

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 379 661**

51 Int. Cl.:
C07D 409/12 (2006.01)
A61K 31/192 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **07767983 .5**
96 Fecha de presentación: **26.06.2007**
97 Número de publicación de la solicitud: **2041123**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **01.04.2009**

54 Título: **Compuestos cíclicos condensados**

30 Prioridad:
27.06.2006 JP 2006177099

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
30.04.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
30.04.2012

73 Titular/es:
TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED
1-1, DOSHOMACHI 4-CHOME CHUO-KU
OSAKA-SHI, OSAKA 541-0045, JP

72 Inventor/es:
YASUMA, Tsuneo;
NEGORO, Nobuyuki;
YAMASHITA, Masayuki y
ITOU, Masahiro

74 Agente/Representante:
de Elzaburu Márquez, Alberto

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

ES 2 379 661 T3

DESCRIPCIÓN

Compuestos cíclicos condensados.

Campo técnico

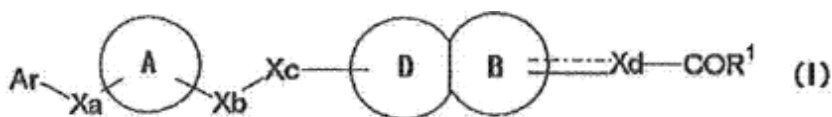
La presente invención se refiere a nuevos compuestos cíclicos condensados que tienen una acción moduladora de la función del receptor GPR40.

Antecedentes de la invención

Como agonistas del receptor GPR40 útiles como agentes para la profilaxis o el tratamiento de la diabetes y similares, se han descrito los siguientes compuestos:

(1) El documento WO 2004/041266 da a conocer un regulador de la función del receptor GPR40 que comprende un compuesto que tiene un anillo aromático y un grupo que puede liberar cationes,

(2) El documento WO2004/106276 da a conocer un compuesto representado por la fórmula (I) siguiente:



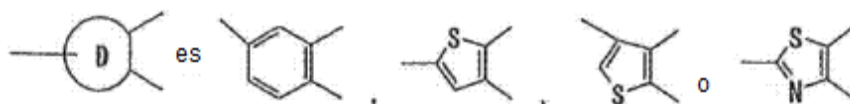
en la que

Ar es un grupo cíclico opcionalmente sustituido;

el anillo A es un anillo opcionalmente sustituido (el anillo no debe ser tiazol, oxazol, imidazol ni pirazol);

Xa y Xb son cada uno un enlace o un espaciador que tiene de 1 a 5 átomos en la cadena principal;

Xc es O, S, SO o SO₂ ;

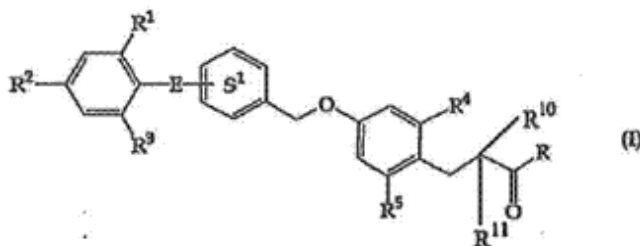


el anillo B es un anillo de 5 a 7 eslabones;

Xd es un enlace, CH o CH₂; y

R¹ es un grupo hidroxí opcionalmente sustituido,

(3) El documento WO2005/063729 describe un compuesto representado por la siguiente fórmula (I):



en la que

R¹, R³, R⁴ y R⁵ son cada uno un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidrocarbonado opcionalmente sustituido o un grupo hidroxí opcionalmente sustituido;

R^{10} y R^{11} son cada uno un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo alcoxi C1-6;

R es un grupo hidroxilo opcionalmente sustituido o un grupo amino opcionalmente sustituido;

R^2 es un átomo de halógeno, un grupo nitro, un grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido, un grupo hidroxilo opcionalmente sustituido, un grupo amino opcionalmente sustituido, un grupo mercapto opcionalmente sustituido, un grupo acilo opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido;

E es un enlace, un grupo alquileo C₁₋₄ opcionalmente sustituido, $-W^1-O-W^2-$, $-W^1-S-W^2-$ o $-W^1-N(R^6)-W-$ (en la que W^1 y W^2 son cada uno un enlace o un grupo alquileo C₁₋₃ opcionalmente sustituido, y R^6 es un átomo de hidrógeno, un grupo acilo opcionalmente sustituido o un grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido); y

el anillo S^1 está opcionalmente sustituido además por sustituyente(s) seleccionado(s) entre un átomo de halógeno, un grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido, un grupo hidroxilo opcionalmente sustituido y un grupo amino opcionalmente sustituido;

con tal que R^1 y R^3 no sean simultáneamente H,

Sin embargo, ninguno de los documentos concretamente dan a conocer los compuestos de la presente invención,

Como compuestos de dihidrobenzofurano útiles como intermediarios sintéticos, se han sido publicado los siguientes compuestos:

- (1) El documento WO2004/106276 da a conocer (6-hidroxi-2,3-dihidro-1-benzofurano-3-il) acetato de metilo,
- (2) *Helvetica Chimica Acta* (1982), 65(6), 1837-1852 da a conocer la resolución óptica de 7-metoxi-3-(carboximetil)-2,3-dihidrobenzofurano,
- (3) El documento WO01/14358 describe la resolución óptica de 3-(carboximetil)-2,3-dihidrobenzofurano,

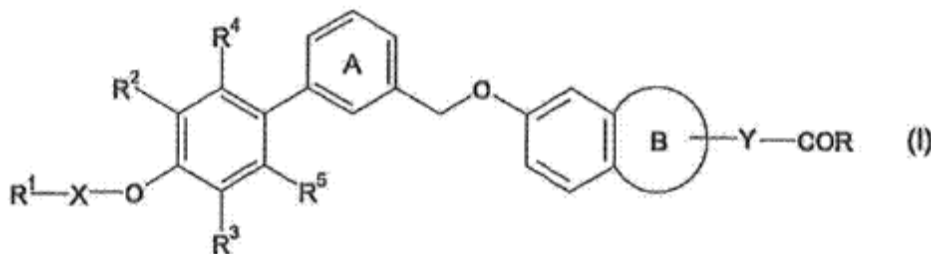
Descripción de la invención

La presente invención tiene por objeto proporcionar nuevos compuestos cíclicos condensados que tienen una acción moduladora de la función del receptor GPR40, que son útiles como segretágonos de insulina o agentes para la profilaxis o el tratamiento de la diabetes y similares,

Los presentes inventores han realizado intensivamente varios estudios y se descubrió que los compuestos representados por la siguiente fórmula (I) tienen inesperadamente tienen una actividad agonista superior del receptor GPR40, presentan propiedades superiores como productos farmacéuticos tales como la estabilidad y similares, en particular tienen baja actividad, y presentan buena farmacocinética como la sostenibilidad de la sangre y similares, basada en la estructura química específica de los mismos, y por lo tanto, pueden ser agentes farmacéuticos seguros y útiles para la profilaxis o tratamiento de la patología o enfermedades relacionada con el receptor GPR40 en mamíferos, lo que da como resultado la realización de la presente invención,

Por consiguiente, la presente invención se refiere a

[1] un compuesto representado por la fórmula (I):



en la que

R^1 es R^6-SO_2- (en la que R^6 es un sustituyente) o un grupo 1,1-dioxidotetrahidrotiopirano opcionalmente sustituido;

X es un enlace o un grupo hidrocarbonado divalente;

R^2 y R^3 son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidrocarbonado opcionalmente sustituido o un grupo hidroxilo opcionalmente sustituido;

R⁴ y R⁵ son iguales o diferentes y cada uno es un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido por grupo(s) hidroxilo;

el anillo A es un anillo de benceno opcionalmente que tiene además sustituyente(s) seleccionados entre un átomo de halógeno, un grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido, un grupo hidroxilo opcionalmente sustituido y un grupo amino opcionalmente sustituido;

5 el anillo B es un anillo de 5 a 7 eslabones;

Y es un enlace o CH₂; y

R es un grupo hidroxilo opcionalmente sustituido,

o una sal del mismo (en adelante se abreviado como compuesto (I));

[2] compuesto (I) en el que X es un grupo alquilenilo C₁₋₆;

10 [3] compuesto (I) en el que R² y R³ son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo alquilo C₁₋₆;

[4] compuesto (I) en el que R⁴ y R⁵ son iguales o diferentes y cada uno es un grupo alquilo C₁₋₆;

[5] compuesto (I) en el que el anillo A es un anillo de benceno no sustituido;

[6] compuesto (I) en el que el anillo B es tetrahidrofurano;

15 [7] compuesto (I) en el que Y es CH₂;

[8] compuesto (I) en el que R es un grupo hidroxilo;

[9] compuesto (I) que se selecciona entre:

ácido [(3S)-6-({2',6'-dimetil-4'-[3-(metilsulfonil)propoxi]bifenil-3-il} metoxi)-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il]acético,

20 ácido [(3S)-6-({3'-fluoro-2',6'-dimetil-4'-[3-(metilsulfonil) propoxi]bifenil-3-il}metoxi)-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il]acético,

ácido [(3S)-6-({3'-cloro-2',6'-dimetil-4'-[3-(metilsulfonil) propoxi]bifenil-3-il}metoxi)-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il]acético,

ácido [(3S)-6-({3',5'-dicloro-2',6'-dimetil-4'-[3-(metilsulfonil)propoxi]bifenil-3-il}metoxi)-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il]acético, y

25 [(3S)-6-({2',6'-dietil-4'-[3-(metilsulfonil) propoxi]bifenil-3-il} metoxi)-2,3-dihidro-1-benzofurano-3-il]acético;

[10] un modulador de la función del receptor GPR40 que comprende el compuesto (I);

[11] un agente farmacéutico que comprende el compuesto (I);

[12] el agente farmacéutico del apartado [11] mencionado anteriormente, que es un agente para la profilaxis o tratamiento de la diabetes;

30 [13] un compuesto de fórmula (I) para su utilización en la profilaxis o tratamiento de la diabetes,

Los compuestos de la presente invención tienen una actividad agonista superior del receptor GPR40, muestran propiedades superiores que las de los productos farmacéuticos tales como la estabilidad y similares, en particular tienen baja toxicidad y presentan buena cinética tal como la sostenibilidad de la sangre y similares, y por lo tanto, puede ser seguros y útiles para la profilaxis o tratamiento de la patología o enfermedades relacionadas con el receptor GPR40 en mamíferos.

35

Descripción detallada de la invención

A menos que se especifique lo contrario, como "átomo de halógeno" en la presente memoria descriptiva se pueden mencionar un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo y un átomo de yodo

40 A menos que se especifique lo contrario, como "grupo hidrocarbonado opcionalmente sustituido" en la presente memoria descriptiva pueden mencionarse, por ejemplo, un "grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido", un "grupo alquilenilo C₂₋₆ opcionalmente sustituido", un "grupo alquínilo C₂₋₆ opcionalmente sustituido", un "grupo cicloalquilo C₃₋₈ opcionalmente sustituido", un "grupo ariilo C₆₋₁₄ opcionalmente sustituido", un "grupo aralquilo C₇₋₁₆ opcionalmente sustituido" y similares,

A menos que se especifique lo contrario, como "grupo alquilo C₁₋₆" en la presente memoria descriptiva pueden mencionarse, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo y similares,

5 A menos que se especifique lo contrario, como "grupo alquenilo C₂₋₆" en la presente memoria descriptiva, por ejemplo, pueden mencionarse vinilo, propenilo, isopropenilo, 2-buten-1-ilo, 4-penten-1-ilo, 5-hexen-1-ilo y similares,

A menos que se especifique lo contrario, como "grupo alquinilo C₂₋₆" en la presente memoria descriptiva pueden mencionarse, por ejemplo, 2-butin-1-ilo, 4-pentin-1-ilo, 5-hexin-1-ilo y similares,

A menos que se especifique lo contrario, como "grupo cicloalquilo C₃₋₈" en la presente memoria descriptiva pueden mencionarse, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y similares,

10 A menos que se especifique lo contrario, como "grupo arilo C₆₋₁₄" en la presente memoria descriptiva pueden mencionarse, por ejemplo, fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, 2-bifenililo, 3-bifenililo, 4-bifenililo, 2-antrilo y similares, El arilo C₆₋₁₄ puede estar parcialmente saturado, y como arilo C₆₋₁₄ parcialmente saturado, por ejemplo, tetrahidronaftilo y similares,

15 A menos que se especifique lo contrario, como "grupo aralquilo C₇₋₁₆" en la presente memoria descriptiva pueden mencionarse, por ejemplo, bencilo, fenetilo, difenilmetilo, 1-naftilmetilo, 2-naftilmetilo, 2,2-difeniletilo, 3-fenilpropilo, 4-fenilbutilo, 5-fenilpentilo, 2-bifenililmetilo, 3-bifenililmetilo, 4-bifenililmetilo y similares,

20 A menos que se especifique lo contrario, como "grupo hidroxio opcionalmente sustituido" en la presente memoria descriptiva, pueden mencionarse por ejemplo, un "grupo hidroxio", un "grupo alcoxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido", un "grupo heterociciloxio opcionalmente sustituido", un "grupo ariloxio C₆₋₁₄ opcionalmente sustituido", un "grupo aralquioxio C₇₋₁₆ opcionalmente sustituido" y similares,

A menos que se especifique lo contrario, como "grupo alcoxi C₁₋₆" en la presente memoria descriptiva pueden mencionarse, por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, terc-butoxi, pentiloxi, hexiloxi y similares,

25 A menos que se especifique lo contrario, como "grupo alcoxi C₁₋₆-alcoxi C₁₋₆" en la presente memoria descriptiva pueden mencionarse, por ejemplo, metoximetoxi, metoxietoxi, etoximetoxi, etoxietoxi y similares,

Como el "grupo heterociciloxio" en la presente memoria descriptiva pueden mencionarse, un grupo hidroxio sustituido por un "grupo heterocíclico" a continuación, Como ejemplos preferibles del grupo heterociciloxio, pueden mencionarse tetrahidropiraniloxi, tiazoliloxi, piridiloxi, pirazoliloxi, oxazoliloxi, tieniloxi furiloxi, y similares,

30 A menos que se especifique lo contrario, como "grupo ariloxio C₆₋₁₄" en la presente memoria descriptiva pueden mencionarse, por ejemplo, fenoxi, 1-naftiloxi, 2-naftiloxi y similares,

A menos que se especifique lo contrario, como "grupo aralquioxio C₇₋₁₆" en la presente memoria descriptiva pueden mencionarse, por ejemplo, benciloxi, fenetiloxi y similares,

35 A menos que se especifique lo contrario, como "grupo mercapto opcionalmente sustituido" en la presente memoria descriptiva pueden mencionarse, por ejemplo, un "grupo mercapto", un "grupo alquiltio C₁₋₆ opcionalmente sustituido", un "grupo heterociciltio opcionalmente sustituido", un "grupo ariltio C₆₋₁₄ opcionalmente sustituido", un "grupo aralquiltio C₇₋₁₆ opcionalmente sustituido" y similares

A menos que se especifique lo contrario, como "grupo alquiltio C₁₋₆" en la presente memoria descriptiva pueden mencionarse, por ejemplo, metiltio, etiltio, propiltio, isopropiltio, butiltio, sec-butiltio, terc-butiltio y similares,

40 A menos que se especifique lo contrario, como "grupo heterociciltio" en la presente memoria descriptiva pueden mencionarse, un grupo mercapto sustituido por un "grupo heterocíclico" a continuación, Como ejemplos preferibles del grupo heterociciltio, pueden mencionarse tetrahidropiraniltio, tiazoliltio, piridiltio, pirazoliltio, oxazoliltio, tieniltio, furiltio y similares,

A menos que se especifique lo contrario, como la "grupo ariltio C₆₋₁₄" en la presente memoria descriptiva pueden mencionarse, por ejemplo, feniltio, 1-naftiltio, 2-naftiltio y similares,

45 A menos que se especifique lo contrario, como la "C₇₋₁₆ grupo aralquiltio " en la presente memoria descriptiva pueden mencionarse, por ejemplo, benciltio, fenetiltio y similares,

50 A menos que se especifique lo contrario, como "grupo heterocíclico" en la presente memoria descriptiva pueden mencionarse, por ejemplo, un grupo heterocíclico (monocíclico, bicíclico o tricíclico) de 5 a 14 eslabones que contiene, como átomo constituyente del anillo además de átomos de carbono, uno o dos tipos de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno, preferentemente (i) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 eslabones (preferentemente 5 a 10 eslabones), (ii) un grupo heterocíclico no aromático de 5 a 10-eslabones y similares, De éstos, es preferible un grupo heterocíclico aromático de 5 o 6

eslabones, Específicamente, los grupos heterocíclicos aromáticos tales como tienilo (p. ej., 2-tienilo, 3-tienilo), furilo (p. ej., 2-furilo, 3-furilo), piridilo (p. ej., 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridil), tiazolilo (p. ej., 2-tiazolilo, 4-tiazolilo, 5-tiazolilo), oxazolilo (p. ej., 2-oxazolilo, 4-oxazolilo, 5-oxazolilo), pirazinilo, pirimidinilo (p. ej., 2-pirimidinilo, 4-pirimidinil), pirrolilo (p. ej., 1-pirrolilo, 2-pirrolilo, 3-pirrolilo), imidazolilo (p. ej., 1-imidazolilo, 2-imidazolilo, 4-imidazolil), pirazolilo (p. ej., 1-pirazolilo, 3-pirazolilo, 4-pirazolilo), triazolilo (p. ej., 1-triazolilo, 2-triazolilo), tetrazolilo, piridazinilo (p. ej., piridazinilo, 4-piridazinilo), isotiazolilo (p. ej., 3-isotiazolilo, 4-isotiazolilo, 5-isotiazolilo), isoxazolilo (p. ej., 3-isoxazolilo, 4-isoxazolilo, 5-isoxazolil), indolilo (p. ej., 1-indolilo, 2-indolilo, 3-indolilo), 2-benzotiazolilo, 2-benzoxazolilo, bencimidazolilo (p. ej., 1-bencimidazolilo, 2-bencimidazolilo), benzo [b] tienilo (p. ej., 2-benzo [b] tienilo, 3-benzo [b] tienilo), benzo [b] furanilo (p. ej., 2-benzo [b] furanilo, 3-benzo [b] furanilo), quinolilo (p. ej., 2-quinolilo, 3-quinolilo, 4-quinolilo, 5-quinolilo, 8-quinolilo), isoquinolilo (p. ej., 1-isoquinolilo, 3-isoquinolilo, 4-isoquinolilo, 5-isoquinolilo) y similares; no aromáticos heterocíclicos tales como los grupos pirrolidinilo (p. ej., 1-pirrolidinilo, 2-pirrolidinilo, 3-pirrolidinil), oxazolidinilo (p. ej., 2-oxazolidinil), imidazolinilo (p. ej., 1-imidazolinilo, 2-imidazolinilo, 4-imidazolinilo), piperidinil (p. ej., piperidino, 2-piperidinilo, 3-piperidinilo, 4-piperidinil), piperazinilo (p. ej., 1-piperazinilo, 2-piperazinil), morfolinilo (p. ej., 2-morfolinilo, 3-morfolinilo, morfolino), tiomorfolinilo (p. ej., 2-tiomorfolinilo, 3-tiomorfolinilo, tiomorfolino), tetrahidropirano y similares,

y similares pueden mencionarse,

A menos que se especifique lo contrario, como " grupo alquil-carbonilo C₁₋₆" en la presente memoria descriptiva pueden mencionarse, por ejemplo, acetilo, isobutanóilo, isopentanóilo y similares,

A menos que se especifique lo contrario, como "grupo alcoxi-carbonilo C₁₋₆" en la presente memoria descriptiva pueden mencionarse, por ejemplo, metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, propoxycarbonilo, terc-butoxycarbonilo y similares,

A menos que se especifique lo contrario, como "grupo cicloalquilo-carbonilo C₃₋₈" en la presente memoria descriptiva pueden mencionarse, por ejemplo, ciclopentilcarbonilo, ciclohexilcarbonilo y similares,

A menos que se especifique lo contrario, como "grupo aril-carbonilo C₆₋₁₄" en la presente memoria descriptiva pueden mencionarse, por ejemplo, benzoilo, 1-naftóilo, 2-naftóilo y similares,

A menos que se especifique lo contrario, como "grupo aralquil-carbonilo C₇₋₁₆" en la presente memoria descriptiva pueden mencionarse, por ejemplo, fenilacetilo, 2-fenilpropanóilo y similares,

A menos que se especifique lo contrario, como "grupo ariloxi-carbonilo C₆₋₁₄" en la presente memoria descriptiva pueden mencionarse, por ejemplo, fenoxycarbonilo, naftiloxycarbonilo y similares,

A menos que se especifique lo contrario, como "grupo aralquiloxi-carbonilo C₇₋₁₆" en la presente memoria descriptiva pueden mencionarse, por ejemplo, benciloxycarbonilo, fenetiloxycarbonilo y similares,

A menos que se especifique lo contrario, como "grupo heterociclicil-carbonilo que contiene nitrógeno" en la presente memoria descriptiva pueden mencionarse, por ejemplo, pirrolidinilcarbonilo, piperidincarbonilo y similares,

A menos que se especifique lo contrario, como "grupo alquilsulfonilo C₁₋₆" en la presente memoria descriptiva pueden mencionarse, por ejemplo, metilsulfonilo, etilsulfonilo y similares,

A menos que se especifique lo contrario, como "grupo arilsulfonilo C₆₋₁₄" en la presente memoria descriptiva pueden mencionarse, por ejemplo, fenilsulfonilo, 1-naftilsulfonilo, 2-naftilsulfonilo y similares,

A menos que se especifique lo contrario, como "grupo alquilsulfonilo C₁₋₆" en la presente memoria descriptiva pueden mencionarse, por ejemplo, metilsulfonilo, etilsulfonilo y similares,

A menos que se especifique lo contrario, como "grupo arilsulfonilo C₆₋₁₄" en la presente memoria descriptiva pueden mencionarse, por ejemplo, fenilsulfonilo, 1-naftilsulfonilo, 2-naftilsulfonilo y similares,

A menos que se especifique lo contrario, como "grupo carboxilo opcionalmente esterificado" en la presente memoria descriptiva pueden mencionarse, por ejemplo, un grupo carboxilo, un grupo alcoxi-carbonilo C₁₋₆, un grupo ariloxi-carbonilo C₆₋₁₄, un grupo aralquiloxi C₇₋₁₆-carbonilo y similares,

A menos que se especifique lo contrario, como "grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente halogenado" en la presente memoria descriptiva se pueden mencionar, el "grupo alquilo C₁₋₆" mencionado anteriormente, opcionalmente sustituido por 1 a 5 "átomos de halógeno" mencionado anteriormente, Por ejemplo, pueden mencionarse metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, terc-butilo, isobutilo, trifluorometilo y similares,

A menos que se especifique lo contrario, como "grupo alcoxi C₁₋₆ opcionalmente halogenado" en la presente memoria descriptiva, se pueden mencionar el "grupo alcoxi C₁₋₆" opcionalmente sustituido por 1 a 5 "átomos de halógeno" mencionado anteriormente, Por ejemplo, pueden mencionarse metoxi, etoxi, isopropoxi, terc-butoxi, trifluorometoxi y similares,

A menos que se especifique lo contrario, como "grupo mono o di-alquil C₁₋₆-amino" en la presente memoria descriptiva, puede mencionarse un grupo amino mono o di-sustituido por el/los "grupo(s) alquilo C₁₋₆". Por ejemplo, pueden mencionarse metilamino, etilamino, propilamino, dimetilamino, dietilamino y similares,

5 A menos que se especifique lo contrario, como "grupo mono o di-aril C₆₋₁₄-amino " en la presente memoria descriptiva, puede mencionarse un grupo amino mono o di-sustituido por el/los "grupo(s) arilo C₆₋₁₄" mencionado(s) anteriormente, Por ejemplo, fenilamino, difenilamino, 1-naftilamino, 2-naftilamino y similares pueden mencionarse,

A menos que se especifique lo contrario, como "grupo mono o di-aralquil C₇₋₁₆-amino" en la presente memoria descriptiva, puede mencionarse un grupo amino mono o di-sustituido por el/los "grupo(s) aralquilo C₇₋₁₆". Por ejemplo, pueden mencionarse bencilamino, fenetilamino y similares,

10 A menos que se especifique lo contrario, como "grupo N-alquil-C₁₋₆-N-aril-C₆₋₁₄-amino" en la presente memoria descriptiva, se pueden mencionar un grupo amino sustituido por el "grupo alquilo C₁₋₆" mencionado anteriormente y el "grupo arilo C₆₋₁₄" mencionado anteriormente, Por ejemplo, pueden mencionarse N-metil-N-fenilamino, N-etil-N-fenilamino y similares,

15 A menos que se especifique lo contrario, como "grupo alquil N-C₁₋₆-aralquil-N-C₇₋₁₆-amino" en la presente memoria descriptiva, se pueden mencionar un grupo amino sustituido por el "grupo alquilo C₁₋₆" mencionado anteriormente y el "grupo aralquilo C₇₋₁₆" mencionado anteriormente, Por ejemplo, pueden mencionarse N-metil-N-bencilamino, N-etil-N-bencilamino y similares,

20 A menos que se especifique lo contrario, como "grupo mono o di-alquil C₁₋₆-carbamoilo" en la presente memoria descriptiva, puede mencionarse un grupo carbamoilo mono o di-sustituido por el/los "grupo(s) alquilo C₁₋₆" mencionado(s) anteriormente, Por ejemplo, pueden mencionarse metilcarbamoilo, etilcarbamoilo, dimetilcarbamoilo, dietilcarbamoilo, etilmetilcarbamoilo y similares,

25 A menos que se especifique lo contrario, como "grupo mono- o di-aril C₆₋₁₄-carbamoilo" en la presente memoria descriptiva, puede mencionarse un grupo carbamoilo mono o di-sustituido por el/los "grupo(s) arilo C₆₋₁₄" mencionado(s) anteriormente, Por ejemplo, fenilcarbamoilo, naftilcarbamoilo-1, 2-naftilcarbamoilo y similares pueden mencionarse,

A menos que se especifique lo contrario, como "grupo mono o di-cicloalquil C₃₋₈-carbamoilo" en la presente memoria descriptiva, puede mencionarse un grupo carbamoilo mono o di-sustituido por el/los "grupo(s) cicloalquilo C₃₋₈" mencionado(s) anteriormente, Por ejemplo, puede mencionarse el ciclopropilcarbamoilo y similares,

30 A menos que se especifique lo contrario, como "grupo mono o di aralquil-C₇₋₁₆-carbamoilo" en la presente memoria descriptiva, puede mencionarse un grupo carbamoilo mono o di-sustituido por el/los "grupo(s) aralquilo C₇₋₁₆" mencionado(s) anteriormente, Por ejemplo, puede mencionarse bencilcarbamoilo y similares,

35 A menos que se especifique lo contrario, como "grupo mono o di-heterocicil-carbamoilo de 5 a 7 eslabones" en la presente memoria descriptiva, puede mencionarse un grupo carbamoilo mono o di-sustituido por grupo(s) heterocíclico(s) de 7 eslabones, Como grupo heterocíclico de 5 a 7 eslabones, puede mencionarse un grupo heterocíclico que contiene, como átomo constituyente del anillo además de átomos de carbono, uno o dos tipos de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno, Como ejemplos preferibles de "grupo mono o di- heterocicil-carbamoilo de 5 a 7-eslabones", pueden mencionarse 2-piridilcarbamoilo, 3-piridilcarbamoilo, 4-piridilcarbamoilo, 2-tienilcarbamoilo, 3-tienilcarbamoilo y similares,

40 A menos que se especifique lo contrario, como "grupo mono- o di-alquil C₁₋₆-sulfamoilo" en la presente memoria descriptiva, se puede utilizar un grupo sulfamoilo mono o di-sustituido por el/los "grupo(s) alquilo C₁₋₆" mencionado(s) anteriormente, Por ejemplo, pueden mencionarse metilsulfamoilo, etilsulfamoilo, dimetilsulfamoilo, dietilsulfamoilo y similares,

45 A menos que se especifique lo contrario, como "grupo mono o di-aril C₆₋₁₄-sulfamoilo" en la presente memoria descriptiva, se puede utilizar un grupo sulfamoilo mono o di-sustituido por el/los "grupo(s) arilo C₆₋₁₄" mencionados anteriormente, por ejemplo, pueden mencionarse fenilsulfamoilo, difenilsulfamoilo, 1-naftilsulfamoilo, 2-naftilsulfamoilo y similares,

A menos que se especifique lo contrario, como "grupo mono o di-aralquil C₇₋₁₆-sulfamoilo" en la presente memoria descriptiva, se puede utilizar un grupo sulfamoilo mono o di-sustituido por el/los "grupo(s) aralquilo C₇₋₁₆" mencionado(s) anteriormente, por ejemplo, puede mencionarse bencilsulfamoilo y similares,

50 A menos que se especifique lo contrario, como "grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido", "grupo alqueno C₂₋₆ opcionalmente sustituido", "grupo alquino C₂₋₆ opcionalmente sustituido", "grupo alcoxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido" y "grupo alquiltio C₁₋₆ opcionalmente sustituido" en la presente memoria descriptiva, por ejemplo,

un "grupo alquilo C₁₋₆", un "grupo alqueno C₂₋₆", un "grupo alquino C₂₋₆", un "grupo alcoxi C₁₋₆" y un "grupo alquiltio C₁₋₆", cada uno de ellos opcionalmente tiene de 1 a 5 sustituyentes en posiciones sustituibles seleccionados entre

- (1) un átomo de halógeno;
- (2) un grupo hidroxilo;
- (3) un grupo amino;
- (4) un grupo nitro;
- 5 (5) un grupo ciano;
- (6) un grupo heterocíclico (preferentemente furilo, piridilo, tienilo, pirazolilo, tiazolilo, oxazolilo) opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo amino, un grupo nitro, un grupo ciano, un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente halogenado, un grupo mono o di-alquil C₁₋₆-amino, un grupo arilo C₆₋₁₄, un grupo mono o di-aril C₆₋₁₄-amino, un grupo cicloalquilo C₃₋₈, un grupo alcoxi C₁₋₆, un grupo alquilo C₁₋₆, un grupo alquiltio C₁₋₆, un grupo alquilsulfonilo C₁₋₆, un grupo alquilsulfonilo C₁₋₆, un grupo carboxilo opcionalmente esterificado, un grupo carbamoilo, un grupo tiocarbamoilo, un grupo mono o di-alquil C₁₋₆-carbamoilo, un grupo mono o di-aril C₆₋₁₄-carbamoilo, un grupo sulfamoilo, un grupo mono o di-alquil C₁₋₆-sulfamoilo y un grupo mono- o di-aril C₆₋₁₄-sulfamoilo;
- 10 (7) un grupo mono o di-alquil C₁₋₆-amino;
- 15 (8) un grupo mono o di-aril C₆₋₁₄-amino;
- (9) un grupo mono o di-aralquil C₇₋₁₆-amino;
- (10) un grupo alquil N-C₁₋₆-N-aril C₆₋₁₄-amino;
- (11) un grupo alquil N-C₁₋₆ aralquil-N-C₇₋₁₆-amino;
- (12) un grupo cicloalquilo C₃₋₈;
- 20 (13) un grupo alcoxi C₁₋₆ opcionalmente halogenado;
- (14) un grupo alquiltio C₁₋₆;
- (15) un grupo alquil C₁₋₆ sulfonilo;
- (16) un grupo alquil C₁₋₆ sulfonilo;
- (17) un grupo carboxilo opcionalmente esterificado;
- 25 (18) un grupo alquil C₁₋₆-carbonilo;
- (19) un grupo cicloalquil C₃₋₈-carbonilo;
- (20) un grupo aril C₆₋₁₄-carbonilo;
- (21) un grupo carbamoilo;
- (22) un grupo tiocarbamoilo;
- 30 (23) un grupo mono o di alquil C₆₋₁₄-carbamoilo;
- (24) un grupo mono o di-aril C₆₋₁₄-carbamoilo;
- (25) un grupo mono o di-heterocicil-carbamoilo de 5 a 7 eslabones;
- (26) un grupo alquil C₁₋₆-carbonilamino (por ejemplo, acetilamino, propionilamino) opcionalmente sustituido por grupo(s) carboxilo;
- 35 (27) un grupo ariloxi C₆₋₁₄ opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo amino, un grupo nitro, un grupo ciano, un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente halogenado, un grupo mono o di-alquil C₁₋₆-amino, un grupo arilo C₆₋₁₄, un grupo mono o di-aril C₆₋₁₄-amino, un grupo cicloalquilo C₃₋₈, un grupo alcoxi C₁₋₆, un grupo alquilo C₁₋₆, un grupo alquiltio C₁₋₆, un grupo alquil C₁₋₆-sulfonilo, un grupo alquil C₁₋₆-sulfonilo, un grupo carboxilo opcionalmente esterificado, un grupo carbamoilo, un grupo tiocarbamoilo, un grupo mono o di-alquil C₁₋₆-carbamoilo, un grupo mono o di-aril C₆₋₁₄-carbamoilo, un grupo sulfamoilo, un grupo mono o di-alquil C₁₋₆-sulfamoilo y un grupo mono o di-aril C₆₋₁₄-sulfamoilo;
- 40 (28) un grupo arilo C₆₋₁₄ opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo amino, un grupo nitro, un grupo ciano, un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente halogenado, un grupo mono o di-alquil C₁₋₆-amino, un grupo arilo C₆₋₁₄, un grupo mono o di-aril C₆₋₁₄-amino, un grupo cicloalquilo

C₃₋₈, un grupo alcoxi C₁₋₆, un grupo alcoxi C₁₋₆-alcoxi C₁₋₆, un grupo alquiltio C₁₋₆, un grupo alquil C₁₋₆-sulfinilo, un grupo alquil C₁₋₆-sulfonilo, un grupo carboxilo opcionalmente esterificado, un grupo carbamoilo, un grupo tiocarbamoilo, un grupo mono o di-alquil C₁₋₆-carbamoilo, un grupo mono o di-aril C₆₋₁₄-carbamoilo, un grupo sulfamoilo, un grupo mono o di-alquil C₁₋₆-sulfamoilo y un grupo mono o di-aril C₆₋₁₄-sulfamoilo;

5 (29) un grupo heterociciloxi;

(30) un grupo sulfamoilo;

(31) un grupo mono o di-alquil C₁₋₆-sulfamoilo;

(32) un grupo mono o di-aril C₆₋₁₄-sulfamoilo;

10 (33) un grupo aralquilo C₇₋₁₆ opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo amino, un grupo nitro, un grupo ciano, un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente halogenado, un grupo mono o di-alquil C₁₋₆-amino, un grupo arilo C₆₋₁₄, un grupo mono o di-aril C₆₋₁₄-amino, un grupo cicloalquilo C₃₋₈, un grupo alcoxi C₁₋₆, un grupo alcoxi C₁₋₆-alcoxi C₁₋₆, un grupo alquiltio C₁₋₆, un grupo alquil C₁₋₆-sulfinilo, un grupo alquil C₁₋₆-sulfonilo, un grupo carboxilo opcionalmente esterificado, un grupo carbamoilo, un grupo tiocarbamoilo, un grupo mono o di-alquil C₁₋₆-carbamoilo, un grupo mono o di-aril C₆₋₁₄-carbamoilo, un grupo sulfamoilo, un grupo mono o di-alquil C₁₋₆-sulfamoilo y un grupo mono o di-aril C₆₋₁₄-sulfamoilo; y similares, se pueden mencionar,

20 Como "grupo cicloalquilo C₃₋₈ opcionalmente sustituido", "grupo arilo C₆₋₁₄ opcionalmente sustituido", "grupo aralquilo C₇₋₁₆ opcionalmente sustituido", "grupo heterocíclico opcionalmente sustituido", "grupo heterociciloxi opcionalmente sustituido", "grupo ariloxi C₆₋₁₄ opcionalmente sustituido", "grupo aralquilo C₇₋₁₆ opcionalmente sustituido", "grupo heterocicililtio opcionalmente sustituido", "grupo ariltio C₆₋₁₄ opcionalmente sustituido" y "grupo aralquiltio C₇₋₁₆ opcionalmente sustituido" en la presente memoria descriptiva, por ejemplo, un "grupo cicloalquilo C₃₋₈", un "grupo arilo", un grupo aralquilo C₇₋₁₆", un "grupo heterocíclico", un "grupo heterociciloxi", un "grupo ariloxi C₆₋₁₄", un "grupo aralquilo C₇₋₁₆", un "grupo de heterocicililtio", un "grupo ariltio C₆₋₁₄" y un "grupo aralquiltio C₇₋₁₆", cada una de las cuales tiene opcionalmente de 1 a 5 sustituyentes en posiciones sustituibles seleccionadas entre

25 (1) un átomo de halógeno;

(2) un grupo hidroxilo;

(3) un grupo amino;

(4) un grupo nitro;

(5) un grupo ciano;

30 (6) un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido;

(7) un grupo alqueno C₂₋₆ opcionalmente sustituido;

(8) un grupo alquino C₂₋₆ opcionalmente sustituido;

35 (9) un grupo arilo C₆₋₁₄ opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo amino, un grupo nitro, un grupo ciano, un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente halogenado, un grupo mono o di-alquil C₁₋₆-amino, un grupo arilo C₆₋₁₄, un grupo mono o di-aril C₆₋₁₄-amino, un grupo cicloalquilo C₃₋₈, un grupo alcoxi C₁₋₆, un grupo alcoxi C₁₋₆-alcoxi C₁₋₆, un grupo alquiltio C₁₋₆, un grupo alquil C₁₋₆-sulfinilo, un grupo alquil C₁₋₆-sulfonilo, un grupo carboxilo opcionalmente esterificado, un grupo carbamoilo, un grupo tiocarbamoilo, un grupo mono o di-alquil C₁₋₆-carbamoilo, un grupo mono o di-aril C₆₋₁₄-carbamoilo, un grupo sulfamoilo, un grupo mono o di-alquil C₁₋₆-sulfamoilo y un grupo mono o di-aril C₆₋₁₄-sulfamoilo;

