

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 416 980**

51 Int. Cl.:

C07D 213/64 (2006.01) **A61P 5/50** (2006.01)
C07D 231/56 (2006.01)
C07D 235/12 (2006.01)
C07D 307/79 (2006.01)
C07D 307/83 (2006.01)
C07D 311/58 (2006.01)
C07D 319/08 (2006.01)
C07D 333/54 (2006.01)
C07D 407/04 (2006.01)
A61K 31/343 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.12.2009 E 09796212 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.03.2013 EP 2367793**

54 Título: **Agonistas del receptor de gpr120 y sus usos**

30 Prioridad:

18.12.2008 US 138923 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
05.08.2013

73 Titular/es:

METABOLEX INC. (100.0%)
3876 Bay Center Place
Hayward, CA 94545, US

72 Inventor/es:

SHI, DONG FANG;
SONG, JIANGAO;
MA, JINGYUAN;
NOVACK, AARON;
PHAM, PHUONGLY;
NASHASHIBI, IMAD;
RABBAT, CHRISTOPHER J. y
CHEN, XIN

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 416 980 T3

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

DESCRIPCIÓN

Agonistas del receptor de gpr120 y sus usos

Antecedentes de la Invención

La *diabetes mellitus* puede dividirse en dos síndromes clínicos, *diabetes mellitus* tipo I y tipo II. La diabetes tipo I o la *diabetes mellitus* insulino dependiente, es una enfermedad autoinmune crónica caracterizada por la pérdida amplia de células beta en los islotes pancreáticos de Langerhans (en adelante denominados como “células del islote pancreático” o “células del islote”) que producen insulina. A medida que estas células se destruyen de forma progresiva, la cantidad de insulina secretada disminuye, lo que con el tiempo conduce a la hiperglicemia (nivel anormalmente alto de glucosa en sangre) cuando la cantidad secretada disminuye por debajo del nivel requerido para la euglicemia (nivel de glucosa en sangre normal). A pesar de que no se conoce el disparador exacto para esta respuesta inmune, los pacientes con diabetes tipo I presentan niveles altos de anticuerpos contra las células beta pancreáticas (en adelante, “células beta”). No obstante, no todos los pacientes con niveles elevados de estos anticuerpos desarrollan diabetes de tipo I.

La diabetes tipo II, o *diabetes mellitus* no insulino dependiente, se desarrolla cuando las células musculares, adiposas y hepáticas no responden normalmente a la insulina. Esta falta de respuesta (llamada resistencia a la insulina) puede ser debido al número reducido de receptores de insulina en estas células o una disfunción de las vías de señalización dentro de las células o ambos. Las células beta inicialmente compensan esta resistencia a la insulina mediante el aumento de su producción de insulina. Con el tiempo, estas células se vuelven incapaces de producir suficiente insulina para mantener niveles de glucosa normales, lo que indica la evolución a diabetes tipo II (Kahn SE, *Am J Med* (2000) 108 Suppl 6a, 2S-8S).

La hiperglicemia de ayuno que caracteriza a la diabetes tipo II ocurre como consecuencia de la combinación de las lesiones de resistencia a la insulina y disfunción celular beta. El defecto de la célula beta presenta dos componentes: el primer componente, un aumento de la liberación de insulina basal (que ocurre en la presencia de concentraciones de glucosa bajas, no estimuladoras), se observa en las etapas de obesidad prediabéticas con resistencia a la insulina, así como en la diabetes tipo II. El segundo componente es la imposibilidad de aumentar la liberación de insulina por encima de la producción basal ya elevada en respuesta al desafío hiperglicémico. Esta lesión se encuentra ausente en la prediabetes y parece definir la transición de los estados normoglicémicos insulino dependientes a la diabetes franca. Actualmente no existe cura para la diabetes. Los tratamientos convencionales para la diabetes son muy limitados y se enfocan en apuntar al control de los niveles de glucosa en sangre para minimizar o retrasar las complicaciones. Los tratamientos actuales apuntan a la resistencia a la insulina (metformina, tiazolidinedionas (“TZD”)) o liberación de insulina de las células beta (sulfonilureas, exenatida). Las sulfonilureas y otros compuestos que actúan mediante la despolarización de las células beta, tienen el efecto secundario de la hipoglicemia ya que provocan la secreción de insulina independientemente de los niveles de glucosa en circulación. Un fármaco aprobado, Byetta (exenatida) estimula la secreción de insulina únicamente en la presencia de glucosa elevada, pero no se encuentra disponible oralmente y debe inyectarse. Januvia (sitagliptina) es otro fármaco aprobado recientemente que aumenta los niveles en sangre de hormonas de incretina, lo que puede aumentar la secreción de insulina, reducir la secreción de glucagón y tener otros efectos no tan caracterizados. No obstante, Januvia y otros inhibidores de dipeptidil peptidasas IV, también pueden influenciar los niveles titulares de otras hormonas y péptidos y las consecuencias a largo plazo de este efecto más amplio no se han investigado completamente. Existe una necesidad insatisfecha de fármacos orales que estimulen la secreción de insulina en una forma dependiente de la glucosa.

La resistencia a la insulina progresiva y la pérdida de células beta pancreáticas que secretan insulina son las características principales de la diabetes tipo II. Normalmente, la disminución en la sensibilidad de la insulina del músculo y de las grasas se compensa con los aumentos en la secreción de insulina por las células beta. No obstante, la pérdida de la función y masa celular beta resulta en insuficiencia de insulina y diabetes (Kahn BB, *Cell* 92:593-596, 1998; Cavaghan MK, et al, *J Clin Invest* 106:329-333, 2000; Saltiel AR, *Cell* 104:517-529, 2001; Prentki M y Nolan CJ, *J Clin Invest* 116:1802-1812 (2006); y Kahn SE, *J Clin Endocrinol Metab* 86:4047-4058, 2001). La hiperglicemia acelera de forma adicional la disminución de la función de las células beta (UKPDS Group, *JAMA* 281:2005-2012, 1999; Levy J, et al., *Diabetes Med* 15:290-296, 1998; y Zhou YP, et al., *J Biol Chem* 278:51316-23, 2003). Varios de los genes en los que la variación alélica se asocia con un aumento en el riesgo de contraer diabetes tipo II se expresan de forma selectiva en las células beta (Bell GI y Polonsky KS, *Nature* 414:788-791 (2001); Saxena R, et al., *Science* (2007) 26 de abril; y Valgerdur Steinthorsdottir, et al., *Nature Genetics* (2007) 26 de abril).

La secreción de insulina de las células beta de los islotes pancreáticos es provocada por el aumento en los niveles de glucosa en sangre. La glucosa es absorbida por las células beta principalmente por las células beta y el transportador selectivo hepático (Thorens B, *Mol Membr Biol* 2001 octubre-diciembre;18(4):265-73). Una vez dentro de la célula, la glucosa se fosforila por la glucoquinasa, que es el sensor de glucosa principal en la célula beta dado que cataliza la etapa irreversible que limita la velocidad para el metabolismo de la glucosa (Matschinsky FM, *Curr Diab Rep* junio 2005;5(3):171-6). La velocidad de producción de glucosa-6-fosfato por la glucoquinasa depende de la concentración de glucosa alrededor de las células beta y por consiguiente esta enzima permite una relación directa

entre el nivel de glucosa en la sangre y la velocidad global de oxidación de glucosa por la célula. Las mutaciones en la glucoquinasa producen anomalías en la secreción de insulina dependiente de la glucosa en humanos lo que proporciona pruebas adicionales de que este miembro de la familia de las hexoquinasa juega un papel clave en la respuesta de los islotes a la glucosa (Gloyn AL, et al., *J Biol Chem* 8 de abril de 2005; 280(14):14105-13, Epub 25 de enero de 2005). Los activadores de moléculas pequeñas de glucoquinasa aumentan la secreción de insulina y pueden proporcionar una vía para la explotación terapéutica del papel de esta enzima (Guertin KR y Grimsby J, *Curr Med Chem* 2006; 13(15):1839-43; y Matschinsky FM, et al., *Diabetes* enero 2006; 55(1):1-12) en la diabetes. El metabolismo de la glucosa mediante glicólisis y fosforilación oxidativa mitocondrial resulta en última instancia en la producción de ATP y la cantidad de ATP producido en una célula beta se relaciona directamente con la concentración de glucosa a la que la célula beta se expone.

La secreción de insulina dependiente de la glucosa por parte de la célula beta depende de numerosos neurotransmisores y hormonas de transmisión sanguíneas, así como factores locales intraislotes. La activación del CNS de la innervación vagal del islote puede conducir a la liberación de moléculas pequeñas como acetilcolina y péptidos como el polipéptido intestinal vasoactivo (VIP), el péptido liberador de gastrina (GRP) y el polipéptido de la adenilato ciclasa de la pituitaria (PACAP). La activación de acetilcolina de fosfolipasa C a través del receptor muscarínico GPCR M3 acoplado a $G_{\alpha q}$ conduce a la liberación de Ca^{2+} de las reservas intracelulares (Gilon P y Henquin JC, *Endocr Rev* octubre de 2001;22(5):565-604). Los agonistas colinérgicos también conducen a una sutil despolarización de la membrana plasmática dependiente de Na^+ que puede funcionar junto con la despolarización iniciada por la glucosa para aumentar la liberación de insulina (Gilon P y Henquin JC, *Endocr Rev* octubre de 2001;22(5):565-604). El VIP y el PACAP se unen a un conjunto superpuesto de GPCR acoplados a G_{α} (PAC1, VIPR1 y VIPR2) en la célula beta que conduce a la estimulación de la adenilato ciclasa y un aumento en el cAMP intracelular (Filipsson K, et al., *Diabetes* setiembre 2001;50(9): 1959-69; Yamada H, et al., *Regul Pept* 15 de diciembre de 2004; 123(1-3): 147-53; y Qader SS, et al., *Am J Physiol Endocrinol Metab* mayo de 2007; 292(5):E1447-55).

Las hormonas incretina como el péptido 1 similar al glucagón (GLP-1) y el polipéptido insulínico dependiente de la glucosa (GIP, también conocido como polipéptido inhibidor gástrico) también se unen a receptores de GPCR específicos acoplados a $G_{\alpha s}$ sobre la superficie de las células de los islotes, incluidas las células beta y aumentan el cAMP intracelular (Drucker DJ, *J Clin Invest* enero 2007; 117(1):24-32). A pesar de que los receptores para estas hormonas se encuentran presentes en otras células y tejidos, la suma total de efectos de estos péptidos parece ser beneficiosa para controlar el metabolismo de la glucosa en el organismo (Hansotia T, et al., *J Clin Invest* enero 2007; 117(1): 143-52, Epub 21 de diciembre de 2006). El GIP y el GLP-1 se producen y secretan a partir de las células intestinales K y L, respectivamente y estas hormonas peptídicas se liberan en respuesta a las comidas mediante acción directa de nutrientes en el lumen intestinal y estimulación neural que resulta de la ingestión de alimentos. El GIP y el GLP-1 tienen vidas medias cortas en la circulación humana debido a la acción de la proteasa dipeptidil-peptidasa IV (DPPIV) y los inhibidores de esta proteasa pueden reducir el nivel de glucosa en sangre debido a su capacidad de aumentar los niveles de las formas activas de los péptidos de incretina. Esta disminución de glucosa puede lograrse con los inhibidores de DPPIV, no obstante, es de alguna forma limitada ya que estos fármacos dependen de la liberación endógena de las hormonas de incretina. Los péptidos (por ejemplo, exanatida (Byetta)) y los conjugados peptídicos que se unen a los receptores de GIP o GLP-1 pero que son resistentes a la escisión de proteasa en suero también pueden reducir la glucosa en sangre de forma sustancial (Gonzalez C, et al., *Expert Opin Investig Drugs* agosto de 2006; 15(8):887-95), pero estos miméticos de incretina deben inyectarse y tienden a inducir una proporción elevada de náuseas y por consiguiente no son terapias ideales para su uso general en la población que padece diabetes tipo II. El éxito clínico de los inhibidores de DPPIV y los miméticos de incretina, a pesar de estar lejos de lo ideal, apunta a la utilidad potencial de los compuestos que aumentan la actividad de incretina en la sangre. Algunos estudios indicaron que la sensibilidad de las células beta al GIP se ve disminuida en la diabetes tipo II (Nauck MA, et al., *J Clin Invest* 91:301-307 (1993); y Elahi D, et al., *Regul Pept* 51:63-74 (1994)). La restauración de esta sensibilidad (Meneilly GS, et al., *Diabetes Care* enero 1993; 16(1): 110-4) puede ser una forma prometedor de mejorar la función de las células beta *in vivo*.

Dado que el aumento en la actividad de la incretina tiene un efecto positivo sobre la secreción de insulina dependiente de la glucosa y quizás otros mecanismos pueden conducir a un nivel de glucosa en sangre inferior, también es de interés investigar los enfoques terapéuticos para aumentar la liberación de incretina de las células intestinales K y L. La secreción de GLP-1 parece atenuarse en la diabetes tipo II (Viltsboll T, et al., *Diabetes* 50:609-613), por lo que mejorar la liberación de incretina podría mitigar este componente de desregulación metabólica. Los nutrientes como la glucosa y la grasa en el lumen intestinal provocan la secreción de incretina mediante la interacción con los receptores apicales (Viltsboll T, et al., *Diabetes* 50:609-613). La liberación de GLP-1 y GIP también puede resultar de la estimulación neuronal; la acetilcolina y el GRP pueden mejorar la liberación de incretina en una forma quizás análoga a los efectos de estos neurotransmisores sobre las células beta con respecto a la secreción de insulina (Brubaker P, *Ann N Y Acad Sci* julio de 2006; 1070: 10-26; y Reimann F, et al., *Diabetes* diciembre de 2006;55(Suppl 2):S78-S85).

La somatostatina, la leptina y los ácidos grasos libres también parecen modular la secreción de incretina (Brubaker P, *Ann N Y Acad Sci* julio de 2006; 1070: 10-26; y Reimann F, et al., *Diabetes* diciembre de 2006;55(Suppl 2):S78-S85). No obstante, a la fecha, esto no parece ser una forma de tener un impacto selectivo sobre estas vías para promover la secreción de incretina para obtener un beneficio terapéutico. Existe la necesidad de fármacos orales

que estimulen la secreción de incretina en el tratamiento de la diabetes.

Las incretinas también pueden aumentar la velocidad de proliferación de una célula beta y disminuir las velocidades apoptóticas de las células beta en modelos animales (Farilla L, et al., *Endocrinology* noviembre de 2002; 143(11):4397-408) e islotes humanos *in vitro* (Farilla L, et al., *Endocrinology* diciembre de 2003; 144(12):5149-58). El resultado neto de estos cambios es un aumento en el número de células beta y en la masa de islotes y esto debería proporcionar una capacidad secretoria de insulina superior, que es otro objetivo deseado de las terapias antidiabéticas. El GLP-1 también mostró proteger los islotes de los efectos destructivos de los agentes como la estreptozotocina mediante el bloqueo de la apoptosis (Li Y, et al., *J Biol Chem* enero de 2003 3;278(1):471-8). La ciclina D1, un regulador clave del desarrollo a lo largo del ciclo celular, se regula hacia arriba por el GLP-1 y otros agentes que aumentan la actividad de cAMP y PKA también tienen un efecto similar (Friedrichsen BN, et al., *J Endocrinol* marzo de 2006;188(3):481-92; y Kim MJ, et al., *J Endocrinol* marzo de 2006;188(3):623-33). El aumento en la transcripción del gen de ciclina D1 ocurre en respuesta a la fosforilación de PKA de los factores de transcripción CREB (unión de elementos en respuesta a cAMP) (Hussain MA, et al., *Mol Cell Biol* octubre de 2006;26(20):7747-59). Existe la necesidad de fármacos orales que aumenten el número de células beta y la masa de islotes en el tratamiento de la diabetes.

