00000-0000
Fecha: 2010-05-06 15:04:40 Dep: 2020 DIR.NUEVASCR
Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act: 411 PRESENTACION Folios: 919

PATENTE DE INVENCIÓN ☐ MODELO DE UTILIDAD ☐ Art 33 Decisión 486/00

- ☐ Indicación que se solicita una patente.
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Descripción de la invención
- ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)

Completa ☐ Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCIÓN PCT ☐ MODELO DE UTILIDAD PCT ☐ Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

- ☐ Indicación que se solicita una PCT
- ☐ Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
- ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)

Completa ☐ Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐ (Art. 119 Decisión 486/00)

- ☐ Indicación que se solicita Diseño industrial
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐ Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐ (Art. 92 Decisión 486/00)

- ☐ Indicación que se solicita un esquema de trazado
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Representación gráfica de un esquema de trazado
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐ Incompleta ☐

Bogotá D.C.,
2020

Doctor(a)
RODRIGUEZ D` ALEMAN DILIA MARIA
Apoderado(a) y/o Representante de
AMGEN INC.

REFERENCIA	Radicación No.	10 054070
	Solicitud internacional	PCT/US2009/011422
	Fecha inicio fase nacional	10/05/2010
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	207130

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene el poder debidamente otorgado, con el lleno de los requisitos exigidos por los artículos 63 y subsiguientes del Código de Procedimiento Civil. Adicionalmente, deberá presentar el documento que acredita la existencia y representación legal de la sociedad solicitante, cuando ésta fuere persona jurídica.

2. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal b) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título V de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Continua en la página siguiente...

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Unica No.10 de 2001.

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Directora de Nuevas Creaciones (c)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 04 JUN. 2010.

adpa11