40 (10) un grupo ariloxi C₆₋₁₄ opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo amino, un grupo nitro, un grupo ciano, un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente halogenado, un grupo mono o di-alquil C₁₋₆-amino, un grupo arilo C₆₋₁₄, un grupo mono o di-aril C₆₋₁₄-amino, un grupo cicloalquilo C₃₋₈, un grupo alcoxi C₁₋₆, un grupo alcoxi C₁₋₆-alcoxi C₁₋₆, un grupo alquiltio C₁₋₆, un grupo alquil C₁₋₆-sulfinilo, un grupo alquil C₁₋₆-sulfonilo, un grupo carboxilo opcionalmente esterificado, un grupo carbamoilo, un grupo tiocarbamoilo, un grupo mono o di-alquil C₁₋₆-carbamoilo, un grupo mono o di-aril C₆₋₁₄-carbamoilo, un grupo sulfamoilo, un grupo mono o di-alquil C₁₋₆-sulfamoilo y un grupo mono o di-aril C₆₋₁₄-sulfamoilo;

45 (11) un grupo aralquilo C₇₋₁₆ opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo amino, un grupo nitro, un grupo ciano, un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente halogenado, un grupo mono o di-alquil C₁₋₆-amino, un grupo arilo C₆₋₁₄, un grupo mono o di-aril C₆₋₁₄-amino, un grupo cicloalquilo C₃₋₈, un grupo alcoxi C₁₋₆, un grupo alcoxi C₁₋₆-alcoxi C₁₋₆, un grupo alquiltio C₁₋₆, un grupo alquil C₁₋₆-sulfinilo, un grupo alquil C₁₋₆-sulfonilo, un grupo carboxilo opcionalmente esterificado, un grupo carbamoilo, un grupo

tiocarbamoilo, un grupo mono o di-alquil C₁₋₆-carbamoilo, un grupo mono o di-aril C₆₋₁₄-carbamoilo, un grupo sulfamoilo, un grupo mono o di-alquil C₁₋₆-sulfamoilo y un grupo mono o di-aril C₆₋₁₄-sulfamoilo;

5 (12) un grupo heterocíclico (preferentemente furilo, piridilo, tienilo, pirazolilo, tiazolilo, oxazolilo) opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo amino, un grupo nitro, un grupo ciano, un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente halogenado, un grupo mono o di-alquil C₁₋₆-amino, un grupo arilo C₆₋₁₄, un grupo mono o di-aril C₆₋₁₄-amino, un grupo cicloalquilo C₃₋₈, un grupo alcoxi C₁₋₆, un grupo alcoxi C₁₋₆-alcoxi C₁₋₆, un grupo alquiltio C₁₋₆, un grupo alquil C₁₋₆-sulfinilo, un grupo alquil C₁₋₆-sulfonilo, un grupo carboxilo opcionalmente esterificado, un grupo carbamoilo, un grupo tiocarbamoilo, un grupo mono o di-alquil C₁₋₆-carbamoilo, un grupo mono o di-C₆₋₁₄ aril-carbamoilo, un grupo sulfamoilo, un grupo mono o di-alquil C₁₋₆-sulfamoilo y un grupo mono o di-aril C₆₋₁₄-sulfamoilo;

(13) un grupo mono o di-alquil C₁₋₆-amino;

(14) un grupo mono o di-aril C₆₋₁₄-amino;

(15) un grupo mono o di-alquil C₇₋₁₆-amino;

(16) un grupo alquil N-C₁₋₆-aril N-C₆₋₁₄-amino;

15 (17) un grupo alquil N-C₁₋₆-alquil N-C₇₋₁₆-amino;

(18) un grupo cicloalquil C₃₋₈;

(19) un grupo alcoxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido;

(20) un grupo alquiltio C₁₋₆ opcionalmente sustituido;

(21) un grupo alquil C₁₋₆ sulfinilo;

20 (22) un grupo alquil C₁₋₆ sulfonilo;

(23) un grupo carboxilo opcionalmente esterificado;

(24) un grupo alquil C₁₋₆-carbonilo;

(25) un grupo cicloalquil C₃₋₈-carbonilo;

(26) un grupo aril C₆₋₁₄-carbonilo;

25 (27) un grupo carbamoilo;

(28) un grupo tiocarbamoilo;

(29) un grupo mono o di-alquil C₁₋₆-carbamoilo;

(30) un grupo mono o di-aril C₆₋₁₄-carbamoilo;

(31) un grupo mono o di-heterocíclico-carbamoilo de 5-a 7 eslabones;

30 (32) un grupo sulfamoilo;

(33) un grupo mono o di-alquil C₁₋₆-sulfamoilo;

(34) un grupo mono o di-aril C₆₋₁₄-sulfamoilo;

(35) un grupo alquil C₁₋₆-carbonilamino (por ejemplo, acetilamino, propionilamino) opcionalmente sustituido por grupo(s) carboxilo;

35 (36) un grupo heterocíclico;

y similares, se pueden mencionar,

A menos que se especifique lo contrario, como "grupo amino opcionalmente sustituido" en la presente memoria descriptiva, se puede mencionar un grupo amino opcionalmente sustituido por 1 o 2 sustituyentes seleccionados entre:

40 (1) un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido;

(2) un grupo alquenilo C₂₋₆ opcionalmente sustituido;

(3) un grupo alquinilo C_{2-6} opcionalmente sustituido;

(4) un grupo cicloalquilo C_{3-8} opcionalmente sustituido;

(5) un grupo arilo C_{6-14} opcionalmente sustituido;

(6) un grupo alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido;

5 (7) un grupo acilo opcionalmente sustituido;

(8) un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido (preferentemente furilo, piridilo, tienilo, pirazolilo, tiazolilo, oxazolilo);

(9) un grupo sulfamoilo;

(10) un grupo; mono o di-alquil C_{1-6} -sulfamoilo

10 (11) un grupo mono o di-aril C_{6-14} -sulfamoilo;

y similares, Cuando el "grupo amino opcionalmente sustituido" es un grupo amino sustituido con 2 sustituyentes, estos sustituyentes pueden formar un heterociclo que contiene nitrógeno junto con el átomo de nitrógeno adyacente, Como "heterociclo que contiene nitrógeno", se puede mencionar, por ejemplo, un heterociclo de 5 a 7 eslabones que contiene nitrógeno que contiene, como átomo constituyente del anillo además átomos de carbono, por lo menos un
15 átomo de nitrógeno y opcionalmente que contiene además 1 o 2 heteroátomos seleccionados entre un átomo de oxígeno, un átomo de azufre y un átomo de nitrógeno, Como ejemplos preferibles del heterociclo que contiene nitrógeno, pueden mencionarse, pirrolidina, imidazolidina, pirazolidina, piperidina, piperazina, morfolina, tiomorfolina, tiazolidina, oxazolidina y similares,

A menos que se especifique lo contrario, como "grupo acilo opcionalmente sustituido" en la presente memoria, pueden mencionarse los grupos representados por la fórmula: $-COR^7$, $-\text{CO}-O^7$, $-\text{SO}_2R^7$, $-\text{SOR}^7$, $-\text{OC}(O^7)$ (O^8), $-\text{CO}-\text{NR}^{7a}R^{8a}$ y $-\text{CS}-\text{NR}^{7a}R^{8a}$, en la que R^7 y R^8 son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno, un grupo hidrocarbonado opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido, y R^{7a} y R^{8a} son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno, un grupo hidrocarbonado opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido, o R^{7a} y R^{8a} pueden formar un heterociclo opcionalmente sustituido que
25 contiene nitrógeno junto con el átomo de nitrógeno adyacente y similares,

Como "heterociclo que contiene nitrógeno" del "heterociclo opcionalmente sustituido que contiene nitrógeno" R^{7a} y R^{8a} forman junto con el átomo de nitrógeno adyacente, se pueden mencionar, por ejemplo, un heterociclo de 5 a 7 eslabones que contiene nitrógeno, que contiene, como átomo constituyente de anillo además átomos de carbono, al menos un átomo de nitrógeno y opcionalmente además contiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados entre un
30 átomo de oxígeno, un átomo de azufre y opcionalmente un átomo de nitrógeno, Como ejemplos preferibles de "heterociclo que contiene nitrógeno", pueden mencionarse pirrolidina, imidazolidina, pirazolidina, piperidina, piperazina, morfolina, tiomorfolina, tiazolidina, oxazolidina y similares,

El heterociclo que contiene nitrógeno opcionalmente tiene de 1 a 2 sustituyentes en posiciones sustituibles, Como estos sustituyentes, pueden mencionarse un grupo hidroxilo, un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente halogenado, un
35 grupo arilo C_{6-14} , un grupo aralquilo C_{7-16} y similares,

Como ejemplos preferibles de "grupo acilo opcionalmente sustituido", pueden mencionarse:

un grupo formilo;

un grupo carboxilo;

un grupo carbamoilo;

40 un grupo alquil C_{1-6} -carbonilo;

un grupo alcoxi C_{1-6} -carbonilo;

un grupo cicloalquil C_{3-8} -carbonilo;

un grupo aril C_{6-14} -carbonilo;

un grupo aralquil C_{7-16} -carbonilo;

45 un grupo ariloxi C_{6-14} -carbonilo;

un grupo aralquilo C_{7-16} -carbonilo;

un grupo mono o di-alquil C₁₋₆-carbamoilo;

un grupo mono o di-aril C₆₋₁₄-carbamoilo;

un grupo mono o di-cicloalquilo C₃₋₈-carbamoilo;

un grupo mono o di-aralquil C₇₋₁₆-carbamoilo;

5 un grupo alquil C₁₋₆ sulfonilo;

un grupo aril C₆₋₁₄ sulfonilo sustituido opcionalmente por grupo(s) nitro;

un grupo heterocicli-carbonilo que contiene nitrógeno;

un grupo alquil C₁₋₆-sulfinilo;

un grupo aril C₆₋₁₄-sulfinilo;

10 un grupo tiocarbamoilo;

un grupo sulfamoilo;

un grupo mono o di-alquil C₁₋₆-sulfamoilo;

un grupo mono o di-aril C₆₋₁₄-sulfamoilo;

un grupo mono o di-aralquil C₇₋₁₆-sulfamoilo;

15 y similares,

Cada símbolo en la fórmula (I) se describe en detalle a continuación,

R¹ es un grupo alquil C₁₋₆-sulfonilo (preferentemente metilsulfonilo, etilsulfonilo),

X es un enlace o un grupo hidrocarbonado divalente,

20 Como "grupo hidrocarbonado divalente" para X, puede mencionarse, por ejemplo, un grupo de cadena de hidrocarburo divalente, un grupo hidrocarbonado cíclico divalente, un grupo hidrocarburo de cadena-cíclico divalente, Específicamente,

(1) un grupo alquilenilo C₁₋₁₀ (p. ej., -CH₂-, -(CH₂)₂-, -(CH₂)₃-, -(CH₂)₄ -, -(CH₂)₅-, -(CH₂)₆-, -CHCH₃-, -C(CH₂)₂-, -(CH(CH₃)₂)₂-, -(CH₂)₂C(CH₃)₂-, -(CH₂)₃C(CH₃)₂-);

25 (2) un grupo alquenileno C₂₋₁₀ (p. ej., -CH=CH-, -CH₂-CH=CH-, -CH=CH-CH₂-, -CH=CH-CH₂-CH₂-, -C(CH₃)₂-CH=CH-, -CH₂-CH=CH-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH=CH-, -CH=CH-CH=CH-, -CH=CH-CH₂-CH₂-CH₂-);

(3) un grupo alquinileno C₂₋₁₀ (p. ej., -C≡C-, -CH₂-C≡C-, -CH₂-C≡C-CH₂-CH₂-);

(4) un grupo cicloalquilenilo C₃₋₈ (por ejemplo, 1,2-ciclopropileno, 1,3-ciclobutileno, 1,3-ciclopentileno, 1,3-ciclohexileno, 1,4-ciclohexileno, 1,4-cicloheptileno, 1,5-ciclooctileno);

30 (5) un grupo arileno C₆₋₁₄ (p. ej., fenileno (p. ej., 1,2-fenileno, 1,3-fenileno, 1,4-fenileno), naftileno (p. ej., 1,2-naftileno, 1,3-naftileno, 1,4-naftileno, 1,5-naftileno, 1,6-naftileno, 1,7-naftileno, 1,8-naftileno, 2,3-naftileno, 2,6-naftileno, 2,7-naftileno), bifenileno (por ejemplo, 2,2'-bifenileno, 3,3'-bifenileno, 4,4'-bifenileno) y similares. El arileno C₆₋₁₄ pueden estar parcialmente saturado, y como el arileno C₆₋₁₄, parcialmente saturado, pueden mencionarse, por ejemplo, tetrahidronaftileno y similares);

35 (6) una combinación de dos cualesquiera seleccionados entre los mencionados (1) a (5) anteriormente (p. ej., metileno-fenileno, fenileno-metileno, etileno-fenileno, fenileno-etileno, metileno-ciclohexileno, ciclohexileno-metileno, metileno- naftileno, naftileno-metileno);

y similares pueden mencionarse,

40 X es preferentemente un enlace o un grupo alquilenilo C₁₋₁₀ (preferentemente un grupo alquilenilo C₁₋₆, más preferentemente un grupo alquilenilo C₁₋₃ de cadena lineal), más preferentemente un grupo alquilenilo C₁₋₆ (preferentemente un grupo alquilenilo C₁₋₃ de cadena lineal, más preferentemente -(CH₂)₃-),

R² y R³ son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidrocarbonado opcionalmente sustituido o un grupo hidroxí opcionalmente sustituido,

Preferentemente, R² y R³ son iguales o diferentes y cada uno es

un átomo de hidrógeno;

un átomo de halógeno; o

un grupo alquilo C_{1-6} (preferentemente metilo),

y más preferentemente R^2 y R^3 son cada uno un átomo de hidrógeno,

5 R^4 y R^5 son iguales o diferentes y cada uno es un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido por grupo(s) hidroxilo,

Preferentemente, R^4 y R^5 son iguales o diferentes y cada uno es un grupo alquilo C_{1-6} , y más preferentemente, R^4 y R^5 son cada uno metilo,

10 El anillo A es un anillo de benceno opcionalmente que tiene además sustituyente(s) seleccionado(s) entre un átomo de halógeno, un grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido, un grupo hidroxilo opcionalmente sustituido y un grupo amino opcionalmente sustituido,

El anillo A es preferentemente un anillo de benceno opcionalmente además con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre

un átomo de halógeno;

un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido por 1 a 3 grupos arilo C_{6-14} (preferentemente fenilo);

15 un grupo alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido por 1 a 3 grupos arilo C_{6-14} (preferentemente fenilo); y

un grupo arilo C_{6-14} (preferentemente fenilo),

más preferentemente un anillo de benceno opcionalmente además con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno, un grupo alquilo C_{1-6} y un grupo alcoxi C_{1-6} , en particular preferentemente un anillo de benceno no sustituido,

20 El anillo B es un anillo de 5 a 7 eslabones,

Como "anillo de 5 a 7-eslabones" para el anillo B, se pueden mencionar, por ejemplo, los anillos aromáticos de 5 a 7 eslabones que, tales como un anillo de benceno, un heterociclo aromático de 5 a 7 eslabones y similares; anillos no aromáticos de 5 a 7 eslabones, tales como hidrocarburo alicíclico de 5 a 7 eslabones, un heterociclo no aromático de 5 a 7 eslabones y similares,

25 Como heterociclo aromático de 5 a 7 eslabones, se pueden mencionar, por ejemplo, un heterociclo aromático monocíclico de 5 a 7 eslabones que contiene, como un átomo constituyente del anillo además de átomos de carbono, 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre un átomo de oxígeno, un átomo de azufre y un átomo de nitrógeno,

30 Como ejemplos preferibles del heterociclo aromático monocíclico, se pueden mencionar furano, tiofeno, piridina, pirimidina, piridazina, pirazina, pirrol, imidazol, pirazol, isoxazol, isotiazol, oxazol, tiazol, oxadiazol, tiadiazol, triazol, tetrazol, triazina y similares,

Como hidrocarburo alicíclico de 5 a 7-eslabones, puede mencionarse un hidrocarburo alicíclico saturado o insaturado que tiene de 5 a 7 átomos de carbono, por ejemplo, un cicloalcano C_{5-7} , un cicloalqueno C_{5-7} y similares,

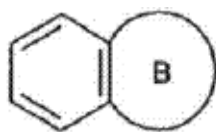
Como ejemplos preferibles de cicloalcano C_{5-7} , pueden mencionarse ciclopentano, ciclohexano, cicloheptano y similares,

35 Como ejemplos preferibles de cicloalqueno C_{5-7} , pueden mencionarse ciclopenteno, ciclohexeno, ciclohepteno y similares,

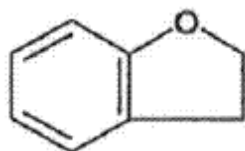
40 En cuanto al heterociclo no aromático de 5 a 7-eslabones, se pueden mencionar, por ejemplo, un heterociclo no aromático monocíclico de 5 a 7 eslabones que contiene, como átomo constituyente del anillo además de átomos de carbono, 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre un átomo de oxígeno, un átomo de azufre y un átomo de nitrógeno,

Como ejemplos preferibles del heterociclo no aromático monocíclico, pueden mencionarse dihidrofurano, tetrahidrofurano, dihidrotiofeno, tetrahidrotiofeno, pirrolidina, pirrolina, pirazolidina, pirazolina, piperidina, piperazina, morfolina, tiomorfolina, hexametenimina, oxazolidina, oxazolina, tiazolidina, tiazolina, imidazolidina, imidazolina, azepano, oxazepano, tetrahidropiridina, dihidropiridina y similares,

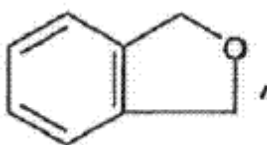
45 El anillo B es preferentemente un heterociclo no aromático monocíclico de 5 a 7 eslabones, más preferentemente tetrahidrofurano, Es decir, un anillo representado por



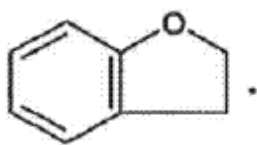
es



o



5 en particular preferentemente



Y es un enlace o CH_2 ,

Y es preferentemente CH_2 ,

10 R es un grupo hidroxilo opcionalmente sustituido,

Tal como se usa en la presente memoria descriptiva, el "sustituyente", que tiene el "grupo hidroxilo opcionalmente sustituido" opcionalmente es preferentemente un grupo alquilo C_{1-6} ,

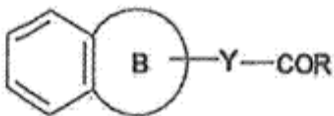
R es preferentemente

un grupo hidroxilo; o

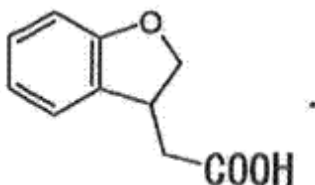
15 un grupo alcoxi C_{1-6} (preferentemente metoxi),

más preferentemente un grupo hidroxilo,

En la fórmula (I), la estructura parcial:



20 es preferentemente ácido (2,3-dihidro-1-benzofurano-3-il) acético, a saber



Especialmente, el compuesto (I) que tiene una estructura parcial de ácido ((3S)-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il) acético tiene una excelente actividad de agonista del receptor GPR40, y es preferible,

Como ejemplos preferibles del compuesto (I), pueden mencionarse los siguientes compuestos,

25 [Compuesto A]

Compuesto (I) en el que

X es un enlace o un grupo grupo alquileo C₁₋₆ (preferentemente un grupo alquileo C₁₋₃ de cadena lineal);

R² y R³ son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno;

un átomo de halógeno; o

5 un grupo alquilo C₁₋₆ (preferentemente metilo);

R⁴ y R⁵ son iguales o diferentes y cada uno es un grupo alquilo C₁₋₆ (preferentemente metilo);

el anillo A es un anillo de benceno opcionalmente además con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁₋₆ y un grupo alcoxi C₁₋₆ (preferentemente un anillo de benceno no sustituido);

el anillo B es un heterociclo monocíclico no aromático de 5 a 7 eslabones (preferentemente tetrahidrofurano);

10 Y es CH₂, y

R es un grupo hidroxil o un grupo grupo alcoxi C₁₋₆

[R es preferentemente un grupo hidroxil],

[Compuesto B]

Compuesto (I) en el que

15 X es un enlace o un grupo grupo alquileo C₁₋₆ (preferentemente un grupo alquileo C₁₋₃ de cadena lineal);

R² y R³ son iguales o diferentes y cada uno es

un átomo de hidrógeno;

un átomo de halógeno; o

un grupo alquilo C₁₋₆ (preferentemente metilo);

20 R⁴ y R⁵ son iguales o diferentes y cada uno es un grupo alquilo C₁₋₆ (preferentemente metilo, etilo) opcionalmente sustituido por grupo(s) hidroxil

[preferentemente, R⁴ y R⁵ son iguales o diferentes y cada uno es un grupo alquilo C₁₋₆ (preferentemente metilo)];

el anillo A es un anillo de benceno opcionalmente además con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre

un átomo de halógeno;

25 un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido por 1 a 3 grupos ariloxi C₆₋₁₄ (preferentemente grupos ariloxi fenoxil);

un grupo alcoxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido por 1 a 3 grupos arilo C₆₋₁₄ (preferentemente fenilo); y

un grupo ariloxi C₆₋₁₄ (preferentemente fenoxil)

[el anillo A es preferentemente un anillo de benceno opcionalmente además con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁₋₆ y un grupo alcoxi C₁₋₆, particularmente preferentemente un anillo de benceno no sustituido];

30

el anillo B es un heterociclo monocíclico de 5 a 7 eslabones no aromático (preferentemente tetrahidrofurano);

Y es CH₂, y

R es un grupo hidroxil o un grupo grupo alcoxi C₁₋₆

[R es preferentemente un grupo hidroxil].

35 [Compuesto C]

Compuesto (I) que se selecciona entre

ácido [(3S)-6-({2',6'-dimetil-4'-[3-(metilsulfonil)propoxil]bifenil-3-il}metoxil)-2,3-dihidro-1-benzofurano-3-il] acético
(Ejemplo 10),

ácido [(3S)-6-({3'-fluoro-2',6'-dimetil-4'-[3-(metilsulfonil)propoxi]bifenil-3-il}metoxi)-2,3-dihidro-1-benzofurano-3-il]acético (Ejemplo 13),

ácido [(3S)-6-({3'-cloro-2',6'-dimetil-4'-[3-(metilsulfonil)propoxi]bifenil-3-il}metoxi)-2,3-dihidro-1-benzofurano-3-il]acético (Ejemplo 22),

5 ácido [(3S)-6-({3',5'-dicloro-2',6'-dimetil-4'-[3-(metilsulfonil)propoxi]bifenil-3-il}metoxi)-2,3-dihidro-1-benzofurano-3-il]acético (Ejemplo 24) y

ácido [(3S)-6-({2',6'-dietil-4'-[3-(metilsulfonil)propoxi]bifenil-3-il}metoxi)-2,3-dihidro-1-benzofurano-3-il]acético (Ejemplo 26).

10 En cuanto a la sal del compuesto (I), pueden mencionarse por ejemplo, sales metálicas, una sal amónica, sales con bases orgánicas, sales con ácidos inorgánicos, sales con ácidos orgánicos, sales con aminoácidos básicos o ácidos y similares,

Los ejemplos preferidos de la sal de metal incluyen sales de metales alcalinos tales como sal de sodio, sal de potasio y similares; sales de metales alcalinotérreos tales como sal de calcio, sal de magnesio, sal de bario y similares; sal de aluminio y similares.

15 Los ejemplos preferidos de la sal con una base orgánica incluyen una sal con trimetilamina, trietilamina, piridina, picolina, 2,6-lutidina, etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, ciclohexilamina, dicitlohexilamina, N,N'-dibenciletilendiamina y similares.

Los ejemplos preferidos de la sal con ácido inorgánico incluyen una sal con ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico y similares.

20 Los ejemplos preferidos de la sal con ácido orgánico incluyen una sal con ácido fórmico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido ftálico, ácido fumárico, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido maleico, ácido cítrico, ácido succínico, ácido málico, ácido metansulfónico, ácido bencensulfónico, ácido p-toluensulfónico y similares.

Los ejemplos preferidos de la sal con aminoácido básico incluyen una sal con arginina, lisina, ornitina y similares, Los ejemplos preferidos de la sal con aminoácido ácido incluyen una sal con el ácido aspártico, ácido glutámico y similares.

25 De las sales anteriormente mencionadas, es preferible una sal farmacológicamente aceptable.

El profármaco del compuesto (I) es un compuesto que se convierte en el compuesto (I) con una reacción debido a una enzima, ácido gástrico, etc, en el estado fisiológico en el cuerpo vivo, es decir, un compuesto que se convierte para el compuesto (I) por oxidación enzimática, reducción, hidrólisis, etc.; un compuesto que se convierte en el compuesto (I) por hidrólisis, etc., debido al ácido gástrico, y similares.

30 Ejemplos de un profármaco del compuesto (I) incluyen un compuesto en el que un grupo amino del compuesto (I) está acilado, alquilado o fosforilado (p. ej., un compuesto en el que un grupo amino del compuesto (I) está eicosanoilado, alanilado, pentilaminocarbonilado, (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metoxicarbonilado, tetrahidrofuranilado, pirrolidilmetilado, pivaloiloximetilado o terc-butilado); un compuesto en el que un grupo hidroxilo del compuesto (I) está acilado, alquilado, fosforilado o boratado (p. ej., un compuesto en el que un grupo hidroxilo del compuesto (I) está acetilado, palmitoilado, propanoilado, pivaloilado, succinilado, fumarilado, alanilado o dimetilaminometilcarbonilado); un compuesto en el que un grupo carboxilo del compuesto (I) está esterificado o amidado (p. ej., un compuesto en el que un grupo carboxilo del compuesto (I) es alquilo C₁₋₆ esterificado, fenilo esterificado, carboximetilo esterificado, dimetilaminometilo esterificado, pivaloiloximetilo esterificado, etoxicarboniloxietilo esterificado, ftalidilo esterificado, (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metil esterificado, ciclohexiloxycarboniletilo esterificado o metilamidado) y similares. De éstos, es preferible un compuesto en el que un grupo carboxilo del compuesto (I) está esterificado por el grupo alquilo C₁₋₆ tal como metilo, etilo, terc-butilo y similares. Estos compuestos pueden producirse a partir del compuesto (I) según un método conocido *per se*.

45 Un profármaco del compuesto (I) puede ser un compuesto que se convierte en el compuesto (I) en condiciones fisiológicas como se describe en Development of Pharmaceuticals Products, vol, 7, Molecule Design, 163-198, Hirokawa Shoten(1990).

De aquí en adelante se explican los métodos de producción del compuesto (I).

50 Cada símbolo de los compuestos en los dibujos esquemáticos de los siguientes esquemas es como se definió anteriormente a menos que se describa particularmente. Cada compuesto descrito en los esquemas pueden formar una sal, siempre que no inhiba la reacción, y como tal sal, pueden mencionarse aquellas similares a las sales del compuesto (I).

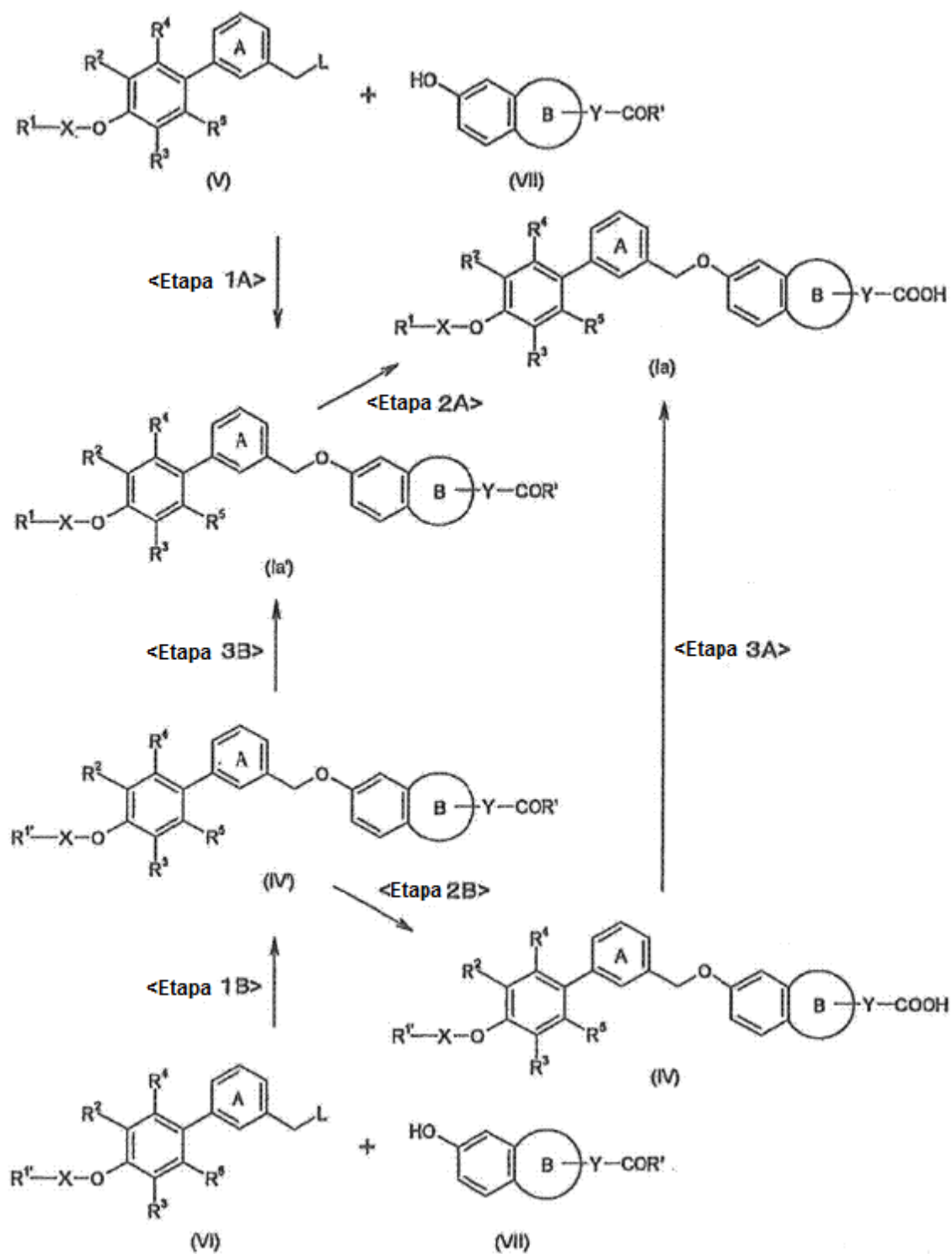
El compuesto obtenido en cada etapa también se puede utilizar como un producto bruto en forma de una mezcla de reacción en la siguiente reacción, o puede ser aislado de la mezcla de reacción de acuerdo con un método

convencional, y se purificó además fácilmente según un método de separación tales como recristalización, destilación, cromatografía y similares.

El compuesto (I) (p. ej., los compuestos representados por las fórmulas (Ia) y (Ia') (para abreviar como compuesto (Ia) y compuesto (Ia'), respectivamente)) puede producirse, por ejemplo, según el método mostrado en el siguiente Esquema 1 o un método análogo al mismo.

5

Esquema 1



en las que R¹ es R⁶-S- (en las que R⁶ es como se definió anteriormente) o un grupo tetrahidrotiopirano, R' es un grupo alcoxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido, L es un grupo saliente o un grupo hidroxilo, y los demás símbolos son como se definieron anteriormente.

<Etapa 1A>

- 5 (i) Cuando L es un grupo hidroxilo, el compuesto (Ia') puede producirse sometiendo un compuesto representado por la fórmula (V) y un compuesto representado por la fórmula (VII) (que debe abreviarse como compuesto (V) y el compuesto (VII), respectivamente) a la reacción de Mitsunobu (Synthesis, 1981, páginas 1-27).

10 En la reacción de Mitsunobu, el compuesto (V) y compuesto (VII) se hacen reaccionar en presencia de un compuesto de azodicarbonilo (p. ej., azodicarboxilato de dietilo, azodicarboxilato de diisopropilo, 1,1'-(azodicarbonil) dipiperidina) y una fosfina (p. ej., trifenilfosfina, tributilfosfina).

La cantidad de compuesto (VII) que se utiliza es por lo general de aproximadamente 0,2 a aproximadamente 5 moles, con preferencia de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 2 moles, por 1 mol de compuesto (V).

15 La cantidad del compuesto azodicarbonilo y fosfina a utilizar es por lo general de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 moles, con preferencia de aproximadamente 1 a aproximadamente 2 moles, por 1 mol de compuesto (V), respectivamente.

20 La reacción se lleva a cabo convenientemente utilizando un disolvente inerte a la reacción. Aunque el disolvente no está particularmente limitado siempre que transcurra la reacción, por ejemplo, éteres tales como éter dietílico, éter diisopropílico, éter de difenilo, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano y similares; hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno y similares; hidrocarburos saturados tales como ciclohexano, hexano y similares; amidas tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, hexametildisilazida y similares; hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano y similares; nitrilos tales como acetonitrilo, propionitrilo y similares; cetonas tales como acetona, metiletil-cetona y similares; sulfóxidos tales como sulfóxido de dimetilo y similares; son preferibles una mezcla de estos disolventes y similares.

25 La temperatura de reacción es generalmente de -20 a 200°C, preferentemente de 0 a 100°C. El tiempo de reacción es generalmente de 5 minutos a 100 h, preferentemente de 30 minutos a 72 h.

(ii) Cuando L es un grupo saliente, el compuesto (Ia') se puede producir haciendo reaccionar el compuesto (V) con el compuesto (VII) en presencia de una base.

30 En cuanto a grupo saliente, para L, pueden mencionarse por ejemplo, un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁₋₆-sulfonilo opcionalmente halogenado (por ejemplo, metansulfonilo, etansulfonilo, triclorometansulfonilo, trifluorometansulfonilo), un grupo aril C₆₋₁₀-sulfonilo que tiene opcionalmente sustituyente(s) [por ejemplo, un grupo aril C₆₋₁₀-sulfonilo (por ejemplo, fenilsulfonilo, naftilsulfonilo) que tiene opcionalmente de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un grupo alquilo C₁₋₆, un grupo alcoxi C₁₋₆ y un grupo nitro y similares; específicamente, fenilsulfonilo, m-nitrofenilsulfonilo, p-toluenosulfonilo y similares], un grupo acilo (por ejemplo, tricloroacetilo, trifluoroacetilo) y similares.

35 En cuanto a la base, pueden mencionarse por ejemplo, hidróxidos de metales alcalinos tales como hidróxido de litio, hidróxido sódico, hidróxido potásico y similares; hidróxidos de metales alcalinotérreos tales como hidróxido de bario y similares; carbonatos de metales alcalinos tales como carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio y similares; bicarbonatos de metales alcalinos tales como bicarbonato de sodio y similares; fosfatos de metales alcalinos tales como el fosfato tripotásico y similares; acetatos tales como acetato de sodio, acetato amónico y similares; aminas aromáticas tales como piridina, lutidina y similares; aminas terciarias tal como trietilamina, tripropilamina, tributilamina, N-etildisopropilamina, ciclohexildimetilamina, 4-dimetilaminopiridina, N,N-dimetilanilina, N-metilpiperidina, N-metilpirrolidina, N-metilmorfolina y similares; hidruros de metales alcalinos tales como hidruro sódico, hidruro potásico y similares; amidas metálicas tales como amida de sodio, diisopropilamida de litio, hexametildisilazida de litio y similares; alcóxidos de metales alcalinos que tienen de 1 a 6 átomos de carbono tales como metóxido sódico, etóxido sódico, terc-butóxido potásico terc-butóxido y similares; órgano-litios tales como metil-litio, n-butil-litio, sec-butil-litio, terc-butil-litio y similares.

La cantidad de compuesto (VII) que se utiliza es en general de aproximadamente 0,2 a aproximadamente 10 moles, preferentemente de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 2 moles, por 1 mol de compuesto (V).

50 La cantidad de la base a utilizar es generalmente de aproximadamente 1 a aproximadamente 10 moles, preferentemente de aproximadamente 1 a aproximadamente 3 moles, por 1 mol de compuesto (V).

La reacción se lleva a cabo convenientemente utilizando un disolvente inerte a la reacción. Como tal disolvente, las ejemplificadas en la etapa 1A-(i) puede mencionarse.

La temperatura de reacción es generalmente desde -70 hasta 150°C, preferentemente -20 a 100°C. El tiempo de reacción es generalmente de 10 minutos a 100 horas, preferentemente 20 minutos a 72 horas.

<Etapa 1B>

Un compuesto representado por la fórmula (IV') (que debe abreviarse como compuesto (IV')) se puede producir haciendo reaccionar un compuesto representado por la fórmula (VI) (que debe abreviarse como compuesto (VI)) con el compuesto (VII) según el método mostrado en la etapa 1A o un método análogo al mismo.

5 <Etapa 2A>

Compuesto (Ia) puede producirse sometiendo el compuesto (Ia') a una reacción de hidrólisis.

La reacción de hidrólisis se lleva a cabo utilizando un ácido o una base de acuerdo con un método convencional.