Los receptores acoplados a la proteína G (GPCR) son receptores de la superficie celular que juegan un papel fisiológico importante mediante la transducción y amplificación de las señales extracelulares como las hormonas, los factores del crecimiento, los neurotransmisores y las sustancias fisiológicamente activas. Los GPCR se asocian con los cambios en la concentración de Ca^{2+} intracelular así como los aumentos en la concentración de inositol 1, 4, 5-trifosfato (IP3) intracelular. Estos mensajeros secundarios sirven para enfocar los eventos de transducción de señal y estimular otras vías. Por consiguiente, los GPCR son clases diana terapéuticamente importantes en la industria farmacéutica.

El GPR120 es un GPCR para los ácidos grasos libres de cadena larga insaturados (FFA) y se expresa ampliamente en pulmones, intestino, adipositos y células gustativas así como en las líneas celulares enteroendócrinas como STC-1 y GLUTag (Hirasawa et al., *Nature Medicine* enero 2005; 11: 90-94; y Iakoubov et al., *Endocrinology* marzo de 2007; 148(3): 1089-1098; y Katsuma et al., *J. Biol. Chem.* mayo de 2005; 280:19507-19515; Matsumura et al., *Biomed. Res.* febrero de 2007; 28(1) 49-55). La estimulación del GPR120 por parte de los FFA aumenta la liberación de Ca^{2+} de las reservas intracelulares lo que indica que el GPR120 es un receptor acoplado a $\text{G}_{\alpha q}$. El GPR120 media el efecto de los ácidos grasos libres insaturados de cadena larga sobre la estimulación del GLP-1 y la secreción de colecistoquinina (CCK), aumenta la insulina en plasma, la activación de la cascada de la quinasa regulada por señal extracelular, la proliferación de las células pancreáticas, la inhibición de apoptosis y adipogénesis inducida por la privación del suero (Katsuma et al., *J. Biol. Chem.* mayo de 2005; 280:19507-19515; y Rayasam et al., *Expert Opin. Ther. Targets* mayo de 2007; 11(5): 661-671; y Tanaka et al., *Naunyn Schmiedeberg Arch Pharmacol* junio de 2008; 377(4-6):515-522; y Gotoh et al., *Biochem. Biophys. Res. Commun.* marzo de 2007; 354(2): 591-597).

Los ácidos grasos libres han demostrado ser ligandos para los GPCR huérfanos identificados recientemente (Rayasam et al., *Expert Opin Ther Targets* mayo de 2007;11(5):661-671). El GPR120 comparte especificidad de ligandos con otros receptores de ácidos grasos y existe la necesidad del desarrollo de agentes de moléculas pequeñas que sean moduladores específicos para la función del GPR120. En particular, el GPR 120 es un objetivo prometedor para el tratamiento de la diabetes, la obesidad y el síndrome metabólico si se toma en consideración el papel significativo del GLP-1 y la CCK en la secreción de insulina, el vaciamiento gástrico y el control del apetito alimenticio.

Los compuestos que presentan actividad agonística sobre el GPR-120 se divulgan en WO 2008/139387.

Breve resumen de la Invención

Se proporcionan nuevos agonistas compuestos de GPR120, procedimientos para su preparación e intermediarios y composiciones sintéticas relacionados. Los nuevos agonistas del GPR120 son útiles en el tratamiento de la diabetes y otras enfermedades relacionadas que incluyen síndrome metabólico, dislipidemia, resistencia a la insulina y complicaciones de la diabetes.

Asimismo se proporcionan procedimientos para tratar enfermedades como la diabetes tipo II y otras enfermedades y afecciones mediante el uso de uno o más de estos compuestos o composiciones, como se describe en más detalle a continuación. La invención proporciona además procedimientos para aumentar los niveles intracelulares de Ca^{2+} mediante el uso de uno o más de los compuestos descritos en la presente. Además, los compuestos pueden utilizarse para estimular la producción de insulina y estimular la secreción de insulina, péptido 1 similar a glucagón (GLP-1) y polipéptido insulínico dependiente de glucosa (GIP) en un mamífero, en particular un ser humano. Adicionalmente, los compuestos descritos en la presente son útiles en la disminución de la glucosa en sangre cuando se administran a un mamífero que necesita un tratamiento para disminuir la glucosa en sangre.

Descripción Detallada de la Invención

Las abreviaciones utilizadas en la presente son convencionales a menos que se defina lo contrario: AcOH: ácido

acético; nBuLi: n-butililitio; Cs₂CO₃: carbonato de cesio; CH₂Cl₂ o DCM: diclorometano; CH₃MgI: yoduro de metil magnesio; CuCl₂: cloruro de cobre; DAST: trifluoruro de (dietilamino)azufre; DEAD: dietil azodicarboxilato; DIBAL: hidruro de diisobutilaluminio; DIPEA: diisopropiletilamina; DMF: dimetilformamida; DMSO: dimetil sulfóxido; Et₃N: trietilamina; EtOAc: acetato de etilo; EtOH: etanol; g: gramo(s); h: hora; H₂: hidrógeno; HBr: bromuro de hidrógeno; HCl: cloruro de hidrógeno; H₂O: agua; H₂O₂: peróxido de hidrógeno; HPLC: cromatografía líquida de alto rendimiento; KCN: cianuro de potasio; LHMS: hexametildisilazida de litio; LiAlH₄: hidruro de aluminio y litio; LiOH: hidróxido de litio; M: molar; MeCN: acetonitrilo; MeI: yoduro de metilo; MeOH: metanol; MgSO₄: sulfato de magnesio; MgCO₃: carbonato de magnesio; mg: miligramo; MsCl: cloruro de mesilo; mmol: milimoles; mL: mililitros; hidrógeno sulfuro de sodio; NaHSO₃; mCPBA: ácido metacloroperoxibenzoico; N: normalidad; N₂: nitrógeno; Na₂CO₃: carbonato de sodio; NaHCO₃: bicarbonato de sodio; NaNO₂: nitrito de sodio; NaOH: hidróxido de sodio; Na₂S₂O₃: bisulfato de sodio; Na₂SO₄: sulfato de sodio; NBS: N-bromosuccinimida; NH₄Cl: cloruro de amonio; NH₄OAc: acetato de amonio; NMR: resonancia magnética nuclear; Pd/C: paladio sobre carbono; PPh₃: trifenil fosfina; iPrOH: alcohol isopropílico; SOCl₂: cloruro de tionilo; THF: tetrahidrofurano; TLC: cromatografía de capa fina; µL: microlitro.

A menos que se establezca lo contrario, los siguientes términos utilizados en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones tienen los significados a continuación.

“Alquilo” se refiere a grupos hidrocarbilo alifáticos saturados monovalentes que tienen de 1 a 10 átomos de carbono y, en algunas realizaciones, de 1 a 6 átomos de carbono. “alquilo_{C_{u-v}}” se refiere a grupos alquilo que tienen de u a v átomos de carbono. Este término incluye, a modo de ejemplo, grupos hidrocarbilo lineales y ramificados como metilo (CH₃-), etilo (CH₃CH₂-), n-propilo (CH₃CH₂CH₂-), isopropilo ((CH₃)₂CH-), n-butilo (CH₃CH₂CH₂CH₂-), isobutilo ((CH₃)₂CHCH₂-), sec-butilo ((CH₃)(CH₃CH₂)CH-), t-butilo ((CH₃)₃C-), n-pentilo (CH₃CH₂CH₂CH₂CH₂-) y neopentilo ((CH₃)₃CCH₂-).

“Alquilo sustituido” y “alquilo C_{u-v} sustituido” se refiere a un grupo alquilo que tiene de 1 a 5 y, en algunas realizaciones, de 1 a 3 o de 1 a 2 sustituyentes que se seleccionan del grupo que consiste en alqueno, alqueno sustituido, alquino, alquino sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, amino, amino sustituido, aminocarbonilo, aminotiocarbonilo, aminocarbonilamino, aminotiocarbonilamino, aminocarboniloxi, aminosulfonilo, aminosulfoniloxi, aminosulfonilamino, amidino, arilo, arilo sustituido, ariloxi, ariloxi sustituido, arilitio, arilitio sustituido, azido, carboxilo, éster carboxílico, (carboxil éster)amino, (carboxil éster)oxi, ciano, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquiloxi, cicloalquiloxi sustituido, cicloalquiltio, cicloalquiltio sustituido, guanidino, guanidino sustituido, halo, hidroxi, hidroxiamino, alcóxiamino, hidrazino, hidrazino sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroariloxi, heteroariloxi sustituido, heteroarilitio, heteroarilitio sustituido, heterociclo, heterociclo sustituido, heterocicililoxi, heterocicililoxi sustituido, heterocicililtio, heterocicililtio sustituido, nitro, espirocicloalquilo, SO₃H, sulfonilo sustituido, sulfoniloxi, tioacilo, tiocianato, tiol, alquiltio y alquiltio sustituido, donde dichos sustituyentes son como se define en la presente.

“Alqueno” se refiere a un grupo hidrocarbilo lineal o ramificado que tiene de 2 a 10 átomos de carbono y, en algunas realizaciones, de 2 a 6 átomos de carbono o de 2 a 4 átomos de carbono y que tiene al menos un sitio de insaturación de vinilo (>C=C<). “Alqueno C_{u-v}” se refiere a grupos alqueno que tienen de u a v átomos de carbono y pretende incluir, por ejemplo, etenilo, propenilo, 1,3-butadienilo y similares.

“Alqueno sustituido” y “alqueno C_{u-v} sustituido” se refiere a grupos alqueno que tienen de 1 a 3 sustituyentes y, en algunas realizaciones, de 1 a 2 sustituyentes que se seleccionan del grupo que consiste en alcoxi, alcoxi sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, alquilo, alquilo sustituido, alquino, alquino sustituido, amino, amino sustituido, aminocarbonilo, aminotiocarbonilo, aminocarbonilamino, aminotiocarbonilamino, aminocarboniloxi, aminosulfonilo, amino sulfoniloxi, amino sulfonilamino, amidino, arilo, arilo sustituido, ariloxi, ariloxi sustituido, arilitio, arilitio sustituido, carboxilo, carboxil éster, (carboxil éster)amino, (carboxil éster)oxi, ciano, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquiloxi, cicloalquiloxi sustituido, cicloalquiltio, cicloalquiltio sustituido, guanidino, guanidino sustituido, halo, hidroxi, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroariloxi, heteroariloxi sustituido, heteroarilitio, heteroarilitio sustituido, heterociclo, heterociclo sustituido, heterocicililoxi, heterocicililoxi sustituido, heterocicililtio, heterocicililtio sustituido, nitro, SO₃H, sulfonilo, sulfonilo sustituido, tioacilo, tiol, alquiltio y alquiltio sustituido, donde dichos sustituyentes son como se define en la presente y con la condición de que ninguna sustitución de hidroxi o tiol se encuentre unida a un átomo de carbono acetilénico.

“Alquino” se refiere a un radical hidrocarburo monovalente lineal o a un radical hidrocarburo monovalente ramificado que contiene al menos un enlace triple. El término “alquino” también pretende incluir los grupos hidrocarbilo que tienen un enlace triple y un enlace doble. “Alquino C_{u-v}” se refiere a grupos alquino que tienen de u a v átomos de carbono y pretende incluir tinilo, propínalo y similares.

“Alquino sustituido” y “alquino C_{u-v} sustituido” se refiere a grupos alquino que tienen de 1 a 3 sustituyentes y, en algunas realizaciones, de 1 a 2 sustituyentes que se seleccionan del grupo que consiste en alcoxi, alcoxi sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, amino, amino sustituido, aminocarbonilo, aminotiocarbonilo, aminocarbonilamino, aminotiocarbonilamino, aminocarboniloxi, aminosulfonilo, aminosulfoniloxi, amino sulfonilamino, amidino, arilo, arilo sustituido, ariloxi, ariloxi sustituido, arilitio, arilitio sustituido, carboxilo, carboxil éster, (carboxil éster)amino, (carboxil éster)oxi, ciano, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquiloxi, cicloalquiloxi sustituido, cicloalquiltio, cicloalquiltio sustituido, cicloalqueno, cicloalqueno sustituido, cicloalqueniloxi, cicloalqueniloxi sustituido, cicloalqueniltio,

cicloalquenilto sustituido, guanidino, guanidino sustituido, halo, hidroxilo, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroariloxi, heteroariloxi sustituido, heteroarilitio, heteroarilitio sustituido, heterociclo, heterociclo sustituido, heterociciloxi, heterociciloxi sustituido, heterocicililitio, heterocicililitio sustituido, nitro, SO_3H , sulfonilo sustituido, sulfoniloxi, tioacil, tiol, alquilto y alquilto sustituido, donde dichos sustituyentes son como se define en la presente y con la condición de que ninguna sustitución de hidroxilo o tiol se encuentre unida a un átomo de carbono acetilénico.

"Alcoxi" se refiere al grupo -O-alquilo donde el alquilo se define en la presente. Alcoxi incluye, a modo de ejemplo, metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, t-butoxi, sec-butoxi y n-pentoxi. "Alcoxi C_{u-v} " se refiere a grupos alcoxi que tienen de u a v átomos de carbono.

"Alcoxi sustituido" y "alcoxi C_{u-v} sustituido" se refiere al grupo O (alquilo sustituido) donde el alquilo sustituido es como se define en la presente.

"Acilo" se refiere a grupos H-C(O)-, alquil-C(O)-, alquil-C(O) sustituido, alquenil-C(O)-, alquenil-C(O) sustituido, alquilil-C(O), alquilil-C(O) sustituido, cicloalquil-C(O), cicloalquil-C(O) sustituido, aril-C(O)-, aril-C(O) sustituido, hidrazino-C(O) sustituido, heteroaril-C(O), heteroaril-C(O) sustituido, heterociclo-C(O) y heterociclo-C(O) sustituido, donde alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquilil, alquilil sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, hidrazino sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico y heterocíclico sustituido son como se define en la presente. Acilo incluye el grupo "acetilo" $\text{CH}_3\text{C(O)}$.