10 Como ácido, puede mencionarse por ejemplo, ácidos minerales tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico y similares; ácidos de Lewis tales como tricloruro de boro, tribromuro de boro y similares; ácidos orgánicos tales como ácido trifluoroacético, ácido p-toluensulfónico y similares. El ácido de Lewis se puede utilizar simultáneamente con un tiol o un sulfuro.

15 Como base, pueden mencionarse por ejemplo, hidróxidos de metales alcalinos tales como hidróxido de litio, hidróxido sódico, hidróxido potásico y similares; hidróxidos de metales alcalinotérreos tales como hidróxido de bario y similares; carbonatos de metales alcalinos tales como carbonato de sodio, carbonato de potasio y similares; alcóxidos de metales alcalinos que tienen de 1 a 6 átomos de carbono tales como metóxido sódico, etóxido sódico, terc-butóxido y similares; bases orgánicas (incluidos los hidratos), tales como trietilamina, imidazol, formamida y similares.

La cantidad del ácido o base a utilizar es generalmente de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 10 moles, preferentemente de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 6 moles, por 1 mol de compuesto (Ia').

20 La reacción de hidrólisis se lleva a cabo sin disolvente, o usando un disolvente inerte a la reacción. Mientras que el disolvente no está particularmente limitado en la medida que transcurre la reacción, son preferibles por ejemplo, alcoholes tales como metanol, etanol, propanol y similares; hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno y similares; hidrocarburos saturados tales como ciclohexano, hexano y similares; ácidos orgánicos tales como ácido fórmico, ácido acético y similares; éteres tales como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano y similares; amidas tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida y similares; hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano y similares; nitrilos tales como acetonitrilo, propionitrilo y similares; cetonas tales como acetona, metiletil-cetona y similares; sulfóxidos tales como sulfóxido de dimetilo y similares; agua; una mezcla de estos disolventes y similares.

30 La temperatura de reacción es generalmente desde -10 hasta 200°C, preferentemente de 0 a 120°C. El tiempo de reacción es generalmente de 10 minutos a 100 horas, preferentemente 10 minutos a 24 horas.

<Etapa 2B>

El compuesto (IV) puede producirse sometiendo el compuesto (IV') a una reacción de hidrólisis.

La reacción de hidrólisis se lleva a cabo de acuerdo con el método mostrado en la etapa 2A o un método análogo al mismo.

35 <Etapa 3A>

Compuesto (Ia) puede producirse sometiendo el compuesto (IV) a una reacción de oxidación.

40 La reacción de oxidación se lleva a cabo generalmente utilizando un oxidante según un método convencional. Como oxidante, pueden mencionarse por ejemplo, peróxido de hidrógeno, ácido peracético, ácido m-cloroperbenzoico, hidroperóxido de terc-butilo, peroxisulfato potásico, metaperyodato sódico, perborato de sodio, hipoclorito sódico, ácido nítrico, ácido crómico, dicromato sódico, permanganato potásico, óxido de osmio (VII), óxido de rutenio (VII), dicloruro de yodobenceno, diacetato de yodobenceno, halógenos, ozono, oxígeno en singlete y similares.

La cantidad del oxidante a utilizar se determina adecuadamente según el tipo del oxidante. En general, es aproximadamente 0,25 a aproximadamente 10 moles, preferentemente de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 5 moles, por 1 mol de compuesto (intervalo).

45 La reacción se lleva a cabo convenientemente utilizando un disolvente inerte a la reacción. Como tal disolvente, se pueden mencionar los ejemplificados en la etapa 2A.

La temperatura de reacción es generalmente de -10 a 200°C, preferentemente de 0 a 120°C. El tiempo de reacción es generalmente de 10 minutos a 100 horas, preferentemente 10 minutos a 24 h.

<Etapa 3B>

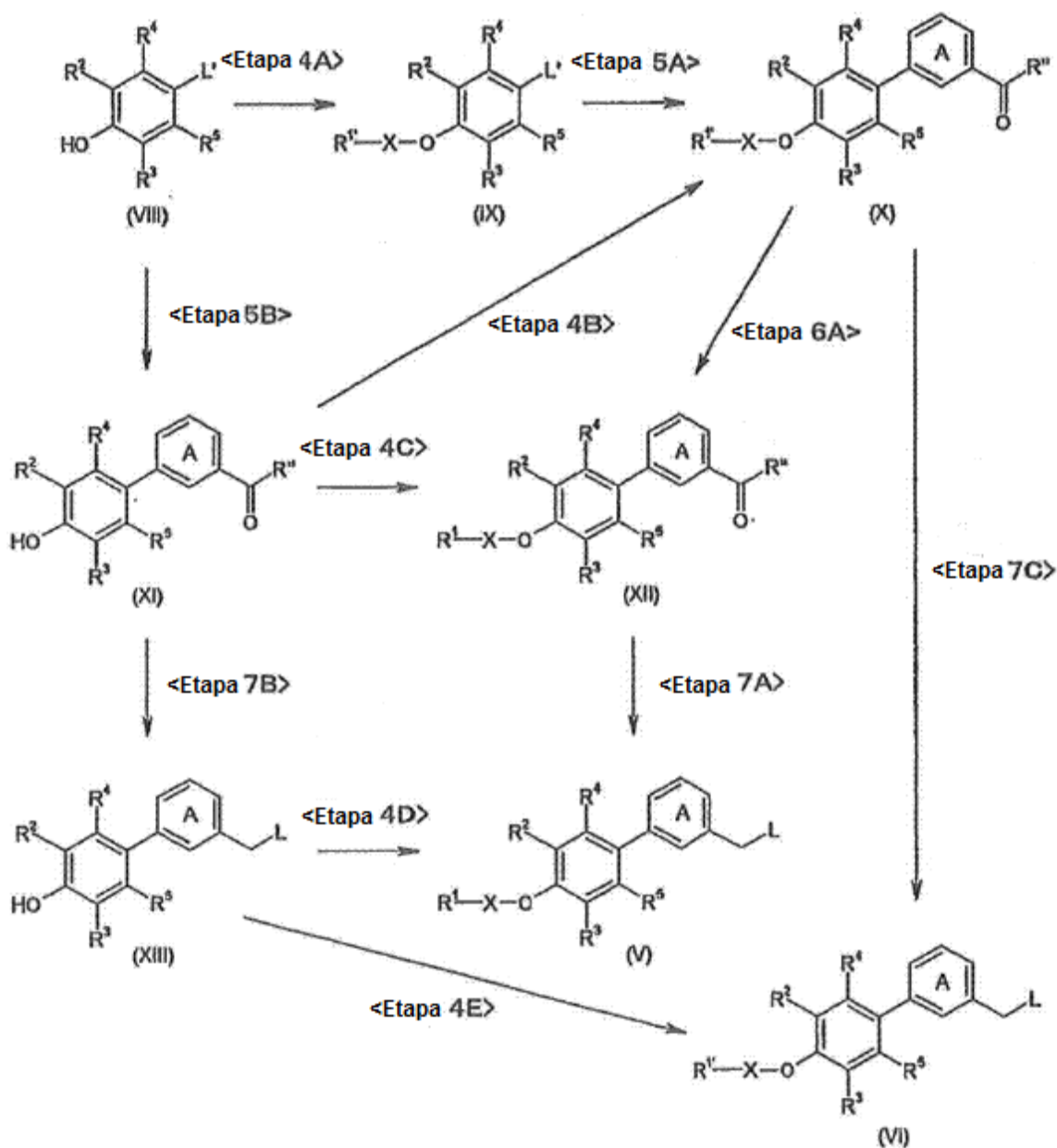
50 El compuesto (Ia') puede producirse sometiendo el compuesto (IV') a una reacción de oxidación.

La reacción de oxidación se lleva a cabo de acuerdo con el método mostrado en la etapa 3A o un método análogo al mismo.

El compuesto (VII) utilizado en el Esquema 1 antes mencionado puede producirse, por ejemplo, según los métodos descritos en el Journal of Medicinal Chemistry, vol. 39, páginas 4928-4934, 1996; Bioorganic and Medicinal Chemistry, vol. 9, páginas 1325-1335, 2001; Heterocycles, vol. 41, páginas 647-650, 1995; Journal of Medicinal Chemistry, vol. 43, páginas 2049-2063, 2000; Journal of Chemical Society Perkin Transactions 1, páginas 2895-2900, 1996 y similares o un método análogo al mismo.

El compuesto (V) y el compuesto (VI) utilizado en el Esquema 1 antes mencionado puede producirse, por ejemplo, según el método mostrado en el siguiente Esquema 2 o un método análogo al mismo.

Esquema 2



en el que R'' es un átomo de hidrógeno o un grupo alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido, L' es un grupo saliente, y los demás símbolos son como se definieron anteriormente.

Como "grupo saliente" para L' , pueden mencionarse los ejemplificados como L mencionados anteriormente.

<Etapa 4A>

Un compuesto representado por la fórmula (IX) (que debe abreviarse como compuesto (IX)) se puede producir haciendo reaccionar un compuesto representado por la fórmula (VIII) (que debe abreviarse como compuesto (VIII)) con un compuesto representado por la fórmula: $R^{1'}-XL$ (que debe abreviarse como compuesto $R^{1'}-XL$) o 1-oxa-6-tiaspiro[2,5] octano según el método mostrado en la etapa 1A o un método análogo al mismo.

En la presente memoria, L "es un grupo saliente o un grupo hidroxilo, y el otro símbolo es como se definió anteriormente. Como "grupo saliente" para L", pueden mencionarse los ejemplificados como L mencionados anteriormente.

<Etapa 4B>

Se puede producir un compuesto representado por la fórmula (X) (que debe abreviarse como compuesto (X)) haciendo reaccionar un compuesto representado por la fórmula (XI) (que debe abreviarse como compuesto (XI)) con el compuesto $R^{1'}-XL$ "o 1-oxa-6-tiaspiro [2,5]octano de acuerdo con el método mostrado en la etapa 1A o un método análogo al mismo.

<Etapa 4C>

Se puede producir un compuesto representado por la fórmula (XII) (que debe abreviarse como compuesto (XII)) haciendo reaccionar el compuesto (XI) con un compuesto representado por la fórmula: $R^{1'}-XL$ (que debe abreviarse como compuesto $R^{1'}-XL$) o dióxido de 1-oxa-6-tiaspiro [2,5]octano 6,6 de acuerdo con el método mostrado en la etapa 1A o un método análogo al mismo.

<Etapa 4D>

El compuesto (V) se puede producir haciendo reaccionar un compuesto representado por la fórmula (XIII) (que debe abreviarse como compuesto (XIII)) con el compuesto $R^{1'}-XL$ o 6,6-dióxido de 1-oxa-6-tiaspiro [2,5]octano de acuerdo con el método mostrado en la etapa 1A o un método análogo al mismo.

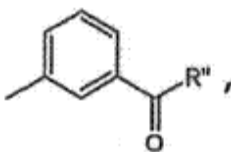
<Etapa 4E>

El compuesto (VI) se puede producir haciendo reaccionar el compuesto (XIII) con el compuesto $R^{1'}-XL$ o 1-oxa-6-tiaspiro [2,5]octano de acuerdo con el método mostrado en la etapa 1A o un método análogo al mismo.

<Etapa 5A>

El compuesto (X) puede producirse sometiendo el compuesto (IX) y un compuesto representado por la fórmula: $Ar-M$ (que debe abreviarse como compuesto $Ar-M$) a una reacción de acoplamiento; o bien, convirtiendo L' del compuesto (IX) en un metal (por ejemplo, potasio, sodio, litio, magnesio, cobre, zinc, estaño, talio y similares, pueden estar acoplados) según un método conocido de por sí, y someter el compuesto resultante y un compuesto representado por la fórmula: $Ar-L''$ (que debe abreviarse como compuesto $Ar-L''$) a una reacción de acoplamiento.

En la presente memoria, Ar es



M es un metal (por ejemplo, potasio, sodio, litio, magnesio, cobre, zinc, estaño, talio y similares, pueden estar acoplados), L'' es un grupo saliente, y los demás símbolos son como se definió anteriormente. Como "grupo saliente" para L'', pueden mencionarse los ejemplificados como L mencionado anteriormente.

La reacción de acoplamiento se lleva a cabo generalmente en presencia de una base. Como base, pueden mencionarse por ejemplo, hidruros de metal alcalino tal como hidruro sódico, hidruro potásico y similares; hidróxidos de metales alcalinos tales como hidróxido de litio, hidróxido sódico, hidróxido potásico y similares; hidróxidos de metales alcalinotérreos tales como hidróxido de magnesio, hidróxido de calcio, de hidróxido de bario y similares; carbonatos de metales alcalinos tales como carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio y similares; bicarbonatos de metales alcalinos tales como bicarbonato sódico, bicarbonato potásico y similares; fosfatos de metales alcalinos tales como el fosfato tripotásico y similares; alcóxidos de metales alcalinos que tienen de 1 a 6 átomos de carbono tales como metóxido sódico, etóxido sódico, terc-butóxido potásico y similares; bases orgánicas tales como trimetilamina, trietilamina, diisopropilamina, piridina, picolina, N-metilpirrolidina, N-metilmorfolina, 1,5-diazabicyclo[4,3,0]-5-noneno, 1,4-diazabicyclo [2,2,2] octano, 1,8-diazabicyclo [5,4,0]-7-undeceno

y similares; órgano-litios tales como metil-litio, n-butil-litio, sec-butil-litio, terc-butil-litio y similares; amidas metálicas tales como amida de sodio, diisopropilamida de litio, hexametildisilazida de litio y similares.

La cantidad del compuesto Ar-M o compuesto Ar-L^{III} que debe utilizarse es generalmente de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10 moles, preferentemente de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 2 moles, por 1 mol de compuesto (IX). La cantidad de la base a utilizar es generalmente de aproximadamente 1 a aproximadamente 20 moles, preferentemente de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 moles, por 1 mol de compuesto (IX).

La reacción de acoplamiento se lleva a cabo convenientemente utilizando un disolvente inerte a la reacción. Aunque el disolvente no está particularmente limitado en la medida que transcurre la reacción, son preferibles por ejemplo, alcoholes tales como metanol, etanol, propanol, isopropanol, butanol, terc-butanol y similares; éteres tales como 1,4-dioxano, tetrahydrofurano, éter dietílico, éter metil terc-butílico, éter diisopropílico, 1,2-dimetoxietano y similares; ésteres tales como formiato de etilo, acetato de etilo, acetato de n-butilo y similares; hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, tricloroetileno y similares; hidrocarburos tales como n-hexano, benceno, tolueno y similares; amidas tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida y similares; nitrilos tales como acetonitrilo, propionitrilo y similares; sulfóxidos tales como sulfóxido de dimetilo y similares; sulfolano; hexametilfosforamida; agua; un disolvente mixto de los mismos y similares.

La reacción de acoplamiento puede ser activada por un catalizador metálico para utilizarse cuando sea necesario. Como catalizadores metálicos, se pueden utilizar los complejos metálicos que tienen diversos ligandos y, pueden mencionarse por ejemplo, (compuestos de paladio [p. ej., acetato de paladio (II), tetraquis (trifenilfosfina) paladio (0), cloruro de bis (trifenilfosfina) paladio (II), diclorobis(trietilfosfina)paladio (II), tris(dibencilidenacetona)dipaladio-2,2'-bis(difenilfosfina)-1,1'-binaftilo, un complejo de acetato de paladio (II) y 1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno]; compuestos de níquel [p. ej., tetraquis (trifenilfosfina)níquel (0), cloruro de bis(trietilfosfina)níquel (II), cloruro de bis(trifenilfosfina)níquel (II)]; compuestos de rodio [p. ej., cloruro de tris(trifenilfosfina) rodio (III)]; compuestos de cobalto; compuestos de cobre [p. ej., óxido de cobre, cloruro de cobre (II)]; compuestos de platino y similares. De éstos, son preferibles los compuestos de paladio, los compuestos de níquel y los compuestos de cobre.

La cantidad del catalizador metálico que se ha de utilizar es en general de aproximadamente 0,000001 a aproximadamente 5 moles, con preferencia de aproximadamente 0,0001 a aproximadamente 0,2 moles, por 1 mol de compuesto (IX). Cuando en esta reacción se utiliza un catalizador metálico inestable al oxígeno, la reacción se lleva a cabo preferentemente en una corriente de gas inactivo (por ejemplo, gas argón o gas nitrógeno).

La temperatura de reacción es generalmente de -10 a 250°C, preferentemente de 0 a 150°C, Aunque el tiempo de reacción varía dependiendo de los tipos de compuesto (IX), del compuesto Ar-M o del compuesto Ar-L^{III}, del catalizador metálico, de la base y del disolvente, de la temperatura de reacción y similares, por lo general es de 1 minuto a 200 horas, preferentemente de 5 minutos a aproximadamente 100 horas.

<Etapa 5B>

El compuesto (XI) puede producirse sometiendo el compuesto (VIII) y el compuesto Ar-M a una reacción de acoplamiento.

La reacción de acoplamiento puede llevarse a cabo de acuerdo con el método mostrado en la etapa 5A o un método análogo al mismo.

<Etapa 6A>

El compuesto (XII) puede producirse sometiendo el compuesto (X) a una reacción de oxidación.

La reacción de oxidación puede llevarse a cabo de acuerdo con el método mostrado en la etapa 3A o un método análogo al mismo.

<Etapa 7A>

El compuesto (V) puede producirse a partir del compuesto (XII).

El compuesto (V) en el que L es un grupo hidroxilo [en adelante a veces abreviado como compuesto (V')] puede producirse sometiendo el compuesto (XII) a una reacción de reducción.

La reacción de reducción se lleva a cabo generalmente utilizando un agente reductor de acuerdo con un método convencional. Como agente reductor, pueden mencionarse por ejemplo, hidruros metálicos tales como hidruro de aluminio, hidruro de diisobutilaluminio, hidruro de tributilestano y similares; complejos hidruro metálico tales como cianoborohidruro sódico, triacetoxiborohidruro sódico, borohidruro sódico, hidruro de litio y aluminio y similares; complejos de borano tales como borano y tetrahydrofurano, complejo de borano y sulfuro de dimetilo y similares; alquil boranos tales como texilborano, disiamilborano y similares; diborano; metales tales como zinc, aluminio, estaño, hierro y similares; metales alcalinos tales como sodio, litio y similares/amoniaco líquido (reducción de Birch) y similares.

La cantidad del agente reductor que ha de utilizarse se determina adecuadamente de acuerdo con el tipo de agente reductor. Por ejemplo, la cantidad de la hidruro metálico, complejo de hidruro metálico, complejo de borano, alquil borano o diborano que debe utilizarse es generalmente de aproximadamente 0,25 a aproximadamente 10 moles, preferentemente de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 5 moles, por 1 mol de compuesto (XII), y la cantidad de metal que contiene el metal alcalino utilizado para reducción de Birch) que debe utilizarse es generalmente de aproximadamente 1 a aproximadamente 20 moles, preferentemente de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 moles, por 1 mol de compuesto (XII).

La reacción de reducción se lleva a cabo convenientemente utilizando un disolvente inerte a la reacción. Aunque el disolvente no está particularmente limitado en la medida que transcurre la reacción, por ejemplo, alcoholes tales como metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol, terc-butanol y similares; éteres tales como éter dietílico, éter diisopropílico, éter difenílico, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano y similares; hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno y similares; hidrocarburos saturados tales como ciclohexano, hexano y similares; amidas tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, hexametilfosforamida y similares; ácidos orgánicos tales como ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido trifluoroacético, ácido metansulfónico y similares; son preferibles una mezcla de estos disolventes y similares.

La temperatura de reacción es generalmente de -20 a 100°C, preferentemente 0 a 80°C. Mientras el tiempo de reacción varía dependiendo del reactivo o disolvente a utilizar, es generalmente de 10 minutos a 100 horas, preferentemente 30 minutos a 50 h.

El compuesto (V) en el que L es un grupo saliente puede producirse por reacción del compuesto (V') con un agente halogenante o un agente de sulfonilación.

Como agente halogenante, pueden utilizarse por ejemplo, cloruro de tionilo, tribromuro de fósforo y similares. En este caso, se puede producir el compuesto (V) en el que L es un átomo de halógeno (por ejemplo, cloro, bromo).

La reacción del compuesto (V') con un agente halogenante, se lleva a cabo sin disolvente, o utilizando un disolvente inerte a la reacción. Como disolvente inerte a la reacción, pueden mencionarse por ejemplo, hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono y similares, hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno, xileno y similares; éteres tales como éter dietílico, éter diisopropílico, éter metil terc-butílico, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano y similares; ésteres tales como acetato de metilo, acetato de etilo, acetato de n-butilo, acetato de terc-butilo y similares. Alternativamente, el agente de halogenación puede utilizarse en una cantidad en exceso para reemplazar un disolvente.

La cantidad del agente de halogenación que debe utilizarse es generalmente de aproximadamente 1 a aproximadamente 10 moles, preferentemente de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 moles, por 1 mol de compuesto (V').

La temperatura de reacción es generalmente de -20 a 100°C, preferentemente de 0 a 80°C. El tiempo de reacción es generalmente de 10 minutos a 100 horas, preferentemente de 30 minutos a 48 horas.

Como agente de sulfonilación, pueden utilizarse por ejemplo, haluros de sulfonilo tales como cloruro de metansulfonilo, cloruro de bencensulfonilo, cloruro de p-toluensulfonilo y similares; anhídridos de ácido sulfónico tal como anhídrido metansulfónico, anhídrido trifluorometansulfónico y similares. En este caso puede producirse, el compuesto (V) en el que L es, por ejemplo, metansulfonilo, bencensulfonilo, p-toluensulfonilo, trifluorometansulfonilo y similares.

La reacción del compuesto (V') con un agente de sulfonilación se lleva a cabo generalmente en un disolvente inerte a la reacción, en presencia de una base. Como disolvente inerte a la reacción, se pueden mencionar los ejemplificados en la reacción anteriormente mencionada del compuesto (V') con el agente halogenante.

La cantidad del agente de sulfonilación que debe utilizarse es generalmente de aproximadamente 1 a aproximadamente 10 moles, preferentemente de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 moles, por 1 mol de compuesto (V').

Como base, por ejemplo, se pueden mencionar aminas tales como trietilamina, N-metilmorfolina y similares; bicarbonatos de metales alcalinos tales como bicarbonato sódico, bicarbonato potásico y similares; carbonatos de metales alcalinos tales como carbonato potásico y similares.

La cantidad de base que debe utilizarse es generalmente de aproximadamente 1 a aproximadamente 10 moles, preferentemente de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 moles, por 1 mol de compuesto (V').

La temperatura de reacción es generalmente de -20 hasta 100°C, preferentemente de -10 a 80°. El tiempo de reacción es generalmente de 10 minutos a 24 horas, preferentemente 30 minutos a 8 horas.

<Etapa 7B>

El compuesto (XIII) se puede producir a partir del compuesto (XI) según el método mostrado en la etapa 7A o un método análogo al mismo.

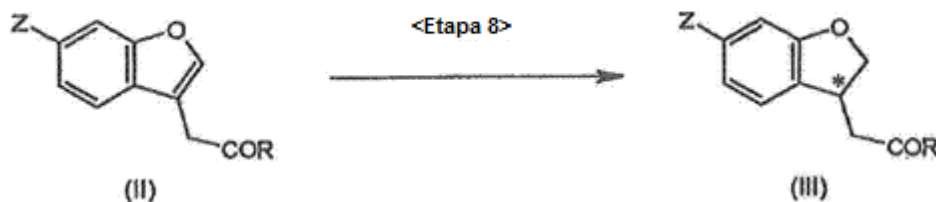
<Etapa 7C>

- 5 El compuesto (VI) puede producirse a partir del compuesto (X) de acuerdo con el método mostrado en la etapa 7A o un método análogo al mismo.

El compuesto (VIII), el compuesto R^1-X-L'' , el compuesto R^1-X-L'' , el compuesto $Ar-M$ y compuesto $Ar-L'''$ utilizado en el Esquema 2 mencionado anteriormente están disponibles fácilmente en el mercado, y pueden también producirse de acuerdo a un método conocido de por sí o por un método análogo al mismo.

- 10 De los compuestos (VII), una forma ópticamente activa de ácido (6-hidroxi-2,3-dihidro-1-benzofurano-3-il)acético (que es un compuesto particularmente útil) o una de sus sales o compuesto (III), incluyendo el compuesto se puede producir, por ejemplo, de acuerdo con el método mostrado en el siguiente Esquema 3 o un método análogo al mismo.

Esquema 3



- 15 en el que un átomo de carbono marcado con * es un átomo de carbono asimétrico, y los otros símbolos son como se han definido anteriormente.

<Etapa 8>

Una forma ópticamente activa del compuesto (III) puede producirse sometiendo el compuesto (II) a una reacción de reducción asimétrica.

- 20 La reacción de reducción asimétrica se lleva a cabo convenientemente por hidrogenación utilizando como un catalizador un complejo de rodio-fosfina ópticamente activo, en presencia de una base.

El complejo de rodio-fosfina ópticamente activo puede obtenerse produciendo a partir de una fosfina ópticamente activa y un complejo de rodio de acuerdo con un método conocido, y aislar o purificar según un medio conocido (p. ej., concentración, extracción con disolventes, fraccionamiento, cristalización, recristalización, cromatografía).

- 25 El ópticamente activo de rodio-fosfina complejo puede ser también preparado por adición de una fosfina ópticamente activa y un complejo de rodio a un sistema de reacción.

En este caso, la duración y orden de adición de la fosfina ópticamente activo y complejo de rodio al sistema de reacción no está particularmente limitado, y puede añadirse simultáneamente al sistema de reacción, o añadirse por separado de forma escalonada.

- 30 Como fosfina ópticamente activa, por ejemplo, 2,2'-bis-(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (en lo sucesivo abreviado a veces como BINAP); derivados de BINAP que tienen sustituyente(s) (p. ej., un grupo alquilo C_{1-6} , un grupo arilo C_{6-14} y similares) en el anillo naftilo de BINAP, por ejemplo, 2,2'-bis-(difenilfosfino)-6,6'-dimetil-1,1'-binaftilo; derivados BINAP en el que el anillo naftilo de BINAP está parcialmente hidrogenado, por ejemplo, 2,2'-bis-(difenilfosfino)-5,6,7,8,5', 6', 7', 8'-octahidro-1,1'-binaftilo (H8 BINAP); derivados BINAP que tiene de 1 a 5 sustituyentes (por ejemplo, un grupo alquilo C_{1-6} y similares) en un anillo de benceno unido al átomo de fósforo de BINAP, por ejemplo, 2, 2'-bis-(di-p-tolilfosfino)-1,1'-binaftilo (tol-BINAP), 2,2'-bis[bis(3,5-dimetilfenil)fosfino]-1,1'-binaftilo (xil-BINAP); 2,2'-bis(diciclohexilfosfino)-6,6'-dimetil-1,1'-fenilo (BICHEP), 2,3-bis(difenilfosfino)butano (CHIRAPHOS), 1-ciclohexil-1,2-bis(difenilfosfino)etano (CYCPHOS), 1,2-bis[(2-metoxifenil)fenilfosfino]etano (DIPAMP), 1,2-bis(difenilfosfino)propano (PROPHOS), 2,4-bis(difenilfosfino) pentano (SKEWPHOS), 1-[1',2-bis(difenilfosfino)ferrocenil]etilendiamina (BPPFA), 1-sustituido-3,4-bis(difenilfosfino) pirrolidina (DEGPHOS), 2,3-O-isopropilideno-2,3-dihidroxi-1,4-bis(difenilfosfino)butano (DIOP), bisfosforanobenceno sustituido en 1,2 (DuPHOS), bisfosforanoetano sustituido en 1,2 (BPE), 5,6-bis-(difenilfosfino)-2-norborneno (NORPHOS), N,N'-bis(difenilfosfino)-N,N'-bis(1-feniletil)etilendiamina (PNNP), 2,2'-difenilfosfino-1,1'-biciclopentilo (BICP), 4,12-bis(difenilfosfino)-[2,2]-paraciclofano (PhanePHOS), N-difenilfosfino-1-[2-(difenilfosfino)ferrocenil]etilamina N-sustituido (BoPhoz), 1-[2-(2-sustituido-fosfino) ferrocenil]etil-2-sustituido-fosfina (Josiphos), 1-[2-(2'-2-sustituido-fosfinofenil)ferrocenil](etil-2-sustituido-fosfina (Walphos), 2,2'-bis(α -

N,N-dimetilaminofenilmetil)-1,1'-bis(2-susituido fosfino)ferroceno (Mandyphos), 2-sustituido-fosfino-2-[α -(N,N-dimetilamino)-O-2-sustituido-fosfinofenil-metil]ferroceno (Taniaphos), 1,1-bis(2-sustituido-fosfotano)ferroceno (FerroTANE), Solphos sustituido y similares pueden mencionarse. De éstos son preferibles, DIOP, DuPHOS, BPE, BoPhoz, Josiphos, Walphos, Mandyphos, Taniaphos, FerroTANE y similares, y son particularmente preferibles FerroTANE y BPE.

Como complejo de rodio pueden mencionarse, por ejemplo, acetilacetatobis(cicloocteno) rodio (I), acetilacetatobis(etileno) rodio (I), acetilacetatobis(1,5-ciclooctadieno) rodio (I), tetrafluoroborato de bis(1,5-ciclooctadieno) rodio (I), trifluorometanosulfonato de (1,5-ciclooctadieno) rodio (I), dímero clorobis(cicloocteno) rodio (I), dímero clorobis(etileno) rodio (I), dímero cloro(1,5-ciclooctadieno) rodio (I), dímero cloro(dicarbonilo) rodio (I), dímero cloronorbornanodienorodio (I), clorotris(trifenilfosfina) rodio (I), dímero hidroxil(1,5-ciclooctadieno) rodio (I), dicarbonilacetilacetatonorodio (I), dicarbonil(pentametilciclopentadienil) rodio (III) y similares. De éstos, son preferibles el tetrafluoroborato de bis(1,5-ciclooctadieno) rodio (I) y trifluorometanosulfonato de (1,5-ciclooctadieno) rodio (I), y es particularmente preferible el trifluorometanosulfonato de (1,5-ciclooctadieno) rodio (I).

Aunque la cantidad de complejo rodio-fosfina ópticamente activo que debe utilizarse varía dependiendo del recipiente de reacción, la manera de reacción y similares, por ejemplo, es aproximadamente 0,1 a aproximadamente 0,00001 moles, preferentemente de aproximadamente 0,02 a aproximadamente 0,0001 moles, por 1 mol del compuesto (II).

Como base que debe utilizarse en esta reacción son preferibles, por ejemplo hidróxidos de metales alcalinos tales como hidróxido de potasio, hidróxido de sodio, hidróxido de cesio y similares; alcóxidos de metales alcalinos que tienen de 1 a 6 átomos de carbono, tales como metóxido de litio, metóxido de sodio, metóxido de potasio, etóxido de litio, etóxido de sodio, etóxido de potasio, propóxido de litio, propóxido de sodio, propóxido de potasio, isopropóxido de litio, isopropóxido de sodio, isopropóxido de potasio, terc-butóxido y similares; tioalcóxidos de metales alcalinos que tienen de 1 a 6 átomos de carbono tales como tiometóxido de sodio y similares. De éstos son preferibles, un hidróxido de metal alcalino y un alcóxido de metal alcalino, y es particularmente preferible un alcóxido de metal alcalino que tiene de 1 a 6 átomos de carbono.

La cantidad de la base que debe utilizarse es aproximadamente 0,01 a aproximadamente 100 moles, preferentemente de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10 moles, por 1 mol de compuesto (II).

Esta reacción se lleva a cabo generalmente en un disolvente, Aunque el disolvente no está particularmente limitado siempre que sea inerte a la reacción y puede disolver el compuesto del material de partida y el catalizador, pueden utilizarse, por ejemplo, hidrocarburos aromáticos tales como tolueno, xileno y similares, hidrocarburos alifáticos tales como heptano, hexano y el dodecano; hidrocarburos halogenados tales como cloruro de metileno y similares, éteres tales como éter dietílico, tetrahidrofurano y similares; alcoholes tales como metanol, etanol, 2-propanol, butanol, alcohol bencílico y similares; nitrilos tales como acetonitrilo y similares; amidas tales como N,N-dimetilformamida y similares; sulfóxidos tales como sulfóxido de dimetilo y similares. Estos disolventes se pueden utilizar en una mezcla en una proporción adecuada, El disolvente es preferentemente alcohol, preferentemente en particular metanol.

Los disolventes mencionados anteriormente se utilizan preferentemente para la reacción después del secado y desaireación.

La cantidad de disolvente que debe utilizarse se determina apropiadamente de acuerdo con la solubilidad del compuesto (II) y similares. Por ejemplo, cuando se utiliza como disolvente un alcohol (preferentemente metanol), la reacción transcurre en un estado que va desde un sistema casi sin disolvente a un sistema en el que no menos de 100 veces en peso de la disolvente alcohólico, en comparación con el compuesto (II). Generalmente, el disolvente se utiliza preferentemente en aproximadamente 2, a aproximadamente 50 veces en peso con relación al compuesto (II).

La hidrogenación se puede llevar a cabo por cualquiera de una reacción discontinua y una reacción continua. Además, la hidrogenación se lleva a cabo en presencia de hidrógeno, en la que la presión de hidrógeno es, por ejemplo, de 1 a 200 atm, preferentemente de 1 a 10 atm.

La temperatura de reacción es generalmente de -30°C a 100°C, preferentemente 10°C a 80°C, más preferentemente 20°C a 50°C. El tiempo de reacción es generalmente de 0,5 a 48 horas, preferentemente 1 a 24 h.

La forma ópticamente activa del compuesto (III) obtenido por la reacción de reducción asimétrica puede purificarse por un medio conocido (por ejemplo, recristalización fraccionada, método en columna quiral).

En cada una de las reacciones antes mencionadas, cuando el compuesto de partida tiene un grupo amino, grupo carboxilo, un grupo hidroxilo o un grupo mercapto como sustituyente, se puede introducir en estos grupos un grupo protector utilizado generalmente en la química de péptidos y similares. Al eliminar el grupo protector a medida que sea necesario después de la reacción, puede obtenerse el compuesto objetivo.

Como grupo amino-protector, pueden utilizarse por ejemplo, el grupo formilo; el grupo alquil C₁₋₆-carbonilo (por ejemplo, acetilo, propionilo), el grupo benzoilo, el grupo alcoxi C₁₋₆-carbonilo (por ejemplo, metoxycarbonilo,

etoxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo (Boc)), el grupo aliloxicarbonilo (Alloc), el grupo feniloxicarbonilo, el grupo fluorenilmetiloxicarbonilo (Fmoc), el grupo aralquilo C₇₋₁₀-carbonilo (por ejemplo, benciloxicarbonilo), el grupo tritilo, el grupo ftaloílo, el grupo ditiasuccinoílo y el grupo N,N-dimetilaminometileno, teniendo cada uno opcionalmente sustituyente(s), y similares. Como sustituyente, se utilizan por ejemplo, el grupo fenilo, un átomo de halógeno, el grupo alquilo C₁₋₆-carbonilo (por ejemplo, acetilo, propionilo, valerilo), el grupo alcoxi C₁₋₆ opcionalmente halogenado, el grupo nitro y similares. El número de sustituyente(s) es de aproximadamente 1 a 3.

Como grupo protector de carboxilo, pueden utilizarse por ejemplo, el grupo alquilo C₁₋₆, alilo, el grupo bencilo, el grupo fenilo, el grupo tritilo y el grupo trialkilsililo (por ejemplo, trimetilsililo, terc-butildimetilsililo, triisopropilsililo), teniendo cada uno opcionalmente sustituyente(s), y similares. Como sustituyente, se utilizan por ejemplo, un átomo de halógeno, el formilo grupo, el grupo alquil C₁₋₆-carbonilo (por ejemplo, acetilo, propionilo, valerilo), el grupo alcoxi C₁₋₆ opcionalmente halogenado, el grupo nitro, el grupo alquilo C₁₋₆, grupo arilo C₆₋₁₀ (por ejemplo, fenilo, naftilo) y similares. El número del sustituyente(s) es de aproximadamente 1 a 3.

Como grupo protector de hidroxilo, pueden utilizarse por ejemplo, el grupo formilo; el grupo alquilo C₁₋₆, el grupo aralquilo C₇₋₁₀, el grupo alquil C₁₋₆-carbonilo (p. ej., acetilo, propionilo), el grupo benzoílo, el grupo feniloxicarbonilo, el grupo aralquilo C₇₋₁₀-carbonilo (por ejemplo, benciloxicarbonilo), aralquil el grupo C₇₋₁₀-carbonilo (p. ej., bencilcarbonilo), el grupo tetrahidropirano, el grupo tetrahidrofuranilo, el grupo furanilo y el grupo trialkilsililo (p. ej., trimetilsililo, terc-butildimetilsililo, triisopropilsililo), teniendo opcionalmente cada uno sustituyente(s), y similares. Como sustituyente, se utilizan por ejemplo, un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁₋₆ alquilo, un grupo aralquilo C₇₋₁₀ (por ejemplo, bencilo), un grupo arilo C₆₋₁₀ (por ejemplo, fenilo, naftilo), un grupo alcoxi C₁₋₆, un grupo nitro y similares. El número de sustituyente(s) es aproximadamente de 1 a 4.

Como grupo protector de mercapto, pueden mencionarse por ejemplo, el grupo alquilo C₁₋₆ y grupo aralquilo C₇₋₂₀ (p. ej., bencilo, tritilo), teniendo cada uno opcionalmente sustituyente(s), y similares. Como sustituyente, se utilizan por ejemplo, un átomo de halógeno, el grupo alquilo C₁₋₆, el grupo fenilo, el grupo aralquilo C₇₋₁₀ (por ejemplo, bencilo), el grupo alcoxi C₁₋₆, un grupo nitro y similares. El número de sustituyente(s) es aproximadamente de 1 a 4.

Para la eliminación del grupo protector, se utiliza un método conocido *per se* o un método análogo al mismo. Por ejemplo, se utilizan el tratamiento con ácido, base, rayos ultravioletas, hidrazina, fenilhidrazina, N-metilditiocarbamato sódico, fluoruro de tetrabutilamonio, acetato de paladio (II) y similares o reducción.

En cada una de las etapas de reacción mencionadas anteriormente, donde se desee, el compuesto de la presente invención pueden sintetizarse además utilizando hidrólisis, desprotección, acilación, alquilación, hidrogenación, oxidación, reducción, ampliación de la cadena de carbonos y la reacción intercambio de sustituyente solos o en una combinación de dos o más de los mismos. Para estas reacciones, se emplean por ejemplo, los métodos descritos en Shin Jikken Kagaku Koza, Vols. 14 y 15, 1977 (Maruzen Press) y similares.

Cuando el producto objeto se obtiene en forma libre por las reacciones mencionadas anteriormente, el producto se puede convertir en una sal por un método convencional, y cuando se obtiene en forma de sal, el producto se puede convertir en forma libre o una sal diferente por un método convencional. El compuesto de la presente invención así obtenido puede ser aislado y purificado de una mezcla de reacción por unos medios conocidos, tales como, transferencia de fase, concentración, extracción con disolventes, fraccionamiento, cristalización, recristalización, cromatografía y similares.

Cuando el compuesto (I) está presente como un isómero de configuración (estereoisómero), diastereómero, conformador o similar, cada uno puede ser aislado por los métodos de separación y purificación anteriores bajo demanda. Además, cuando el compuesto (I) está en forma de racematos, pueden separarse en formas S y R por cualquier resolución óptica convencional.

Cuando el compuesto (I) incluye estereoisómeros, tanto los isómeros solos como las mezclas de cada uno de los isómeros están incluidos en el alcance de la presente invención.

Además, el compuesto (I) puede ser un hidrato o no-hidrato. Un hidrato del compuesto (I) normalmente presenta una estabilidad de conservación excelente.

El compuesto (I) se puede marcar con un isótopo (por ejemplo, ³H, ¹⁴C, ³⁵S y similares) o similares.

Dado que el compuesto (I) (en adelante, éste se abrevia como compuesto de la presente invención) tiene una acción del moduladora de la función del receptor GPR40, especialmente, una actividad agonista del receptor GPR40, y tienen baja toxicidad (p. ej., influencia sobre los parámetros hematológicos, como el número de glóbulos rojos, el hematocrito, la concentración de hemoglobina, HCM, CHCM, VCM, el recuento de plaquetas, el recuento de leucocitos, el recuento de reticulocitos sanguíneos, la clasificación de los leucocitos y otros similares; los parámetros bioquímicos de la sangre, tales como proteínas totales, albúmina, proporción A/G, glucosa, colesterol total, triglicéridos, nitrógeno de urea, creatinina, bilirrubina total, AST, ALT, LDH, fosfatasa alcalina, CK, Na, K, Cl, calcio, fósforo inorgánico, retinol (vitamina A) y similares) y unos pocos efectos secundarios (por ejemplo, toxicidad aguda, toxicidad crónica, toxicidad genética, toxicidad reproductiva, cardiotoxicidad, interacciones medicamentosas,

carcinogenicidad), son útiles como moduladores seguros de la función del receptor GPR40, preferentemente agonistas de GPR40.

El compuesto de la presente invención muestra una acción moduladora superior de la función del receptor GPR40 en los mamíferos (p. ej., ratón, rata, hámster, conejo, gato, perro, bovino, oveja, mono, humano), y es útil como moduladores de la función fisiológica en la que el receptor GPR40 está implicado o como agentes para la profilaxis o el tratamiento de la patología o enfermedad en la que está implicado el receptor GPR40.

Para ser más específicos, el compuesto de la presente invención es útil como moduladores secreción de insulina (preferentemente segretágonos de insulina), agentes hipoglucémicos y protectores de las células beta pancreáticas.

Particularmente, el compuesto de la presente invención es útil como secretágonos de la insulina dependiente de la concentración de glucosa en la sangre basado en la actividad agonista de los receptores GPR40 del mismo. Es decir, a diferencia de las sulfonilureas, el compuesto de la presente invención es útil como secretágonos de insulina que no producen hipoglucemia,

Además, el compuesto de la presente invención es útil como agente para la profilaxis o tratamiento de enfermedades tales como la diabetes, la intolerancia a la glucosa, la cetosis, la acidosis, las complicaciones diabéticas (p. ej., neuropatía diabética, nefropatía diabética, retinopatía diabética, macroangiopatía, gangrena diabética), el edema macular, la hiperlipidemia, los trastornos genitales, la dermatosis, la artropatía, la osteopenia, la arteriosclerosis, la trombopatía, la dispepsia, el trastorno de la memoria y del aprendizaje, la depresión, la depresión y la manía, la esquizofrenia, el trastorno de hiperactividad con falta de atención, el trastorno visual, el trastorno del estado apalache (p. ej., hiperorexia), la obesidad, la hipoglucemia, la hipertensión arterial, los edemas, la resistencia a la insulina, la diabetes inestable, la lipoatrofia, la alergia a la insulina, el insulinoma, la lipotoxicidad, la hiperinsulinemia, los cánceres (p. ej., el cáncer de mama), el síndrome metabólico, las enfermedades autoinmunitarias (p. ej., inmunodeficiencia), la enfermedad inflamatoria (por ejemplo, la enteritis, la artritis, la alergia), la esclerosis múltiple, la insuficiencia renal aguda y similares. En la presente memoria, la diabetes incluye la diabetes tipo I, la diabetes tipo II, la diabetes gravídica y la diabetes de los obesos. Además, la hiperlipidemia incluye hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, lipoproteinemia por hipo o alta densidad, hiperlipidemia posprandial y similares.

Para los criterios de diagnóstico de la diabetes, la Sociedad de Diabetes de Japón informó de los nuevos criterios de diagnóstico en 1999.

Según estos informes, la diabetes es una enfermedad que presenta algún nivel de glucosa en sangre en ayunas (concentración de glucosa por vía intravenosa de plasma) no inferior a 126 mg/dl, un concentración a las 2 h en el ensayo de tolerancia oral a la glucosa de 75 g (75 g OGTT) concentración (concentración de glucosa del plasma intravenoso) no inferior a 200 mg/dl y una concentración en sangre de glucosa en ayunas no (concentración de glucosa del plasma por vía intravenosa) no inferior a 200 mg/dl. Una enfermedad que no comprende la diabetes a mencionada anteriormente y diferente de "una enfermedad que muestra una concentración de glucosa en sangre en ayunas (concentración de glucosa del plasma por vía intravenosa) inferior a 110 mg/dl o una concentración a las 2 h en el ensayo oral de tolerancia a la glucosa de 75 g (75 g OGTT) (concentración de glucosa por vía intravenosa de plasma) inferior a 140 mg/dl "(tipo normal) se denomina un" tipo intermedio".

Además, la ADA (American Diabetes Association) y la OMS informaron de los nuevos criterios para diagnóstico de la diabetes.

Según estos informes, la diabetes es una enfermedad que presenta una concentración de glucosa en sangre en ayunas (concentración de glucosa de plasma intravenoso) no inferior a 126 mg/dl o una concentración a las 2 h en el ensayo de tolerancia oral a la glucosa de 75 g (concentración de glucosa de plasma intravenoso) no inferior a 200 mg/dl.

Según los informes mencionados de la ADA y la OMS, la tolerancia alterada a la glucosa es una afección que presenta una concentración a las 2 horas en el ensayo de tolerancia oral a la glucosa de 75 g (concentración de glucosa del plasma por vía intravenosa) no inferior a 140 mg/dl y menor de 200 mg/dl, Según el informe de la ADA, una enfermedad que muestra un nivel de glucosa en sangre en ayunas (concentración de glucosa del plasma por vía intravenosa) no inferior a 110 mg/dl y menor que 126 mg/dl se denomina IFG (glucosa en ayunas alterada), Según el informe de la OMS, la IFG (glucosa en ayunas alterada) significa una enfermedad que presenta una concentración de glucosa en sangre en ayunas (concentración de glucosa del plasma por vía intravenosa) no inferior a 110 mg/dl y menos de 126 mg/dl, y se denomina IFG (glucemia en ayunas alterada).

El compuesto de la presente invención puede utilizarse también como agente para la profilaxis o tratamiento de la diabetes, tipo intermedio, tolerancia alterada a la glucosa, IFG (glucosa alterada en ayunas) e IFG (glucemia alterada en ayunas), determinadas según los nuevos criterios de diagnóstico mencionados anteriormente. Por otra parte, el compuesto de la presente invención puede impedir la evolución de la intolerancia a la glucosa, tipo intermedio, de la IFG (glucosa alterada en ayunas) o de la IFG (glucemia alterada en ayunas) en la diabetes.

El compuesto de la presente invención también es útil como agente terapéutico para la diabetes con insuficiencia secundaria de sulfonilurea y proporciona un efecto superior de secreción de insulina y un efecto hipoglucémico para los pacientes diabéticos para los que los compuestos de sulfonilurea y los segretágonos de insulina de acción rápida no pueden proporcionar un efecto secreción de insulina, y por lo tanto, no pueden proporcionar un efecto hipoglucémico suficiente.

Como compuesto de sulfonilurea en la presente, puede mencionarse un compuesto que tiene un esqueleto de sulfonilurea o un derivado del mismo (por ejemplo, tolbutamida, glibenclamida, gliclazida, clorpropamida, tolazamida, acetohexamida, glucopiramida, glimepirida, glipizida, glibuzol y similares).

Como secretágonos de insulina de acción rápida, se puede mencionar un compuesto que favorece la secreción de insulina en las células β pancreáticas de la misma manera que un compuesto de sulfonilurea, aunque no tiene un esqueleto sulfonilurea, tal como los compuestos de glinida (p. ej., repaglinida, senaglinida, nateglinida, mitiglinida o un hidrato de la sal de calcio de los mismos, etc.) y similares.

El compuesto de la presente invención presenta baja toxicidad y puede administrarse con seguridad por vía oral o parenteral (p. ej., administración tópica, rectal, intravenosa) en forma del compuesto de la presente invención tal como está o después de mezclarse con un vehículo farmacológicamente aceptable para dar un preparado farmacéutico, de acuerdo con un método conocido *per se* empleado para los métodos generales de producción de preparados farmacéuticos.

La forma galénica del preparado farmacéutico mencionado anteriormente es, por ejemplo, un agente oral tales como comprimidos (inclusive de comprimidos sublinguales y comprimidos disgregables por vía oral), cápsulas (inclusive de cápsulas blandas y microcápsulas), gránulos, polvos, pastillas, jarabes, emulsiones, suspensiones y similares; o un agente parenteral, tales como inyecciones (p. ej., inyecciones subcutáneas, inyecciones intravenosas, inyecciones intramusculares, inyecciones intraperitoneales, infusiones por goteo), agentes externos (p. ej., preparados transdérmicos, pomadas), supositorios (por ejemplo, supositorios rectales, supositorios vaginales), gránulos, preparados nasales, preparados pulmonares (inhalaciones), preparados oftálmicos y similares.

Estos preparados pueden ser preparados de liberación controlada (p. ej., microcápsulas de liberación prolongada), tales como preparados de liberación inmediata, preparados de liberación prolongada y similares.

El contenido del compuesto de la presente invención en un preparado farmacéutico es de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 100% en peso con respecto al preparado total. Aunque la dosis varía dependiendo del motivo de la administración, de la vía de administración, de las enfermedades, afecciones y similares, por ejemplo, el compuesto de la presente invención (como ingrediente activo) puede administrarse por vía oral a un paciente con diabetes (peso corporal de aproximadamente 60 kg) en aproximadamente 0,01 a aproximadamente 30 mg/kg de peso corporal por día, preferentemente de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 20 mg/kg de peso corporal al día, más preferentemente de aproximadamente 1 a aproximadamente 20 mg/kg de peso corporal al día, que se puede administrar a la vez o en varias porciones al día.

Como vehículo farmacológicamente aceptable mencionado anteriormente, pueden mencionarse varias sustancias vehículo orgánicas o inorgánicas convencionalmente utilizadas como material de preparación. Por ejemplo, pueden mencionarse excipientes, lubricantes, aglutinantes y disgregadores para preparados sólidos; disolventes, auxiliares de disolución, agentes de suspensión, agentes de isotonicidad, tampones y agentes calmantes para preparados líquidos y similares. Cuando sean necesarios, pueden utilizarse aditivos convencionales tales como conservantes, antioxidantes, agentes colorantes, agentes edulcorantes, agentes adsorbentes, agentes humectantes y similares.

Como excipiente pueden mencionarse, por ejemplo, lactosa, sacarosa, D-manitol, almidón, almidón de maíz, celulosa cristalina, ácido silícico anhidro ligero y similares.

Como lubricante pueden mencionarse, por ejemplo, estearato de magnesio, estearato de calcio, talco, sílice coloidal y similares.

Como aglutinante pueden mencionarse, por ejemplo, celulosa cristalina, sacarosa, D-manitol, dextrina, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, povidona, almidón, sacarosa, gelatina, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica y similares.

Como disgregador pueden mencionarse, por ejemplo, almidón, carboximetilcelulosa, carboximetilcelulosa de calcio, carboximetilalmidón de sodio, L-hidroxipropilcelulosa y similares.

Como disolvente pueden mencionarse, por ejemplo, agua para inyectables, alcohol, propilenglicol, macrogol, aceite de sésamo, aceite de maíz, aceite de oliva y similares.

Como auxiliares de disolución pueden mencionarse, por ejemplo, polietilenglicol, propilenglicol, D-manitol, benzoato de bencilo, etanol, trisaminometano, colesterol, trietanolamina, carbonato sódico, citrato sódico y similares.

Como agente de suspensión pueden mencionarse, por ejemplo, tensioactivos tales como esteariltrietaanolamina, lauril sulfato sódico, aminopropionato de laurilo, lecitina, cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, monoestearato de glicerol y similares; polímeros hidrófilos tales como alcohol polivinílico, povidona, carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, hidroximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa y similares.

- 5 Como agente de isotonicidad, pueden mencionarse por ejemplo, glucosa, D-sorbitol, cloruro sódico, glicerina, D-manitol y similares.

Como tampón, pueden mencionarse por ejemplo, tampones tales como fosfatos, acetatos, carbonatos, citratos y similares.

Como el agente calmante, pueden mencionarse por ejemplo, alcohol bencílico y similares.

- 10 Como conservante, pueden mencionarse por ejemplo, p-hidroxibenzoatos, clorobutanol, alcohol bencílico, alcohol fenílico, ácido deshidroacético, ácido sórbico y similares.

Como antioxidante, pueden mencionarse por ejemplo, sulfitos, ácido ascórbico, α -tocoferol y similares.

- 15 Como agente colorante, pueden mencionarse por ejemplo, pigmentos de alquitrán comestibles solubles en agua (p. ej., colorantes alimentarios tales como color rojo alimentario n° 2 y n° 3, color amarillo alimentario n° 4 y n° 5, color azul alimentario n° 1 y 2 y similares), pigmentos de laca insolubles en agua (p. ej., sal de aluminio del pigmento de alquitrán comestible soluble en agua mencionado anteriormente y similares), pigmentos naturales (p. ej., β -caroteno, clorofila, óxido rojo de hierro, etc.) y similares.

Como agente edulcorante, pueden mencionarse por ejemplo, sacarina sódica, glicirricinato dipotásico, aspartamo, estevia y similares.

- 20 Además, el compuesto de la presente invención se puede utilizar en combinación con otros fármacos aparte del compuesto de la presente invención.

En cuanto a los fármacos que pueden utilizarse en combinación con el compuesto de la presente invención (en lo sucesivo a veces abreviado como un fármaco acompañante), pueden mencionarse por ejemplo, otros agentes terapéuticos para la diabetes, agentes terapéuticos para las complicaciones diabéticas, agentes terapéuticos para la hiperlipemia, agentes antihipertensores, agentes contra la obesidad, diuréticos, agentes quimioterapéuticos, agentes inmunoterapéuticos, agentes antiinflamatorios, agentes antitrombóticos, agentes terapéuticos para la osteoporosis, vitaminas, agentes contra la demencia, agentes terapéuticos para polaquiuria o incontinencia urinaria, agentes terapéuticos para la disuria y similares. Específicamente, se pueden mencionar los siguientes agentes.

- 30 Ejemplos de los demás agentes terapéuticos para la diabetes incluyen preparados de insulina (por ejemplo, los preparados de insulina de origen animal extraídos a partir de páncreas de bovino o porcino; preparados de insulina humana genéticamente sintetizados utilizando *Escherichia coli* o levaduras; insulina de zinc; insulina protamina de cinc; fragmento o derivado de la insulina (p. ej., INS-1), preparado de insulina por vía oral), moduladores de la función de PPAR (p. ej., la pioglitazona o una sal de la misma (preferentemente hidrocloreuro), rosiglitazona o una sal de la misma (preferentemente maleato), Reglixane, Netoglitazona, FK-614, Rivoglitazona, los compuestos descritos en el documento WO 01/38325, Tesaglitazar, Ragaglitazar, Muraglitazar, ONO-5816, Edaglitazona, LM-4156, Metaglitazone (MBX-102), Naveglitazar, MX-6054, LY-510929, Balaglitazona, T-131 o una sal del mismo, THR-0921), inhibidores de α -glucosidasa (p. ej., voglibosa, acarbosa, miglitol, emiglitato), biguanidas (p. ej., fenformina, metformina, buformina o una sal de las mismas (p. ej., hidrocloreuro, fumarato, succinato)), segretágonos de insulina [sulfonilurea (p. ej., tolbutamida, glibenclamida, gliclazida, clorpropamida, tolazamida, acetohexamida, glucopirramida, glimepirida), repaglinida, senaglinida, mitiglinida o hidrato de sal de calcio de los mismos, nateglinida], agonistas del receptor GLP-1 [p. ej., GLP-1, agente GLP-1 MR, NN- 2211, CA-2993 (exendina-4), BIM-51077, AIB (8,35) hGLP-1 (7,37)NH₂, CJC-1131], inhibidores de la dipeptidil peptidasa IV (por ejemplo, NVP-DPP-278, PT-100, P32/98, P93/01, NVP-DPP-728, Vildagliptina, Saxagliptina, T-6666, sitagliptina, TS-021, alogliptina o una sal de la misma (preferentemente benzoato), 2-[6-((3R)-3-amino-1-piperidinil)-3,4-dihidro-3-metil-2,4-dioxo-1(2H)-pirimidinil]metil]-4-fluorobenzonitrilo o una sal del mismo (preferentemente succinato), 2-[2-(3-(R)-amino-piperidin-1-il)-5-fluoro-6-oxo-6H-pirimidina-1-ilmetil]-benzonitrilo o una sal del mismo (preferentemente tartrato)), agonistas de β 3 (por ejemplo, AJ-9677), agonistas de amilina (p. ej., pramlintida), inhibidores de fosfotirosina fosfatasa (p. ej., vanadato sódico), inhibidores de gluconeogénesis (por ejemplo, inhibidores de la glucógeno fosforilasa, inhibidores de la glucosa-6-fosfatasa, antagonistas de glucagón), SGLT cotransportador de sodio-glucosa inhibidores (p. ej., T-1095), inhibidores de 11 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa (por ejemplo, BVT-3498), adiponectina o agonistas de la misma, inhibidores de IKK (p. ej., AS-2868), fármacos que mejoran la resistencia a la leptina, agonistas del receptor de somatostatina (compuestos descritos en los documentos WO 01/25228 y WO 03/42204 y WO 98/44921 y WO 98/45285 y WO 99/22735), activadores de la glucocinasa (por ejemplo, RO-4,389,620, PSN-010), GIP (péptido insulínótropo dependiente de la glucosa), PACAP (polipéptido activador de la adenilato ciclasa de la pituitaria), agonista de GPR119 (p. ej., PSN119-1) y similares.

Ejemplos de los agentes terapéuticos para las complicaciones diabéticas incluyen inhibidores de aldosa reductasa (p. ej., Tolrestat, Epalrestat, Zenarestat, Zopolrestat, Fidarestat, Minalrestat, Ranirestat, CT-112), factores

neurotróficos y cada vez más fármacos de los mismos (p. ej., NGF, NT-3, BDNF, activadores de producción-secreción de neurotrofina descritos en el documento WO 01/14372 (p. ej., 4-(4-clorofenil)-2-(2-metil-1-imidazolil)-5-[3-(2-metilfenoxi)propil] oxazol)), inhibidores de la proteína cinasa C (PKC) (p. ej., mesilato de ruboxistaurina), inhibidores de AGE (p. ej., ALT-945, pimagedina, piratoxantina, bromuro de N-fenaciltiazolio (ALT-766), EXO-226, ALT-711, Piridorin, Piridoxamina), secuestrantes de oxígeno activo (p. ej., ácido tióctico), vasodilatadores cerebrales (p. ej., tiapurida), agonistas de receptores de somatostatina (p. ej., BIM23190), inhibidores de cinasa-1 reguladores de la señal de apoptosis (ASK-1) y similares.

Ejemplos de los agentes terapéuticos para la hiperlipemia incluyen inhibidores de la HMG-CoA reductasa (p. ej., pravastatina, simvastatina, lovastatina, atorvastatina, fluvastatina, pitavastatina, rosuvastatina o una sal del mismo (p. ej., sal sódica, sal cálcica)), inhibidores de la escualeno sintasa (p. ej., compuestos descritos en el documento WO 97/10224, tales como ácido N-[[[(3R,5S)-1-(3-acetoxi-2,2-dimetilpropil)-7-cloro-5-(2,3-dimetoxifenil)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-4,1-benzoxazepin-3-il]acetil]piperidin-4-acético), compuestos de fibrato (p. ej., bezafibrato, clofibrato, simfibrato, clonofibrato), antioxidantes (p. ej., ácido lipoico, probucol), inhibidores de la ACAT (p. ej., Avasimiba, Eflucimiba, Pactimiba), resinas de intercambio aniónico (p. ej., colestiramina), probucol, fármacos de ácido nicotínico (p. ej., nicomol, niceritrol), icosapentato de etilo, esteroides vegetales (p. ej., soysterol, γ -orizanol) y similares.

Ejemplos de los agentes antihipertensores incluyen inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (p. ej., captopril, enalapril, delapril), antagonistas de la angiotensina II (p. ej., losartán, candesartán cilexetilo, eprosartán, valsartán, telmisartán, irbesartán, olmesartán medoxomilo, tasosartán, ácido 1-[[2'-(2,5-dihidro-5-oxo-4H-1,2,4-oxadiazol-3-il) bifenil-4-il]metil]-2-etoxi-1H-benzimidazol-7-carboxílico), bloqueadores de los canales de calcio (p. ej., manidipina, nifedipina, amlodipina, efonidipina, nifedipina, nicardipina), abridores de canales de potasio (p. ej., levromakalim, L-27152, AL0671, PNA-121), clonidina y similares.

Ejemplos de los agentes contra la obesidad incluyen agentes contra la obesidad que actúan sobre el sistema nervioso central (p. ejemplo., dexfenfluramina, fenfluramina, fentermina, sibutramina, anfepramona, dexanfetamina, mazindol, fenilpropanolamina, clobenzorex; los antagonistas del receptor MCH (p. ej., SB-568849, SNAP-7941; compuestos descritos en los documentos WO 01/82925 y WO 01/87834), antagonistas del neuropéptido Y (p. ej., CP-422935), antagonistas del receptor cannabinoide (p. ej., SR-141716, SR-147778), antagonistas de grelina, inhibidores de 11 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa (p. ej., BVT-3498), inhibidores de la lipasa pancreática (p. ej., orlistat, cetilistat (ATL-962)), agonistas β 3 (p. ej., AJ-9677), péptidos anorexígenos (p. ej., leptina, CNTF (factor neurotrópico ciliar)), agonistas de la colecistocinina (p. ej., linitript, FPL-15849), disuasivo de alimentación (p. ej., P-57), inhibidores de ACC2 (p. ej., CP-640186) y similares.

Ejemplos de los diuréticos incluyen derivados de la xantina (p. ej., salicilato de sodio y teobromina, salicilato de calcio y la teobromina), preparados de tiazida (p. ej., etiazida, ciclopentiazida, triclorometiazida, hidroclorotiazida, hidroflumetiazida, bencilhidroclorotiazida, penflutizida, politiazida, meticlotiazida), preparados de antialdosterona (p. ej., espironolactona, triamtereno), inhibidores de carbonato deshidratasa (p. ej., acetazolamida), preparados de clorobencenosulfonamida (p. ej., clortalidona, mefrusida, indapamida), azosemida, isosorbida, ácido etacrínico, piretanida, bumetanida, furosemda y similares.

Ejemplos de los agentes quimioterapéuticos incluyen agentes alquilantes (p. ej., ciclofosfamida, ifosfamida), antagonistas metabólicos (p. ej., metotrexato, 5-fluorouracilo), antibióticos antitumorales (p. ej., mitomicina, adriamicina), agentes antitumorales derivados de plantas (p. ej., vincristina, vindesina, Taxol), cisplatino, carboplatino, etopósido y similares. De éstos, son preferibles Furtulon o NeoFurtulon, que son derivados de 5-fluorouracilo, y similares.

Ejemplos de agentes inmunoterapéuticos incluyen componentes de microorganismos o bacterias (p. ej., derivados del dipéptido de muramilo, Picibanil), polisacáridos que tienen actividad potenciadora de inmunidad (p. ej., lentinano, esquizofilano, krestin), citocinas obtenidas por técnicas de ingeniería genética (p. ej., interferón, interleucina (IL)), factores estimulantes de colonias (p. ej., el factor estimulante de colonias de granulocitos, eritropoyetina) y similares. De éstos, son preferibles las interleucinas tales como la IL-1, IL-2, IL-12 y similares.

Ejemplos de los agentes antiinflamatorios no esteroideos incluyen agentes antiinflamatorios tales como aspirina, acetaminofeno, indometacina y similares.

Ejemplos de los agentes antitrombóticos incluyen las heparinas (p. ej., heparina sódica, heparina cálcica, dalteparina sódica), las warfarinas (p. ej., warfarina potásica), fármacos anti-trombina (p. ej., argatrofano), agentes trombolíticos (p. ej., urocinasa, tisocinasa, alteplasa, nateplasa, monteplasa, pamiteplasa), inhibidores de la agregación plaquetaria (p. ej., hidrocloreuro de ticlopidina, cilostazol, icosapentato de etilo, beraprost sódico, hidrocloreuro de sarpogrelato) y similares.

Ejemplos de los agentes terapéuticos para la osteoporosis incluyen alfacalcidol, calcitriol, elcatonina, calcitonina de salmón, estriol, ipriflavona, pamidronato disódico, hidrato de alendronato sódico, incadronato disódico, risedronato disódico y similares.

Ejemplos de las vitaminas incluyen vitamina B₁, vitamina B₁₂ y similares.

Ejemplos de los agentes contra la demencia incluyen tacrina, donepezil, rivastigmina, galantamina y similares.

Ejemplos de los agentes terapéuticos para polaquiuria o incontinencia urinaria incluyen hidrocloreto de flavoxato, hidrocloreto de oxibutinina, hidrocloreto de propiverina y similares.

Ejemplos de los agentes terapéuticos para disuria incluyen inhibidores de acetilcolina esterasa (p. ej., distigmina) y similares.

Además, los fármacos que tienen una acción mejoradora de la caquexia demostrada en modelos animales y situaciones clínicas, tales como inhibidores de ciclooxigenasa (p. ej., indometacina), derivados de progesterona (p. ej., acetato de megestrol), glucoesteroides (p. ej., dexametasona), agentes de metoclopramida, agentes de tetrahidrocannabinol, agentes mejoradores del metabolismo de las grasas (p. ej., ácido eicosapentanoico), hormonas del crecimiento, IGF-1, anticuerpos contra factores inductores de caquexia tales como TNF- α , LIF, IL-6, oncostatina M y similares, se pueden utilizar en combinación con el compuesto de la presente invención.

Por otra parte, los inhibidores de glucosilación (p. ej., ALT-711), medicamentos que favorecen la regeneración de nervios (p. ej., Y-128, VX853, Prosaptide), antidepresivos (p. ej., desipramina, amitriptilina, imipramina), antiepilépticos (p. ej., la lamotrigina, Trileptal, Keppra, Zonegran, Pregabalina, Harkoseride, carbamazepina), agentes antiarrítmicos (p. ej., mexiletina), ligandos del receptor de acetilcolina (p. ej., ABT-594), los antagonistas de los receptores de endotelina (p. ej., ABT-627), inhibidores de absorción de monoamino (p. ej., tramadol), analgésicos narcóticos (p. ej., morfina), los agonistas del receptor GABA (p. ej., gabapentina, agente MR de gabapentina), agonistas del receptor α_2 (p. ej., clonidina), analgésicos locales (p. ej., capsaicina), medicamentos contra la ansiedad (p. ej., benzotiazepinas), inhibidores de fosfodiesterasa (p. ej., sildenafil), agonistas del receptor de dopamina (p. ej., apomorfina), midazolam, Cetoconazol y similares pueden utilizarse también en combinación con el compuesto de la presente invención.

La combinación de fármacos es preferentemente un preparado de insulina, un modulador de la función de PPAR (preferentemente pioglitazona o hidrocloreto de la misma), un inhibidor de la α -glucosidasa (preferentemente voglibosa), una biguanida (preferentemente metformina o hidrocloreto de la misma), una sulfonilurea (preferentemente glibenclamida, glimepirida), mitiglinida o uno de sus hidratos de la sal cálcica, nateglinida, un inhibidor de la dipeptidil peptidasa IV (preferentemente alogliptina o benzoato de la misma, 2-[[6-[(3R)-3-amino-1-piperidinil]-3,4-dihidro-3-metil-2,4-dioxo-1 (2H)-pirimidinil]metil]-4-fluorobenzonitrilo o succinato del mismo, 2-[2-(3-(R)-amino-piperidin-1-il)-5-fluoro-6 -oxo-6H-pirimidina N-1-ilmetil]-benzonitrilo o su tartrato) y similares.

Al combinar el compuesto de la presente invención con un fármaco asociado, pueden conseguirse efectos superiores tales como

(1) menor dosis del compuesto de la presente invención o de un medicamento asociado en comparación con la administración única de la sustancia de la presente invención o de un medicamento asociado,

(2) posible establecimiento de un período largo de tratamiento seleccionando un medicamento asociado que tiene diferente acción y mecanismo que los de los compuestos de la presente invención,

(3) diseño posible de un efecto de tratamiento prolongado seleccionando un medicamento asociado que tiene diferente acción y mecanismo que los de los compuestos de la presente invención,

(4) un efecto sinérgico proporcionado por un uso combinado del compuesto de la presente invención y un medicamento asociado y similares,

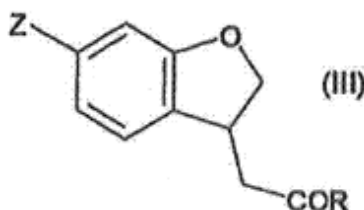
Cuando se utilizan en combinación el compuesto de la presente invención y un fármaco asociado, el periodo de administración del compuesto de la presente invención y del fármaco asociado no está restringido, y el compuesto de la presente invención y el fármaco asociado puede administrarse simultáneamente, o puede administrarse en periodos escalonados, para un sujeto de administración. La dosis del medicamento asociado puede determinarse con arreglo a la dosis utilizada clínicamente y puede seleccionarse adecuadamente en función de un sujeto de administración, de la vía de administración, de la enfermedad, combinación y similares.

En cuanto al modo de administración del compuesto de la presente invención y del fármaco asociado, pueden mencionarse los siguientes métodos: (1) El compuesto de la presente invención y el fármaco asociado se formulan simultáneamente para dar un único preparado que se administra. (2) El compuesto de la presente invención y el fármaco asociado se formulan simultáneamente por separado para dar dos tipos de preparados que se administran simultáneamente por la misma vía de administración. (3) El compuesto de la presente invención y el fármaco asociado se formulan por separado para dar dos tipos de preparados que se administran por la misma vía de administración en periodos escalonados. (4) El compuesto de la presente invención y el fármaco asociado se formulan por separado para dar dos tipos de preparados que se administran simultáneamente por vías de administración diferentes. (5) El compuesto de la presente invención y el fármaco asociado se formulan por separado para dar dos tipos de preparados que son administrados por diferentes vías de administración en periodos escalonados (p. ej., el compuesto de la presente invención y el fármaco asociado se administran en este orden, o en orden inverso) y cosas por el estilo.

La presente invención se refiere también al ácido (6-hidroxi-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il)acético, que es un compuesto útil como material de partida para producir el compuesto de la presente invención, o una sal del mismo.

El compuesto puede producirse, por ejemplo, según el método descrito en ejemplo 17 mencionado a continuación. El compuesto puede ser un racemato o una forma ópticamente activa. Como sales del compuesto, pueden mencionarse las similares a la sal del compuesto (I), con preferencia una sal metálica.

Además, la presente invención describe un método de producción de una forma ópticamente activa de un compuesto representado por la fórmula (III):

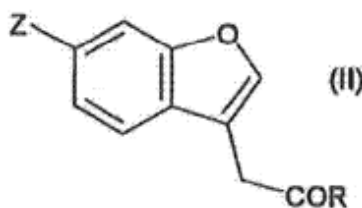


en la que

Z es un átomo de halógeno o un grupo hidroxilo opcionalmente sustituido; y

R es un grupo hidroxilo opcionalmente sustituido,

o una sal del mismo, que comprende someter un compuesto representado por la fórmula (II):



en la que cada símbolo es como se definió anteriormente,

o una sal del mismo a una reacción de reducción asimétrica,

En la presente memoria, Z es preferentemente un grupo hidroxilo o un grupo alcoxi C₁₋₆, más preferentemente un grupo hidroxilo.

R es preferiblemente un grupo hidroxilo o un grupo de alcoxi C₁₋₆, más preferentemente un grupo hidroxilo.

Como sales de compuesto (II) y del compuesto (III), pueden mencionarse las similares a la sal del compuesto (I), con preferencia dada a una sal metálica respectivamente.

Ejemplos

La presente invención se explica con más detalle haciendo referencia a los siguientes ejemplos de referencia, ejemplos, ejemplos de formulación y ejemplos experimentales, que son meros ejemplos de trabajo y no deben considerarse como restrictivos y pueden cambiarse sin apartarse del alcance de la presente invención.

El término "temperatura ambiente" en los siguientes ejemplos de referencia y ejemplos indica el intervalo de generalmente desde alrededor de 10°C a unos 35°C. El rendimiento químico es un rendimiento de aislamiento (mol/mol %) o se obtuvo por cromatografía líquida de alta resolución. Se evaluó la pureza óptica (rendimiento asimétrico) de formas ópticamente activas según el exceso enantiomérico (% e.e.). El exceso enantiomérico se determinó por la fórmula siguiente:

$$\text{exceso enantiomérico (\% e.e.)} = 100 \times [(R) - (S)] / [(R) + (S)] \text{ o } 100 \times [(S) - (R)] / [(R) + (S)]$$

en la que (R) y (S) son cada uno un área de cada enantiómero en cromatografía líquida de alto rendimiento.

El disolvente utilizado para cromatografía está en % en volumen y otro "%" está en % en peso.

Protón de OH, protón de NH, etc. que no se pudieron confirmar debido al pico ancho por espectro de RMN de protones no están incluidos en los datos.

Los otros símbolos utilizados en la presente memoria significan lo siguiente:

s: singlete

d: doblete

t: triplete

5 q: cuarteto

m: multiplete

br: ancho

J: constante de acoplamiento

Hz: hertzios

10 CDCl_3 : cloroformo deuterado

DSO-d_6 : sulfóxido de dimetilo deuterado

^1H RMN: resonancia magnética nuclear de protones

(R,R)-Me-BPE: (+)-1,2-bis ((2R,5R)-2,5-dimetilfosforano)etano

(S,S)-Et-FerroTANE: (-)-1,1'-bis ((2S,4S)-2,4-dietil fosfotano)ferroceno

15 En los siguiente ejemplos de referencia y ejemplos, el punto de fusión, el espectro de masas (MS) y el espectro de resonancia magnética nuclear (RMN) se midieron en las siguientes condiciones:

Instrumentos de medición del punto de fusión: Se utilizó el aparato de medición de punto de microfusión Yanagimoto o el aparato de medición del punto de fusión de Büchi tipo B-545.

20 Instrumentos de medición de MS: Waters Corporación ZMD, Waters Corporation ZQ2000 o Micromass Ltd., plataforma II

Método de ionización: Ionización por atomización de electrones (ESI) o Ionización química a presión atmosférica (APCI), A menos que se indique específicamente, se utilizó la ESI.

Instrumentos de medición de RMN: Varian Inc, Varian Gemini 200 (200 MHz), Varian Gemini 300 (300 MHz), Bruker BioSpin Corp, AVANCE 300, JEOL JNM-AL400,

25 En los ejemplos de referencia y en los ejemplos, la purificación por HPLC preparativa se realizó en las siguientes condiciones, Instrumentos de HPLC de preparación: sistema de purificación de alto rendimiento, Gilson, Inc.

columna: YMC Combiprep ODS-A S-5 μm , 20 $\times$ 50 mm

disolvente:

Solución A; ácido trifluoroacético al 0,1% que contiene agua,

30 Solución B; ácido trifluoroacético al 0,1% que contiene acetonitrilo

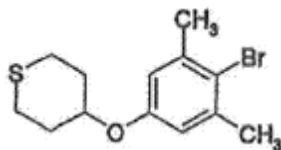
gradiente del ciclo A: 0,00 min (solución A/solución B = 90/10), 1,20 min (solución A/solución B = 90/10), 4,75 min (solución A/solución B = 0/100), 7,30 min (solución A/solución B = 0/100), 7,40 min (solución A/solución B = 90/10), 7,50 min (solución A/solución B = 90/10).