"Acilamino" se refiere a los grupos $-\text{NR}^{20}\text{C(O)H}$, $-\text{NR}^{20}\text{C(O)alquilo}$, $-\text{NR}^{20}\text{C(O)alquilo}$ sustituido, $\text{NR}^{20}\text{C(O)cicloalquilo}$, $-\text{NR}^{20}\text{C(O)cicloalquilo}$ sustituido, $-\text{NR}^{20}\text{C(O)alquenilo}$, $-\text{NR}^{20}\text{C(O)alquenilo}$ sustituido, $-\text{NR}^{20}\text{C(O)alquilil}$, $-\text{NR}^{20}\text{C(O)alquilil}$ sustituido, $-\text{NR}^{20}\text{C(O)arilo}$, $-\text{NR}^{20}\text{C(O)arilo}$ sustituido, $\text{NR}^{20}\text{C(O)heteroarilo}$, $-\text{NR}^{20}\text{C(O)heteroarilo}$ sustituido, $-\text{NR}^{20}\text{C(O)heterociclo}$ y $-\text{NR}^{20}\text{C(O)heterociclo}$ sustituido donde R^{20} es hidrógeno o alquilo y donde alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquilil, alquilil sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico y heterocíclico sustituido son como se define en la presente. "Aciloxi" se refiere a los grupos H-C(O)O-, alquil-C(O)O-, alquil-C(O)O sustituido, alquenil-C(O)O-, alquenil-C(O)O sustituido, alquilil-C(O)O-, alquilil-C(O)O sustituido, aril-C(O)O, aril-C(O)O sustituido, cicloalquil-C(O)O-, cicloalquil-C(O)O sustituido, heteroaril-C(O)O-, heteroaril-C(O)O sustituido, heterociclo-C(O)O- y heterociclo-C(O)O sustituido, donde alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquilil, alquilil sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico y heterocíclico sustituido son como se define en la presente.

"Amino" se refiere al grupo $-\text{NH}_2$.

"Amino sustituido" se refiere al grupo $-\text{NR}^{21}\text{R}^{22}$ donde R^{21} y R^{22} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquilil, alquilil sustituido, arilo, arilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclo, heterociclo sustituido, $-\text{S(O)}_2\text{-alquilo}$, $-\text{S(O)}_2\text{-alquilo}$ sustituido, $-\text{S(O)}_2\text{-alquenilo}$, $-\text{S(O)}_2\text{-alquenilo}$ sustituido, $-\text{S(O)}_2\text{-cicloalquilo}$, $-\text{S(O)}_2\text{-cicloalquilo}$ sustituido, $-\text{S(O)}_2\text{-arilo}$, $-\text{S(O)}_2\text{-arilo}$ sustituido, $-\text{S(O)}_2\text{-heteroarilo}$, $-\text{S(O)}_2\text{-heteroarilo}$ sustituido, $-\text{S(O)}_2\text{-heterociclo}$ y $-\text{S(O)}_2\text{-heterociclo}$ sustituido y donde R^{21} y R^{22} se encuentran opcionalmente unidos entre sí por el nitrógeno unido a estos para formar un grupo heterocíclico o heterocíclico sustituido, siempre que R^{21} y R^{22} no sean hidrógeno, y donde alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquilil, alquilil sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico y heterocíclico sustituido son como se define en la presente. Donde R^{21} es hidrógeno y R^{22} es alquilo, a veces el grupo amino sustituido se denomina en la presente como alquilamino. Donde R^{21} y R^{22} son alquilo, a veces el grupo amino sustituido se denomina en la presente como dialquilamino. Cuando se hace referencia a amino mono sustituido, significa que R^{21} o R^{22} es hidrógeno pero no ambos. Cuando se hace referencia a amino disustituido, significa que ni R^{21} ni R^{22} son hidrógeno.

"Hidroxiamino" se refiere al grupo $-\text{NHOH}$.

"Alcoxiamino" se refiere al grupo $-\text{NHO}$ -alquilo donde el alquilo se define en la presente.

"Aminocarbonilo" se refiere al grupo $-\text{C(O)NR}^{23}\text{R}^{24}$ donde R^{23} y R^{24} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquilil, alquilil sustituido, arilo, arilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclo, heterociclo sustituido, hidroxilo, alcoxi y alcoxi sustituido y donde R^{23} y R^{24} se encuentran opcionalmente unidos entre sí por el átomo de nitrógeno unido a estos para formar un grupo heterocíclico o heterocíclico sustituido y donde alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquilil, alquilil sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclo, heterociclo sustituido, hidroxilo, alcoxi y alcoxi sustituido son como se define en la presente.

"Aminotiocarbonilo" se refiere al grupo $-\text{C(S)NR}^{23}\text{R}^{24}$ donde R^{23} y R^{24} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquilil, alquilil sustituido, arilo, arilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclo y heterociclo sustituido y donde R^{23} y R^{24} se encuentran opcionalmente unidos entre sí por el átomo de nitrógeno unido a estos para formar un grupo heterocíclico o heterocíclico sustituido y donde alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo

sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico y heterocíclico sustituido son como se define en la presente.

"Aminocarbonilamino" se refiere al grupo $-NR^{20}C(O)NR^{23}R^{24}$ donde R^{20} es hidrógeno o alquilo y R^{23} y R^{24} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, arilo, arilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclo y heterociclo sustituido y donde R^{23} y R^{24} se encuentran opcionalmente unidos entre sí por el átomo de nitrógeno unido a estos para formar un grupo heterocíclico o heterocíclico sustituido y donde alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico y heterocíclico sustituido son como se define en la presente.

"Aminotiocarbonilamino" se refiere al grupo $-NR^{20}C(S)NR^{23}R^{24}$ donde R^{20} es hidrógeno o alquilo y R^{23} y R^{24} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, arilo, arilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclo y heterociclo sustituido y donde R^{23} y R^{24} se encuentran opcionalmente unidos entre sí por el átomo de nitrógeno unido a estos para formar un grupo heterocíclico o heterocíclico sustituido y donde alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico y heterocíclico sustituido son como se define en la presente.

"Aminocarboniloxi" se refiere al grupo $-O-C(O)NR^{23}R^{24}$ donde R^{23} y R^{24} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, arilo, arilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclo y heterociclo sustituido y donde R^{23} y R^{24} se encuentran opcionalmente unidos entre sí por el átomo de nitrógeno unido a estos para formar un grupo heterocíclico o heterocíclico sustituido y donde alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico y heterocíclico sustituido son como se define en la presente.

"Aminosulfonilo" se refiere al grupo $-S(O)_2NR^{23}R^{24}$ donde R^{23} y R^{24} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, arilo, arilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclo y heterociclo sustituido y donde R^{23} y R^{24} se encuentran opcionalmente unidos entre sí por el átomo de nitrógeno unido a estos para formar un grupo heterocíclico o heterocíclico sustituido y donde alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico y heterocíclico sustituido son como se define en la presente.

"Aminosulfoniloxi" se refiere al grupo $-O-S(O)_2NR^{23}R^{24}$ donde R^{23} y R^{24} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, arilo, arilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclo y heterociclo sustituido y donde R^{23} y R^{24} se encuentran opcionalmente unidos entre sí por el átomo de nitrógeno unido a estos para formar un grupo heterocíclico o heterocíclico sustituido y donde alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico y heterocíclico sustituido son como se define en la presente.

"Aminosulfonilamino" se refiere al grupo $-NR^{20}-S(O)_2NR^{23}R^{24}$ donde R^{20} es hidrógeno o alquilo y R^{23} y R^{24} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, arilo, arilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclo y heterociclo sustituido y donde R^{23} y R^{24} se encuentran opcionalmente unidos entre sí por el átomo de nitrógeno unido a estos para formar un grupo heterocíclico o heterocíclico sustituido y donde alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico y heterocíclico sustituido son como se define en la presente.

"Amidino" se refiere al grupo $-C(=NR^{25})NR^{23}R^{24}$ donde R^{25} , R^{23} y R^{24} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, arilo, arilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclo y heterociclo sustituido y donde R^{23} y R^{24} se encuentran opcionalmente unidos entre sí por el átomo de nitrógeno unido a estos para formar un grupo heterocíclico o heterocíclico sustituido y donde alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico y heterocíclico sustituido son como se define en la presente.

"Arilo" se refiere a un grupo aromático de 6 a 14 átomos de carbono y que no presenta heteroátomos anulares y que presentan un único anillo (por ejemplo, fenilo) o múltiples anillos condensados (fusionados) (por ejemplo, naftilo o antrilo). Para los sistemas de múltiples anillos, que incluyen sistemas de anillos fusionados, con puentes y espiro que presentan anillos aromáticos y no aromáticos que no tienen heteroátomos anulares, el término "arilo" o "Ar" corresponde cuando el punto de unión se encuentra en un átomo de carbono aromático (por ejemplo, 5,6,7,8-

tetrahidronaftaleno-2-il es un grupo arilo ya que su punto de unión se encuentra en la posición 2 del anillo de fenilo aromático).

5 “Arilo sustituido” se refiere a grupos arilo que se encuentran sustituidos con 1 a 8 y, en algunas realizaciones, 1 a 5, 1 a 3 o 1 a 2 sustituyentes que se seleccionan del grupo que consiste en alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, amino, amino sustituido, aminocarbonilo, aminotiocarbonilo, aminocarbonilamino, aminotiocarbonilamino, aminocarboniloxi, aminosulfonilo, amino sulfoniloxi, amino sulfonilamino, amidino, arilo, arilo sustituido, ariloxi, ariloxi sustituido, ariltio, ariltio sustituido, azido, carboxilo, éster carboxílico, (carboxil éster)amino, (carboxil éster)oxi, ciano, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquiloxi, cicloalquiloxi sustituido, cicloalquiltio, cicloalquiltio sustituido, guanidino, 10 guanidino sustituido, halo, hidroxilo, hidroxiamino, alcóxiamino, hidrazino, hidrazino sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroariloxi, heteroariloxi sustituido, heteroariltio, heteroariltio sustituido, heterociclo, heterociclo sustituido, heterocicliciloxi, heterocicliciloxi sustituido, heterocicliciltio, heterocicliciltio sustituido, nitro, SO₃H, sulfonilo sustituido, sulfoniloxi, tioacilo, tiocianato, tiol, alquiltio y alquiltio sustituido, donde dichos sustituyentes son como se define en la presente.

15 “Aralalquilo” o “Aralalquilo(C₁-C_z)” se refiere al radical -R^UR^V donde R^U es un grupo alquileo (que tiene 8 o menos átomos de carbono de cadena principal) y R^V es un grupo arilo como se define en la presente. Por consiguiente, “aralalquilo” se refiere a los grupos como, por ejemplo, bencilo, feniletilo y similares. De forma similar, “arilalquenilo” significa un radical -R^UR^V donde R^U es un grupo alquileo (un grupo alquileo que tiene 1 o dos enlaces dobles) y R^V es un grupo arilo como se define en la presente, por ejemplo, estirenilo, 3-fenilo-2-propenilo y similares.

20 “Ariloxi” se refiere al grupo -O-arilo, donde arilo es como se define en la presente, que incluye, a modo de ejemplo, fenoxi y naftoxi.

“Ariloxi sustituido” se refiere al grupo -O-(arilo sustituido) donde el arilo es como se define en la presente.

“Ariltio” se refiere al grupo -S-arilo, donde arilo es como se define en la presente.

“Ariltio sustituido” se refiere al grupo -S-(arilo sustituido) donde el arilo sustituido es como se define en la presente.

25 “Azido” se refiere al grupo -N₃.

“Hidrazino” se refiere al grupo -NHNH₂.

30 “Hidrazino sustituido” se refiere al grupo -NR²⁶NR²⁷R²⁸ donde R²⁶, R²⁷ y R²⁸ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, arilo, arilo sustituido, éster carboxílico, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico, heterocíclico sustituido y sulfonilo sustituido y donde R²⁷ y R²⁸ se encuentran opcionalmente unidos entre sí por el átomo de nitrógeno unido a estos para formar un grupo heterocíclico o heterocíclico sustituido siempre que ninguno de R²⁷ y R²⁸ sea hidrógeno y donde alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo, cicloalquenilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico, heterocíclico sustituido y sulfonilo sustituido son como se define en la presente.

35 “Ciano” o “carbonitrilo” se refiere al grupo -CN.

“Carbonilo” se refiere al grupo divalente -C(O)-que es equivalente a -C(=O)-. “Carboxilo” o “carboxi” se refiere a -COOH o sus sales.

40 “Éster carboxílico” o “carboxi éster” se refiere a los grupos -C(O)O-alquilo, -C(O)O-alquilo sustituido, -C(O)O-alquenilo, -C(O)O-alquenilo sustituido, -C(O)O-alquinilo, -C(O)O-alquinilo sustituido, -C(O)O-arilo, -C(O)O-arilo sustituido, -C(O)O-cicloalquilo, -C(O)O-cicloalquilo sustituido, -C(O)O-heteroarilo, -C(O)O-heteroarilo sustituido, -C(O)O-heterociclo y -C(O)O-heterociclo sustituido, donde alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico y heterocíclico sustituido son como se define en la presente.

45 “(Carboxil éster)amino” se refiere a los grupos -NR²⁰-C(O)O-alquil, -NR²⁰-C(O)O-alquilo sustituido, -NR²⁰-C(O)O-alquenilo, -NR²⁰-C(O)O-alquenilo sustituido, -NR²⁰-C(O)O-alquinilo, -NR²⁰-C(O)O-alquinilo sustituido, -NR²⁰-C(O)O-arilo, -NR²⁰-C(O)O-arilo sustituido, -NR²⁰-C(O)O-cicloalquilo, -NR²⁰-C(O)O-cicloalquilo sustituido, -NR²⁰-C(O)O-heteroarilo, -NR²⁰-C(O)O-heteroarilo sustituido, -NR²⁰-C(O)O-heterociclo y -NR²⁰-C(O)O-heterociclo sustituido, donde alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico y heterocíclico sustituido son como se define en la presente.

50 “(Carboxil éster)oxi” se refiere a los grupos O-C(O)O-alquilo, -O-C(O)O-alquilo sustituido, -O-C(O)O-alquenilo, -O-C(O)O-alquenilo sustituido, -O-C(O)O-alquinilo, -O-C(O)O-alquinilo sustituido, -O-C(O)O-arilo, -O-C(O)O-arilo sustituido, -O-C(O)O-cicloalquilo, -O-C(O)O-cicloalquilo sustituido, -O-C(O)O-heteroarilo, -O-C(O)O-heteroarilo sustituido, -O-C(O)O-heterociclo y -O-C(O)O-heterociclo sustituido son como se define en la presente.

sustituido, -O-C(O)O-heterociclo y -O-C (O) O-heterociclo sustituido, donde alquilo, alquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, alquino, alquino sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico y heterocíclico sustituido son como se define en la presente.

“Cicloalquilo” se refiere a un grupo cíclico saturado o parcialmente saturado de 3 a 14 átomos de carbono y que no presenta ningún heteroátomo anular y que tiene un único anillo o múltiples anillos que incluyen sistemas de anillos fusionados, con puentes y espiro. Para los sistemas de múltiples anillos que presentan anillos aromáticos y no aromáticos que no tienen heteroátomos anulares, el término “cicloalquilo” corresponde cuando el punto de unión se encuentra en un átomo de carbono no aromático (por ejemplo, 5,6,7,8,-tetrahidronaftaleno-5-il). El término “cicloalquilo” incluye grupos cicloalqueno. Los ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen, por ejemplo, adamantilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclooctilo y ciclohexenilo. “Cicloalquilo C_{u-v}” se refiere a grupos cicloalquilo que tienen u a v átomos de carbono como miembros del anillo. “Cicloalqueno C_{u-v}” se refiere a grupos cicloalqueno que tienen u a v átomos de carbono como miembros del anillo.