35 gradiente del ciclo B: 0,00 min (solución A/solución B = 95/5), 1,00 min (solución A/solución B = 95/5), 5,20 min (solución A/solución B = 5/95), 6,40 min (solución A/solución B = 5/95), 6,50 min (solución A/solución B = 95/5), 6,60 min (solución A/solución B = 95/5).

caudal: 25 ml/min, método de detección: UV 220 nm

40 En los ejemplos, el valor numérico entre paréntesis en el "tiempo de retención" de las condiciones de cromatografía líquida de alta resolución muestra la proporción de cada isómero óptico producido en una mezcla de los isómeros ópticos.

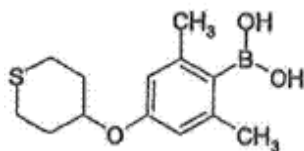
Ejemplo de referencia 1 4-(4-bromo-3,5-dimetilfenoxi)tetrahydro-2H-tiopirano



A una solución de 4-bromo-3,5-dimetilfenol (0,201 g, 1,00 mmol), tetrahydro-2H-tiopiran-4-ol (0,130 g, 1,10 mmol) y trifenilfosfina (0,341 g, 1,30 mmol) en tetrahydrofurano (5 ml) se agregó azodicarboxilato de dietilo (solución al 40% en tolueno, 0,591 ml, 1,30 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h, Tetrahydro-2H-tiopiran-4-ol (0,0591 g, 0,500 mmol), trifenilfosfina (0,157 g, 0,600 mmol) y azodicarboxilato de dietilo (solución al 40% en tolueno, 0,272, 0,600 mmol) se añadieron, y la mezcla se agitó más durante 1,5 h, La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 0:100-20:80) para dar el compuesto del título (0,261 g, 86% de rendimiento) como cristales incoloros,

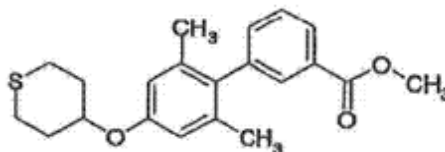
RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1,93-2,07 (2H, m), 2,10-2,23 (2H, m), 2,37 (6H, s), 2,49-2,61 (2H, m), 2,85-2,98 (2H, m), 4,26-4,35 (1H, m), 6,65 (2H, s).

Ejemplo de referencia 2 Ácido [2,6-dimetil-4-(tetrahydro-2H-tiopiran-4-iloxi)fenil]bórico



A una solución de 4-(4-bromo-3,5-dimetilfenoxi)tetrahydro-2H-tiopirano (3,01 g, 10,0 mmol) en tetrahydrofurano (50 ml) se agregó gota a gota solución de n-butil-litio en hexano (1,6 M, 6,57 ml, 10,5 mmol) a -78°C y la mezcla de reacción fue agitada durante 1,5 h a la misma temperatura. Se agregó borato de triisopropilo (6,92 ml, 30,0 mmol), y la mezcla se agitó durante la noche, durante la cual se dejó calentar la mezcla a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se enfrió en hielo, se agregó ácido clorhídrico 2 M (50 ml) y la mezcla se agitó durante 2,5 h. La capa acuosa y la capa orgánica se separaron, y la capa orgánica se lavó con salmuera saturada y bicarbonato sódico acuoso saturado mientras simultáneamente se neutraliza. La capa orgánica se secó en sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se lavó con hexano frío para dar el compuesto del título (1,89 g, rendimiento del 71%) como cristales incoloros. RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1,90-2,06 (2H, m), 2,09-2,23 (2H, m), 2,35 (6H, s), 2,48-2,62 (2H, m), 2,83-2,98 (2H, m), 4,28-4,40 (1H, m), 6,51 (2H, s), 6,59 (2H, s).

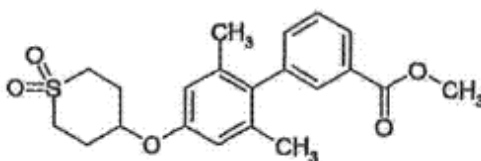
Ejemplo de referencia 3 2',6'-dimetil-4'-(tetrahydro-2H-tiopiran-4-iloxi)bifenil-3-carboxilato de metilo



De la misma manera que en el ejemplo de referencia 6, se obtuvo el compuesto del título en forma de cristales incoloros de ácido [2,6-dimetil-4-(tetrahydro-2H-tiopiran-4-iloxi)fenil]bórico y 3-bromobenzoato de metilo, 86% de rendimiento.

punto de fusión $69-71^\circ\text{C}$,

Ejemplo de referencia 4 4'-[(1,1-dioxidotetrahydro-2H-tiopiran-4-il)oxi]-2,6'-dimetilbifenil-3-carboxilato de metilo

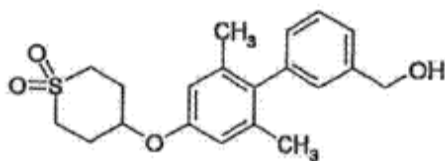


A una solución de 2',6'-dimetil-4'-(tetrahydro-2H-tiopiran-4-iloxi)bifenil-3-carboxilato de metilo (1,56 g, 4,38 mmol) en acetato de etilo (20 ml) se agregó ácido m-cloroperbenzoico (65%, 2,44 g, 9,20 mmol) bajo refrigeración con hielo, y la mezcla se agitó durante 16 h, durante las cuales se dejó calentar la mezcla gradualmente a temperatura ambiente. Se añadió acetato de etilo a la mezcla de reacción. La mezcla se lavó con una mezcla de bicarbonato sódico acuoso saturado y solución de tiosulfato sódico acuoso, luego se lavó con salmuera saturada, se secó con sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se recrystalizó en acetato de etilo-hexano para dar el compuesto del título (1,45 g, 85% de rendimiento) como cristales incoloros.

punto de fusión 180°C.

Ejemplo de referencia 5

{4'-[(1,1-dioxidotetrahydro-2H-tiopiran-4-il) oxil]-2,6'-dimetilbifenil-3-il} metanol

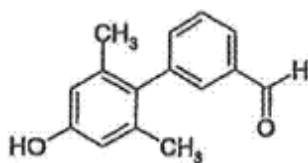


A una solución de 4'-[(1,1-dioxidotetrahydro-2H-tiopiran-4-il) oxil]-2,6'-dimetilbifenil-3-carboxilato de metilo se añadieron 0,128 g (0,33 mmol) en tetrahydrofurano (2 ml), hidruro de litio y aluminio (80%, 15,7 mg, 0,33 mmol) en pequeñas porciones bajo refrigeración con hielo, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1,5 h. Se añadió en pequeñas porciones a la mezcla de reacción, sulfato sódico decahidratado (0,106 g, 0,33 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La sustancia insoluble se filtró a través de Celite y el filtrado se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (0,111 g, 93% de rendimiento) como un polvo amorfo incoloro.

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,76 (1H, t, J = 5,6 Hz), 2,00 (6H, s), 2,29-2,44 (2H y m), 2,44-2,58 (2H, m), 2,87-3,02 (2H, m), 3,37-3,53 (2H, m), 4,63-4,70 (1H, m), 4,74 (2H, d, J = 5,6 Hz), 6,68 (2H, s), 7,05 (1H, dt, J = 7,4, 1,5 Hz), 7,12 (1H, s), 7,31 7,38 (1H, m), 7,42 (1H, t, J = 7,4 Hz).

Ejemplo de referencia 6

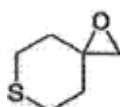
4'-hidroxi-2',6'-dimetilbifenil-3-carbaldehído



4-bromo-3,5-dimetilfenol (10,3 g, 51,0 mmol) y ácido bórico (3-formilfenil) (7,67 g, 51,2 mmol) se disolvieron en una mezcla de solución acuosa de carbonato sódico 1 M (150 ml), etanol (50 ml) y tolueno (150 ml). Tras la sustitución del argón, se agregó tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (2,95 g, 2,55 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a 80°C, durante 24 horas bajo atmósfera de argón. La mezcla de reacción se dejó enfriar y se añadió agua. La mezcla se diluyó con acetato de etilo, y la sustancia insoluble se filtró a través de Celite. La capa orgánica del filtrado se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 10:90 - 40:60) para dar el compuesto del título (9,53 g, 83% de rendimiento) como cristales amarillo pálido.

MS m/z 227 (M + H)⁺.

Ejemplo de referencia 7 1-oxa-6-tiaspiro [2,5] octano

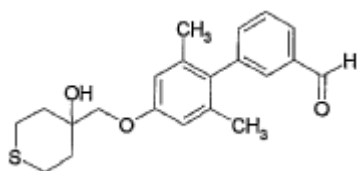


A una suspensión de yoduro de trimetilsulfoxonio (37,1 g, 165,1 mmol) en sulfóxido de dimetilo (120 ml) se añadió lentamente hidruro sódico (60% en aceite, 6,10 g, 152,4 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 1 h bajo atmósfera de nitrógeno. Una solución de tetrahydro-4H-tiopiran-4-ona (14,8 g, 127,0 mmol) en de sulfóxido de dimetilo (60 ml) se agregó gota a gota durante 20 minutos a la mezcla de reacción y la solución de reacción se

agitó a temperatura ambiente durante 14 h. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con éter dietílico. La capa orgánica se lavó sucesivamente con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. Se dejó reposar el residuo a la temperatura ambiente y los cristales precipitados se lavaron con una pequeña cantidad de hexano y se secaron para dar el compuesto del título (8,22 g, 50% de rendimiento) en forma de agujas incoloras.

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1,69-1,82 (2H, m), 1,93-2,09 (2H, m), 2,56-2,73 (4H, m), 2,85-3,01 (2H, m).

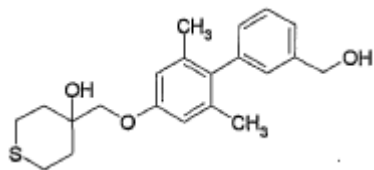
Ejemplo de referencia 8 4'-[(4-hidroxitetrahydro-2H-tiopiran-4-il)metoxi]-2',6'-dimetilbifenil-3-carbaldehído



A una solución de 1-oxa-6-tiaspiro[2.5]octano (6,33 g, 48,6 mmol) y 4'-hidroxi-2',6'-dimetilbifenil-3-carbaldehído (10,0 g, 44,2 mmol) en N,N-dimetilformamida (150 ml) se añadió carbonato potásico (6,11 g, 44,2 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a 100°C durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, el residuo se neutralizó con ácido clorhídrico 1 M y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Se secó el extracto sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se cristalizó en éter diisopropílico para dar el compuesto del título (12,3 g, rendimiento del 78%) como cristales incoloros.

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1,77-1,91 (2H, m), 2,00 (6H, s), 2,06-2,16 (2H, m), 2,19 (1H, s), 2,42-2,53 (2H, m), 3,04-3,18 (2H, m), 3,81 (2H, s), 6,69 (2H, s), 7,41 (1H, dt, J = 7,5, 1,5 Hz), 7,59 (1H, t, J = 7,5 Hz), 7,66 (1H, t, J = 1,5 Hz), 7,87 (1H, dt, J = 1,5, 1,5 Hz), 10,05 (1H, s).

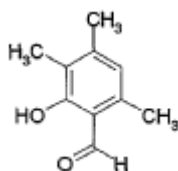
Ejemplo de referencia 9 4-([3'-(hidroximetil)-2,6-dimetilbifenil-4-il]oxi)metil}tetrahydro-2H-tiopiran-4-ol



A una solución de 4'-[(4-hidroxitetrahydro-2H-tiopiran-4-il) metoxi]-2 '6'-dimetilbifenil-3-carbaldehído (2,12 g, 5,95 mmol) en un disolvente mixto de tetrahydrofurano (8 ml) y metanol (4 ml) se agregó borohidruro de sodio (0,225 g, 5,95 mmol) con refrigeración con hielo, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 20 minutos. La solución de reacción se concentró a presión reducida, se agregó a los residuos solución acuosa de cloruro amónico, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (1,87 g, 88% de rendimiento) como cristales incoloros.

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1,70 (1H, t, J = 5,8 Hz), 1,76-1,90 (2H, m), 2,01 (6H, s), 2,05-2,16 (2H, m), 2,20 (1H, s), 2,40-2,53 (2H, m), 3,03-3,18 (2H, m), 3,80 (2H, s), 4,73 (2H, d, J = 5,8 Hz), 6,67 (2H, s), 7,02-7,09 (1H, m), 7,12 (1H, s), 7,31-7,37 (1H, m), 7,41 (1H, t, J = 7,4 Hz).

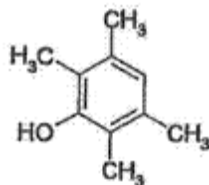
Ejemplo de referencia 10 2-hidroxi-3,4,6-trimetilbenzaldehído



Una solución de 2, 3, 5-trimetilfenol (13,6 g, 100 mmol,) en diclorometano (20 ml) se enfrió con hielo, se agregó gota a gota tetracloruro de titanio (41,7 g, 220 mmol) durante 0,5 h bajo atmósfera de nitrógeno y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h. Se agregó gota a gota éter diclorometil metílico (11,5 g, 100 mmol), y la mezcla se continuó agitando durante 6 h. La mezcla de reacción se trató con solución de cloruro amónico acuoso saturado y se extrajo con diclorometano. El extracto se lavó sucesivamente con ácido clorhídrico diluido, bicarbonato de sodio acuoso saturado y salmuera saturada, se secó con sulfato de magnesio anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 5:95 - 50:50) para dar el compuesto del título (6,58 g, 40% de rendimiento) como cristales de color marrón pálido.

MS m/z 165 (M + H)⁺.

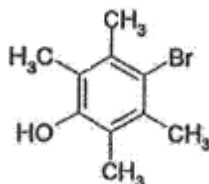
Ejemplo 11 de referencia 2,3,5,6-tetrametilfenol



Se disolvió 2-hidroxi-3,4,6-trimetilbenzaldehído (6,58 g, 40,1 mmol) en metanol (120 ml), paladio al 10% en carbono (producto que contiene 50% de agua, 1,0 g) se agregó bajo atmósfera de hidrógeno (presión de globo) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 22 h. Se filtró el catalizador, y el filtrado se concentró a presión reducida. Los cristales precipitados se recrystalizaron en metanol para dar el compuesto del título (0,73 g, 12% de rendimiento) como cristales incoloros. La solución madre se concentró a presión reducida para dar la segunda recolección (5,10 g, rendimiento 85%).

MS m/z 151 (M + H)⁺.

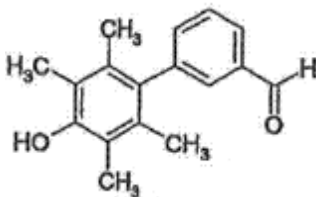
Ejemplo de referencia 12 4-bromo-2,3,5,6-tetrametilfenol



A una suspensión de 2,3,5,6-tetrametilfenol (5,10 g, 34,0 mmol) de ácido acético (90 ml) agregó gota una solución de bromo (1,98 ml, 38,6 mmol) en ácido acético (30 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agita durante 5 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y se diluyó el residuo con acetato de etilo y se lavó sucesivamente con solución acuosa de tiosulfato sódico y salmuera saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. Los cristales precipitados se lavaron con éter de petróleo para dar el compuesto del título (5,10 g, 66% de rendimiento) como cristales amarillo pálido. La solución madre se concentró bajo presión reducida y se lavó con éter de petróleo para dar la segunda recolección (1,38 g, 18% de rendimiento).

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 2,23 (6H, s), 2,40 (6H, s), 4,59 (1H, s).

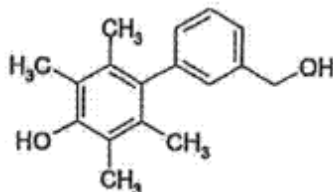
Ejemplo de referencia 13 4'-hidroxi-2' 3', 5',6'-tetrametilbifenil-3-carbaldehído



De la misma manera que en el ejemplo de referencia 6, el compuesto del título se obtuvo como cristales incoloros de ácido 4-bromo-2,3,5,6-tetrametilfenol y (3-formilfenil)bórico. 79% de rendimiento.

MS m/z 255 (M + H)⁺.

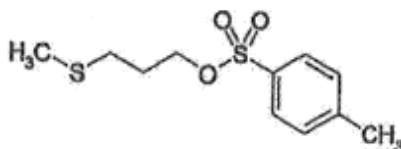
Ejemplo de referencia 14 3'-(hidroximetil) -2,3,5,6-tetrametilbifenil-4-ol



Una solución de 4'-hidroxi-2',3',5',6'-tetrametilbifenil-3-carbaldehído (2,03 g, 8,00 mmol) en un solvente mixto de metanol (10 ml) y tetrahidrofurano (20 ml) se enfrió en hielo, se añadió borohidruro de sodio (90%, 0,336 g, 8,00 mmol), y la mezcla se agitó durante 2 h bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se trató con ácido clorhídrico diluido y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó con sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. Los cristales obtenidos se recrystalizaron en heptano-acetato de etilo para dar el compuesto del título (1,90 g, 93% de rendimiento) como cristales incoloros.

punto de fusión 152-153°C.

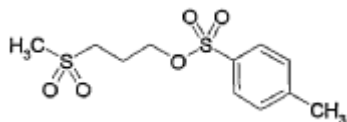
Ejemplo de referencia 15 4-metilbenzenesulfonato de 3-(metiltio)propilo



Una solución de 3-(metiltio) -1-propanol (5.30 g, 50,0 mmol), trietilamina (10,5 ml, 75,0 mmol) y N,N,N',N'- tetrametil-1, 6-hexandiamina (0,861 g, 5,00 mmol) en tolueno (50 ml) se enfrió con hielo, y se agregó gota bajo atmósfera de nitrógeno una solución de cloruro de p-toluenesulfonilo (14,3 g, 75,0 mmol) en tolueno (50 ml). Tras la finalización de la adición gota a gota, la mezcla se agitó durante 3 h, durante las cuales se le dejó calentar la mezcla a temperatura ambiente. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se se secó sobre sulfato de sodio anhidro y concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 10:90 - 40:60) para dar el compuesto del título (12.2 g, 94% de rendimiento) como un aceite incoloro.

MS m/z 261 (M + H)⁺.

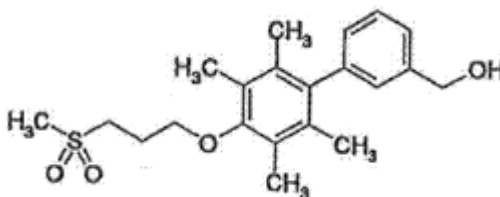
Ejemplo de referencia 16 4-metilbencenosulfonato de 3-(metilsulfonil) propilo



A una solución de 4-metilbencenosulfonato de 3-(metiltio)propilo (12,2 g, 46,9 mmol) en metanol (250 ml) agregó gota a gota una solución de peroxisulfato potásico (nombre comercial: OXONE, 57,7 g, 93,8 mmol) en agua (250 ml) bajo refrigeración con hielo. Tras la finalización de la adición gota a gota, se agitó la mezcla durante 20 h, durante las cuales se dejó calentar la mezcla gradualmente a temperatura ambiente. Se evaporó el metanol a presión reducida y se diluyó con agua y material orgánico se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó la mezcla con sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. Los cristales precipitados se lavaron con acetato de etilo-heptano para dar el compuesto del título (13,1 g, 96% de rendimiento) como cristales incoloros.

MS m/z 293 (M + H)⁺.

Ejemplo de referencia 17 {2',3',5',6'-tetrametil-4'-[3-(metilsulfonil)propoxi]bifenil-3-il}metanol

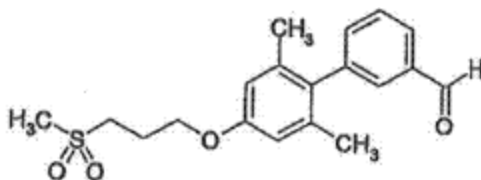


A una solución de 3'-(hidroximetil) -2,3,5,6-tetrametilbifenil-4-ol (0,616 g, 2,40 mmol) y 4-metilbencenosulfonato de 3-(metilsulfonil)propilo (1,05 g, 3,60 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 ml) se añadió carbonato potásico (0,597 g, 4,32 mmol), y la mezcla se agita en 90°C durante 12 h bajo atmósfera de nitrógeno. Se añadió agua a la mezcla de

reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó sucesivamente con solución acuosa 1 M de hidróxido de sodio y salmuera saturada, se secó con sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 40:60-80:20), y los cristales obtenidos se recrystalizaron en heptano-acetato de etilo para dar el compuesto del título (0,577 g, 85% de rendimiento) como cristales incoloros.

punto de fusión 132-134°C.

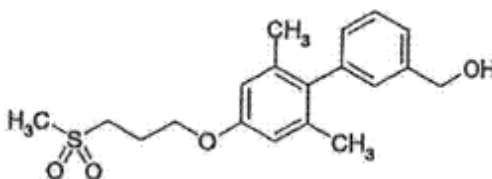
Ejemplo de referencia 18 2',6'-dimetil-4'-[3-(metilsulfonyl) propoxi] bifenil-3-carbaldehído



A una solución de 4'-hidroxi-2',6'-dimetilbifenil-3-carbaldehído (2,26 g, 10,0 mmol) y 4-metilbencenosulfonato de 3-(metilsulfonyl)propilo (3,51 g, 12,0 mmol) en N,N-dimetilformamida (20 ml) se añadió carbonato potásico (1,80 g, 13,0 mmol), y la mezcla se agitó a 90°C durante 24 horas bajo atmósfera de nitrógeno. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó sucesivamente con solución acuosa 1 M de hidróxido de sodio y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 40:60 – 80:20), y los cristales obtenidos se recrystalizaron en heptano-acetato de etilo para dar el compuesto del título (2,68 g, 77% de rendimiento) como cristales incoloros.

MS m/z 347 (M + H)⁺.

Ejemplo de referencia 19 {2',6'-dimetil-4'-[3-(metilsulfonyl) propoxi] bifenil-3-il}metanol

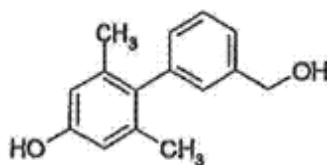


Una solución de 2',6'-dimetil-4'-[3-(metilsulfonyl)propoxi]bifenil-3-carbaldehído (2,66 g, 7,68 mmol), en un disolvente mixto de metanol (10 ml) y tetrahidrofurano (20 ml) se enfrió con hielo, se añadió borohidruro de sodio (90%, 0,323 g, 7,68 mmol), y la mezcla se agitó durante 6 h bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se trató con ácido clorhídrico diluido y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó con sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. Los cristales obtenidos se recrystalizaron en heptano-acetato de etilo para dar el compuesto del título (2,60 g, 97% de rendimiento) como cristales incoloros.

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,68 (1H, t, J = 5,9 Hz), 2,00 (6H, s), 2,30-2,40 (2H, m), 2,97 (3H, s), 3,24-3,31 (2H, m), 4,13 (2H, t,

J = 5,7 Hz), 4,73 (2H, d, J = 5,9 Hz), 6,64 (2H, s), 7,03-7,08 (1H, m), 7,12 (1H, s), 7,31-7,37 (1H, m), 7,41 (1H, t, J = 7,5 Hz).

Ejemplo de referencia 20 3'-(hidroximetil) -2,6-dimetilbifenil-4-ol

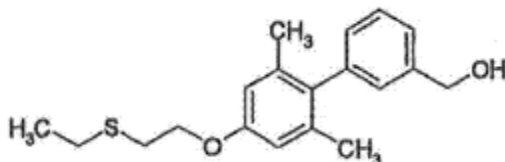


Una solución de 4'-hidroxi-2',6'-dimetilbifenil-3-carbaldehído (6,95 g, 30,7 mmol) en un disolvente mixto de metanol (30 ml) y tetrahidrofurano (60 ml) se enfrió en hielo, se añadió borohidruro de sodio (90%, 1,29 g, 30,7 mmol), y la mezcla se agitó durante 20 h bajo atmósfera de nitrógeno, durante las cuales se dejó calentar la mezcla gradualmente a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, el residuo se trató

con ácido clorhídrico diluido y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó con sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. Los cristales obtenidos se recrystalizaron en heptano- acetato de etilo para dar el compuesto del título (6,56 g, 93% de rendimiento) como cristales incoloros.

punto de fusión 175°C.

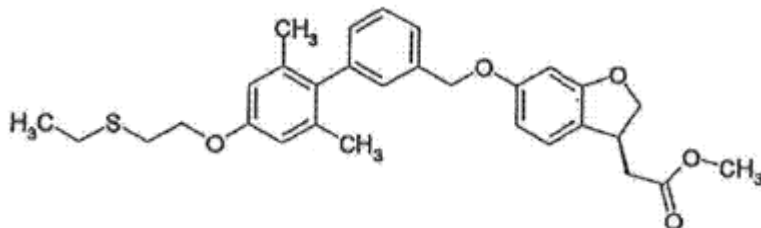
5 Ejemplo 21 de referencia {4'-[2-(etiltilio)etoxi]-2',6'-dimetilbifenil-3-il} metanol



10 A una solución de 3'-(hidroximetil)-2,6-dimetilbifenil-4-ol (1,83 g, 8,00 mmol) y sulfuro de 2-cloroetil-etílico (1,07 ml, 12,0 mmol) en N,N-dimetilformamida (15 ml) se añadieron (1,33 g, 9,60 mmol) de carbonato potásico y yoduro potásico (0,132 g, 0,800 mmol), y la mezcla se agitó a 95°C por 24 horas bajo atmósfera de nitrógeno. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó sucesivamente con solución acuosa 1 M de hidróxido de sodio y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 10:90 - 50:50) para dar el compuesto del título (1,19 g, 47% de rendimiento) como un aceite incoloro.

15 RMN ¹H (CDCl₃): 1,31 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,67 (1H, t, J = 5,8 Hz), 2,00 (6H, s), 2,67 (2H, q, J = 7,3 Hz), 2,92 (2H, t, J = 7,0 Hz), 4,16 (2H, t, J = 7,0 Hz), 4,73 (2H, d, J = 5,8 Hz), 6,66 (2H, s), 7,06 (1H, dt, J = 7,3, 1,3 Hz), 7,12 (1H, s), 7,30-7,36 (1H, m), 7,41 (1H, t, J = 7,3 Hz).

Ejemplo de referencia 22 [(3S) -6-({4'-[2-(etiltilio)etoxi] -2',6'-dimetilbifenil-3-il}metoxi)-2, 3-dihidro-1-benzofuran-3-il] acetato de metilo

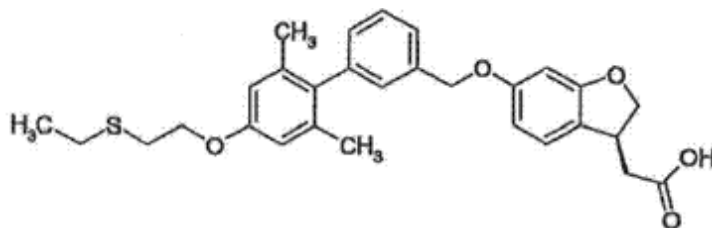


20 Una solución de [(3S) -6-hidroxi-2, 3-dihidro-1-benzofuran-3-il]acetato de metilo (0,250 g, 1,20 mmol), {4'-[2-(etiltilio)etoxi]-2',6'-dimetilbifenil-3-il} metanol (0,380 g, 1,20 mmol) y tributilfosfina (0,388 g, 1,92 mmol) en tolueno (20 ml) se agitó, se agregó 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (0,484 g, 1,92 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h bajo atmósfera de nitrógeno. Se añadió hexano (10 ml) a la mezcla de reacción, se filtró la sustancia insoluble precipitada y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía

25 en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 5:95 - 40:60) para dar el compuesto del título (0,363 g, 60% de rendimiento) como un aceite amarillo pálido.

MS m/z 507 (M + H)⁺.

Ejemplo de referencia 23 ácido [(3S)-6-({4'-[2-(etiltilio)etoxi]-2',6'-dimetilbifenil-3-il}metoxi)-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il]acético



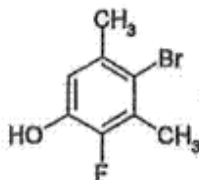
30

A una solución de [(3S)-6-({4'-[2-(etiltilio)etoxi]-2',6'-dimetilbifenil-3-il} metoxi) -2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il] acetato de metilo(g 0,358, 0,707 mmol) en un disolvente mixto de metanol (1,5 ml) y tetrahidrofurano (3 ml) se agregó solución acuosa 2 M de hidróxido de sodio (0,750 ml), y la mezcla se agitó a 50°C durante 1,5 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua, se acidificó con ácido clorhídrico 1 M y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se

lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (0,309 g, 89% de rendimiento) como un aceite incoloro.

MS m/z 493 (M + H)⁺.

Ejemplo de referencia 24 4-bromo-2-fluoro-3,5-dimetilfenol

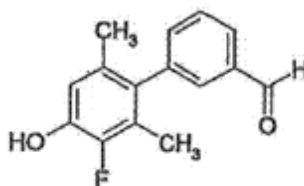


5

10

A una solución de 4-bromo-3, 5-dimetilfenol (2,00 g, 9,95 mmol) en 1, 2-dicloroetano (20 ml) se agregó triflato de N-fluoropiridinio (6,15 g, 24,9 mmol), y la mezcla se calentó a reflujo durante 7 h. La mezcla de reacción se trató con solución acuosa 1 M de tiosulfato sódico y se extrajo con acetato de etilo. El extracto lavó sucesivamente con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 0:100-30:70) para dar el compuesto del título (0,790 g, 36% de rendimiento) como un aceite incoloro. RMN ¹H (CDCl₃): 2,29-2.36 (6H, m), 5,04 (1H, d, J = 4,0 Hz), 6,79 (1H, d, J = 9,0 Hz).

Ejemplo de referencia 25 3'-fluoro-4'-hidroxi-2',6'-dimetilbifenil-3-carbaldehído

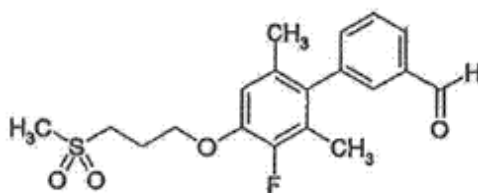


15

De la misma manera que en el ejemplo de referencia 6, se obtuvo el compuesto del título como cristales incoloros de 4-bromo-2-fluoro-3, 5-dimetilfenol y ácido (3-formilfenil)bórico. 49% de rendimiento.

MS m/z 245 (M + H)⁺.

Ejemplo de referencia 26 3'-fluoro-2',6'-dimetil-4'-[3-(metilsulfonil) propoxi] bifenil-3-carbaldehído



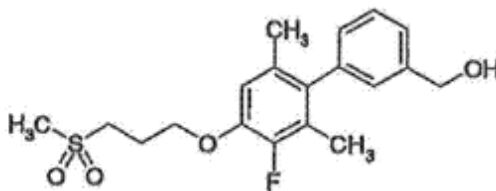
20

A una solución de 3'-fluoro-4'-hidroxi-2',6'-dimetilbifenil-3-carbaldehído (2,44 g, 10,0 mmol) y 4-metilbencenosulfonato de 3-(metilsulfonil)propilo (3,51 g, 12,0 mmol) en N,N-dimetilformamida (20 ml) se añadió carbonato potásico (1,80 g, 13,0 mmol), y la mezcla se agitó a 90°C durante 24 horas bajo atmósfera de nitrógeno. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó sucesivamente con solución acuosa 1 M de hidróxido sódico y salmuera saturada, se secó con sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 40:60 – 80:20), y los cristales obtenidos se recrystalizaron en heptano-acetato de etilo para dar el compuesto del título (3,45 g, rendimiento 95%) como cristales incoloros.

25

MS m/z 365 (M + H)⁺.

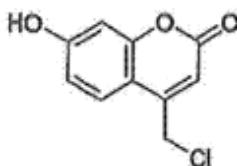
Ejemplo de referencia 27 {3'-fluoro 2',6'-dimetil-4'-[3-(metilsulfonil) propoxi] bifeníl-3-il}metanol



Una solución de 3'-fluoro-2',6'-dimetil-4'-[3-(metilsulfonil) propoxi]bifenil-3-carbaldehído (2,77 g, 8,00 mmol), en un disolvente mixto de metanol (10 ml) y tetrahidrofurano (20 ml) se enfrió en hielo, se añadió borohidruro de sodio (90%, 0,336 g, 8,00 mmol), y la mezcla se agitó durante 8 horas en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se trató con ácido clorhídrico diluido y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 40:60 – 80:20), y los cristales obtenidos se recrystalizaron en heptano-acetato de etilo para dar el compuesto del título (2,75 g, 94% de rendimiento) como cristales incoloros.

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1,67 (1H, t, J = 5,9 Hz), 1,91-1,95 (3H, m), 1,97 (3H, s), 2,32-2,45 (2H, m), 2,98 (3H, s), 3,27-3,35 (2H, m), 4,20 (2H, t, J = 5,8 Hz), 4,74 (2H, d, J = 5,9 Hz), 6,70 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,03 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,10 (1H, s), 7,32-7,47 (2H, m).

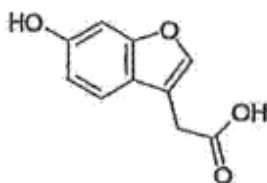
Ejemplo de referencia 28 4-(clorometil)-7-hidroxi-2H-cromen-2-ona



Bajo refrigeración con hielo, 4-cloroacetato de etilo (14,0 g, 85,0 mmol) se disolvió en ácido sulfúrico concentrado (30 ml), resorcinol (8,81 g, 80,0 mmol) se añadió en pequeñas porciones y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se vertió en agua con hielo y el sólido precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó con aire para dar el compuesto del título (14,1 g, 84% de rendimiento) como un polvo de color crema.

MS m/z 211 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$.

Ejemplo de referencia 29 Ácido (6-hidroxi-1-benzofuran-3-il)acético

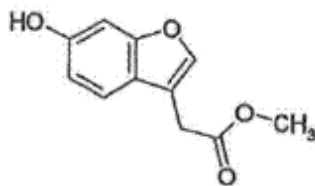


Se disolvió 4-(clorometil)-7-hidroxi-2H-cromen-2-ona (10,9 g, 51,8 mmol) en solución acuosa 1 M de hidróxido de sodio (500 ml), y la mezcla se calentó a reflujo durante 2 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar, se acidificó con ácido sulfúrico concentrado y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre

sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (8,27 g, 83% de rendimiento) como cristales de color marrón.

MS m/z 193 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$.

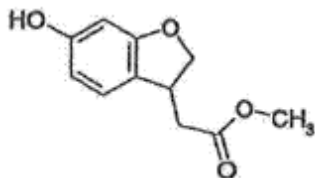
Ejemplo de referencia 30 (6-hidroxi-1-benzofuran-3-il) acetato de metilo



El ácido (6-hidroxi-1-benzofuran-3-il) acético (9,85 g, 51,3 mmol) se puso en suspensión en metanol (45 ml), se añadió ácido sulfúrico concentrado (5 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante 4 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se agregó agua y la mezcla se extrajo con éter dietílico. El extracto se lavó sucesivamente con bicarbonato sódico acuoso saturado y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 10:90 - 50:50), y los cristales obtenidos se recrystalizaron en acetato de etilo-hexano para dar el compuesto del título (7,38 g, 70% de rendimiento) como prismas de color amarillo pálido.

MS m/z 207 (M + H)⁺.

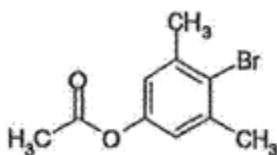
Ejemplo 31 de referencia (6-hidroxi-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il) acetato de metilo



A una solución de (6-hidroxi-1-benzofuran-3-il) acetato de metilo (114 g, 55,3 mmol) en metanol (100 ml) se agregó paladio al 10%-carbono (producto que contiene 50% de agua, 2 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h bajo atmósfera de hidrógeno (presión de globo). El catalizador se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 20:80 - 50:50), y el sólido obtenido se recrystalizó en acetato de etilo-hexano para dar el compuesto del título (8,74 g, rendimiento 76%) como prismas incoloros.

MS m/z 209 (M + H)⁺.

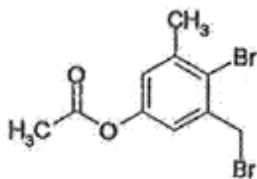
Ejemplo de referencia 32 Acetato de 4-bromo-3,5-dimetilfenilo



A una solución de 4-bromo-3,5-dimetilfenol (10,1 g, 50,0 mmol) en piridina (13 ml) se añadió anhídrido acético (7,66 g, 38,6 mmol), y la mezcla se agitó a 50°C por 30 min. La mezcla de reacción se enfrió con hielo, se diluyó con ácido clorhídrico 0,5 M y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó con sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (12,1 g, 99% de rendimiento) como un aceite amarillo.

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 2,28(3H, s), 2,40(6H, s), 6,82(2H, s).

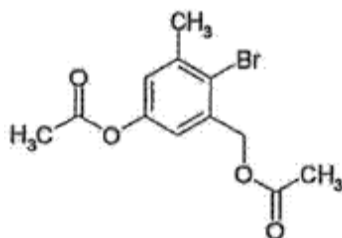
Ejemplo de referencia 33 Acetato de 4-bromo-3-(bromometil)-5-metilfenilo



Una suspensión de acetato de 4-bromo-3,5-dimetilfenilo (12,1 g, 49,8 mmol), N-bromosuccinimida (9,79 g, 55,0 mmol) y 2,2'-azobisisobutironitrilo (82,1 mg, 0,500 mmol) en tetracloruro de carbono (100 ml) se agitó a 75°C para 5 h bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se enfrió con hielo y se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con éter dietílico, la sustancia insoluble se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 0:100 - 25:75) para dar el compuesto del título (11,7 g, rendimiento 73%) como cristales incoloros.

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 2,29 (3H, s), 2,43 (3H, s), 4,60 (2H, s), 6,97 (1H, d, $J = 2,7$ Hz), 7,07 (1H, d, $J = 2,7$ Hz).

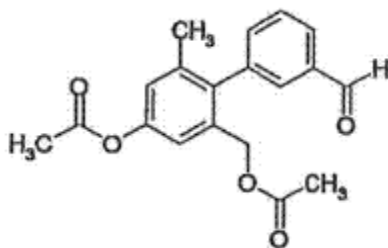
Ejemplo de referencia 34 Acetato de 5-acetoxi-2-bromo-3-metilbencilo



A una solución de acetato de 4-bromo-3-(bromometil)-5-metilfenilo (11,7 g, 36,3 mmol) en N,N-dimetilformamida (60 ml) se agregó acetato de sodio (5,96 g, 72,6 mmol), y la mezcla se agita a 70° C durante 4 h bajo atmósfera de nitrógeno. Se añadió acetato de etilo a la mezcla de reacción, y la mezcla se lavó sucesivamente con agua y salmuera saturada, se secó con sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 0:100 - 25:75) para dar el compuesto del título (7,29 g, rendimiento 67%) como un aceite amarillo pálido. RMN ^1H (CDCl_3) δ : 2,15 (3H, s), 2,30 (3H, s), 2,42 (3H, s)

5,18 (2H, s) 6,95-7,03 (2H, m).

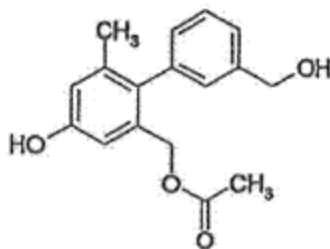
Ejemplo de referencia 35 Acetato de(4-acetoxi-3'-formil-6-metilbifenil-2-il)metilo



De la misma manera que en el ejemplo de referencia 6, se obtuvo el compuesto del título como un aceite amarillo de acetato de 5-acetoxi-2-bromo-3-metilbencilo y ácido (3-formilfenil)bórico, 50% de rendimiento.

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 2,00 (s, 3H), 2,03 (s, 3H), 2,33 (3H, s), 4,74 (2H, s), 7,02 (1H, d, $J = 2,5$ Hz), 7,07 (1H, d, $J = 2,5$ Hz), 7,43-7,48 (1H, m), 7,62 (1H, t, $J = 7,6$ Hz), 7,71 (1H, t, $J = 1,7$ Hz), 7,88-7,93 (1H, m), 10,05 (1H, s).

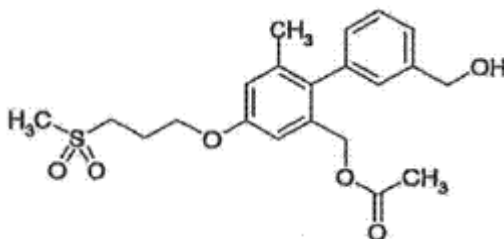
Ejemplo de referencia 36 Acetato de [4-hidroxi-3'-(hidroximetil)-6-metilbifenil-2-il]metilo



A una solución de acetato de (4-acetoxi-3'-formil-6-metilbifenil-2-il)metilo (1,63 g, 4,99 mmol) en un disolvente mixto de tetrahidrofurano (10 ml) y metanol (5 ml) se agregó borohidruro sódico (90%, 0,210 g, 5,00 mmol) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 3 h bajo atmósfera de nitrógeno. Se añadió solución acuosa de ácido cítrico a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó con sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 20:80 - 80:20) para dar el compuesto del título (1,02 g, 71% de rendimiento) como un aceite incoloro.

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 2,00 (3H, s), 2,01 (3H, s), 4,72 (2H, s), 4,75 (2H, s), 5,20 (1H, s ancho) 6,73 (1H, d, J = 2,5 Hz), 6,78 (1H, d, J = 2,5 Hz), 7,05-7,11 (1H, m), 7,15 (1H, s), 7,31-7,43 (2H, m).

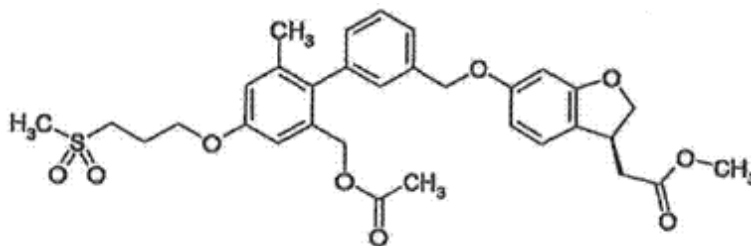
Ejemplo de referencia 37 Acetato de {3'-(hidroximetil)-6-metil-4-[3-(metilsulfonil)propoxi] bifenil-2-il}metilo



A una solución de acetato de [4-hidroxi-3'-(hidroximetil)-6-metilbifenil-2-il]metilo (1,02 g, 3,56 mmol) y 4-metilbencen-sulfonato de 3-(metilsulfonil)propilo (1,25 g, 4,27 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se añadió carbonato potásico (0,640 g, 4,32 mmol), y la mezcla se agitó a 90°C durante 21 h bajo atmósfera de nitrógeno. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó con sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 50:50 - 100:0) para dar el compuesto del título (0,87 g, 60% de rendimiento) como un aceite incoloro.

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1,81 (1H, t, J = 6,0 Hz), 2,01 (3H, s), 2,03 (3H, s), 2,31-2,43 (2H, m), 2,97 (3H, s), 3,24-3,32 (2H, m), 4,16 (2H, t, J = 5,7 Hz), 4,72 (2H, d, J = 6,0 Hz), 4,76 (2H, s), 6,78 (1H, d, J = 2,5 Hz), 6,83 (1H, d, J = 2,5 Hz), 7,05-7,10 (1H, m), 7,15 (1H, s), 7,32-7,43 (2H, m).

Ejemplo de referencia 38 Acetato de [(3S)-6-({2'-(acetoximetil)-6'-metil-4'-[3-(metilsulfonil) propoxi] bifenil-3-il} metoxi)- 2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il]metilo

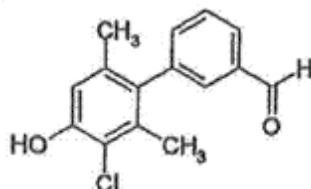


Se agitó una solución de acetato de [(3S)-6-hidroxi-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il]metilo (0,208 g, 1,00 mmol), acetato de {3'-(hidroximetil)-6-metil-4-[3-(metilsulfonil) propoxi] bifenil-2-il}metilo (0,360 g, 1,00 mmol) y tributilfosfina (0,324 g, 1,60 mmol) en tolueno (15 ml), se agregó 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (0,404 g, 1,60 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h bajo atmósfera de nitrógeno. Se añadió hexano (8 ml) a la mezcla de reacción, se

filtró la sustancia insoluble precipitada y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 30:70 - 70:30) para dar el compuesto del título (0,432 g, 79% de rendimiento) como un aceite incoloro.

5 RMN ^1H (CDCl_3) δ : 2,01 (6H, s), 2,31-2,42 (2H, m), 2,50-2,61 (1H, m), 2,70-2,80 (1H, m), 2,98 (3H, s), 3,24-3,32 (2H, m), 3,72 (3H, s), 3,75-3,86 (1H, m), 4,12-4,18 (2H, m), 4,26 (1H, dd, $J = 9,2, 6,0$ Hz), 4,71-4,79 (3H, m), 5,04 (2H, s), 6,43-6,50 (2H, m), 6,78 (1H, d, $J = 2,5$ Hz), 6,83 (1H, d, $J = 2,5$ Hz), 7,02 (1H, d, $J = 7,9$ Hz), 7,07-7,12 (1H, m) 7,19 (1H, s), 7,36-7,45 (2H, m).

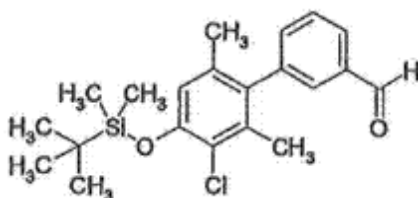
Ejemplo de referencia 39 3'-cloro-4'-hidroxi-2',6'-dimetilbifenil-3-carbaldehído



10 A una solución de 4'-hidroxi-2',6'-dimetilbifenil-3-carbaldehído (11,3 g, 50,0 mmol) en N,N-dimetilformamida (50 ml) se agregó N-clorosuccinimida (6,68 g, 50,0 mmol) en pequeñas porciones bajo refrigeración con hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 13 h y a continuación 50°C durante 3 h. Se agregó N-clorosuccinimida (1,34 g, 10,0 mmol) a la mezcla de reacción y la mezcla se agitó en la misma temperatura durante 3 h. Se añadió otra vez
15 N-clorosuccinimida (0,668 g, 5,00 mmol), y se agitó más la mezcla a la misma temperatura durante 1 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Se lavó el extracto con salmuera saturada, se secó con sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 5:95 - 40:60) y los cristales obtenidos se recrystalizaron en acetato de etilo-heptano para dar el compuesto del título (8,47 g, 65% de rendimiento) como cristales incoloros.

MS m/z 261 ($M + H$) $^+$.

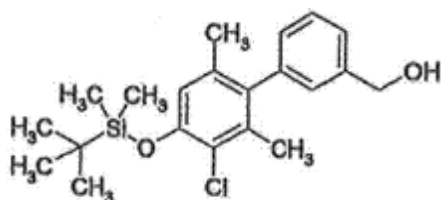
20 Ejemplo de referencia 40 4'-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]-3'-cloro-2',6'-dimetilbifenil-3-carbaldehído



A una solución de 3'-cloro-4'-hidroxi-2',6'-dimetilbifenil-3-carbaldehído (1,41 g, 5,41 mmol) e imidazol (1,10 g, 16,2 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 ml), se agregó terc-butildimetilclorosilano (1,22 g, 8,09 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 h bajo atmósfera de nitrógeno. Se añadió agua a
25 la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con éter dietílico. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 0:100 - 20:80) para dar el compuesto del título (1,78 g, 88% de rendimiento) como un aceite incoloro.

MS m/z 375 ($M + H$) $^+$.

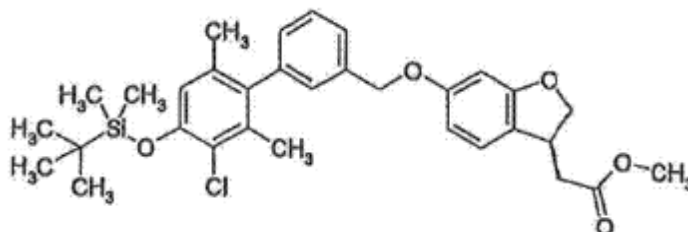
30 Ejemplo de referencia 41 (4'-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]-3'-cloro-2',6'-dimetilbifenil-3-il)metanol



A una solución de 4'-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]-3'-cloro-2',6'-dimetilbifenil-3-carbaldehído (1,78 g, 4,75 mmol) en un disolvente mixto de tetrahidrofurano (10 ml) y metanol (5 ml) se agregó borohidruro sódico (90%, 90 mg, 2,38 mmol) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 2 h bajo atmósfera de nitrógeno. Se

añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó con sulfato de sodio anhidro y concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 5:95 - 40:60) para dar el compuesto del título (1,74 g, 97% de rendimiento) como un aceite incoloro. MS m/z 377 (M + H)⁺.

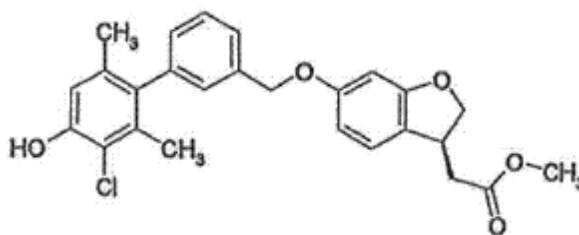
- 5 Ejemplo de referencia 42 {(3S)-6-[(4'-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]-3'-cloro-2',6'-dimetilbifenil-3-il)metoxi]-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il}acetato de metilo



- 10 De la misma manera que en el ejemplo 22 de referencia, se obtuvo el compuesto del título en forma de cristales incoloros de (4'-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]-3'-cloro-2',6'-dimetilbifenil-3-il)metanol y [(3S)-6-hidroxi-2,3-dihidro-1-benzofurano-3-il] acetato de metilo, 77% de rendimiento.

MS m/z 567 (M + H)⁺.

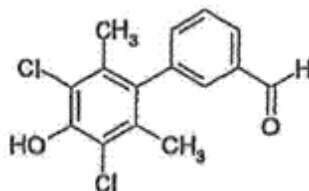
Ejemplo 43 de referencia {(3S)-6-[(3'-cloro-4'-hidroxi-2',6'-dimetilbifenil-3-il)metoxi]-2,3-dihidro-1-benzofurano-3-il} acetato de metilo



- 15 A una solución de {(3S)-6-[(4'-[[terc-butil(dimetil)oxi]-3'-cloro-2',6'-dimetilbifenil-3-il)metoxi]-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il}acetato de metilo (2,01 g, 3,54 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) se agregó solución 1 M de fluoruro de tetrabutilamonio tetrahidrofurano (3,9 ml, 3,9 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 3 h bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se agregó agua al residuo, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó con sulfato de magnesio anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 10:90 - 50:50) para dar el compuesto del título (1,41 g, 88% de rendimiento) como un aceite incoloro.

MS m/z 453 (M + H)⁺.

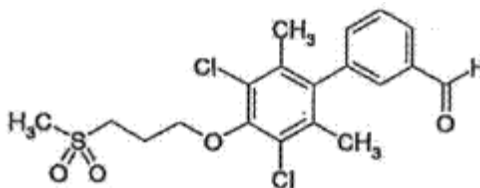
Ejemplo de referencia 44 3',5'-dicloro-4'-hidroxi-2',6'-dimetilbifenil-3-carbaldehído



- 25 A una solución de 4'-hidroxi-2',6'-dimetilbifenil-3-carbaldehído (11,3 g, 50,0 mmol) en N,N-dimetilformamida (50 ml) se agregó N-clorosuccinimida (13,4 g, 100 mmol) en pequeñas porciones bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 14 h y, a continuación, 50°C durante 2 h. Se agregó agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó con sulfato de magnesio anhidro y concentró a presión reducida. Los cristales precipitados se lavaron con acetato de etilo-heptano para dar el compuesto del título (8,88 g, 60% de rendimiento) como cristales incoloros.

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 2,03 (6H, s), 6,00 (1H, s) 7,35-7,40 (1H, m), 7,60-7,66 (2H, m), 7,88 7,94 (1H, m) 10,06 (1H, s).

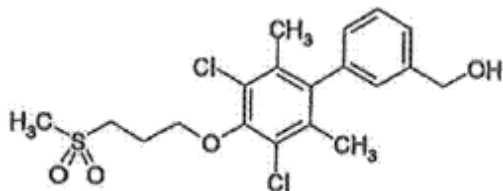
Ejemplo de referencia 45 3',5'-dicloro-2',6'-dimetil-4'-[3-(metilsulfonil) propoxi] bifenil-3-carbaldehído



5

De la misma manera que en el ejemplo de referencia 18, se obtuvo el compuesto del título como cristales incoloros a partir de 3',5'-dicloro-4'-hidroxi-2',6'-dimetilbifenil-3-carbaldehído y 4-metilbencensulfonato de 3-(metilsulfonil)-propilo. 53% de rendimiento. ^1H RMN (CDCl_3) δ : 2,03 (6H, s), 2,37-2,48 (2H, m), 3,00 (3H, s), 3,44-3,51 (2H, m), 4,18 (2H, t, $J = 5,7$ Hz), 7,34-7,39 (1H, m), 7,61-7,68 (2H, m), 7,89-7,94 (1H, m) 10,06 (1H, s).

Ejemplo de referencia 46 [3',5'-dicloro-2',6'-dimetil-4'-[3-(metilsulfonil)propoxi]bifenil-3-il]metanol

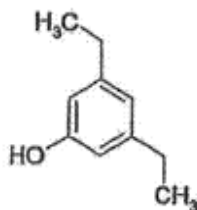


10

De la misma manera que en el ejemplo referencia 41, se obtuvo el compuesto del título como un aceite incoloro de 3',5'-dicloro-2',6'-dimetil-4'-[3-(metilsulfonil)propoxi]bifenil-3-carbaldehído. 98% de rendimiento.

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1,76 (1H, t, $J = 5,7$ Hz), 2,03 (6H, s), 2,36-2,47 (2H, m), 3,00 (3H, s), 3,43-3,51 (2H, m), 4,16 (2H, t, $J = 5,7$ Hz), 4,75 (2H, d, $J = 5,7$ Hz), 6,97-7,03 (1H, m) 7,07-7,08 (1H, m), 7,36-7,48 (2H, m).

Ejemplo de referencia 47 3,5-dietilfenol



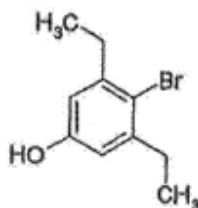
15

Una mezcla de 4-etilfenol (25,7 g, 210 mmol) y cloruro de aluminio (62,5 g, 469 mmol) se agitó a 115°C durante 4 horas bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se enfrió a 60°C, se vertió en agua helada y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó con sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 0:100 - 25:75) para dar el compuesto del título (12,3 g, rendimiento 78%) como un aceite rojo-marrón.

20

MS m/z 151 ($M + H$) $^+$.

Ejemplo de referencia 48 4-bromo-3,5-dietilfenol



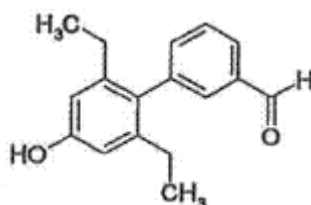
25

Una solución de 3,5-dietilfenol (9,30 g, 61,9 mmol) en metanol (100 ml) se agregó tribromuro de tetrabutilamonio (29,8 g, 61,9 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. El disolvente se evaporó a presión reducida, se agregó agua a los residuos, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera

saturada, se secó con sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 0:100 - 25:75), y los cristales obtenidos se recrystalizaron en heptano para dar el compuesto del título (1,85 g) cristales como incoloros. La solución madre se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (8,68 g) como cristales de color marrón oscuro (total 10,5 g, rendimiento total 74%).

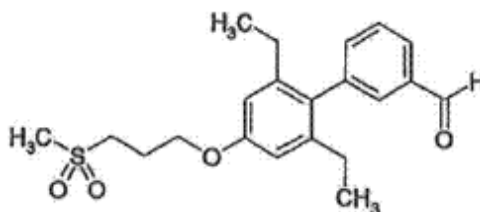
RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1,21 (6H, t, J = 7,6 Hz), 2,73 (4H, q, J = 7,6 Hz), 4,65 (1H, s), 6,59 (2H, s).

Ejemplo de referencia 49 2',6'-dietil-4'-hidroxibifenil-3-carbaldehído



De la misma manera que en el ejemplo 6 de referencia, se obtuvo el compuesto del título como un aceite amarillo 4-bromo-3,5-dietilfenol y ácido (3-formilfenil) bórico, 68% de rendimiento. MS m/z 255 (M + H) $^+$.

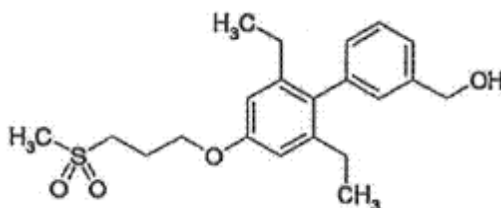
Ejemplo de referencia 50 2',6'-dietil-4'-[3-(metilsulfonil) propoxi]bifenil-3-carbaldehído



A una solución de 2',6'-dietil-4'-hidroxibifenil-3-carbaldehído (2,44 g, 9,59 mmol) y 4-metilbencensulfonato de 3-(metilsulfonil)propilo (3,36 g, 11,5 mmol) en N,N-dimetilformamida (20 ml) se añadió carbonato potásico (1,73 g, 12,5 mmol), y la mezcla se agitó a 90°C durante 70 h bajo atmósfera de nitrógeno. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó con sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 30:70 - 70:30) para dar el compuesto del título (2,86 g, rendimiento 80%) como un aceite amarillo pálido.

MS m/z 375 (M + H) $^+$.

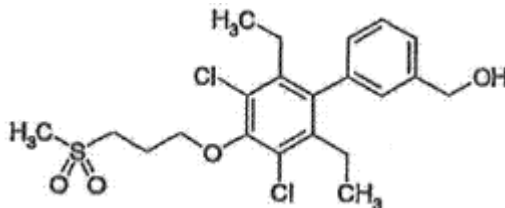
Ejemplo de referencia 51 {2',6'-dietil-4'-[3-(metilsulfonil) propoxi] biphenil-3-il}metanol



Una solución de 2',6'-dietil-4'-[3-(metilsulfonil)propoxi]bifenil-3-carbaldehído (2,86 g, 7,64 mmol), en un disolvente mixto de metanol (8 ml) y tetrahidrofurano (16 ml) se enfrió en hielo, se añadió borohidruro de sodio (90%, 0,161 g, 3,82 mmol), y la mezcla se agitó durante 2 h bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se trató con solución acuosa de ácido cítrico al 10% y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó con sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 40:80 - 80:20), y los cristales obtenidos se recrystalizaron en heptano-acetato de etilo para dar el compuesto del título (2,41 g, 84% de rendimiento) como cristales incoloros.

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1,01 (6H, t, J = 7,5 Hz), 1,66 (1H, t, J = 5,9 Hz), 2,24-2,42 (6H, m), 2,97 (3H, s), 3,25-3,33 (2H, m), 4,16 (2H, t, J = 5,7 Hz), 4,73 (2H, d, J = 5,9 Hz), 6,67 (2H, s), 7,06-7,10 (1H, m), 7,12-7,16 (1H, m), 7,32-7,43 (2H, m).

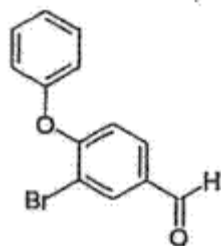
Ejemplo 52 de referencia {3',5'-dicloro-2',6'-dietil-4'-[3-(metilsulfonyl)propoxy]bifenil-3-il}metanol



A una solución de {2',6'-dietil-4'-[3-(metilsulfonyl)propoxy]bifenil-3-il} metanol (0,377 g, 1,00 mmol) en acetonitrilo (5 ml) se agregó N-clorosuccinimida (0,267 g, 2,00 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó con sulfato de magnesio anhidro y concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 15:85 - 50:50) para dar el compuesto del título (0,260 g, 58% de rendimiento) como un aceite incoloro.

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 0,94 (6H, t, J = 7,4 Hz), 1,74 (1H, t, J = 5,6 Hz), 2,36-2,48(6H, m), 3,00 (3H,s) 3,44-3,53 (2H, m), 4,18 (2H, t, J = 5,7 Hz), 4,75 (2H, d, J = 5,6 Hz), 7,05-7,11 (1H, m), 7,14 (1H, s), 7,37-7,47 (2H, m).

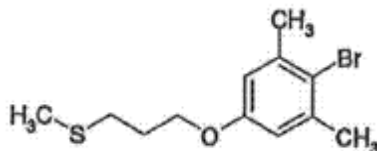
Ejemplo de referencia 53 3-bromo-4-fenoxibenzaldehído



A una solución 3-bromo-4-fluorobenzaldehído (2,03 g, 10,0 mmol) y fenol (0,941 g, 10,0 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se agregó carbonato potásico (1,66 g, 12,0 mmol), y la mezcla se agitó a 90°C durante 16 h bajo atmósfera de nitrógeno. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó con sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 0:100 - 15:85) para dar el compuesto del título (2,27 g, 82% de rendimiento) como un aceite amarillo pálido.

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 6,90 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,05-7,11 (2H, m), 7,21-7,29(1H, m), 7,38-7,47 (2H, m), 7,72 (1H, dd, J = 8,5, 2,1 Hz), 8,17 (1H, d, J = 2,1 Hz), 9,89 (1H, s).

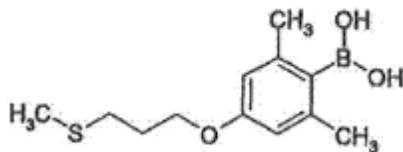
Ejemplo de referencia 54 2-bromo-1,3-dimetil-5-[3-(metiltio) propoxi] benceno



A una solución de 4-bromo-3,5-dietilfenol (4,02 g, 20,0 mmol), 3-(metiltio)-1-propanol (2,12 g, 20,0 mmol) y tributilfosfina (7,97 ml, 32,0 mmol) en tolueno (320 ml) se agregó 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (8,07 g, 32,0 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h bajo atmósfera de nitrógeno. Se añadió hexano (160 ml) a la mezcla de reacción, se filtró la sustancia insoluble y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 0:100 - 25:75) para dar el compuesto del título (5,03 g, 87% de rendimiento) como un aceite amarillo pálido.

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 2,00-2,10(2H, m), 2,12 (3H, s), 2,37 (6H, s), 2,67 (2H, t, J = 7,1 Hz), 4,02 (2H, t, J = 6,1 Hz), 6,65 (2H, s).

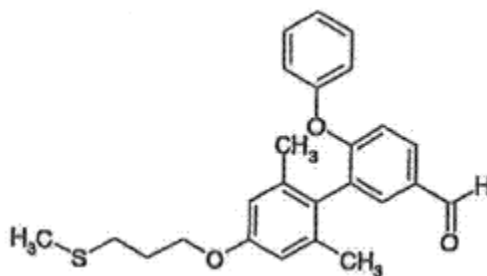
Ejemplo de referencia 55 Ácido {2,6-dimetil-4-[3-(metiltio) propoxi] fenil}bórico



De la misma manera que en el ejemplo de referencia 2, se obtuvo el compuesto del título como cristales incoloros de 2-bromo-1,3-dimetil-5-[3-(metiltio) propoxi]benceno, 87% de rendimiento.

5 RMN ^1H (CDCl_3) δ : 2,00-2,10(2H, m), 2,12 (3H,s), 2,36 (6H, s), 2,67 (2H, t, J = 7,2 Hz).

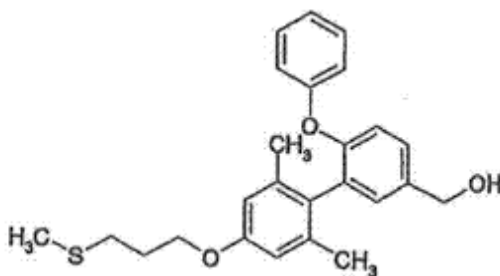
Ejemplo de referencia 56 2',6'-dimetil-4'-[3-(metiltio) propoxi]-6-fenoxibifenil-3-carbaldehído



10 3-bromo-4-fenoxibenzaldehído (1,11 g, 4,00 mmol), ácido {2,6-dimetil-4-[3-(metiltio) propoxi]fenil} bórico (1,02 g, 4,00 mmol), 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxi-1,1'-bifenilo 0,263 g (0,640 mmol) y fosfato tripotásico (1,70 g, 8,00 mmol) se disolvieron en un disolvente mixto de tolueno (20 ml) y agua (4 ml). Después de la sustitución del argón, se agregó tris (dibencilidenacetona) dipaladio (0) (0,147 g, 0,160 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 100°C durante 18 h bajo atmósfera de argón. La mezcla de reacción se dejó enfriar y se añadió agua. La mezcla se diluyó con acetato de etilo, y la sustancia insoluble se filtró a través de Celite. La capa orgánica del filtrado se lavó con salmuera saturada, se secó con sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 0:100 - 20:80) para dar el compuesto del título (1,13 g, 70% de rendimiento) como aceite de color amarillo.

MS m/z 407 (M + H)⁺.

Ejemplo de referencia 57 {2',6'-dimetil-4'-[3-(metiltio) propoxi]-6-fenoxibifenil-3-il}metanol

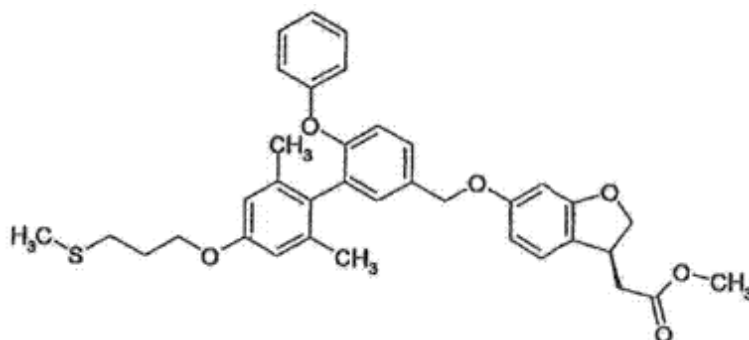


20 De la misma manera que en el ejemplo de referencia 41, se obtuvo el compuesto del título como un aceite incoloro de 2',6'-dimetil-4'-[3-(metiltio)propoxi]-6-fenoxibifenil-3-carbaldehído.

92% de rendimiento.

25 RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1,63 (1H, t, J = 5,8 Hz), 2,00-2,10 (8H, m), 2,12 (3H, s), 2,68 (2H, t, J = 7,2 Hz), 4,04 (2H, t, J = 6,1 Hz), 4,69 (2H, d, J = 5,8 Hz), 6,61 (2H, s), 6,82-6,89 (2H, m), 6,93-7,04 (2H, m), 7,14 (1H, d, J = 2,1 Hz), 7,18-7,32 (3H, m).

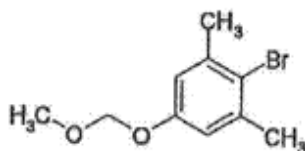
Ejemplo de referencia 58 [(3S)-6-({2',6'-dimetil-4'-[3-(metiltio)propoxi]-6-fenoxibifenil-3-il}metoxi)-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il] acetato de metilo



- 5 De la misma manera que en el ejemplo de referencia 22, se obtuvo el compuesto del título como un aceite incoloro de {2',6'-dimetil-4'-[3-(metiltio)propoxi]-6-fenoxibifenil-3-il}metanol y [(3S)-6-hidroxi-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il] acetato de metilo, 71% de rendimiento.

MS m/z 599 ($M + H$)⁺.

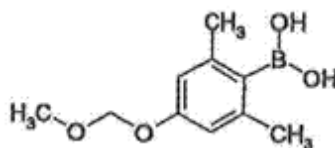
Ejemplo de referencia 59 2-bromo-5-(metoximetoxi)-1,3-dimetilbenceno



- 10 Se agregó hexano (50 ml) bajo atmósfera de nitrógeno a hidruro de sodio (50% en aceite, 12,6 g, 264 mmol) . La mezcla se agitó durante 30 s, se dejó en reposo y se eliminó el sobrenadante. Se añadió al mismo tetrahidrofurano (460 ml), y la mezcla se enfrió a 0°C. Una solución de 4-bromo-3,5-dimetilfenol (53,0 g, 264 mmol) en tetrahidrofurano (50 ml) se agregó lentamente gota a gota. Una vez finalizada la adición gota a gota y de agitar la mezcla a 0°C durante 10 minutos, se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 20 minutos.
- 15 A continuación, se agregó lentamente éter cloro-metil-metílico (22,3 g, 277 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 24 horas. La mezcla de reacción se diluyó con solución acuosa de hidróxido de sodio 1 M (80 ml). Se evaporó tetrahidrofurano a presión reducida y el residuo se extrajo con éter dietílico. El extracto se arrastró sucesivamente con la solución 2 M de hidróxido de sodio acuoso y salmuera saturada, se secó con sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 0:100 - 10:90) para dar el compuesto del título (47,6 g, rendimiento 74%) como un aceite incoloro.
- 20

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 2,38 (6H, s), 3,47 (3H, s), 5,13 (2H, s), 6,79 (2H, s).

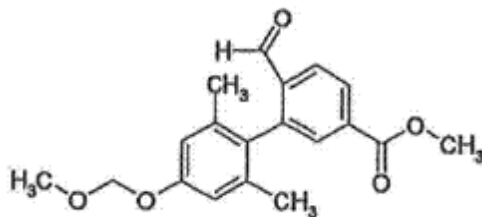
Ejemplo de referencia 60 Ácido [4-(metoximetoxi)-2,6-dimetilfenil] bórico



- 25 De la misma manera que en el el ejemplo de referencia 2, se obtuvo el compuesto del título en forma de cristales incoloros de 2-bromo-5-(metoximetoxi)-1,3-dimetilbenceno. 91% de rendimiento.

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 2,36 (6H, s), 3,46 (3H, s), 4,65 (2H, s), 5,15 (2H, s), 6,68 (2H, s).

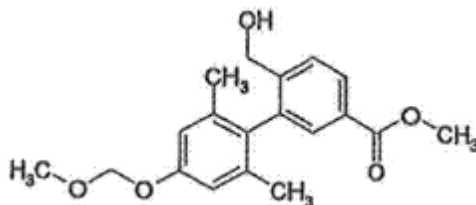
Ejemplo de referencia 61 6-formil-4'-(metoximetoxi)-2',6'-dimetilbifenil-3-carboxilato de metilo



De la misma manera que en el referencia ejemplo 56, se obtuvo el compuesto del título como un aceite amarillo de ácido [4-(metoximetoxi)-2,6-dimetilfenil] bórico y 3-bromo-4-formilbenzoato de metilo. 79% de rendimiento.

- 5 RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1,94 (6H, s), 3,52 (3H, s), 3,95 (3H, s), 5,21 (2H, s), 6,84 (2H, s), 7,89-7,91 (1H, m), 8,06-8,10 (1H, m), 8,11-8,17 (1H, m), 9,73 (1H, d, $J=0,8$ Hz).

Ejemplo de referencia 62 6-(hidroximetil)-4'-(metoximetoxi)-2',6'-dimetilbifenil-3-carboxilato de metilo

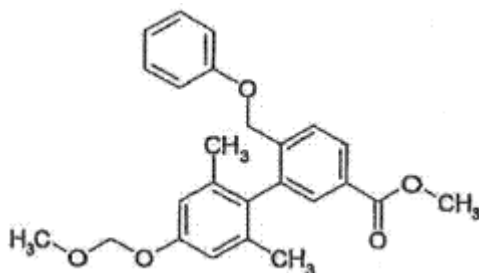


- 10 De la misma manera que en el ejemplode referencia 41, se obtuvo el compuesto del título como un aceite incoloro de 6-acil-4'-(metoximetoxi)-2',6'-dimetilbifenil-3-carboxilato de metilo.

Rendimiento del 93%.

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1,58 (1H, t, $J = 5,9$ Hz), 1,92 (6H, s), 3,52 (3H, s), 3,91 (3H, s), 4,38 (2H, d, $J = 5,9$ Hz), 5,20 (2H, s), 6,81 (2H, s), 7,68 (1H, d, $J = 8,0$ Hz), 7,73 (1H, d, $J=1,7$ Hz) 8,06 (1H, dd, $J = 8,0, 1,7$ Hz).

Ejemplo de referencia 63 4'-(metoximetoxi)-2',6'-dimetil-6-(fenoximetil)bifenil-3-carboxilato de metilo

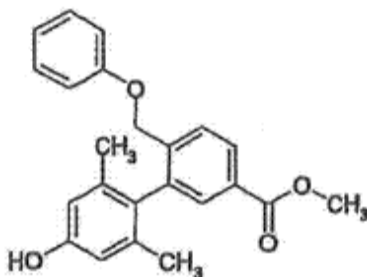


15

De la misma manera que en el ejemplo 22 de referencia, se obtuvo el compuesto del título como un aceite incoloro de 6-(hidroximetil)-4'-(metoximetoxi)-2',6'-dimetilbifenil-3-carboxilato de metilo y fenol, 96% de rendimiento.

MS m/z 407 ($M + H$) $^+$.

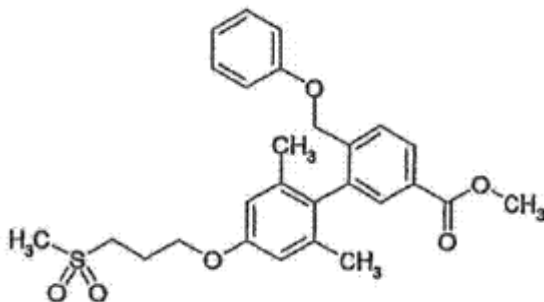
Ejemplo de referencia 64 4'-hidroxi-2',6'-dimetil-6-(fenoximetil)bifenil-3-carboxilato de metilo



5

A una solución de metilo 4'-(metoximetoxi)-2',6'-dimetil-6-(fenoximetil)bifenil-3-carboxilato (1,77 g, 4,35 mmol), en un disolvente mixto de metanol (10 ml) y dimetoxietano (5 ml) se agregó solución de cloruro de hidrógeno al 10% en metanol (1 ml), y la mezcla se agitó a 45°C para 16 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 10:90 - 25:75) para dar el compuesto del título (1,47 g, 93% de rendimiento) como un polvo amorfo incoloro. MS m/z 363 (M + H)⁺.

Ejemplo de referencia 65 2',6'-dimetil-4'-[3-(metilsulfonil) propoxi]-6-(fenoximetil)bifenil-3-carboxilato de metilo



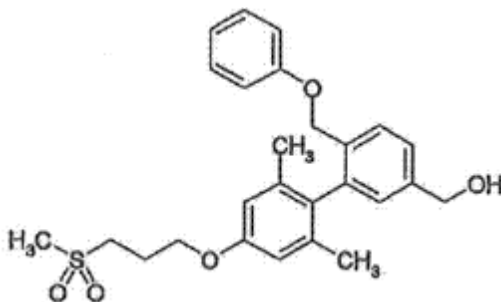
10

De la misma manera que en el ejemplo de referencia 18, se obtuvo el compuesto del título como un aceite incoloro de 4'-hidroxi-2',6'-dimetil-6-(fenoximetil)bifenil-3-carboxilato de metilo y 4-metilbencenosulfonato de 3-(metilsulfonil)propilo. 92% de rendimiento.