“Cicloalqueno” se refiere a un anillo cicloalquilo parcialmente saturado que tiene al menos un sitio de insaturación de anillo >C = C<.

“Cicloalquilo sustituido” se refiere a un grupo cicloalquilo, como se define en la presente, que tiene de 1 a 8 o de 1 a 5 o, en algunas realizaciones, de 1 a 3 sustituyentes que se seleccionan del grupo que consiste en oxo, tiona, alquilo, alquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, alquino, alquino sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, amino, amino sustituido, aminocarbonilo, aminotiocarbonilo, aminocarbonilamino, aminotiocarbonilamino, aminocarboniloxi, aminosulfonilo, aminosulfoniloxi, aminosulfonilamino, amidino, arilo, arilo sustituido, ariloxi, ariloxi sustituido, ariltio, ariltio sustituido, azido, carboxilo, éster carboxílico, (carboxil éster)amino, (carboxil éster)oxi, ciano, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquiloxi, cicloalquiloxi sustituido, cicloalquiltio, cicloalquiltio sustituido, guanidino, guanidino sustituido, halo, hidroxilo, hidroxiamino, alcóxiamino, hidrazino, hidrazino sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroariloxi, heteroariloxi sustituido, heteroariltio, heteroariltio sustituido, heterociclo, heterociclo sustituido, heterociciloxi, heterociciloxi sustituido, heterociciltio, heterociciltio sustituido, nitro, SO₃H, sulfonilo sustituido, sulfoniloxi, tioacilo, tiocianato, tiol, alquiltio y alquiltio sustituido, donde dichos sustituyentes son como se define en la presente. El término “cicloalquilo sustituido” incluye grupos cicloalqueno sustituidos.

“Cicloalquiloxi” se refiere a O-cicloalquilo donde el cicloalquilo es como se define en la presente.

“Cicloalquiloxi sustituido” se refiere a O-(cicloalquilo sustituido) donde el cicloalquilo sustituido es como se define en la presente.

“Cicloalquiltio” se refiere a -S-cicloalquilo donde el cicloalquilo sustituido es como se define en la presente.

“Cicloalquiltio sustituido” se refiere a -S-(cicloalquilo sustituido) donde el cicloalquilo sustituido es como se define en la presente.

“Guanidino” se refiere al grupo -NHC(=NH)NH₂.

“Guanidino sustituido” se refiere a -NR²⁹C(=NR²⁹)N(R²⁹)₂ donde cada R²⁹ se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocicilo y heterocicilo sustituido y dos grupos R²⁹ unidos a un átomo de nitrógeno de guanidino común se encuentran opcionalmente unidos entre sí por el nitrógeno unido a estos para formar un grupo heterocíclico o heterocíclico sustituido, siempre que al menos un R²⁹ no sea hidrógeno y donde dichos sustituyentes son como se define en la presente.

“Halo” o “halógeno” se refiere a fluoro, cloro, bromo y yodo.

“Haloalquilo” se refiere a la sustitución de grupos alquilo con 1 a 5 o, en algunas realizaciones, 1 a 3 grupos halo, por ejemplo, -CH₂Cl, -CH₂F, -CH₂Br, -CFCIBr, -CH₂CH₂Cl, -CH₂CH₂F, -CF₃, -CH₂CF₃, -CH₂CCl₃ y similares, e incluye además los grupos alquilo como perfluoroalquilo donde todos los átomos de hidrógeno se reemplazan con átomos de flúor.

“Haloalcoxi” se refiere a la sustitución de grupos alcoxi con 1 a 5 o, en algunas realizaciones, 1 a 3 grupos halo, por ejemplo, -OCH₂Cl, -OCH₂F, -OCH₂CH₂Br, -OCH₂CH₂Cl, -OCF₃ y similares.

“Hidroxilo” o “hidroxilo” se refiere al grupo -OH.

“Heteroalquilo” significa un radical alquilo como se define en la presente con 1, 2 o 3 sustituyentes que se seleccionan independientemente de ciano, -OR^w, -NR^xR^y, -SR^z, -S(O)R^z y -S(O)₂R^z (donde n es 0, 1 o X), con el entendimiento de que el punto de unión del radical heteroalquilo es a través de un átomo de carbono del radical heteroalquilo. R^w es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquil-alquilo, arilo, arilalquilo, alcóxicarbonilo, ariloxicarbonilo, carboxamido, o mono o dialquilcarbamoilo. R^x es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquil-alquilo, arilo o arilalquilo. R^y es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquil-alquilo, arilo, arilalquilo, alcóxicarbonilo,

ariloxicarbonilo, carboxamido, mono o dialquilcarbamoilo o alquilsulfonilo. R^Z es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquil-alquilo, arilo, arilalquilo, amino, monoalquilamino, dialquilamino o hidroxialquilo. Los ejemplos representativos incluyen, por ejemplo, 2-hidroxietilo, 2,3-dihidroxiopropilo, 2-metoxietilo, benciloximetilo, 2-cianoetilo y 2-metilsulfonil-etilo. Para cada uno de los anteriores R^W , R^X , R^Y y R^Z pueden sustituirse además por amino, flúor, alquilamino, dialquilamino, OH o alcoxi. Asimismo, el prefijo que indica el número de átomos de carbono (por ejemplo C₁-C₁₀) se refiere al número total de átomos de carbono en la porción del grupo heteroalquilo exclusivo de las porciones ciano, -OR^W, -NR^XR^Y, -SR^Z, -S(O)R^Z o -S(O)₂R^Z.

“Heteroarilo” se refiere a un grupo aromático de 1 a 14 átomos de carbono y 1 a 6 heteroátomos que se seleccionan del grupo que consiste en oxígeno, nitrógeno y azufre e incluye un anillo de 5 a 18 miembros o un sistema de anillos que incluye un único anillo (por ejemplo, imidazolilo) o múltiples anillos (por ejemplo, bencimidazol-2-il y bencimidazol-6-il). Para los sistemas de múltiples anillos, que incluyen sistemas de anillos fusionados, con puentes y espiro que tienen anillos aromáticos y no aromáticos, el término “heteroarilo” corresponde si existe al menos un heteroátomo anular y el punto de unión se encuentra en un átomo de un anillo aromático (por ejemplo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il y 5,6,7, 8-tetrahidroquinolin-3-il). En una realización, el/los átomos del anillo de nitrógeno y/o azufre del grupo heteroarilo se oxidan opcionalmente para proporcionar porciones de N-óxido (N→O), sulfinilo o sulfonilo. Más específicamente el término heteroarilo incluye, a modo no taxativo, piridilo, furanilo, tienilo, tiazolilo, isotiazolilo, tetrazolilo, triazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, pirrolilo, pirazolilo, piridazinilo, pirimidinilo, benzofuranilo, tetrahydrobenzofuranilo, isobenzofuranilo, benzotiazolilo, benzoisotiazolilo, benzotriazolilo, indolilo, isoindolilo, benzoxazolilo, quinolilo, tetrahydroquinolinilo, isoquinolilo, quinazolinonilo, bencimidazolilo, bencisoxazolilo o benzotienilo.

“Unido por N” se refiere a grupos que contienen nitrógeno donde el punto de unión es al átomo de nitrógeno del grupo que contiene nitrógeno. Por ejemplo, “tetrazolilo unido por N” es un grupo donde el punto de unión es al átomo de nitrógeno del grupo tetrazolilo. De forma similar, triazolilo unido por N, imidazolilo unido por N, pirazolilo unido por N y pirrolilo unido por N son grupos donde el punto de unión es al átomo de nitrógeno del grupo triazol, imidazol, pirazol y pirrol respectivamente. De forma similar, “imidazolilo unido por N” se refiere a un imidazol donde el punto de unión es al átomo de nitrógeno.

“Heteroarilo sustituido” se refiere a los grupos heteroarilo que se encuentran sustituidos con 1 a 8, o, en algunas realizaciones, 1 a 5 o 1 a 3 o 1 a 2 sustituyentes que se seleccionan del grupo que consiste en los sustituyentes definidos para el arilo sustituido.

“Heteroariloxi” se refiere a -O-heteroarilo donde el heteroarilo es como se define en la presente.

“Heteroariloxi sustituido” se refiere al grupo -O-(heteroarilo sustituido) donde el heteroarilo es como se define en la presente.

“Heteroariltio” se refiere al grupo -S-heteroarilo, donde el heteroarilo es como se define en la presente.

“Heteroariltio sustituido” se refiere al grupo -S-(heteroarilo sustituido) donde el heteroarilo es como se define en la presente.

“Heterociclo” o “heterocíclico” o “heterocicloalquilo” o “heterociclilo” se refiere a un grupo cíclico saturado o parcialmente saturado que tiene de 1 a 14 átomos de carbono y de 1 a 6 heteroátomos que se seleccionan del grupo que consiste en nitrógeno, azufre u oxígeno e incluye sistemas de un único anillo y de múltiples anillos que incluyen sistemas de anillos fusionados, con puentes y espiro. Para sistemas de múltiples anillos que tienen anillos aromáticos y/o no aromáticos, el término “heterocíclico”, “heterociclo”, “heterocicloalquilo” o “heterociclilo” corresponde cuando existe al menos un heteroátomo anular y el punto de unión se encuentra en un átomo de un anillo no aromático (por ejemplo, 1,2,3,4-tetrahydroquinolina-3-il, 5,6,7, 8-tetrahydroquinolina-6-il y decahydroquinolina-6-il). En una realización, el/los átomo(s) del anillo de nitrógeno y/o azufre del grupo heterociclo se oxidan opcionalmente para proporcionar porciones de N-óxido (N→O), sulfinilo y sulfonilo. Más específicamente, el heterociclilo incluye, a modo no taxativo, tetrahidropiranilo, piperidinilo, N-metilpiperidina-3-il, piperazinilo, N-metilpirrolidina-3-ilo, 3-pirrolidinilo, 2-pirrolidona-1-il, morfolinilo, y pirrolidinilo. El prefijo que indica el número de átomos de carbono (por ejemplo, C₃-C₁₀) se refiere al número total de átomos de carbono en la porción del grupo heterociclilo exclusiva del número de heteroátomos.

“Heterociclo sustituido” o “heterocíclico sustituido” o “heterociclo sustituido” o “heterocicloalquilo sustituido” o “heterociclilo sustituido” se refiere a grupos heterocíclicos, como se define en la presente, que se encuentran sustituidos con 1 a 5 o, en algunas realizaciones, 1 a 3 de los sustituyentes como se define para cicloalquilo sustituido.

“Heterociciloxi” se refiere al grupo -O-heterociclilo, donde el heterociclilo es como se define en la presente.

“Heterociciloxi sustituido” se refiere al grupo -O-(heterociclilo sustituido) donde el heterociclilo es como se define en la presente.

“Heterociciltio” se refiere al grupo -S-heterociclilo, donde el heterociclilo es como se define en la presente.

"Heterociclilitio sustituido" se refiere al grupo -S-(heterociclilo sustituido) donde el heterociclilo es como se define en la presente.

Los ejemplos de grupos heterociclo y heteroarilo incluyen, a modo no taxativo, azetidina, pirrolo, imidazol, pirazol, piridina, pirazina, pirimidina, piridazina, indolizina, isoindol, indol, dihidroindol, indazol, purina, quinolizina, isoquinolina, quinolina, ftalazina, naftilpiridina, quinoxalina, quinazolina, cinolina, pteridina, carbazol, carbolina, fenantridina, acridina, fenantrolina, isotiazol, fenazina, isoxazol, fenoxazina, fenotiazina, imidazolidina, imidazolina, piperidina, piperazina, indolina, ftalimida, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina, 4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofeno, tiazol, tiazolidina, tiofeno, benzo[b]tiofeno, morfolinilo, tiomorfolinilo (también denominado como tiamorfolinilo), 1,1-dioxotiomorfolinilo, piperidinilo, pirrolidina y tetrahidrofurano.

"Nitro" se refiere al grupo $-\text{NO}_2$.

"Oxo" se refiere al átomo ($=\text{O}$).

"Óxido" se refiere a los productos que resultan de la oxidación de uno o más heteroátomos. Los ejemplos incluyen N-óxidos, sulfóxidos y sulfonas.

"Espirocicloalquilo" se refiere a un sustituyente cíclico de 3 a 10 miembros formado por el reemplazo de dos átomos de hidrógeno en un átomo de carbono común con un grupo alquileo que tiene de 2 a 9 átomos de carbono, como se ejemplifica mediante la siguiente estructura donde el grupo metileno mostrado a continuación unido por los enlaces marcados con líneas onduladas se sustituye con un grupo espirocicloalquilo:



"Sulfonilo" se refiere al grupo divalente $-\text{S}(\text{O})_2-$.

"Sulfonilo sustituido" se refiere a los grupos $-\text{S}(\text{O})_2$ -alquilo, $-\text{S}(\text{O})_2$ -alquilo sustituido, $-\text{S}(\text{O})_2$ -alqueno, $\text{S}(\text{O})_2$ -alqueno sustituido, $-\text{S}(\text{O})_2$ -alquino, $-\text{S}(\text{O})_2$ -alquino sustituido, $-\text{S}(\text{O})_2$ -cicloalquilo, $-\text{S}(\text{O})_2$ -cicloalquilo sustituido, $-\text{S}(\text{O})_2$ -arilo, $-\text{S}(\text{O})_2$ -arilo sustituido, $-\text{S}(\text{O})_2$ -heteroarilo, $-\text{S}(\text{O})_2$ -heteroarilo sustituido, $-\text{S}(\text{O})_2$ -heterociclo, $-\text{S}(\text{O})_2$ -heterociclo sustituido, donde alquilo, alquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, alquino, alquino sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico y heterocíclico sustituido son como se define en la presente. El sulfonilo sustituido incluye grupos como metil- $\text{S}(\text{O})_2$, fenil- $\text{S}(\text{O})_2$ -y 4-metilfenil- $\text{S}(\text{O})_2$.

"Sulfoniloxi" se refiere a los grupos $-\text{OS}(\text{O})_2$ -alquilo, $-\text{OS}(\text{O})_2$ -alquilo sustituido, $-\text{OS}(\text{O})_2$ -alqueno, $\text{OS}(\text{O})_2$ -alqueno sustituido, $-\text{OS}(\text{O})_2$ -cicloalquilo, $-\text{OS}(\text{O})_2$ -cicloalquilo sustituido, $-\text{OS}(\text{O})_2$ -arilo, $-\text{OS}(\text{O})_2$ -arilo sustituido, $-\text{OS}(\text{O})_2$ -heteroarilo, $-\text{OS}(\text{O})_2$ -heteroarilo sustituido, $-\text{OS}(\text{O})_2$ -heterociclo, $-\text{OS}(\text{O})_2$ -heterociclo sustituido, donde alquilo, alquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, alquino, alquino sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico y heterocíclico sustituido son como se define en la presente.