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,95 (6H, s), 2,28-2,42 (2H, m), 2,96 (3H, s), 3,22-3,32 (2H, m), 3,91 (3H, s), 4,13 (2H, t, J = 5,4 Hz), 4,68 (2H, s), 6,65 (2H, s), 6,77-6,85 (2H, m), 6,88-6,97 (1H, m), 7,17-7,28 (2H, m), 7,71-7,80 (2H, m), 8,07 (1H, dd, J = 8,0, 1,9 Hz).

15

Ejemplo de referencia 66 {2',6'-dimetil-4'-[3-(metilsulfonil) propoxi]-6-(fenoximetil) bifenil-3-il}metanol



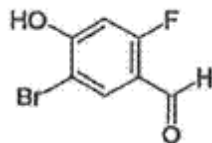
De la misma manera que en el ejemplo de referencia 5, se obtuvo el compuesto del título como un aceite incoloro de 2',6'-dimetil-4'-[3-(metilsulfonil)propoxi]-6-(fenoximetil) bifenil-3-carboxilato de metilo. 100% de rendimiento.

20

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,72 (1H, t, J = 6,0 Hz), 1,96 (6H, s), 2,29-2,41 (2H, m), 2,95 (3H, s), 3,23-3,31 (2H, m), 4,11 (2H, t,

J = 5,7 Hz), 4,64 (2H, s), 4,74 (2H, d, J=6,0 Hz), 6,63 (2H, s), 6,77-6,84 (2H, m), 6,88-6,96 (1H, m), 7,08 (1H, d, J=1,6 Hz), 7,18-7,26 (2H, m), 7,40 (1H, dd, J = 7,9, 1,6 Hz), 7,64 (1H, d, J = 7,9 Hz).

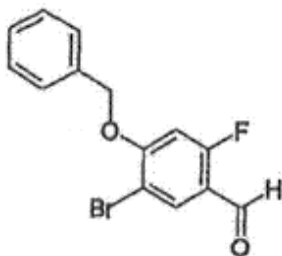
Ejemplo de referencia 67 5-bromo-2-fluoro-4-hidroxibenzaldehído



A una solución de 2-fluoro-4-hidroxibenzaldehído (2,16 g, 15,4 mmol) de ácido acético (70 ml) se agregó una solución de bromo (2,71 g, 17,0 mmol) en ácido acético (10 ml), y la mezcla se agitó a 45°C durante 26 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se agregó salmuera a los residuos, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó con sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 5:95 - 40:60) para dar el compuesto del título (2,74 g, 81% de rendimiento) como cristales incoloros.

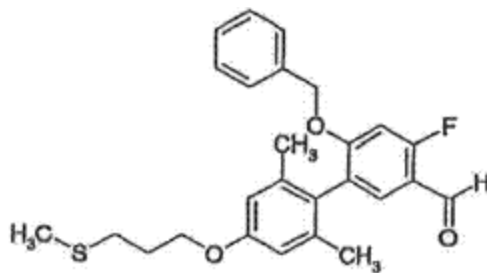
RMN ^1H (CDCl_3) δ : 6,85 (1H, d, J = 12,2 Hz), 7,94 (1H, d, J = 7,5 Hz), 9,96 (1H, s), 12,08 (1H, s ancho).

Ejemplo de referencia 68 4-(benciloxi)-5-bromo-2-fluorobenzaldehído



De la misma manera que en ejemplo de referencia 18, se obtuvo el compuesto del título como cristales incoloros de 5-bromo-2-fluoro-4-hidroxibenzaldehído y el bromuro de bencilo, 85% de rendimiento. RMN ^1H (CDCl_3) δ : 5,35 (2H, s), 7,33-7,53 (6H, m), 8,01 (1H, d, J = 7,5 Hz), 10,03 (1H, s).

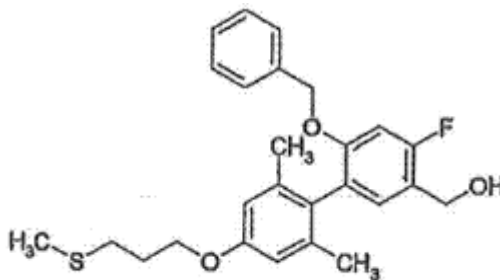
Ejemplo de referencia 69 6-(benciloxi)-4-fluoro-2',6'-dimetil-4'-[3-(metiltio) propoxi]bifenil-3-carbaldehído



De la misma manera que en el referencia ejemplo 56, se obtuvo el compuesto del título como un aceite amarillo de 4-(benciloxi)-5-bromo-2-fluorobenzaldehído y ácido {2,6-dimetil-4-[3-(metiltio) propoxi] fenil} bórico, 88% de rendimiento.

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1,97 (6H, s), 2,06-2,12 (2H, m), 2,14 (3H, s), 2,71 (2H, t, J = 1,2 Hz), 4,09 (2H, t, J = 6,1 Hz), 5,12 (2H, s), 6,67 (2H, s), 6,74 (1H, d, J = 12,4 Hz), 7,16-7,22 (2H, m), 7,27-7,36 (3H, m), 7,58 (1H, d, J = 8,3 Hz), 10,23 (1H, s).

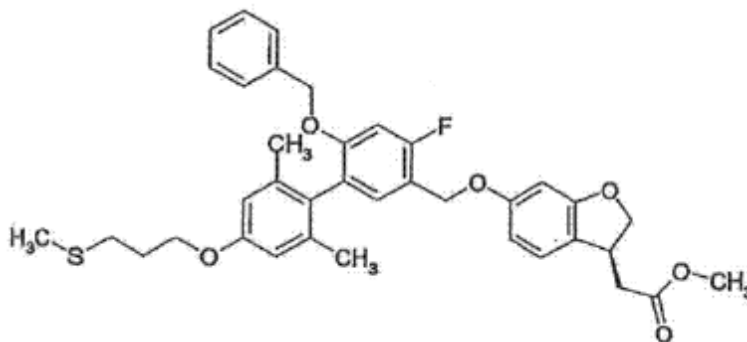
Ejemplo de referencia 70 {6-(benciloxi)-4-fluoro-2',6'-dimetil-4'-[3-(metiltio) propoxi] bifeníl-3-il}metanol



De la misma manera que en el ejemplo de referencia 41, se obtuvo el compuesto del título como un aceite incoloro de 6-(benciloxi)-4-fluoro-2',6'-dimetil-4'-[3-(metil tio)propoxi]bifeníl-3-carbaldehído. 89% de rendimiento.

5 RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1,68 (1H, t, J = 5,9 Hz), 1,99 (6H, s), 2,03-2,14 (2H, m), 2,14 (3H, s), 2,71 (2H, t, J = 7,2 Hz), 4,09 (2H, t, J = 6,5 Hz), 4,69 (2H, d, J = 5,9 Hz), 5,01 (2H, s), 6,67 (2H, s), 6,72 (1H, d, J=11,9 Hz), 7,05 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,14-7,20 (2H, m), 7,20-7,34 (3H, m).

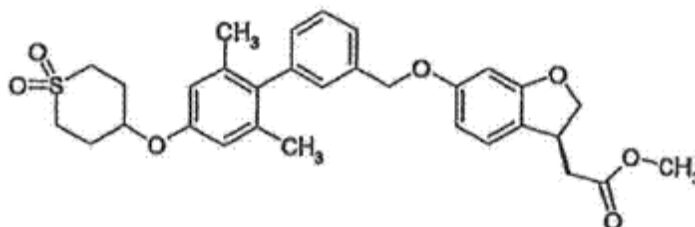
Ejemplo de referencia 71 [(3S)-6-({6-(benciloxi)-4-fluoro-2',6'-dimetil-4'-[3-(metiltio) propoxi] bifeníl-3-il}metoxi)-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il]acetato de metilo



De la misma manera que en el ejemplo de referencia 22, se obtuvo el compuesto del título como un aceite incoloro de {6-(benciloxi)-4-fluoro-2',6'-dimetil-4'-[3-(metiltio) propoxi]bifeníl-3-il}metanol y [(3S)-6-hidroxi-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il]acetato de metilo, 80% de rendimiento.

15 RMN ^1H (CDCl_3) δ = 1,97 (6H, s), 2,04-2,13(2H, m), 2,14 (3H, s), 2,54 (1H, dd, J = 16,5, 9,3 Hz), 2,66-2,79 (3H, m), 3,71 (3H, s) 3,73-3,85 (1H, m), 4,08 (2H, t, J=6,1 Hz), 4,25 (1H, dd, J = 9,1, 6,1 Hz), 4,74 (1H, t, J = 8,9 Hz), 5,02 (4H, s), 6,42-6,50 (2H, m), 6,66 (2H, s), 6,73 (1H, d, J=11,7Hz), 7,00 (1H, dJ = 7,9 Hz), 7,10 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,14-7,34 (5H, m).

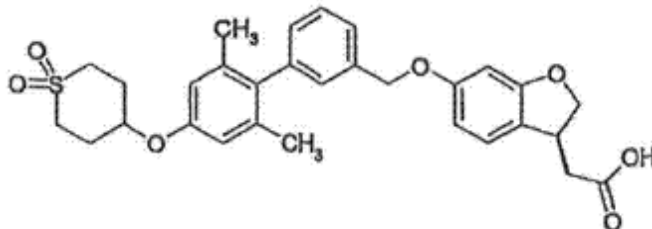
Ejemplo de referencia 72 [(3S)-6-({4'-[(1,1-dioxidotetrahidro-2H-tioplan-4-il)oxi]-2',6'-dimetilbifeníl-3-il}metoxi)-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il] acetato de metilo



Se agitó una solución de [(3S)-6-hidroxi-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il] acetato de metilo (0,208 g, 1,00 mmol), {4'-[(1,1-dioxidotetrahidro-2H-tioplan-4-il)oxi]-2',6'-dimetilbifeníl-3-il} metanol (0,360 g, 1,00 mmol) y tributilfosfina (0,324 g, 1,60 mmol) en tolueno (15 ml), se agregó 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (0,404 g, 1,60 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h bajo atmósfera de nitrógeno. Se añadió hexano (8 ml) a la mezcla de reacción, se filtró la sustancia insoluble precipitada y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se

purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 30:70 - 70:30) para dar el compuesto del título (0,432 g, 79% de rendimiento) como un aceite incoloro. MS m/z 551 (M + H)⁺.

Ejemplo de referencia 73 Ácido [(3S)-6-({4'-[(1,1-dioxidotetrahydro-2H-tioplan-4-il) oxil]-2',6'-dimetilbifenil-3-il}metoxi)-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il]acético



5

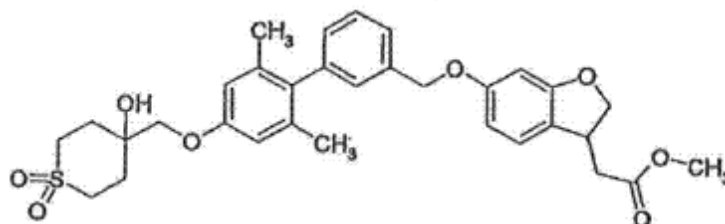
A una solución de [(3S)-6-({4'-[(1,1-dioxidotetrahydro-2H-tioplan-4-il)oxil]-2',6'-dimetilbifenil-3-il} metoxi)-2, 3-dihidro-1-benzofuran-3-il] acetato de metilo (0,427 g, 0,775 mmol) en un solvente mixto de metanol (2 ml) y tetrahidrofurano (4 ml) se agregó solución acuosa 2 M de hidróxido sódico (1 ml), y la mezcla se agitó a 50°C durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua, se acidificó con ácido clorhídrico 1 M, y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó con sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. Los cristales precipitados se recrystalizaron en hexano-acetato de etilo para dar el compuesto del título (0,352 g, 85% de rendimiento) como cristales incoloros.

10

MS m/z 537 (M + H)⁺.

Ejemplo de referencia 74 [6-({4'-[(4-hidroxi-1,1-dioxidotetrahydro-2H-tioplan-4-il)metoxil]-2',6'-dimetilbifenil-3-il}metoxi)-2, 3-dihidro-1-benzofuran-3-il] acetato de metilo

15

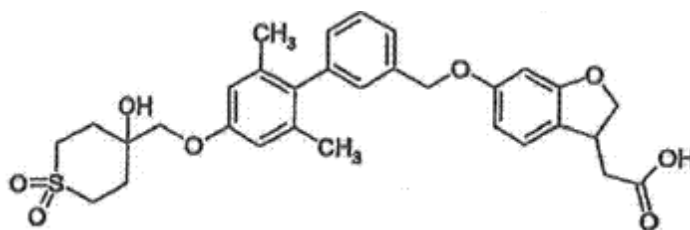


A una solución de [6-({4'-[(4-hidroxi-1,1-dioxidotetrahydro-2H-tioplan-4-il)metoxil]-2',6'-dimetilbifenil-3-il}metoxi)-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il] acetato de metilo (0,689 g, 1,26 mmol) en acetato de etilo (5 ml) se añadió ácido m-cloroperbenzoico (72%, 0,602 g, 2,51 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, lavan sucesivamente con solución acuosa 1 M de hidróxido sódico y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 50:50 - 100:0), y los cristales obtenidos se recrystalizaron de acetato de etilo hexano para dar el compuesto del título (0,416 g, 57% de rendimiento) como cristales incoloros. MS m/z 581 (M + H)⁺.

20

Ejemplo de referencia 75 Ácido [6-({4'-[(4-hidroxi-1,1-dioxidotetrahydro-2H-tioplan-4-il)metoxil]-2',6'-dimetilbifenil-3-il} metoxi)-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il] acético

25

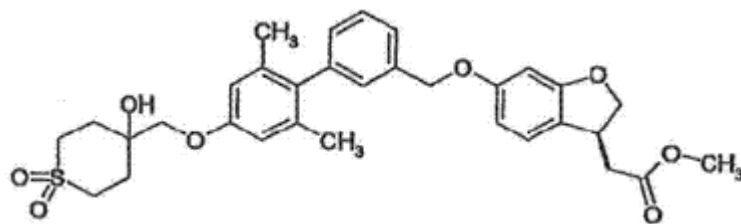


De la misma manera que en el ejemplo 2, se obtuvo el compuesto del título como cristales incoloros de [6-({4'-[(4-hidroxi-1, 1-dioxidotetrahydro-2H-tioplan-4-il) metoxil]-2',6'-dimetilbifenil-3-il} metoxi)-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il] acetato de metilo, 89% de rendimiento.

30

MS m/z 567 (M + H)⁺.

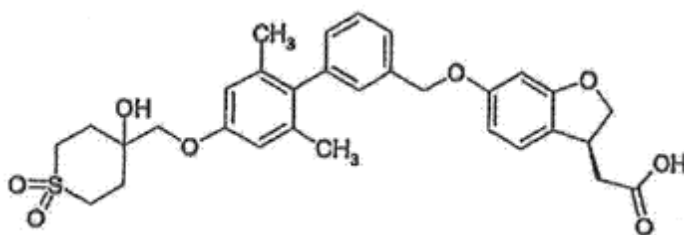
Ejemplo de referencia 76 [(3S)-6-({4'-[(4-hidroxi-1,1-dioxidotetrahydro-2H-tiopiran-4-il) metoxi]-2',6'-dimetilbifenil-3-il} metoxi)-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il] acetato de metilo



A una solución de [(3S)-6-({4'-[(4-hidroxitetrahydro-2H-tiopiran-4-il)metoxi]-2',6'-dimetilbifenil-3-il}metoxi)-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il] acetato de metilo (1,43 g, 2,61 mmol) en acetato de etilo (15 ml) se agregó ácido m-cloroperbenzoico (65%, 1,39 g, 5,22 mmol) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó sucesivamente con solución de tiosulfato sódico acuoso, solución acuosa 1 M de hidróxido sódico y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 40:60 – 80:20), y los cristales obtenidos se recrystalizaron en heptano-acetato de etilo para dar el compuesto del título (1,20 g, 79% de rendimiento) como cristales incoloros.

MS m/z 581 (M + H)⁺.

Ejemplo de referencia 77 Ácido [(3S)-6-({4'-[(4-hidroxi-1,1-dioxidotetrahydro-2H-tiopiran-4-il)metoxi]-2',6'-dimetilbifenil-3-il} metoxi)-2, 3-dihidro-1-benzofuran-3-il] acético



A una solución de [(3S)-6-({4'-[metoxi 4-hidroxi-1 (1-dioxidotetrahydro-2H-tiopiran-4-il)]-2',6'-dimetilbifenil-3-il} metoxi)-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il]acetato de metilo (0,482 g, 0,830 mmol) en un disolvente mixto de metanol (2 ml) y tetrahydrofurano (4 ml) se agregó solución 2 M de hidróxido sódico acuoso (1 ml), y la mezcla se agitó a 50°C durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua, se acidificó con ácido clorhídrico de 1 M, y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó con sulfato de magnesio anhidro y concentró a presión reducida. Los cristales precipitados se recrystalizaron en heptano-acetato de etilo para dar el compuesto del título (0,358 g, rendimiento 76%) como cristales incoloros.

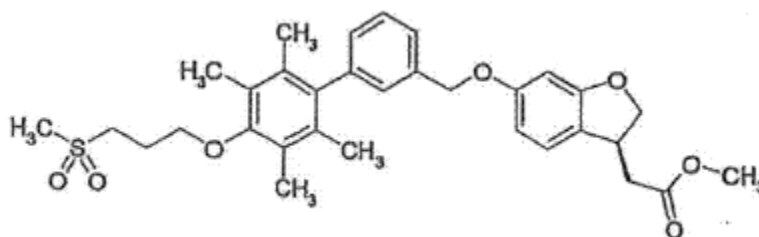
MS m/z 567 (M + H)⁺.

Análisis elemental para C₃₁H₃₄O₈S

Calculado: C, 65,71; H, 6,05.

Obtenido: C, 65,69; H, 6,03.

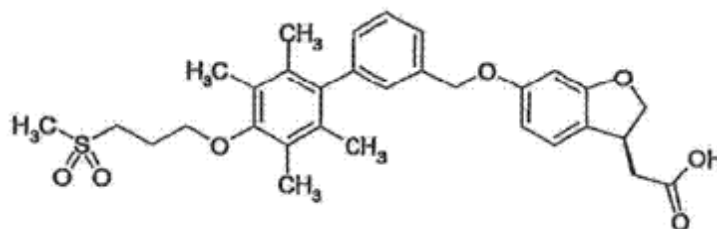
Ejemplo 7 [(3S)-6-({2',3',5',6'-tetrametil-4'-[3-(metilsulfonil) propoxi] bifenil-3-il}metoxi)-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il] acetato de metilo



Se agitó una solución de [(3S)-6-hidroxi-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il] acetato de metilo (0,208 g, 1,00 mmol) {2',3',5',6'-tetrametil-4'-[3-(metilsulfonil)propoxi]bifenil-3-il}metanol (0,377 g, 1,00 mmol) y tributilfosfina (0,324 g, 1,60 mmol) en tolueno (15 ml), se agregó 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (0,404 g, 1,60 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura de 1,5 h bajo atmósfera de nitrógeno. Se añadió hexano (8 ml) a la mezcla de reacción, se filtró la sustancia insoluble precipitada y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 30:70 – 80:20) para dar el compuesto del título (0,462 g, 82% de rendimiento) como un aceite incoloro.

MS m/z 567 (M + H)⁺.

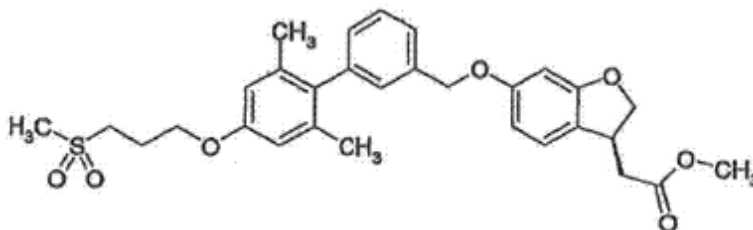
Ejemplo 8 Ácido [(3S)-β-({2',3',5',6'-tetrametil-4'-[3-(metilsulfonil)propoxi]bifenil-3-il} metoxi)-2, 3-dihidro-1-benzofuran-3-il] acético



A una solución de [(3S)-6-({2',3',5',6'-tetrametil-4'-[3-(metilsulfonil)propoxi]bifenil-3-il}metoxi)-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il]acetato de metilo (0,457 g, 0,806 mmol) en un solvente mixto de metanol (2 ml) y tetrahidrofurano (4 ml) se agregó solución 2 M de hidróxido de sodio acuoso de (1 ml), y la mezcla se agitó a 50°C durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua, se acidificó con ácido clorhídrico 1 M y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó con sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. Los cristales precipitados se recrystalizaron en heptano-acetato de etilo para dar el compuesto del título (0,417 g, 94% de rendimiento) como cristales incoloros.

MS m/z 553 (M + H)⁺.

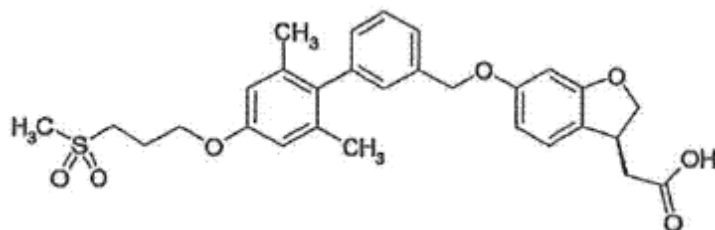
Ejemplo 9 [(3S)-6-({2',6'-dimetil-4'-[3-(metilsulfonil) propoxi] bifenil-3-il}metoxi)-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il] acetato de metilo



Se agitó una solución de [(3S)-6-hidroxi-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il]acetato de metilo (0,208 g, 1,00 mmol), {2',6'-dimetil-4'-[3-(metilsulfonil)propoxi]bifenil-3-il}metanol (0,348 g, 1,00 mmol) y tributilfosfina (0,324 g, 1,60 mmol) en tolueno (15 ml), se agregó 1, 1'-(azodicarbonil)dipiperidina (0,404 g, 1,60 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h bajo atmósfera de nitrógeno. Se añadió hexano (8 ml) a la mezcla de reacción, se filtró la sustancia insoluble precipitada y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 40:60 – 80:20) para dar el compuesto del título (0,442 g, 82% de rendimiento) como un aceite incoloro.

MS m/z 539 (M + H)⁺.

Ejemplo 10 Ácido [(3S)-6-({2',6'-dimetil-4'-[3-(metilsulfonyl) propoxi]bifenil-3-il}metoxi)-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il]acético



Una solución de [(3S)-6-({2',6'-dimetil-4'-[3-(metilsulfonyl) propoxi] bifenil-3-il}metoxi)-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il]acetato de metilo (0,438 g, 0,813 mmol) en un solvente mixto de metanol (2 ml) y tetrahidrofurano (4 ml) se agregó solución acuosa 2 M de hidróxido de sodio (1 ml), y la mezcla se agitó a 50°C durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua, se acidificó con ácido clorhídrico 1 M y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. Los cristales precipitados se recrystalizaron en heptano-acetato de etilo para dar el compuesto del título (0,377 g, 88% de rendimiento) como cristales incoloros.

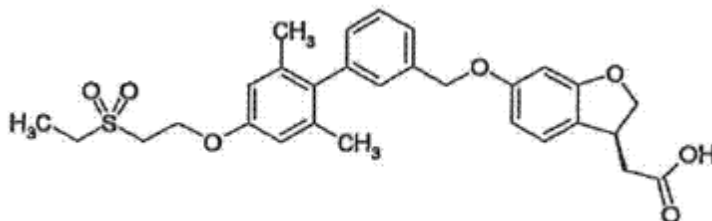
MS m/z 525 (M + H)⁺.

Análisis elemental para C₂₉H₃₂O₇S

Calculado: C, 66,39; H, 6,15.

Encontrado: C, 66,23; H, 6,14.

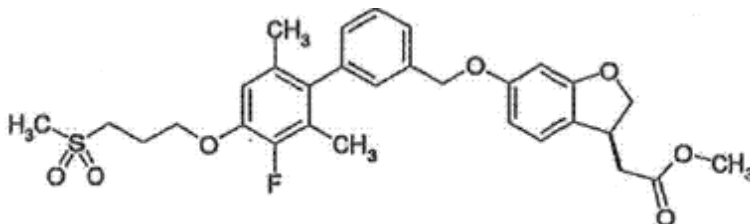
Ejemplo 11 Ácido [(3S)-6-({4'-[2-(etilsulfonyl) etoxi]-2',6'-dimetilbifenil-3-il}metoxi)-2,3-dihidro-1-benzofurano-3-il]acético



A una solución de ácido [(3S)-6-({4'-[2-(etiltio) etoxi]-2',6'-dimetilbifenil-3-il} metoxi)-2,3-dihidro-1-benzofurano-3-il]acético (0,304 g, 0,617 mmol) en metanol (10 ml) se agregó gota a gota una solución de peroxisulfato potásico (denominación comercial: OXONE, 0,569 g, 0,926 mmol) en agua (5 ml) con enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó durante 12 h, durante las cuales la mezcla se dejó calentar poco a poco a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó con sulfato de magnesio anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC de preparación y los cristales obtenidos se recrystalizaron en heptano-acetato de etilo para dar el compuesto del título (0,237 g, rendimiento 73%) como cristales incoloros.

MS m/z 525 (M + H)⁺.

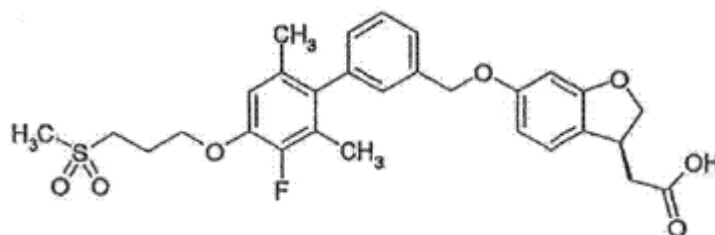
Ejemplo 12 [(3S)-6-({3'-fluoro-2',6'-dimetil-4'-[3-(metilsulfonyl)propoxi]bifenil-3-il}metoxi)-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il]acetato de metilo



Se agitó una solución de [(3S)-6-hidroxi-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il] acetato de metilo (0,729 g, 3,50 mmol) {3'-fluoro-2',6'-dimetil-4'-[3-(metilsulfonyl)propoxi]bifenil-3-il}metanol (1,28 g, 3,50 mmol) y tributilfosfina (1,13 g, 5,60 mmol) en un solvente mixto de tolueno (45 ml) y tetrahidrofurano (5 ml), se agregó 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (1,41 g, 5,60 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas bajo atmósfera de nitrógeno. Se añadió hexano (50 ml) a la mezcla de reacción, se filtró la sustancia insoluble precipitada y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 40:60 – 80:20) y cromatografía en columna de gel de sílice básica (acetato de etilo:hexano = 40:60 - 100:0), y los cristales obtenidos se recrystalizaron de acetato de etilo heptano para dar el compuesto del título (1,50 g, rendimiento 77%) como cristales incoloros.

MS m/z 557 (M + H)⁺.

Ejemplo 13 Ácido [(3S)-6-({3'-fluoro-2',6'-dimetil-4'-[3-(metilsulfonyl) propoxi]bifenil-3-il}metoxi)-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il] acético



A una solución de [(3S)-6-({3'-fluoro-2',6'-dimetil-4'-[3-(metilsulfonyl)propoxi] bifenil-3-il}metoxi) 2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il]acetato de metilo (0,418 g, 0,740 mmol) en un solvente mixto de metanol (4 ml) y tetrahidrofurano (8 ml) se agregó solución 2 M de hidróxido de sodio acuoso (2 ml), y la mezcla se agitó a 50°C durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua, se acidificó con ácido clorhídrico de 1 M y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó con sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 50:50 - 100:0), y los cristales obtenidos se recrystalizaron en acetato de etilo hexano para dar el compuesto del título (0,248 g, 62% de rendimiento) como cristales incoloros.

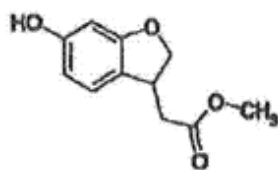
MS m/z 543 (M + H)⁺.

Análisis elemental para C₂₉H₃₁FO₇S

Calculado: C, 64,19; H, 5,76.

Encontrado: C, 64,40; H, 5,92.

Ejemplo de referencia 78 Forma ópticamente activa de (6-hidroxi-2,3-dihidro-1-benzofurano-3-il) acetato de metilo



A una mezcla de trifluorometansulfonato de (1,5-ciclooctadieno)rodio (12 mg) y (R,R)-Me-BPE (6,5 mg) se añadió metanol (2,5 ml) suficientemente sustituido con gas argón, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Esto se añadió a acetato de (6-hidroxi-1-benzofuran-3-il)metilo (51 mg), y la mezcla se agitó en 70°C durante 3 h bajo atmósfera de hidrógeno de 0,7 MPa. La mezcla de reacción se cuantificó por HPLC. Como resultado, el exceso de enantiomérica fue 47,9%, y el rendimiento fue de 41,5%.

(condiciones de cromatografía líquida de alto rendimiento)

columna 30: CHIRALPAK AS (fabricada por DAICEL CHEMIC INDUSTRIES LTD.)

fase móvil: n-hexano/2-propanol (relación volumen: 85/15)

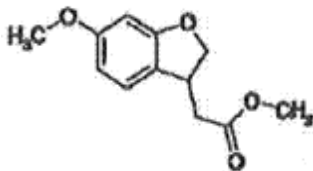
caudal: 0,75 ml/min.

detección: UV (220 nm)

temperatura: temperatura ambiente

tiempo de retención: 15 min (74,0%), 19 min (26,0%)

Ejemplo de referencia 79 Forma ópticamente activo de (6-metoxi-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il)acetato de metilo



- 5 A una mezcla de trifluorometansulfonato (1,5-ciclooctadieno) rodio (12 mg) y (RR)-Me-BPE (6,5 mg) se añadió metanol (2,5 ml) suficientemente sustituido por gas argón y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Esto se añadió al acetato de (6-metoxi-1-benzofuran-3-il)metilo (55 mg), y la mezcla se agitó a 70°C durante 3 h bajo atmósfera de hidrógeno de 0,7 MPa. La mezcla de reacción se analizó cuantitativamente por HPLC. Como resultado, el exceso enantiomérico fue 52,8%, y el rendimiento fue de 24,3%.

- 10 (condiciones de cromatografía líquida de alto rendimiento)

columna: CHIRALPAK AD-RH (fabricado por DAICEL CHEMICAL INDUSTRIES LTD.)

fase móvil: acetonitrilo/agua (relación volumen: 40/60)

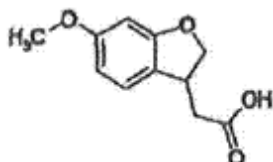
caudal: 1,0 ml/min.

detección: UV (220 nm)

- 15 temperatura: temperatura ambiente

tiempo de retención: 19 min (76,4%), 25 min (23,6%)

Ejemplo de referencia 80 Forma ópticamente activa de ácido (6-metoxi-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il) acético



- 20 A una mezcla de trifluorometansulfonato de (1,5-ciclooctadieno) rodio (5,9 mg) y (S,S)-Et-FerroTANE (5,5 mg) se añadió metanol (2,5 ml) suficientemente sustituido por gas argón, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. Esto se añadió a una mezcla de ácido acético (6-metoxi-1-benzofuran-3-il) (51,5 mg) y metóxido de sodio (7 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 h bajo una atmósfera de hidrógeno de 0,7 MPa. La mezcla de reacción se cuantificó. Por HPLC. Como resultado, el exceso enantiomérico fue del 86,2%, y el rendimiento fue de 88,4%.

- 25 (condiciones de la cromatografía líquida de alto rendimiento)

columna: CHIRALPAK AS-H (fabricada por DAICEL CHEMICAL INDUSTRIES LTD.)

fase móvil: n-hexano/2-propanol/trifluoroacetato (relación volumen: 5/95/0,1)

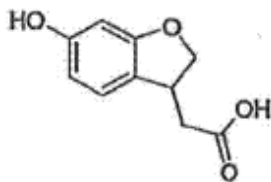
caudal: 1,0 ml/min

detección: UV (220 nm)

- 30 temperatura: temperatura ambiente

tiempo de retención: 22 min (93,1%), min 24 (6,9%)

Ejemplo de referencia 81 Forma ópticamente activa de ácido (6-hidroxi-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il) acético



A una mezcla de trifluorometansulfonato de (1,5-ciclooctadieno) rodio (47 mg) y (S,S)-Et-FerroTANE (44 mg) se añadió metanol (15 ml) suficientemente sustituido por gas argón, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. A una mezcla de ácido (6-hidroxi-1-benzofuran-3-il)carboxílico (1,92 g) y metóxido de sodio (270 mg) se añadió metanol (35 ml) suficientemente sustituido por gas argón. La solución de metanol preparada anteriormente se agregó a ésta, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h bajo una atmósfera de hidrógeno a 0,7 MPa. La mezcla de reacción analizó cuantitativamente por HPLC. Como resultado, el exceso de enantiomérica fue 91,2%, y el rendimiento fue de 98,5%.

(condiciones de cromatografía líquida de alto rendimiento)

columna: CHIRALPAK AD-H (fabricado por DAICEL CHEMICAL INDUSTRIES LTD.)

fase móvil: n-hexano/etanol/trifluoroacetato (relación volumen: 90/10/0,1)

caudal: 1,0 ml/min.

detección: UV (220 nm)

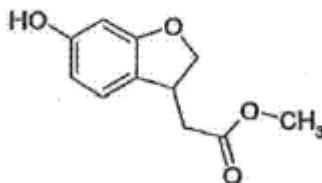
temperatura: temperatura ambiente

tiempo de retención: 27 min (4,4%), 29 min (95,6%)

La mezcla de reacción se neutralizó y se concentró a presión reducida. El residuo se dividió entre el agua y el acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó con sulfato de sodio anhidro, filtrado naturalmente y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía de gel de sílice para dar cristales incoloros (1,56 g). Rendimiento 80,5%, exceso enantiomérico 90,3%.

RMN ¹H (400 MHz, tetrahidrofurano-d₆) δ: 2,43 (1H, dd, J = 16, 11 Hz), 2,67 (1H, dd, J = 16, 11 Hz), 3,67 (1H, m), 4,15 (1H, dd, J = 9 Hz), 4,64 (1H, como t, J = 9 Hz), 6,13 (1H, d, J = 2 Hz), 6,20 (1H, dd, J = 8, 2 Hz), 6,93 (1H, d, J = 8 Hz), 8,03 (1H, s ancho), 10,9 (1H, s).

Ejemplo de referencia 82 [(3S)-6-hidroxi-2, 3-dihidro-1-benzofuran-3-il] acetato de metilo



A una mezcla de trifluorometansulfonato de (1,5-ciclooctadieno)rodio de (656 mg) y (S, S)-Et-FerroTANE (620 mg) se añadió metanol (200 ml) suficientemente sustituido por gas argón, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente 15 min. A una mezcla de acetato de (6-hidroxi-1-benzofuran-3-il) (26,1 g) y metóxido de sodio (3,8 g) se agregó metanol (500 ml) suficientemente sustituido por gas argón. La solución de metanol preparada anteriormente se agregó a ésta y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h bajo 0,7 MPa de atmósfera de hidrógeno. La mezcla de reacción se analizó cuantitativamente por HPLC. Como resultado, el exceso enantiomérico fue 90,8%, el rendimiento fue cuantitativo.

(condiciones de cromatografía líquida de alto rendimiento)

columna: CHIRALPAK AD-H (fabricado por DAICEL CHEMICAL INDUSTRIES LTD.)

fase móvil: n-hexano/etanol/trifluoroacetato (relación volumen: 90/10/0,1)

caudal: 1,0 ml/min.

detección: UV (220 nm)

temperatura: temperatura ambiente

tiempo de retención: 27 min (4,6%), 29 min (95,4%)

La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se dividió entre ácido clorhídrico diluido y acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró naturalmente y se concentró a presión reducida. El residuo se puso en suspensión en metanol (200 ml), se añadió ácido sulfúrico concentrado (14,9 ml) a 0°C y la mezcla se calentó a reflujo durante 1,5 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se agregó agua helada y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó sucesivamente con bicarbonato de sodio acuoso saturado y salmuera saturada, se secó con sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo) para dar el compuesto del título (26,3 g, 93% de rendimiento) como un sólido de color marrón pálido. Este producto se purificó por las siguientes condiciones de cromatografía líquida de alta resolución para dar el compuesto del título (24,4 g, exceso enantiomérico 99,6%, 93% de rendimiento).

(condiciones de cromatografía líquida de alto rendimiento):

columna CHIRALPAK AD (fabricado por DAICEL CHEMICAL INDUSTRIES LTD.)