"Tioacilo" se refiere a los grupos $\text{H}-\text{C}(\text{S})-$, alquil- $\text{C}(\text{S})-$, alquil- $\text{C}(\text{S})$ sustituido, alqueno- $\text{C}(\text{S})-$, alqueno- $\text{C}(\text{S})$ sustituido, alquino- $\text{C}(\text{S})$ sustituido, alquino- $\text{C}(\text{S})$ sustituido, cicloalquil- $\text{C}(\text{S})$, cicloalquil- $\text{C}(\text{S})$ sustituido, aril- $\text{C}(\text{S})-$, aril- $\text{C}(\text{S})$ sustituido, heteroaril- $\text{C}(\text{S})$, heteroaril- $\text{C}(\text{S})$ sustituido, heterociclo- $\text{C}(\text{S})$ y heterociclo- $\text{C}(\text{S})$ sustituido, donde alquilo, alquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, alquino, alquino sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico y heterocíclico sustituido son como se define en la presente.

"Tiol" se refiere al grupo $-\text{SH}$.

"Alquiltio" se refiere al grupo S alquilo donde el alquilo es como se define en la presente.

"Alquiltio sustituido" se refiere al grupo $-\text{S}(\text{alquilo sustituido})$ donde el alquilo sustituido es como se define en la presente. "Tiocarbonilo" se refiere al grupo divalente $-\text{C}(\text{O})-$ que es equivalente a $-\text{C}(=\text{O})-$. "Tiona" se refiere al átomo ($=\text{S}$). "Tiocianato" se refiere al grupo $-\text{SCN}$.

"Compuesto" y "compuestos" como se utiliza en la presente se refiere a un compuesto abarcado por las fórmulas genéricas divulgadas en la presente, cualquier subgénero de dichas fórmulas y cualquier forma de los compuestos especificados por las fórmulas genéricas y subgenéricas, como una sal farmacéuticamente aceptable. A menos que se especifique lo contrario, el término incluye además los isótopos, racematos, estereoisómeros y tautómeros del compuesto o los compuestos.

"Isótopos" se refiere a los compuestos farmacéuticamente aceptables marcados isotópicamente donde uno o más átomos se reemplazan por átomos que tienen el mismo número atómico, pero una masa atómica diferente de la masa atómica encontrada generalmente en la naturaleza. Los isótopos adecuados incluyen isótopos de hidrógeno,

como ^2H y ^3H . La sustitución con isótopos más pesados como el deuterio, es decir, ^2H , puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas que resultan de una estabilidad metabólica mayor, por ejemplo, vida media superior *in vivo* o requisitos de dosis reducida y por consiguiente pueden preferirse en algunos casos.

“Racematos” se refiere a una mezcla de enantiómeros.

5 “Solvato” o “solvatos” de un compuesto se refiere a los compuestos, donde los compuestos sean como se define en la presente, que se encuentran unidos a una cantidad estequiométrica o no estequiométrica de un solvente. Los solvatos de un compuesto incluyen solvatos de todas las formas del compuesto como óxido, éster, profármaco o sal farmacéuticamente aceptable de las formulas genéricas y subgenéricas divulgadas. Los solventes preferidos son volátiles, no tóxicos y/o aceptables para la administración a humanos. La presente invención proporciona solvatos de los compuestos divulgados en la presente.

10 “Estereoisómero” o “estereoisómeros” se refiere a los compuestos que difieren en la quiralidad de uno o más estereocentros. Los estereoisómeros incluyen enantiómeros y diastereoisómeros. Los compuestos de la presente invención pueden existir en forma estereoisomérica si poseen uno o más centros asimétricos o un enlace doble con sustitución asimétrica y, por consiguiente, pueden producirse como estereoisómeros individuales o como mezclas. A menos que se indique lo contrario, la descripción pretende incluir estereoisómeros individuales así como mezclas. Los procedimientos para la determinación de la estequiometría y la separación de los estereoisómeros son bien conocidos en la técnica (véase la discusión en el capítulo 4 de *Advanced Organic Chemistry*, 4ta edición, J. March, John Wiley e hijos, Nueva York, 1992).

15 “Tautómero” se refiere a formas alternativas de un compuesto que difiere en la posición de un protón, como los tautómeros de enol-ceto e imina-enamina o las formas tautoméricas de los grupos heteroarilo que contienen un átomo del anillo unido a una porción -NH-del anillo y a una porción =N-del anillo como pirazoles, imidazoles, bencimidazoles, triazoles y tetrazoles.

20 “Profármaco” se refiere a cualquier derivado de un compuesto de las realizaciones que es capaz de proporcionar directamente o indirectamente un compuesto de las realizaciones o su metabolito o residuo activo cuando se administra a un paciente. Los profármacos de un compuesto de la presente invención se preparan mediante la modificación de grupos funcionales presentes en el compuesto de forma tal que las modificaciones puedan escindirse *in vivo* para liberar el compuesto madre o un metabolito activo. Por ejemplo, los profármacos incluyen compuestos donde un grupo hidroxilo, amino o sulfhidrilo en un compuesto se encuentra unido a cualquier grupo que pueda escindirse *in vivo* para regenerar el grupo hidroxilo, amino o sulfhidrilo libre, respectivamente. Los derivados y profármacos particularmente favorecidos son los que aumentan la biodisponibilidad de los compuestos de las realizaciones cuando tales compuestos se administran a un paciente (por ejemplo, al permitir que un compuesto administrado oralmente se absorba más fácilmente por la sangre) o que mejoran la administración del compuesto madre a un compartimiento biológico (por ejemplo, el cerebro o el sistema linfático) con respecto a las especies madre. Los profármacos incluyen las formas de éster, amida y carbamato (por ejemplo, N, N-dimetilaminocarbonilo) de los grupos funcionales hidroxilo de los compuestos de la invención. Los ejemplos de profármacos de éster incluyen derivados de formato, acetato, propionato, butirato, acrilato y etilsuccinato. Se proporciona un resumen general de profármacos en T Higuchi y V Stella, *Pro-drugs as Novel Delivery Systems*, volumen 14 de A.C.S. *Symposium Series*, y en Edward B. Roche, ed., *Bioreversible Carriers in Drug Design*, American Pharmaceutical Association y Pergamon Press, 1987, que se incorporan en la presente a modo de referencia.

30 “Sal farmacéuticamente aceptable” se refiere a sales farmacéuticamente aceptables derivadas de una variedad de contraiones orgánicos e inorgánicos bien conocidos en la técnica e incluye, a modo de ejemplo únicamente, sodio, potasio, calcio, magnesio, amonio y tetraalquilamonio. Cuando la molécula contiene una funcionalidad básica, las sales de adición de ácido de ácidos orgánicos o inorgánicos, como el ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares; o formadas con ácidos orgánicos como ácido acético, ácido propiónico, ácido hexanoico, ácido ciclopentanopropiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido láctico, ácido malónico, ácido succínico, ácido málico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido 3-(4-hidroxibenzoil)benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 1,2-etano-disulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido 4-clorobencenosulfónico, ácido 2-naftalenosulfónico, ácido oxálico, ácido 4-toluensulfónico, ácido camforsulfónico, ácido metanosulfónico, ácido 4-metilbiciclo[2.2.2]-oct-2-eno-1-carboxílico, ácido glucoheptónico, ácido 3-fenilpropiónico, ácido trimetilacético, ácido terciario butilacético, ácido lauril sulfúrico, ácido glucónico, ácido glutámico, ácido hidroxinaftoico, ácido salicílico, ácido esteárico, ácido mucónico y similares. Las sales también pueden formarse cuando un protón ácido presente en el compuesto madre se reemplaza por un ión metálico, por ejemplo, un ión metálico alcalino, un ión metálico alcalinotérreo o un ión de aluminio, o se coordina con una base orgánica como etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, trimetilamina, N-metilglucamina y similares. Las sales farmacéuticamente aceptables son adecuadas para la administración en un paciente y poseen propiedades farmacológicas deseadas. Las sales adecuadas incluyen además las descritas en P. Heinrich Stahl, Camille G. Wermuth (Ediciones), *Handbook of Pharmaceutical Salts Properties, Selection, and Use*; 2002.

60 A menos que se indique lo contrario, se llega a la nomenclatura de sustituyentes que no se definen explícitamente en la presente mediante el nombramiento de la porción terminal de la funcionalidad seguida por la funcionalidad

adyacente hacia el punto de unión. Por ejemplo, el sustituyente "arilalquilocarbonilo" se refiere al grupo (aril)-(alquil)-O-C(O)-.

5 Se entiende que en todos los grupos sustituidos definidos anteriormente, los polímeros a los que se llegó mediante la definición de los sustituyentes con sustituyentes adicionales a sí mismos (por ejemplo arilo sustituido que presenta un grupo arilo sustituido como sustituyente donde él mismo se encuentra sustituido con un grupo arilo, que se sustituye además con un grupo arilo sustituido, etc.) no pretenden estar incluidos en la presente. En tales casos, el número máximo de dichas sustituciones es tres. Por ejemplo, las sustituciones en serie de grupos arilo sustituidos con otros dos grupos arilo sustituidos se limitan a -arilo sustituido-(arilo sustituido)-arilo sustituido.

10 De forma similar, se entiende que las definiciones que anteceden no pretenden incluir padrones de sustitución no permisibles (por ejemplo, metil sustituido con 5 grupos fluoro). Tales patrones de sustitución no permisibles son bien conocidos por el entendido en la técnica.

15 Los términos "opcional" u "opcionalmente" como se utiliza a lo largo de la memoria descriptiva significan que el evento o circunstancia descrita posteriormente puede ocurrir pero no es necesario que ocurra y que la descripción incluye casos donde el evento o circunstancia ocurre y casos en los que no. Por ejemplo, "grupo heterociclilo opcionalmente mono o disustituido con un grupo alquilo" significa que el alquilo puede estar pero no es necesario que se encuentre presente y la descripción incluye situaciones donde el grupo heterociclilo se encuentra mono o disustituido con un grupo alquilo y situaciones donde el grupo heterociclilo no se encuentra sustituido con el grupo alquilo.

20 Con atención a las composiciones de la invención, el término "vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable" significa un vehículo o excipiente que es útil para la preparación de una composición farmacéutica que generalmente es segura y posee toxicidades aceptables.

Los vehículos o excipientes aceptables incluyen los que son aceptables para el uso veterinario así como el uso farmacéutico humano. Un "vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable" como se utiliza en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones incluye uno y más de uno de dichos vehículos o excipientes.

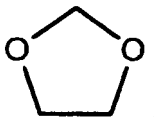
25 Con referencia a los procedimientos de la presente invención, los siguientes términos se utilizan con los significados indicados:

Los términos "tratar" o "tratamiento" de una enfermedad incluyen inhibir la enfermedad, es decir detener o reducir el desarrollo de la enfermedad o sus síntomas clínicos o aliviar la enfermedad, es decir, provocar la regresión de la enfermedad o sus síntomas clínicos.

30 Una realización preferida de la invención es un tratamiento de una enfermedad que consiste en el alivio de la enfermedad.

35 El término "diagnóstico" se refiere a la determinación de la presencia o ausencia de una enfermedad o afección particular. Adicionalmente, el término se refiere a la determinación del nivel o seriedad de una enfermedad o afección particular, así como el control de una enfermedad o afección para determinar su respuesta a un régimen terapéutico particular.

El término "1,3-dioxolano" se refiere al acetal cíclico:



40 El término "cantidad terapéuticamente eficaz" significa la cantidad del compuesto sujeto que provocará la respuesta biológica o médica de un tejido, sistema, animal o humano esperada por el investigador, veterinario, doctor en medicina u otro médico. La "cantidad terapéuticamente eficaz" incluye la cantidad de un compuesto que, cuando se administra a un mamífero para tratar una enfermedad, es suficiente para efectuar dicho tratamiento para la enfermedad. La "cantidad terapéuticamente eficaz" variará en función del compuesto, la enfermedad y su seriedad y la edad, peso, etc. del mamífero que se va a tratar.

45 El término "mamífero" incluye, a modo no taxativo, humanos, animales domésticos (por ejemplo, perros o gatos), animales de granja (vacas, caballos o cerdos) y animales de laboratorio (ratones, ratas, hámsteres, cobayos, cerdos, conejos, perros o monos).

50 El término "resistencia a la insulina" puede definirse de forma general como un trastorno del metabolismo de la glucosa. Más específicamente, la resistencia a la insulina puede definirse como la capacidad disminuida de la insulina de ejercer su acción biológica en un amplio espectro de concentraciones que producen un efecto biológico menor al esperado (véase, por ejemplo, Reaven GM, *J. Basic & Clin. Phys. & Pharm.* (1998) 9:387-406 y Flie J, *Ann.*

Rev. Med. (1983) 34:145-60). Las personas resistentes a la insulina presentan una capacidad disminuida de metabolizar la glucosa de forma adecuada y responden poco, si es que lo hacen, a la terapia con insulina. Las manifestaciones de la resistencia a la insulina incluyen activación de insulina insuficiente de la absorción de glucosa, oxidación y almacenamiento en los músculos y represión por insulina inadecuada de lipólisis en el tejido adiposo y de la producción de glucosa y la secreción en el hígado. La resistencia a la insulina puede provocar o contribuir al síndrome del ovario poliquístico, tolerancia a la glucosa alterada, diabetes gestacional, síndrome metabólico, hipertensión, obesidad, aterosclerosis y una variedad de otros trastornos. Con el tiempo, los individuos con resistencia a la insulina pueden evolucionar a un punto donde se alcanza el estado diabético.

El término "*diabetes mellitus*" o "diabetes" significa una enfermedad o afección que generalmente se caracteriza por defectos metabólicos en la producción y utilización de la glucosa que puede resultar en la incapacidad de mantener niveles de azúcar en sangre adecuados en el cuerpo. El resultado de estos defectos es la glucosa en sangre elevada, denominada "hiperglicemia". Dos formas principales de diabetes son la diabetes tipo I y la diabetes tipo II. Como se describe anteriormente, la diabetes tipo I, generalmente es el resultado de una deficiencia absoluta de insulina, la hormona que regula el uso de la glucosa. La diabetes tipo II a menudo ocurre ante niveles normales o incluso elevados de insulina y puede resultar de la incapacidad de los tejidos de responder adecuadamente a la insulina. La mayoría de los pacientes diabéticos tipo II es resistentes a la insulina y tienen una deficiencia relativa de insulina en que la secreción de insulina no puede compensar la resistencia de los tejidos periféricos a responder a la insulina. Además, muchos pacientes diabéticos tipo II son obesos. Otros tipos de trastornos de la homeostasis de la glucosa incluyen la tolerancia a la glucosa alterada, que es una etapa metabólica intermedia entre la homeostasis de glucosa normal y la diabetes y la *diabetes mellitus* gestacional, que es una intolerancia a la glucosa durante el embarazo sin ningún historial previo de diabetes tipo I o tipo II.

El término "síndrome metabólico" se refiere a un conjunto de anormalidades metabólicas que incluyen obesidad abdominal, resistencia a la insulina, intolerancia a la glucosa, diabetes, hipertensión y dislipidemia. Estas anormalidades son conocidas por asociarse a un riesgo superior de eventos vasculares.

El término "obesidad abdominal" se define por un punto de corte del flujo de la circunferencia de la cintura > 102 cm en hombres y > 80 cm en mujeres, como lo recomienda el tercer informe del panel de expertos del programa nacional de educación sobre el colesterol acerca de la detección, evaluación y tratamiento del colesterol elevado en sangre en adultos (NCEP/ATP Panel III).

Las directrices para el diagnóstico de la diabetes tipo II, la tolerancia a la glucosa alterada y la diabetes gestacional fueron resumidas por la Asociación Estadounidense de Diabéticos (véase, por ejemplo, The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus, *Diabetes Care*, (1999) Vol. 2 (Suppl 1):S5-19).

El término "secretagogo" significa una sustancia o un compuesto que estimula la secreción. Por ejemplo, un secretagogo de insulina es una sustancia o un compuesto que estimula la secreción de insulina.

El término "síntoma" de diabetes, incluye, a modo no taxativo, poliuria, polidipsia y polifagia, como se utiliza en la presente, según su uso común. Por ejemplo, "poliuria" significa el pasaje de un gran volumen de orina durante un período dado; "polidipsia" significa, sed crónica y excesiva; y "polifagia" significa alimentación excesiva. Otros síntomas de la diabetes incluyen, por ejemplo, una susceptibilidad superior a ciertas infecciones (especialmente infecciones fúngicas y estafilocócicas), náuseas y cetoacidosis (producción superior de cuerpos de cetona en la sangre).

El término "complicación" de diabetes incluye, a modo no taxativo, complicaciones microvasculares y complicaciones macrovasculares. Las complicaciones microvasculares son aquellas complicaciones que generalmente resultan en un daño menor de los vasos sanguíneos. Estas complicaciones incluyen, por ejemplo, retinopatía (deterioro o pérdida de la visión debido al daño de los vasos sanguíneos en los ojos); neuropatía (daño de los nervios y problemas en los pies debido al daño de los vasos sanguíneos del sistema nervioso); y nefropatía (enfermedad renal debido al daño de los vasos sanguíneos en los riñones). Las complicaciones macrovasculares son aquellas complicaciones que generalmente resultan en un daño mayor de los vasos sanguíneos. Estas complicaciones incluyen, por ejemplo, enfermedad cardiovascular y enfermedad vascular periférica. Enfermedad cardiovascular se refiere a enfermedades de los vasos sanguíneos del corazón. Véase, por ejemplo, Kaplan RM, et al., "Cardiovascular diseases" en *Health and Human Behavior*, pp. 206-242 (McGraw-Hill, Nueva York 1993). La enfermedad cardiovascular generalmente es una de varias formas, que incluye, por ejemplo, hipertensión (también denominada presión sanguínea alta), enfermedad cardíaca coronaria, accidente cardiovascular y enfermedad cardíaca reumática. Enfermedad vascular periférica se refiere a enfermedades de cualquiera de los vasos sanguíneos fuera del corazón. Habitualmente es un estrechamiento de los vasos sanguíneos que transportan sangre a los músculos de las piernas y los brazos.

El término "ateroesclerosis" abarca enfermedades y afecciones vasculares que son reconocidas y entendidas por los médicos que ejercen en los campos de medicina pertinentes. La enfermedad cardiovascular aterosclerótica, la enfermedad cardíaca coronaria (también conocida como enfermedad arterial coronaria o enfermedad cardíaca isquémica), la enfermedad cerebrovascular y la enfermedad de los vasos periféricos son todas manifestaciones clínicas de la aterosclerosis y por consiguiente se encuentran comprendidas en los términos "ateroesclerosis" y

“enfermedad aterosclerótica”.

El término “antihiperlipidémico” se refiere a la disminución de las concentraciones de lípidos excesivas en la sangre a niveles deseados.

5 El término “modular” o “que modula” se refiere al tratamiento, prevención, supresión, mejora o inducción de una función o afección. Por ejemplo, los compuestos pueden modular la diabetes tipo II mediante el aumento de la insulina en un ser humano, lo que suprime la hiperglicemia. Los compuestos también pueden modular el GPR120 al actuar como agonistas del GPR120.

10 El término “triglicérido(s)” (“TG”), como se utiliza en la presente, comprende su uso común. Los TG consisten en moléculas de ácidos grasos esterificados en una molécula de glicerol. Los TG sirven para almacenar los ácidos grasos que se utilizan por las células musculares para la producción de energía o se captan y almacenan en el tejido adiposo.

15 Debido a que el colesterol y los TG son insolubles en el agua, deben empaquetarse en complejos moleculares especiales conocidos como “lipoproteínas” para ser transportados en el plasma. Las lipoproteínas pueden acumularse en el plasma debido a la superproducción y/o eliminación deficiente. Existen al menos cinco lipoproteínas diferentes que difieren en tamaño, composición, densidad y función. En las células del intestino delgado, los lípidos alimenticios se empaquetan en grandes complejos de lipoproteínas llamados “quilomicrones”, que tienen un contenido elevado de TG y un contenido bajo de colesterol. En el hígado, los ésteres de TG y colesterol se empaquetan y liberan en el plasma como lipoproteínas ricas en TG llamadas lipoproteínas de densidad muy baja (“VLDL”), cuya función principal es el transporte endógeno de los TG generados en el hígado o liberados por el tejido adiposo. A través de la acción enzimática, las VLDL pueden reducirse y ser captadas por el hígado o transformarse en lipoproteínas de densidad intermedia (“IDL”). La IDL, es a su vez, captada por el hígado o se modifica de forma adicional para formar una lipoproteína de densidad baja (“LDL”). La LDL es captada y descompuesta por el hígado, o es captada por el tejido extrahepático. La lipoproteína de densidad elevada (“HDL”) ayuda a eliminar el colesterol de los tejidos periféricos en un proceso llamado transporte de colesterol inverso.

25 El término “dislipidemia” se refiere a niveles anormales de lipoproteínas en el plasma sanguíneo que incluyen niveles reducidos y/o elevados de lipoproteínas (por ejemplo, niveles elevados de LDL y/o VDL y niveles reducidos de HDL).

El término “hiperlipidemia” incluye, a modo no taxativo, los siguientes:

30 (1) *Hiperciclomicronemia hereditaria*, un trastorno genético poco común que provoca una deficiencia en una enzima, LP lipasa, que descompone las moléculas grasas. La deficiencia de la LP lipasa puede provocar la acumulación de grandes cantidades de grasa o lipoproteínas en la sangre;

(2) *Hipercolesterolemia hereditaria*, un trastorno genético relativamente común provocado donde el defecto subyacente es una serie de mutaciones en el gen receptor de LDL que puede resultar en el mal funcionamiento de los receptores de LDL y/o en la ausencia de receptores de LDL. Esto provoca una eliminación ineficaz de la LDL por los receptores de LDL lo que resulta en un nivel elevado de LDL y niveles de colesterol totales en el plasma;

35 (3) *Hiperlipidemia hereditaria combinada*, también conocida como hiperlipidemia tipo lipoproteína múltiple, es un trastorno hereditario donde los pacientes y sus familiares de primer grado afectados pueden, en varios momentos manifestar colesterol alto y triglicéridos altos. Los niveles de colesterol de HDL habitualmente disminuyen de forma moderada;

40 (4) *Alipoproteína B-100 hereditaria defectuosa* es una anomalía genética autosomal dominante relativamente común. El defecto es causado por la mutación de un único nucleótido que produce una sustitución de glutamina por arginina, que puede causar una afinidad reducida de las partículas de LDL por el receptor de LDL. Consecuentemente, esto puede provocar niveles de LDL en plasma elevados y niveles de colesterol totales.

45 (5) *Disbetalipoproteinemia hereditaria*, también denominada como hiperlipoproteinemia tipo III es un trastorno hereditario poco común que resulta en elevaciones moderadas a serias de TG en suero y de los niveles de colesterol con una función de alipoproteína anormal. Los niveles de HDL son generalmente normales; y

(6) *Hipertrigliceridemia hereditaria*, es un trastorno hereditario común en el que la concentración de VLDL en plasma es elevada. Esto puede provocar niveles de TG reducidos a moderadamente elevados (y generalmente sin niveles de colesterol) y habitualmente puede asociarse con niveles de HDL en plasma reducidos.

50 Los factores de riesgo para la hiperlipidemia incluyen, a modo no taxativo, los siguientes: (1) los factores de riesgo de enfermedad, como antecedentes de diabetes tipo I, diabetes tipo II, síndrome de Cushing, hipotiroidismo y ciertos tipos de insuficiencia renal; (2) factores de riesgo de fármacos, que incluyen, pastillas anticonceptivas; hormonas, como estrógeno y corticosteroides; ciertos diuréticos; y varios bloqueadores β ; (3) factores de riesgo alimenticios que incluyen ingestión de grasas alimenticias por calorías totales mayor a un 40%; ingestión de grasas saturadas por calorías totales mayor a un 10%; ingestión de colesterol mayor que 300 mg por día; uso de alcohol habitual y excesivo; y obesidad.

55

Los términos "obeso" y "obesidad" se refieren, de conformidad con la Organización Mundial de la Salud, a un Índice de Masa Corporal ("BMI") mayor que 27,8 kg/m² para los hombres y 27,3 kg/m² para las mujeres (el BMI es igual al peso (kg)/altura (m²)). La obesidad se encuentra relacionada a una variedad de afecciones médicas que incluyen diabetes e hiperlipidemia. La obesidad también es conocida como un factor de riesgo conocido para el desarrollo de la diabetes tipo I (véase por ejemplo, *Barrett-Conner E, Epidemiol. Rev.* (1989) 11:172-181; y Knowler, et al., *Am. J. Clin. Nutr.* (1991) 53:1543-1551).

El término "páncreas" se refiere a un órgano glandular en el sistema digestivo y endócrino de los vertebrados, incluidos los mamíferos. El páncreas secreta enzimas digestivas y hormonas como la insulina GLP-1 y GIP, así como otras hormonas. El término "islote" o "islote de Langerhans" se refiere a células endócrinas del páncreas que se agrupan juntas en islotes y secretan insulina y otras hormonas.

El término "célula beta" se refiere a células encontradas en el islote de Langerhans que secretan insulina, amilina y otras hormonas.

El término "célula endócrina" se refiere a células que secretan hormonas en el torrente sanguíneo. Las células endócrinas se encuentran en varios sistemas de glándulas y órganos del cuerpo que incluyen el páncreas, los intestinos y otros órganos.

El término "célula L" se refiere a las células endócrinas del intestino que producen GLP-1.

El término "célula k" se refiere a las células endócrinas del intestino que producen GIP.

El término "incretina" se refiere a un grupo de hormonas que aumenta la secreción de insulina en respuesta a la ingestión de alimentos. Incretinas incluye GLP-1 y GIP.

El término "insulina" se refiere a una hormona polipeptídica que regula el metabolismo de la glucosa. La insulina se une a los receptores de insulina en las células sensibles a la insulina y media la captación de glucosa. La insulina se utiliza para tratar la diabetes tipo I y puede utilizarse para tratar la diabetes tipo II.

El término "GLP-1" o "péptido similar al glucagón" es una hormona peptídica producida principalmente por las células L. El GLP-1 aumenta la secreción de insulina, disminuye la secreción de glucagón, aumenta la masa celular beta y la expresión de genes de insulina, inhibe la secreción ácida y el vaciamiento gástrico en el estómago y disminuye la ingestión de alimentos mediante el aumento de la saciedad.

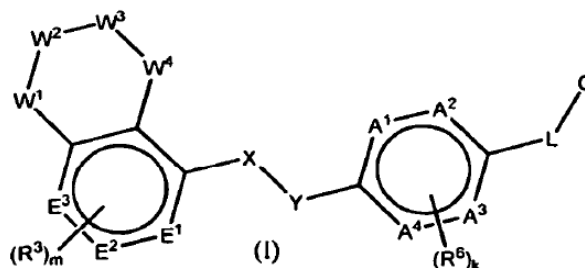
El término "GIP" o "péptido de inhibición gástrica" o "polipéptido insulínico dependiente de la glucosa" se refiere a una hormona peptídica producida principalmente por las células K. El GIP estimula la secreción de insulina. El GIP también tiene efectos significativos sobre el metabolismo de los lípidos.

El término "cAMP" o "AMP cíclico" o "monofosfato de adenosina cíclico" se refiere a una molécula de señalización intracelular implicada en muchos procesos biológicos, incluido el metabolismo de la glucosa y de los lípidos.

El término "agonista" se refiere a un compuesto que se une a un receptor y dispara una respuesta en una célula. El agonista imita el efecto de un ligando endógeno, una hormona, por ejemplo, y produce una respuesta fisiológica similar a la producida por el ligando endógeno.

El término "agonista parcial" se refiere a un compuesto que se une a un receptor y dispara una respuesta parcial en una célula. Un agonista parcial produce únicamente una respuesta fisiológica parcial del ligando endógeno.