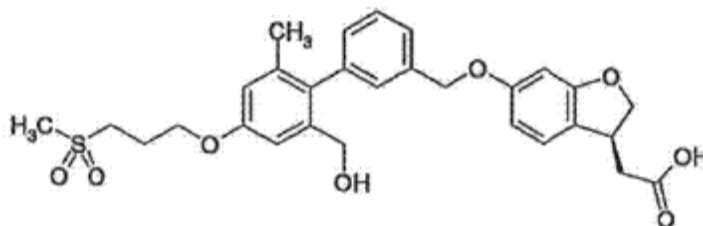
fase móvil: n-hexano/2-propanol (relación volumétrica: 88/12)

caudal: 60 ml/min.

detección: UV (220 nm)

temperatura: 30°C

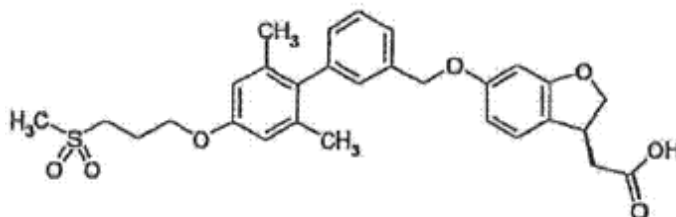
Ejemplo 19 Ácido [(3S)-6-({2'-(hidroximetil)-6'-metil-4'-[3-(metilsulfonil) propoxi] bifeníl-3-il} metoxi)-2, 3-dihidro-1-benzofuran-3-il] acético



A una solución de [(3S)-6-({2'-(acetoximetil)-6'-metil-4'-[3-(metilsulfonil)propoxi]bifenil-3-il}metoxi)-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il] acetato de metilo (1,11 g, 1.86 mmol) en un solvente mixto de metanol (4 ml) y tetrahidrofurano (8 ml) se agregó solución acuosa 2 M de hidróxido de sodio (2 ml), y la mezcla se agitó a 50°C durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua, se acidificó con ácido clorhídrico 1 M y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó con sulfato de magnesio anhidro y concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 50:50 - 100:0) y HPLC de preparación y los cristales obtenidos se recrystalizaron en heptano-acetato de etilo para dar el compuesto del título (0,508 g, 51% de rendimiento) como cristales incoloros.

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 2,00 (3H, s), 2,30-2,41 (2H, m), 2,55-2,67 (1H, m), 2,72-2,81 (1H, m), 2,96 (3H, s), 3,23-3,31 (2H, m), 3,73-3,85 (1H, m), 4,16 (2H, t, J = 5,9 Hz), 4,25-4,34 (3H, m), 4,69-4,78 (1H, m), 5,08 (2H, s), 6,40-6,50 (2H, m), 6,74 (1H, d, J = 2,7 Hz), 6,93 (1H, d, J = 2,7 Hz), 7,00-7,10 (2H, m), 7,16 (1H, s), 7,36-7,46 (2H, m).

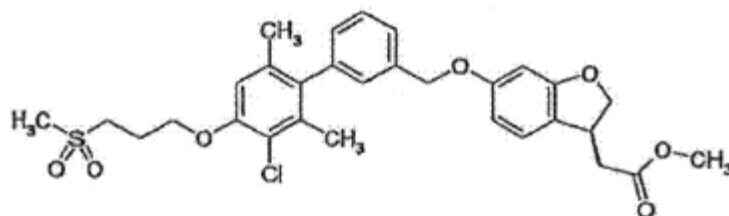
Ejemplo 20 0,5 hidrato de ácido [(3S)-6-({2',6'-dimetil-4'-[3-(metilsulfonil) propoxi] bifeníl-3-il} metoxi)-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il]acético



Se recrystalizó ácido [(3S)-6-({2',6'-dimetil-4'-[3-(metilsulfonil) propoxi]bifenil-3-il}metoxi)-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il] acético en etanol-agua para dar el compuesto del título como cristales incoloros, 85% de rendimiento.

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1,99 (6H, s), 2,29-2,41 (2H, m), 2,61 (1H, dd, $J = 16,9, 9,2$ Hz), 2,81 (1H, dd, $J = 16,9, 5,5$ Hz), 2,97 3 H (s) 3,23 3,31 (2H, m), 3,75-3,87 1H, (m), 4,13 (2H, t, $J = 5,8$ Hz), 4,28 (1H, dd, $J = 9,1, 6,0$ Hz), 4,76 (1H, t, $J = 9,1$ Hz), 5,06 2 H (s) 6,44-6,52 (2H, m), 6,64 (2H, s), 7,02-7,10(2H, m), 7,16(1H, s), 7,35-7,46 (2H, m).

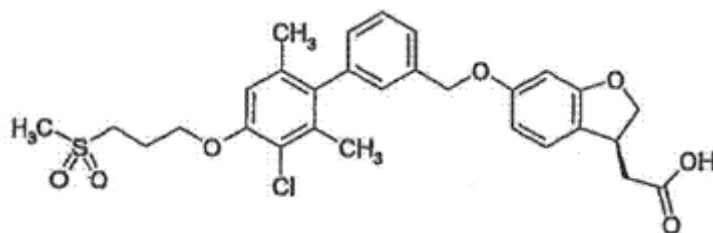
Ejemplo 21 [(3S)-6-({3'-cloro-2',6'-dimetil-4'-[3-(metilsulfonyl) propoxi]bifenil-3-il} metoxi)-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il] acetato de metilo



De la misma manera que en el ejemplo de referencia 18, se obtuvo el compuesto del título como un aceite viscoso incoloro de {(3S)-6-[(3'-cloro-4'-hidroxi-2',6'-dimetilbifenil-3-il)metoxi]-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il}acetato de metilo y 4-metilbencenosulfonato de 3-(metilsulfonyl)propilo. 88% de rendimiento.

MS m/z 573 ($M + H$) $^+$.

Ejemplo 22 Ácido [(3S)-6-({3'-cloro-2',6'-dimetil-4'-[3-(metilsulfonyl) propoxi]bifenil-3-il} metoxi)-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il] acético



A una solución de [(3S)-6-({3'-cloro-2',6'-dimetil-4'-[3-(metilsulfonyl)propoxi]bifenil-3-il)metoxi]-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il] acetato de metilo (0,676 g, 1,18 mmol) en un solvente mixto de metanol (2 ml) y tetrahydrofurano (4 ml) se agregó solución acuosa 2 M de hidróxido sódico (1,2 ml), y la mezcla se agitó a 50°C durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua, se acidificó con ácido clorhídrico 1 M y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó con sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. Los cristales precipitados se recrystalizaron en éter dietílico-acetato de etilo para dar el compuesto del título (0,418 g, 63% de rendimiento) como cristales incoloros.

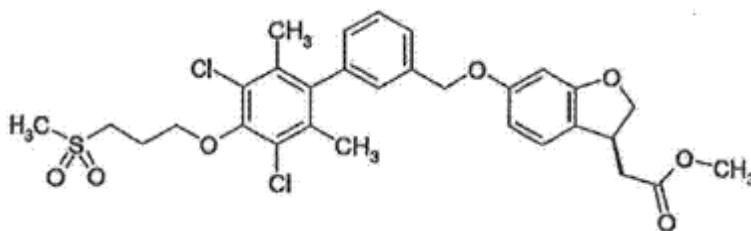
MS m/z 559 ($M + H$) $^+$.

Análisis elemental para $\text{C}_{29}\text{H}_{31}\text{ClO}_7\text{S}$

Calculado: C, 62,30; H, 5,59.

Encontrado: C, 62,03; H, 5,58.

Ejemplo 23 [(3S)-6-({3', 5'-dicloro-2',6'-dimetil-4'-[3-(metilsulfonyl) propoxi]bifenil-3-il} metoxi)-2, 3-dihidro-1-benzofuran-3-il] acetato de metilo

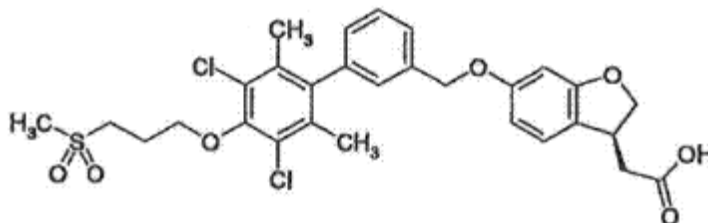


Se agitó una solución de [(3S)-6-hidroxi-2, 3-dihidro-1-benzofuran-3-il] acetato de metilo (0,237 g, 1,14 mmol) {3',5'-dicloro-2',6'-dimetil-4'-[3-(metilsulfonyl)propoxi]bifenil-3-il} metanol (0,475 g, 1,14 mmol) y tributilfosfina (0,453 ml, 1,82 mmol) en tolueno (18 ml), se agregó 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (0,459 g, 1,82 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h bajo atmósfera de nitrógeno. Se añadió hexano (9 ml) a la mezcla de reacción, la

sustancia insoluble precipitada se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 30:70 - 70:30) para dar el compuesto del título (0,622 g, 89% de rendimiento) como aceite de color amarillo.

MS m/z 607 (M + H)⁺.

- 5 Ejemplo 24 Ácido [(3S)-6-({3',5'-dicloro-2',6'-dimetil-4'-[3-(metilsulfonyl) propoxi]bifenil-3-il}metoxi)-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il] acético



- 10 A una solución de [(3S)-6-({3',5'-dicloro-2',6'-dimetil-4'-[3-(metilsulfonyl) propoxi] bifenil-3-il} metoxi)-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il]acetato de metilo (0,617 g, 1,02 mmol) en un disolvente mixto de metanol (2 ml) y tetrahidrofurano (4 ml) se agregó solución acuosa 2 M de hidróxido sódico (1 ml), y la mezcla se agitó a 50°C durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua, se acidificó con solución acuosa de ácido cítrico al 10% y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó con sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. Los cristales precipitados se recrystalizaron en heptano-acetato de etilo para dar el compuesto del título (0,520 g, 86% de rendimiento) como cristales incoloros.

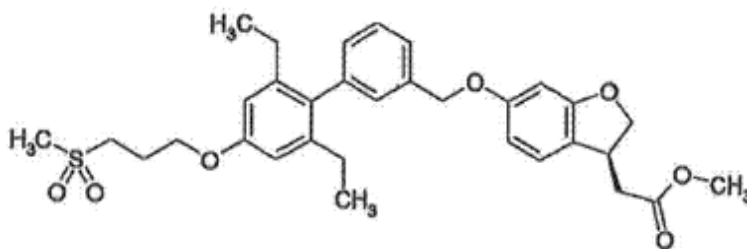
- 15 MS m/z 593 (M + H)⁺.

Análisis elemental para C₂₉H₃₀Cl₂O₇S

Calculado: C, 58,69; H, 5,09.

Obtenido: C, 58,69; H, 4,99.

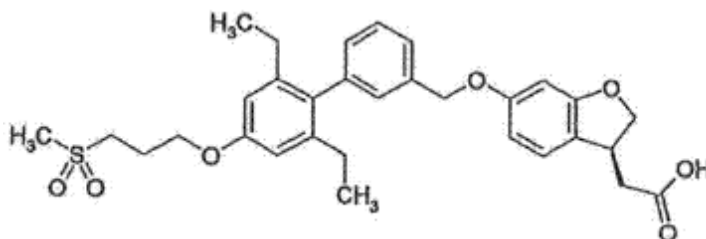
- 20 Ejemplo 25 [(3S)-6-({2',6'-dietil-4'-[3-(metilsulfonyl) propoxi] bifenil-3-il}metoxi)-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il] acetato de metilo



- 25 Se agitó una solución de [(3S)-6-hidroxi-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il]acetato de metilo (0,208 g, 1,00 mmol), {2',6'-dietil-4'-[3-(metilsulfonyl)propoxi]bifenil-3-il}metanol (0,377 g, 1,00 mmol) y tributilfosfina (0,399 ml, 1,60 mmol) en tolueno (16 ml), 1, V-(azodicarbonil)dipiperidina (0,404 g, 1,60 mmol), agregó, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h bajo atmósfera de nitrógeno. Se añadió hexano (8 ml) a la mezcla de reacción, la sustancia insoluble precipitada se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 30:70 - 70:30) para dar el compuesto del título (0,526 g, 93% de rendimiento) como aceite de color amarillo.

- 30 MS m/z 567 (M + H)⁺.

Ejemplo 26 Ácido [(3S)-6-({2',6'-dietil-4'-[3-(metilsulfonyl)propoxi]bifenil-3-il}metoxi)-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il]acético

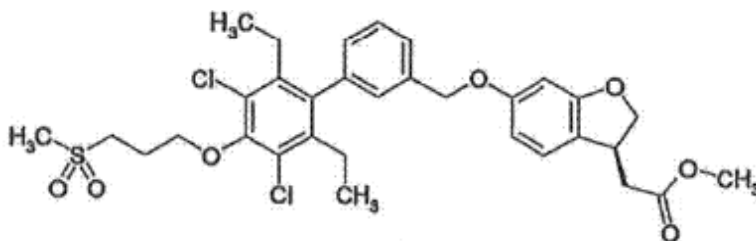


A una solución de [(3S)-6-({2',6'-dietil-4'-[3-(metilsulfonyl) propoxi] bifenil-3-il} metoxi)-2, 3-dihidro-1-benzofuran-3-il]acetato de metilo (0,521 g, 0,919 mmol) en un solvente mixto de metanol (2 ml) y tetrahydrofurano (4 ml) se agregó solución acuosa 2 M de hidróxido sódico (1 ml), y la mezcla se agitó a 50°C durante 1,5 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua, se acidificó con solución acuosa de ácido cítrico al 10% y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó con sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. Los cristales precipitados se recrystalizaron en heptano-acetato de etilo para dar el compuesto del título (0,413 g, 81% de rendimiento) como cristales incoloros.

MS m/z 553 (M + H)⁺.

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 0,98 (6H, t, J = 7,5 Hz), 2,22-2,42 (6H, m), 2,55-2,66 (1H, m), 2,75-2,85 (1H, m), 2,97 (3H, s), 3,25-3,33 (2H, m), 3,74-3,86 (1H, m), 4,15 (2H, t, J = 5,7 Hz), 4,28 (1H, dd, J = 9,1, 6,1 Hz), 4,75 (1H, t, J = 9,1 Hz), 5,07 (2H, s), 6,43-6,51 (2H, m), 6,66 (2H, s), 7,04 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,06-7,12 (1H, m), 7,18 (1H, s), 7,35-7,45 (2H, m).

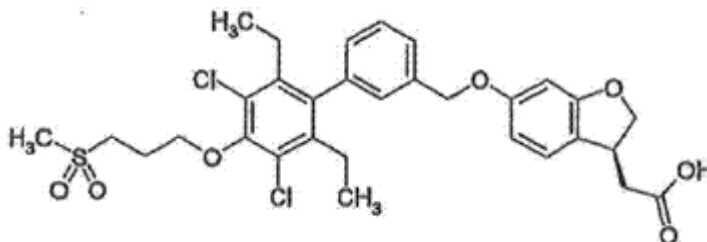
Ejemplo 27 [(3S)-6-({3',5'-dicloro-2',6'-dietil-4'-[3-(metilsulfonyl) propoxi] bifenil-3-il} metoxi)-2, 3-dihidro-1-benzofuran-3-il] acetato de metilo



De la misma manera que en el ejemplo 23, se obtuvo el compuesto del título como un aceite incoloro de [(3S)-6-hidroxi-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il]acetato de metilo y {3',5'-dicloro-2',6'-dietil-4'-[3-(metilsulfonyl)propoxi]bifenil-3-il} metanol. Rendimiento 74%.

MS m/z 635 (M + H)⁺.

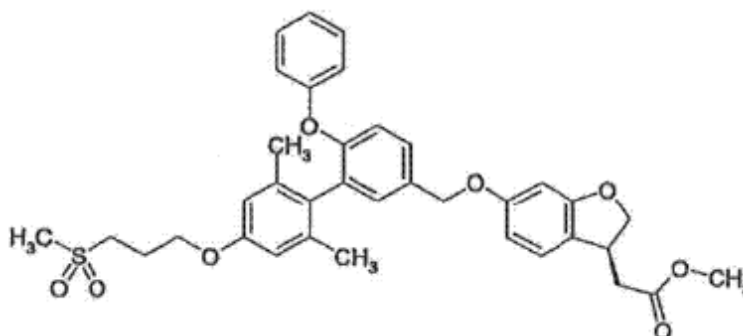
Ejemplo 28 Ácido [(3S)-6-({3',5'-dicloro-2',6'-dietil-4'-[3-(metilsulfonyl)propoxi]bifenil-3-il}metoxi)-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il]acético



De la misma manera que en el ejemplo 24, se obtuvo el compuesto del título como cristales incoloros de [(3S)-6-({3',5'-dicloro-2',6'-dietil-4'-[3-(metilsulfonyl)propoxi]bifenil-3-il}metoxi)-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il]acetato de metilo, 66% de rendimiento.

MS m/z 621 (M + H)⁺.

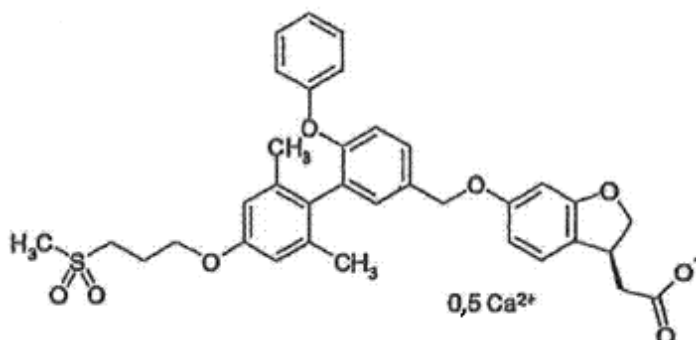
Ejemplo 29 [(3S)-6-({2',6'-dimetil-4'-[3-(metilsulfonyl)propoxi]-6-fenoxibifenil-3-il}metoxi)-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il]acetato de metilo



De la misma manera que en el ejemplo 5, se obtuvo el compuesto del título como un aceite incoloro de [(3S)-6-({2',6'-dimetil-4'-[3-(metiltio)propoxi]-6-fenoxibifenil-3-il}metoxi)-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il]acetato de metilo, 99% de rendimiento.

MS m/z 631 (M + H)⁺.

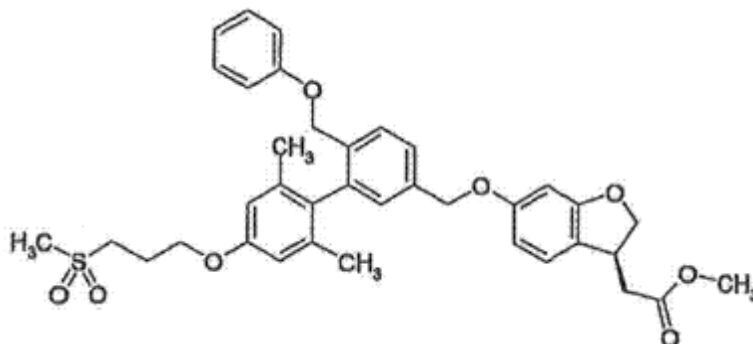
Ejemplo 30 0,5 sal cálcica del ácido [(3S)-6-({2',6'-dimetil-4'-[3-(metilsulfonyl)propoxi]-6-fenoxibifenil-3-il}metoxi)-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il]acético



A una solución de [(3S)-6-({2',6'-dimetil-4'-[3-(metilsulfonyl) propoxi]-6-fenoxibifenil-3-il}metoxi)-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il]acetato de metilo (0,371 g, 0,588 mmol) en un solvente mixto de metanol (2 ml) y tetrahidrofurano (4 ml) se agregó solución acuosa 2 M de hidróxido sódico (0,6 ml), y la mezcla se agitó a 50°C durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua, se acidificó con ácido clorhídrico 1 M y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó con sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 40:60 - 100:0) para dar un aceite (0,342 g). El aceite obtenido se disolvió en un disolvente mixto de metanol (2 ml) y agua (1 ml) y se añadió solución acuosa 1 M de hidróxido sódico (0,555 ml). Se añadió a ésta solución acuosa 1 M de cloruro cálcico (0,333 ml). El sólido precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó para dar el compuesto del título (0,256 g, 68% de rendimiento) como un polvo incoloro.

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 1,95 6H, (s), 2,01-2,29 (3H, m), 2,43-2,55 (1H, m), 3,01 (3H, s), 3,20-3,29 (2H, m), 3,62-3,74 (1H, m), 4,04 (2H, t, J = 6,0 Hz), 4,11-4,19 (1H, m), 4,68 (1H, t, J = 8,9 Hz), 4,99 (2H, s), 6,36-6,43 (2H, m), 6,64 (2H, s), 6,79 6,85 (2H, m), 6,95 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,00-7,12 (2H, m), 7,16 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,23-7,31 (2H, m), 7,37 (1H, dd, J = 8,5, 2,0 Hz).

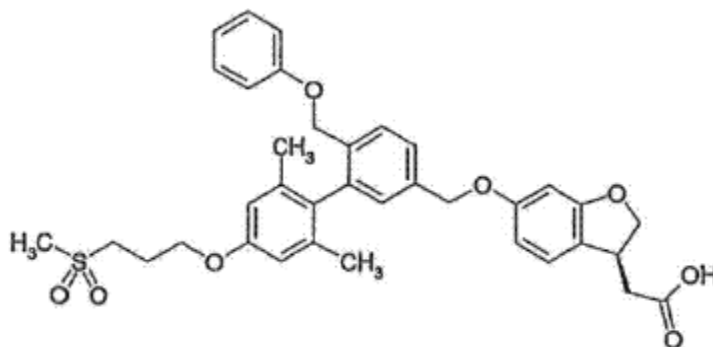
Ejemplo 31 [(3S)-6-({2',6'-dimetil-4'-[3-(metilsulfonil)propoxi]-6-(fenoximetil)bifenil-3-il)metoxi)-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il]acetato de metilo



De la misma manera que en el ejemplo 1, se obtuvo el compuesto del título como un aceite incoloro de {2',6'-dimetil-4'-[3-(metilsulfonil) propoxi]-6-(fenoximetil)bifenil-3-il} metanol y [(3S)-β-hidroxi-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il]acetato de metilo, 72% de rendimiento.

RMN ^1H (CDCl_3) δ = 1,95 (6H, s) 2,28-2,41 (2H, m), 2,55 (1H, dd, J = 16,5, 9,1 Hz), 2,74 (1H, dd, J = 16,5, 5,4 Hz), 2,95 (3H, s), 3,22-3,31 (2H, m), 3,71 (3H, s), 3,74-3,87(1H, m), 4,11 (2H, t, J = 5,7 Hz), 4,26 (1H, dd, J = 9,0, 6,1 Hz), 4,64 (2H, s), 4,75 (1H, t, J = 9,0 Hz), 5,06 (2H, s), 6,43-6,50 (2H, m), 6,62(2H, s), 6,77-6,84 (2H, m), 6,87-6,95 (1H, m) 7,01 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,12 (1H, d, J=1,5 Hz), 7,18-7,26(2H, m), 7,44 (1H, dd, J = 7,9, 1,8 Hz), 7,65 (1H, d, J = 7,9 Hz).

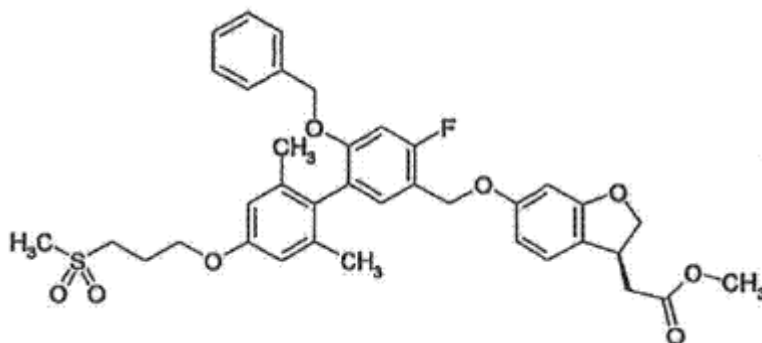
Ejemplo 32 Ácido [(3S)-6-({2',6'-dimetil-4'-[3-(metilsulfonil)propoxi]-6-(fenoximetil)bifenil-3-il} metoxi)-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il] acético



De la misma manera que en el ejemplo 2, se obtuvo el compuesto del título como un aceite incoloro de [(3S)-6-({2',6'-dimetil-4'-[3-(metilsulfonil)]-6-(fenoximetil)bifenil-3-il})-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il]acetato de metilo, 99% de rendimiento.

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1,95 (6H, s) , 2,28-2,42 (2H, m), 2,61 (1H, dd, J = 16,7, 9,1 Hz), 2,80 (1H, dd, J = 16,7, 5,3 Hz), 2,95 (3H, s), 3,21-3,33 (2H, m), 3,73-3,88 (1H, m), 4,11 (2H, d, J = 7,2 Hz), 4,28 (1H, dd, J = 9,1, 6,1 Hz), 4,64 (2H, s), 4,75 (1H, t, J = 8,9 Hz), 5,06 (2H, s), 6,42-6,52 (2H, m), 6,62 (2H, s), 6,77-6,97(3H, m), 7,00-7,26 (4H, m), 7,40-7,50 (1H, m), 7,65 (1H, d, J = 8,0 Hz).

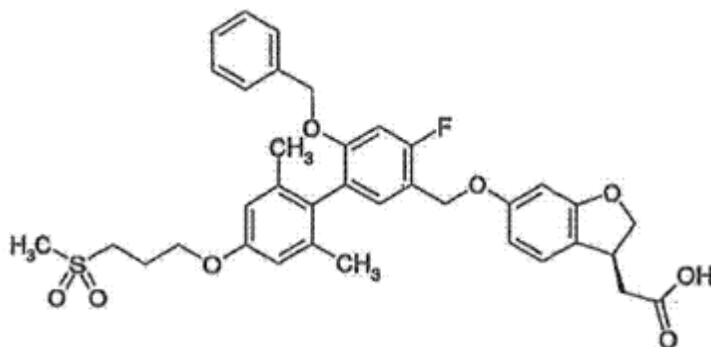
Ejemplo 33 [(3S)-6-({6-(benciloxi)-4-fluoro-2',6'-dimetil-4'-[3-(metilsulfonil)propoxi]bifenil-3-il}metoxi)-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il]acetato de metilo



De la misma manera que en el ejemplo 5, se obtuvo el compuesto del título como un aceite incoloro de [(3S)-6-({6-(benciloxi)-4-fluoro-2',6'-dimetil-4'-[3-(metiltio)propoxi]bifenil-3-il}metoxi)-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il]acetato de metilo, rendimiento 78%.

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1,97 (6H, s), 2,29-2,41 (2H, m), 2,54 (1H, dd, $J = 16,3, 9,1$ Hz), 2,73 (1H, dd, $J = 16,3, 5,3$ Hz), 2,95 (3H, s), 3,22-3,32 (2H, m), 3,71 (3H, s), 3,73-3,86 (1H, m), 4,12 (2H, t, $J = 5,7$ Hz), 4,25 (1H, dd, $J = 9,1, 6,1$ Hz), 4,73 (1H, t, $J = 9,1$ Hz), 5,01 (4H, s), 6,41-6,50 (2H, m), 6,64 (2H, s), 6,74 (1H, d, $J = 11,7$ Hz), 7,00 (1H, d, $J = 8,0$ Hz), 7,09 (1H, d, $J = 8,7$ Hz), 7,14-7,34 (5H, m).

Ejemplo 34 [(3S)-6-({6-(benciloxi)-4-fluoro-2',6'-dimetil-4'-[3-(metilsulfonil)propoxi]bifenil-3-il}metoxi)-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il]ácido acético



De la misma manera que en el ejemplo 2, se obtuvo el compuesto del título como un polvo amorfo incoloro de [(3S)-6-({6-(benciloxi)-4-fluoro-2',6'-dimetil-4'-[3-(metilsulfonil)propoxi]bifenil-3-il}metoxi)-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il]acetato de metilo, 81% de rendimiento.

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1,97 (6H, s), 2,29-2,41 (2H, m), 2,60 (1H, dd, $J = 16,6, 9,1$ Hz), 2,79 (1H, dd, $J = 16,6, 5,6$ Hz), 2,95 (3H, s), 3,23-3,31 (2H, m), 3,74-3,86 (1H, m), 4,12 (2H, t, $J = 5,7$ Hz), 4,28 (1H, dd, $J = 9,1, 6,0$ Hz), 4,75 (1H, t, $J = 9,1$ Hz), 5,02 (4H, s), 6,42-6,50 (2H, m), 6,64 (2H, s), 6,74 (1H, d, $J = 11,7$ Hz), 7,04 (1H, d, $J = 8,1$ Hz), 7,09 (1H, d, $J = 8,7$ Hz), 7,14-7,21 (2H, m), 7,22-7,34 (3H, m).

Ejemplo de formulación 1 (producción de cápsulas)

1) compuesto del ejemplo 1	30 mg
2) celulosa microcristalina	10 mg
3) lactosa	19 mg
4) estearato de magnesio	1 mg
total	60 mg

Los apartados 1), 2), 3) y 4) mencionados anteriormente se mezclan y se rellenan en cápsulas de gelatina.

Ejemplo de formulación 2 (producción de comprimidos)

1)	compuesto de ejemplo 1	30 g
2)	lactosa	50 g
3)	almidón de maíz	15 g
4)	carboximetilcelulosa cálcica	44 g
5	5) estearato de magnesio	1 g
1000 comprimidos		total 140 g

La cantidad total de los apartados 1), 2) y 3) y 30 g de 4) mencionados anteriormente se amasa con agua, se seca al vacío y se granula. El polvo granulado se mezcla con 14 g de 4) y 1 g de 5) y se elaboran los comprimidos con una máquina de preparación de comprimidos. De esta manera, se obtienen 1000 comprimidos que contienen 30 mg del compuesto de ejemplo 1 por comprimido.

Ejemplo experimental 1 Acción moduladora de la función del receptor (acción agonista) en GPR40 de seres humanos

Un GPR40 de seres humanos que expresa de manera estable la estirpe de células CHO se utilizó para determinar la actividad agonista. A menos que se describa específicamente, la estirpe de células CHO se cultivó en medio α -MEM (Invitrogen o Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) enriquecido con un 10% suero dializado de ternera fetal (TRA Thermo Electron).

Un día antes del ensayo, las células cultivadas hasta cerca de la confluencia se lavaron con PBS (Invitrogen), se despegaron con EDTA 0,5 mM (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) y se recuperaron por centrifugación. Las células obtenidas se recomptaron y se diluyeron hasta 3×10^5 células por 1 ml de medio. Las células se repartieron en una placa negra de 96 pocillos de fondo negro transparente (Coster) por 100 μ l por pocillo y cultivadas durante la noche en una incubadora de CO₂. A las células CHO preparadas de esta manera se añadieron varios compuestos de ensayo, y se midió la variación de concentración del calcio intracelular utilizando FLIPR (Molecular Device) o Cell Lux (PerkinElmer). Para la medición de la variación en la concentración de calcio intracelular utilizando FLIPR o Cell Lux, se realizó el siguiente pretratamiento.

Se añade a las células colorante de fluorescencia Fluo3-AM (Molecular Device), se añadió BSA exento de ácidos grasos a medio α -MEM hasta la concentración final de 0,1% para dar un tampón de ensayo. Se preparó una solución de tinte de fluorescencia disolviendo Probenecid 500 mM en NaOH 1 N, agregando la solución al tampón de ensayo hasta la concentración final de 2,5 mM y la solución resultante (10 ml) se agregó a 1 vial de componente A (Molecular Device). Se retiró el medio de la placa de fondo negro transparente de 96 pocillos en el que las células CHO se habían sembrado un día antes del ensayo. Las células se lavaron con D-PBS (-), 50 μ l de tampón de ensayo (se añadió medio α -MEM con BSA exento de ácidos grasos, concentración final de 0,1%) se agregó además a esto y las células se cultivaron a 37°C durante 60 minutos en una incubadora con CO₂. A continuación, se distribuyó una solución de colorante de fluorescencia por 100 μ l por pocillo, y las células se cultivaron en una incubadora de CO₂ durante 1 h para permitir la ingestión del colorante de fluorescencia.

Durante este tiempo, el compuesto de ensayo se diluyó a una concentración dada con el tampón de ensayo y se distribuyó a una placa de polipropileno de 96 pocillos (placa de muestra) por 100 μ l. La placa celular y la placa de muestra se colocaron simultáneamente en el FLIPR o celda Lux. Tras el pretratamiento anterior, se midió la variación en la concentración de calcio intracelular después de la adición de 50 μ l de diversos compuestos de ensayo utilizando FLIPR o Cell Lux. A partir de los resultados, se calculó la actividad agonista de cada compuesto (1 μ M) como un valor de actividad relativa cuando la actividad de 10 μ M de ácido γ -linolénico (agonista de GPR40) era 100%. Los resultados se muestran en la tabla 1.

Para el ensayo de compuestos de ejemplos 2, 6, 8, 10, 11 y 13 se empleó FLIPR y para el ensayo de compuestos de ejemplos 19, 20, 22, 24, 26, 28, 30, 32 y 34 se empleó Cell Lux.

Tabla 1

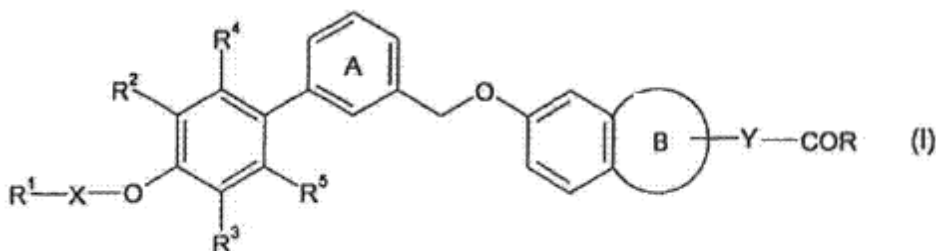
Compuesto nº	Valor relativo de actividad
Ejemplo de referencia 2	107
Ejemplo de referencia 6	102
Ejemplo 8	112
Ejemplo 10	114
Ejemplo 11	120
Ejemplo 13	125
Ejemplo 19	118
Ejemplo 20	118
Ejemplo 22	121
Ejemplo 24	96
Ejemplo 26	101
Ejemplo 28	92
Ejemplo 30	108
Ejemplo 32	104
Ejemplo 34	119
Ácido γ -linolénico	100

Aplicación industrial

5 Los compuestos de la presente invención tienen una acción moduladora superior de la función de receptor GPR40 y son útiles como segretágonos de insulina o agentes para la profilaxis o el tratamiento de la diabetes y similares.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado por la fórmula (I)



en la que

- 5 R^1 es R^6-SO_2- (en la que R^6 es un grupo alquilo C_{1-6});
 X es un enlace o un grupo de hidrocarburo divalente;
 R^2 y R^3 son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo de hidrocarburo opcionalmente sustituido o un grupo hidroxilo opcionalmente sustituido;
 R^4 y R^5 son iguales o diferentes y cada uno es un grupo alquilo de C_{1-6} opcionalmente sustituido por grupo(s) hidroxilo;
- 10 el anillo A es un anillo de benceno que opcionalmente tiene sustituyente(s) seleccionado(s) de un átomo de halógeno, un grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido, un grupo hidroxilo opcionalmente sustituido y un grupo amino opcionalmente sustituido;
 el anillo B es un anillo de 5 a 7 miembros;
 Y es un enlace o CH_2 ; y
- 15 R es un grupo hidroxilo opcionalmente sustituido,
 o una sal del mismo.
2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que X es un grupo alquilenos C_{1-6} .
3. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R^2 y R^3 son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo alquilo C_{1-6} .
- 20 4. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R^4 y R^5 son iguales o diferentes y cada uno es un grupo alquilo de C_{1-6} .
5. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el anillo A es un anillo de benceno no sustituido.
6. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el anillo B es tetrahydrofurano.
7. El compuesto de la reivindicación 1, en el que Y es CH_2 .
- 25 8. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R es un grupo hidroxilo.
9. El compuesto de la reivindicación 1, que se selecciona de
- ácido [(3S)-6-({2',6'-dimetil-4'-[3-(metilsulfonil)propoxi]bifenil-3-il}metoxi)-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il] acético,
- ácido [(3S)-6-({3'-fluoro-2',6'-dimetil-4'-[3-(metilsulfonil)propoxi] bifenil-3-il} metoxi)-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il] acético,
- 30 ácido[(3S)-6-({3'-cloro-2',6'-dimetil-4'-[3-(metilsulfonil)propoxi] bifenil-3-il} metoxi)-2, 3-dihidro-1-benzofuran-3-il] acético,
- ácido [(3S)-6-({3',5'-dicloro-2',6'-dimetil-4'-[3-(metilsulfonil) propoxi] bifenil-3-il}metoxi)-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il] acético, y
- ácido [(3S)-6-({2',6'-dietil-4'-[3-(metilsulfonil) propoxi] bifenil-3-il}metoxi)-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il] acético.

10. Un modulador de la función del receptor GPR40 que comprende el compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9.
11. Un agente farmacéutico que comprende el compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9.
12. El agente farmacéutico de la reivindicación 11 para su utilización en la profilaxis o el tratamiento de la diabetes.
- 5 13. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 para su utilización en la profilaxis o el tratamiento de la diabetes.
14. El compuesto de la reivindicación 1, que es el ácido [(3S)-6-({2',6'-dimetil-4'-[3-(metilsulfonil)propoxi]bifenil-3-il}metoxi)-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il] acético o una de sus sales.
- 10 15. El compuesto de la reivindicación 1, que es el ácido [(3S)-6-({3'-fluoro-2',6'-dimetil-4'-[3-(metilsulfonil)propoxi]bifenil-3-il} metoxi)-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il] acético o una de sus sales.
16. El compuesto de la reivindicación 1, que es el ácido[(3S)-6-({3'-cloro-2',6'-dimetil-4'-[3-(metilsulfonil)propoxi]bifenil-3-il} metoxi)-2, 3-dihidro-1-benzofuran-3-il] acético o una de sus sales.
17. El compuesto de la reivindicación 1, que es el ácido [(3S)-6-({3',5'-dicloro-2',6'-dimetil-4'-[3-(metilsulfonil)propoxi]bifenil-3-il}metoxi)-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il] acético o una de sus sales.
- 15 18. El compuesto de la reivindicación 1, que es el ácido [(3S)-6-({2',6'-dietil-4'-[3-(metilsulfonil) propoxi]bifenil-3-il}metoxi)-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il] acético o una de sus sales.