Por consiguiente, en una realización no cubierta por las reivindicaciones, se proporciona un compuesto de fórmula (I)



o su sal farmacéuticamente aceptable, donde:

A¹, A², A³ y A⁴ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en N y C, con la condición de que únicamente 0, 1 o 2 de A¹, A², A³ y A⁴ sea N;

uno de X e Y es un enlace o $-\text{CH}_2-$, $-\text{C}_2\text{H}_4-$ y el otro de X e Y se selecciona del grupo que consiste en $-\text{CH}_2-$, $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a$, $-\text{NR}^a-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(\text{O})-$ y

$-\text{S}(\text{O})_2-$;

- 5 E^1 , E^2 y E^3 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en C y N; uno de W^1 , W^2 , W^3 y W^4 se selecciona independientemente del grupo que consiste en un enlace, NR^a , CR^1R^2 , O, S, $\text{S}(\text{O})$, y $\text{S}(\text{O})_2$ y los W^1 , W^2 , W^3 restantes y los W^4 son todos CR^1R^2 ;

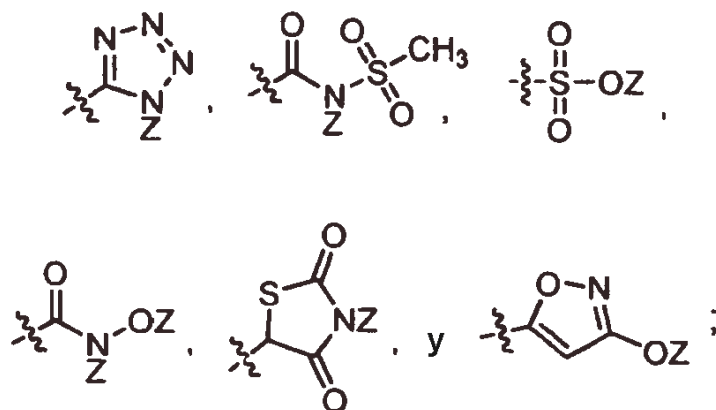
L es $-(\text{CR}^4\text{R}^5)_q$ donde opcionalmente un $-(\text{CR}^4\text{R}^5)-$ se reemplaza con $-\text{O}-$ o $-\text{S}-$;

el subíndice k es 0, 1, 2 o 3;

el subíndice m es 0, 1, 2 o 3;

- 10 el subíndice q es 0, 1, 2, 3 o 4;

G se selecciona del grupo que consiste en $-\overset{\text{Z}}{\underset{\text{Z}}{\text{C}}}(\text{O})\text{OZ}$, $-\overset{\text{Z}}{\underset{\text{Z}}{\text{C}}}(\text{O})\text{NZ}_2$,



cada Z se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, alquilo y alquilo sustituido;

- 15 cada R^1 y R^2 se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, halo, alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, alquino, alquino sustituido, oxo, CN, $-\text{OR}^a$, $-\text{NR}^a\text{R}^b$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$, $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{R}^b$, $-\text{SR}^a$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^a$ y $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^a$, y opcionalmente R^1 y R^2 pueden ciclizarse para formar un anillo heterocíclico o cicloalquilo de 3, 4, 5 o 6 miembros;

cada R^3 se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, halo, alquilo, alquilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, amino, amino sustituido, arioxi y $-\text{CN}$;

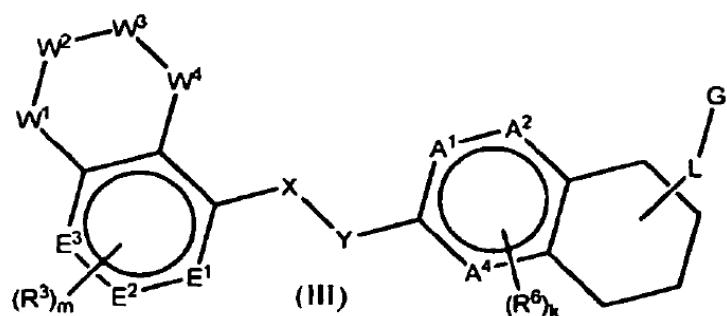
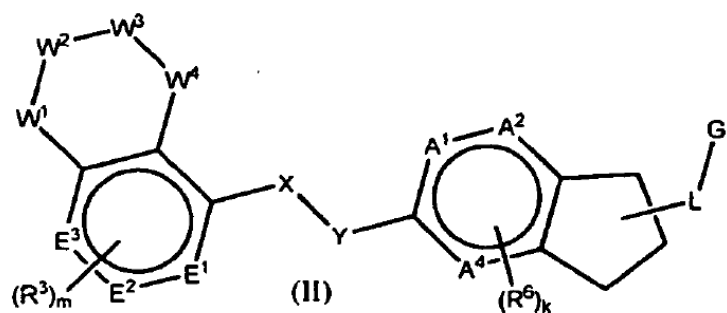
- 20 cada R^4 y R^5 se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, fluoro, alquilo, alquilo sustituido y alcoxi y opcionalmente R^4 y R^5 pueden ciclizarse para formar un anillo heterocíclico o cicloalquilo de 3, 4, 5 o 6 miembros;

- 25 cada R^6 se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, halo, alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, alquino, alquino sustituido, CN, $-\text{OR}^a$, $-\text{NR}^a\text{R}^b$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$, $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{R}^b$, $-\text{SR}^a$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^a$ y $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^a$;

cada R^a y R^b se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, heterocíclico, heterocíclico sustituido, alqueno, alquino, ariilo, ariilo sustituido, heteroarilo y heteroarilo sustituido.

En algunos aspectos, W^4 es O, W^3 es un enlace y W^1 y W^2 son ambos CR^1R^2 . En otros aspectos, W^1 es O, W^2 es un enlace y W^3 y W^4 son ambos CR^1R^2 .

- 30 En una realización no cubierta por las reivindicaciones, se proporciona un compuesto de fórmula (II) o fórmula (III)



o su sal farmacéuticamente aceptable, donde:

A^1 , A^2 y A^4 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en N y C, con la condición de que únicamente 0, 1 o 2 de A^1 , A^2 y A^4 sea N;

- 5 uno de X e Y es un enlace o $-\text{CH}_2-$, $-\text{C}_2\text{H}_4-$ y el otro de X e Y se selecciona del grupo que consiste en $-\text{CH}_2-$, $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a$, $-\text{NR}^a-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(\text{O})-$ y

$-\text{S}(\text{O})_2-$;

- 10 E^1 , E^2 y E^3 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en C y N; uno de W^1 , W^2 , W^3 y W^4 se selecciona independientemente del grupo que consiste en un enlace, NR^a , CR^1R^2 , O, S, $\text{S}(\text{O})$, y $\text{S}(\text{O})_2$ y los W^1 , W^2 , W^3 restantes y los W^4 son todos CR^1R^2 ;

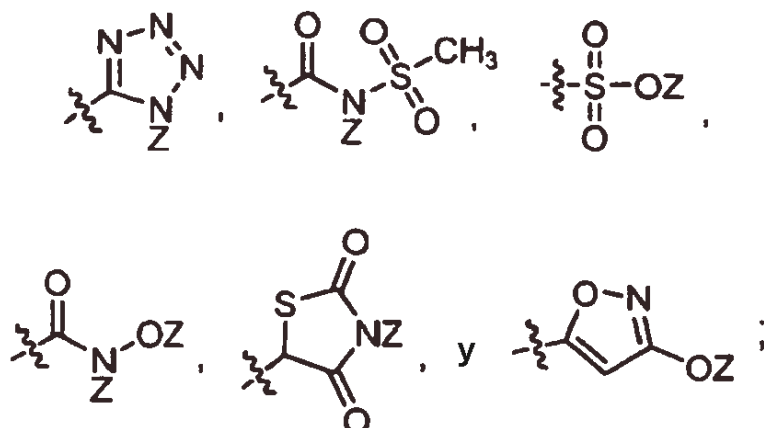
L es $-(\text{CR}^4\text{R}^5)_q$ donde opcionalmente un $-(\text{CR}^4\text{R}^5)-$ se reemplaza con $-\text{O}-$ o $-\text{S}-$;

el subíndice k es 0, 1, 2, o 3;

el subíndice m es 0, 1, 2 o 3;

el subíndice q es 0, 1, 2 o 3;

- 15 G se selecciona del grupo que consiste en $-\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}(\text{O})\text{OZ}$, $-\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}(\text{O})\text{NZ}_2$,



cada Z se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, alquilo y alquilo sustituido;

- 5 cada R¹ y R² se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, halo, alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, alquino, alquino sustituido, oxo, CN, -OR^a, -NR^aR^b, -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -C(O)NR^aR^b, -NR^aC(O)R^b, -SR^a, -S(O)R^a y -S(O)₂R^a y opcionalmente R¹ y R² puede ciclizarse para formar un anillo heterociclilo o cicloalquilo de 3, 4, 5 o 6 miembros;

cada R³ se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, halo, alquilo, alquilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, amino, amino sustituido, arilo, arilo sustituido, -CN;

- 10 cada R⁴ y R⁵ se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, fluoro, alquilo, alquilo sustituido y alcoxi y opcionalmente R⁴ y R⁵ pueden ciclizarse para formar un anillo heterociclilo o cicloalquilo de 3, 4, 5 o 6 miembros;

cada R⁶ se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, halo, alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, alquino, alquino sustituido, CN, -OR^a, -NR^aR^b, -C(O)R^a, -C(O)OR^a,

- 15 -C(O)NR^aR^b, -NR^aC(O)R^b, -SR^a, -S(O)R^a y -S(O)₂R^a;

cada R^a y R^b se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, heterociclilo, heterociclilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, alquino, alquino sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo y heteroarilo sustituido.

En algunas realizaciones, W⁴ es O, W³ es un enlace y W¹ y W² son ambos CR¹R². En algunos aspectos, G es -C(O)OZ. En algunos de dichos aspectos Z es H.

- 20 En algunas realizaciones, W¹ es O, W² es un enlace y W³ y W⁴ son ambos CR¹R². En algunos aspectos, G es -C(O)OZ. En algunos de dichos aspectos Z es H.

En algunas realizaciones, cada R¹ y R² se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, fluoro, -CH₃ y -CF₃.

En algunas realizaciones, R¹ y R² se ciclizan para formar un anillo heterociclilo o cicloalquilo de 3 a 6 miembros.

- 25 En algunas realizaciones, E¹, E² y E³ son todos C. En algunas realizaciones, A¹, A², A³ y A⁴ son todos C.

En algunas realizaciones, A¹, A² y A⁴ son todos C.

En otro aspecto adicional, W⁴ es O; W³ es un enlace; y W¹ y W² son ambos CR¹R²; E¹, E² y E³ son todos C; y A¹, A², A³ y A⁴ son todos C.

- 30 En algunas realizaciones, X e Y se seleccionan del grupo que consiste en C y O. En algunos aspectos, X es -CH₂-e Y es O.

En algunas realizaciones, R³ se selecciona independientemente del grupo que consiste en fluoro, cloro, -CH₃ y -CF₃. En algunos aspectos, m es 1.

En algunas realizaciones, R⁶ se selecciona independientemente del grupo que consiste en fluoro, cloro, -CH₃ y -CF₃. En algunos aspectos k es 0, 1 o 2. En algunas realizaciones, el subíndice q es 1 o 2.

- 35 En algunas realizaciones, R⁴ y R⁵ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H y CH₃.

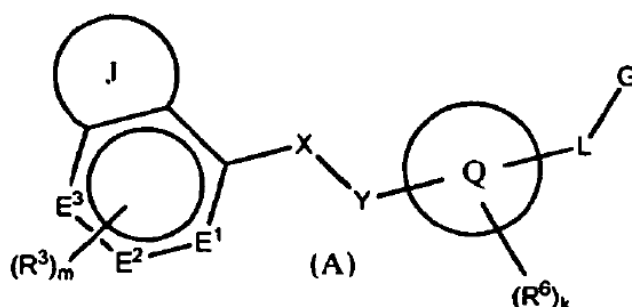
En algunas realizaciones, R^4 y R^5 se ciclizan para formar un anillo ciclopropilo.

En una realización, se proporcionan ésteres de los compuestos de fórmula (I), (II) y (III). En algunas realizaciones, los ésteres son compuestos donde el grupo de ácido carboxílico se deriva para convertirse en un éster, como cuando en Z en la fórmula es alquilo o alquilo sustituido.

- 5 En algunos aspectos de los compuestos de fórmula (I), W^4 es O; W^3 es un enlace; y W^1 y W^2 son ambos CR^1R^2 ; E^1 , E^2 y E^3 son todos C; A^1 , A^2 , A^3 y A^4 son todos C; X es $-CH_2-$; Y es $-O-$; el subíndice q es 2; y G es $-C(O)OZ$.

En algunos aspectos de los compuestos de fórmula (II) y (III), W^4 es O; W^3 es un enlace; y W^1 y W^2 son ambos CR^1R^2 ; E^1 , E^2 y E^3 son todos C; A^1 , A^2 y A^4 son todos C; X es $-CH_2-$; Y es $-O-$; el subíndice q es 1; y G es $-C(O)OZ$.

En una realización no cubierta por las reivindicaciones, se proporciona un compuesto de fórmula (A)

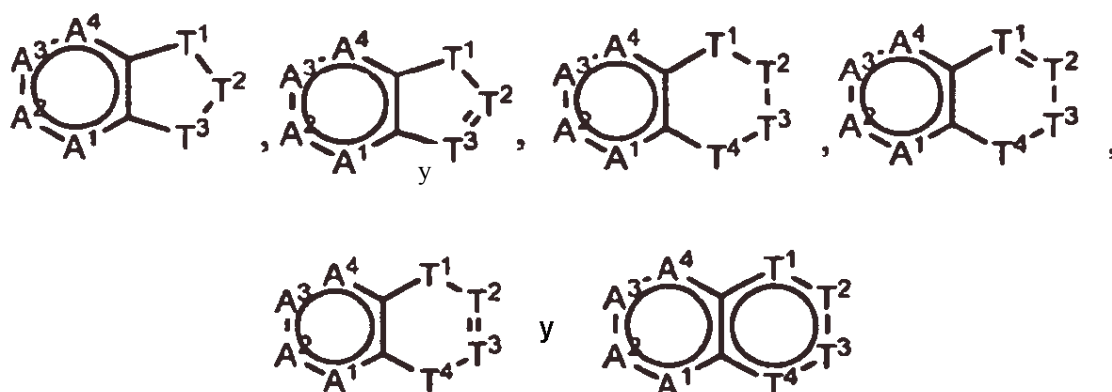


10

o su sal farmacéuticamente aceptable, donde: el grupo J se encuentra ausente o se selecciona del grupo que consiste en



el anillo Q se selecciona del grupo que consiste en arilo, heteroarilo,



15

donde Q se encuentra opcionalmente sustituido con $(R^6)_k$;

A^1 , A^2 , A^3 y A^4 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en N y C, con la condición de que únicamente 0, 1 o 2 de A^1 , A^2 , A^3 y A^4 sea N;

- 20 T^1 , T^2 , T^3 y T^4 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en N, O, CR^1 y CR^1R^2 , con la condición de que únicamente 0, 1 o 2 de T^1 , T^2 , T^3 y T^4 se seleccionen de N y O;

W^1 , W^2 , W^3 y W^4 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en N, NR^a , CR^1 , CR^1R^2 , O, S, S(O) y S(O)₂, con la condición de que el anillo J no sea 1,3-dioxolano;

E^1 , E^2 y E^3 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en C y N;

uno de X e Y es un enlace, $-CH_2-$, $-CHD-$ o $-CD_2-$, y el otro de X e Y se selecciona del grupo que consiste en $-CH_2-$, $-CHD-$, $-CD_2-$, $-C(O)$, $-C(O)NR^a$, $-NR^a-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$ y $-S(O)_2-$;

L es $-(CR^4R^5)_q$ donde opcionalmente un $-(CR^4R^5)-$ se reemplaza con $-N-$, $-O-$, $-S-$, $-CR^4=CR^5-$ o fenilo;

5 G se selecciona del grupo que consiste en $-C(O)OZ$ y $-C(O)NZ_2$;

cada Z se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, alquilo y alquilo sustituido;

10 cada R^1 y R^2 se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, deuterio, halo, alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, alquino, alquino sustituido, oxo, alcoxi, alcoxi sustituido, CN, $-NR^aR^b$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-NR^aC(O)R^b$, $-SR^a$, $-S(O)R^a$ and $-S(O)_2R^a$, y opcionalmente R^1 y R^2 pueden ciclizarse para formar un heterociclilo C_{3-7} , heterociclilo C_{3-7} sustituido, heterociclilo C_{3-7} espiro, heterociclilo C_{3-7} espiro sustituido, cicloalquilo C_{3-7} , cicloalquilo C_{3-7} sustituido, cicloalquilo C_{3-7} espiro o cicloalquilo C_{3-7} espiro sustituido;

15 cada R^3 se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, halo, alquilo, alquilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, $-C(O)NR^aR^b$, $-NR^aC(O)R^b$, $-NR^aR^b$, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, ariloxi, ariloxi sustituido y $-CN$;

cada R^4 y R^5 se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, deuterio, fluoro, alquilo, alquilo sustituido, alcoxi y alcoxi sustituido y opcionalmente R^4 y R^5 pueden ciclizarse para formar un heterociclilo C_{3-7} , heterociclilo C_{3-7} sustituido, heterociclilo C_{3-7} espiro, heterociclilo C_{3-7} espiro sustituido, cicloalquilo C_{3-7} , cicloalquilo C_{3-7} sustituido, cicloalquilo C_{3-7} espiro o cicloalquilo C_{3-7} espiro sustituido;

20 cada R^6 se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, halo, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, alquino, alquino sustituido, CN, $-OR^a$, $-NR^aR^b$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-NR^aC(O)R^b$, $-SR^a$, $-S(O)R^a$ y $-S(O)_2R^a$;

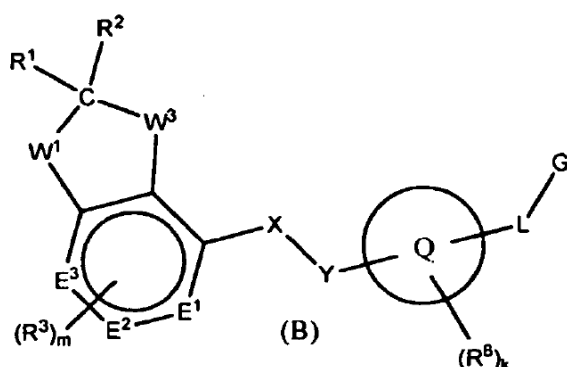
25 cada R^a y R^b se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, heterociclilo, heterociclilo sustituido, alqueno, alquino, arilo, arilo sustituido, heteroarilo y heteroarilo sustituido.

el subíndice k es 0, 1, 2 o 3;

el subíndice m es 0, 1, 2 o 3; y

el subíndice q es 0, 1, 2, 3 o 4;

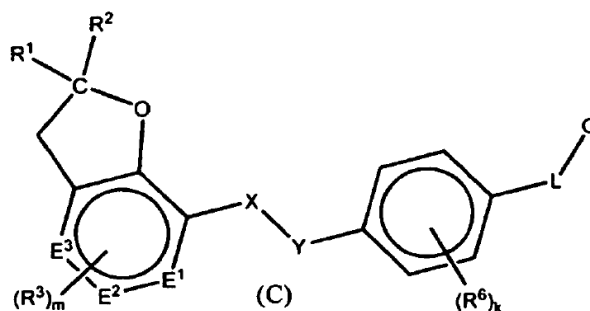
En otra realización no cubierta por las reivindicaciones, se proporciona un compuesto de fórmula (B)



30 o su sal farmacéuticamente aceptable donde R^1 , R^2 , R^3 , R^6 , W^1 , W^3 , E^1 , E^2 , E^3 , X, Y, Q, L, G, m y k son como se define en la fórmula (A) siempre que W^1 y W^3 no sean ambos O.

En algunas realizaciones del compuesto de fórmula (B), W^1 y W^3 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en CR^1R^2 y O.

35 La invención proporciona un compuesto de fórmula (C):



o su sal farmacéuticamente aceptable donde R^1 , R^2 , R^3 , R^6 , E^1 , E^2 , E^3 , X , Y , L , G , m y k son como se define en la presente.

En algunas realizaciones, se proporciona un compuesto de fórmula (C) donde E^1 , E^2 y E^3 son todos C.

- 5 En algunos aspectos, X se selecciona del grupo que consiste en $-\text{CH}_2-$, $-\text{CHD}-$ y $-\text{CD}_2-$ y Y es O.

En un aspecto adicional, en L el subíndice q es 2 o 3. En algunos aspectos, el subíndice q es 2.

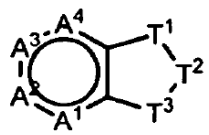
En un aspecto adicional, G es $-\text{C}(\text{O})\text{OZ}$. En algunos aspectos, Z es alquilo o H.

- 10 En un aspecto adicional, el subíndice m es 1 o 2 y cada R^3 se selecciona independientemente del grupo que consiste en halo, alquilo, alquilo sustituido, alcoxi y alcoxi sustituido. En algunos aspectos, R^3 se selecciona independientemente del grupo que consiste en F, Cl, $-\text{CH}_3$, $-\text{CF}_3$ y $-\text{OCH}_3$.

En un aspecto adicional, R^1 y R^2 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo C_{1-3} y $-\text{CF}_3$. En algunos aspectos, R^1 y R^2 son ambos $-\text{CH}_3$. En un aspecto adicional, el subíndice k es 0, 1 o 2.

En un aspecto adicional, R^6 se selecciona independientemente del grupo que consiste en fluoro, cloro, $-\text{CH}_3$, $-\text{C}_2\text{H}_5$ y $-\text{CF}_3$.

- 15 En una realización del compuesto de fórmula (A), Q es



En algunos aspectos, el anillo J se encuentra ausente y cada R^3 se selecciona independientemente del grupo que consiste en alcoxi, alcoxi sustituido y halo.

- 20 En otra realización, se proporciona un intermedio sintético o un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable como se describe en los ejemplos.

En otras realizaciones se proporcionan agonistas compuestos o su sal farmacéuticamente aceptable o sus intermediarios sintéticos como se ejemplifica en la sección de ejemplos químicos a continuación.

- 25 En algunas realizaciones, los compuestos de fórmula (I) a (III) y (A) a (C) y sus sales farmacéuticamente aceptables tienen una EC_{50} contra el GPR120 humano de $10\mu\text{M}$ o menor. En otros aspectos, los compuestos tienen una EC_{50} mayor que $1\mu\text{M}$ y menor o igual a $10\mu\text{M}$. En otros aspectos los compuestos tienen una EC_{50} de $1\mu\text{M}$ o menor.

Preparación de los compuestos de la invención

- 30 Los compuestos de la presente invención pueden prepararse de varias formas conocidas por el entendido en la técnica de la síntesis de química orgánica. La vía sintética de los compuestos en la presente invención no se limita a los procedimientos descritos en la presente o como se proporciona en los ejemplos. Los compuestos individuales pueden requerir manipulación de las condiciones para alojar varios grupos funcionales y pueden requerir el uso adecuado de grupos protectores. La purificación, de ser necesaria, puede lograrse sobre una columna de gel de sílice eluida con el sistema de solventes orgánicos adecuado. Asimismo, puede emplearse HPLC de fase inversa o recristalización.

Composiciones y procedimientos de tratamiento

- 35 De conformidad con la presente invención se proporcionan procedimientos para tratar una enfermedad o afección que se selecciona del grupo que consiste en diabetes tipo I, diabetes tipo II y síndrome metabólico. El procedimiento

comprende administrar a un individuo que necesita dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención.

En otro aspecto, se proporcionan procedimientos para aumentar los niveles intracelulares de Ca^{2+} en una célula que expresa GPR120. El procedimiento comprende exponer una célula que expresa GPR120 a un compuesto de la invención. Los niveles de Ca^{2+} se determinan por los procedimientos divulgados en las secciones de ejemplos en la presente.

En una realización, la célula que expresa el GPR120 es una célula pancreática, una célula del islote o una célula beta, una célula endócrina intestinal, una célula L o una célula K.

Otro aspecto de la invención proporciona un procedimiento para estimular la producción de insulina en un mamífero, en particular un ser humano. El procedimiento comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención al mamífero. En respuesta a la administración de un compuesto al sujeto, la insulina se produce por las células beta. El ejemplo biológico 3 proporciona procedimientos detallados por medio de los cuales el entendido en la técnica puede medir la secreción de insulina en animales de laboratorio en respuesta a la administración de un compuesto de la invención.

En otro aspecto, la invención proporciona un procedimiento para estimular la secreción de insulina en un mamífero, en particular un ser humano. El procedimiento comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención al mamífero. En respuesta a la administración de un compuesto al sujeto, la insulina se secreta en el torrente sanguíneo por las células beta.

Otro aspecto de la invención proporciona un procedimiento para estimular la secreción de insulina dependiente de la glucosa en un mamífero, en particular un ser humano. El procedimiento comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención al mamífero. Después de la administración al individuo, la insulina se secreta en el torrente sanguíneo por las células beta en una forma dependiente de la glucosa. El ejemplo biológico 4 proporciona procedimientos que muestran los efectos de disminución de glucosa en sangre de los compuestos de la invención.

En otra realización, la invención proporciona procedimientos para disminuir la glucosa en sangre en un mamífero, preferentemente un ser humano. El procedimiento comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención al mamífero. En respuesta a la administración de un compuesto al individuo, los niveles de glucosa en sangre se reducen. El procedimiento comprende además etapas para medir los niveles de glucosa en sangre antes y después de la administración de un compuesto de la invención. Los niveles de glucosa en sangre se miden fácilmente mediante numerosos dispositivos de control de glucosa disponibles comercialmente que miden la glucosa en sangre a partir de muestras de sangre u orina. La glucosa en sangre también puede medirse con glucómetros disponibles comercialmente que no requieren muestras de sangre u orina. Los ejemplos biológicos 3 y 4 proporcionan procedimientos que indican cómo medir las mejoras en los parámetros de diabetes, incluido el control de glucosa en sangre.

Otro aspecto de la invención proporciona un procedimiento para estimular la producción de incretina en un mamífero, en particular un ser humano. El procedimiento comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención al mamífero. En respuesta a la administración de un compuesto al sujeto, el péptido 1 similar a glucagón y el polipéptido insulínotropo dependiente de la glucosa se produce por las células endócrinas intestinales. El ejemplo biológico 5 proporciona procedimientos detallados por medio de los cuales el entendido en la técnica puede medir la producción de incretina en animales de laboratorio en respuesta a la administración de un compuesto de la invención.

Terapia de combinación

Como se establece anteriormente, los compuestos de la presente invención se utilizarán, en algunos casos, en combinación con otros agentes terapéuticos para provocar el efecto deseado. La selección de agentes adicionales dependerá, en gran parte, de la terapia diana deseada (véase por ejemplo, Turner N, et al, Prog. Drug Res. (1998) 51:33-94; Haffner S, *Diabetes Care* (1998) 21:160-178; y DeFronzo R, et al. (eds.), *Diabetes Reviews* (1997) Vol. 5 No. 4). Varios estudios han investigado los beneficios de las terapias de combinación con agentes orales (véase, por ejemplo, Mahler R, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* (1999) 84:1165-71; United Kingdom Prospective Diabetes Study Group: UKPDS 28, *Diabetes Care* (1998) 21:87-92; Bardin CW (ed.), *Current Therapy in Endocrinology and Metabolism*, sexta edición (Mosby -Year Book, Inc., St. Louis, MO 1997); Chiasson J, et al., *Ann. Intern. Med.* (1994) 121:928-935; Coniff R, et al., Clin. Ther. (1997) 19:16-26; Coniff R, et al., *Am. J. Med.* (1995) 98:443-451; e Iwamoto Y, et al., *Diabet. Med.* (1996) 13:365-370; Kwiterovich P, *Am. J. Cardiol* (1998) 82(12A): 3U-17U). Estos estudios indican que la modulación de la diabetes puede mejorarse de forma adicional mediante la adición de un segundo agente al régimen terapéutico. La terapia de combinación incluye la administración de una formulación de dosificación farmacéutica unitaria que contiene un compuesto como se establece en la presente y uno o más agentes activos adicionales, así como la administración de un compuesto como se establece en la presente y cada agente activo en su propia formulación de dosificación farmacéutica separada. Por ejemplo, en la presente se proporciona un compuesto y puede administrarse un inhibidor de DPP4 al individuo humano de forma conjunta en

una composición de dosificación oral unitaria, como un comprimido o cápsula o cada agente puede administrarse en formulaciones de dosificación oral separadas. Donde se utilizan formulaciones de dosificación separada, puede administrarse un compuesto como se establece en la presente y uno o más agentes activos adicionales en básicamente el mismo momento (por ejemplo, de forma conjunta) o en momentos separados (es decir, secuencialmente). Se entiende que la terapia de combinación incluye todos estos regímenes.

Un ejemplo de terapia de combinación puede observarse en la modulación (prevención del comienzo de los síntomas o complicaciones asociadas) de la diabetes (o tratamiento, prevención o reducción del riesgo de desarrollar diabetes y sus síntomas, complicaciones y trastornos relacionados), donde un compuesto como se proporciona en la presente puede utilizarse de forma eficaz en combinación con, por ejemplo, biguanidas (como metformina); tiazolidinedionas (como ciglitazona, pioglitazona, troglitazona y rosiglitazona); inhibidores de dipeptidil-peptidasa-4 ("DPP4") (como vildagliptina y sitagliptina); agonistas del receptor del péptido 1 similar al glucagón ("GLP-1") (como exanatida) (o miméticos de GLP-1); agonistas gamma o agonistas parciales de PPAR; PPAR doble alfa, agonistas gamma o agonistas parciales de PPAR; PPAR doble delta, agonistas gamma o agonistas parciales de PPAR; agonistas gamma o agonistas parciales de PPAR pan; deshidroepiandrosterona (también denominada como DHEA o su éster de sulfato conjugado, DHEA-SO₄); antiglucocorticoides; inhibidores de TNF α ; inhibidores de α -glucosidasa (como acarbosa, miglitol y voglibosa); sulfonilureas (como clorpropamida, tolbutamida, acetohexamida, tolazamida, gliburida, gliclazida, glinasa, glimepirida y glipizida); pramlintida (un análogo sintético de la hormona humana amilina); otros secretagogos de insulina (como repaglinida, gliquidona y nateglinida); insulina (o miméticos de insulina); agonistas del receptor de glucagón; péptidos inhibidores gástricos ("GIP"); o miméticos de GIP; así como agentes activos discutidos a continuación para tratar la obesidad, la hiperlipidemia, la aterosclerosis y/o el síndrome metabólico.

Otro ejemplo de terapias de combinación puede observarse en el tratamiento de la obesidad o trastornos relacionados a la obesidad, donde un compuesto como se establece en la presente puede utilizarse de forma eficaz en combinación con, por ejemplo, fenilpropanolamina, fenteramina; dietilpropiona; mazindol; fenfluramina; dexfenfluramina; fentiramina, agentes agonistas del adrenoceptor β -3; sibutramina; inhibidores de lipasa gastrointestinales (como orlistat); y leptinas. Otros agentes utilizados en el tratamiento de la obesidad o trastornos relacionados a la obesidad donde un compuesto como se establece en la presente puede utilizarse de forma eficaz en combinación con, por ejemplo, antagonistas del receptor de canabinoide 1 ("CB-1") (como rimonabant); agonistas delta o agonistas parciales de PPAR; PPAR doble alfa, agonistas delta o agonistas parciales de PPAR; PPAR doble delta, agonistas gamma o agonistas parciales de PPAR; agonistas o agonistas parciales de PPAR pan; neuropéptido Y; enterostatina; colecitoquinina; bombesina; amilina; receptores H₃ de histamina; receptores D₂ de dopamina; hormona que estimula los melanocitos; factor que libera corticotrofina; galanina; y ácido amino butírico gamma (GABA).

Otro ejemplo de terapias de combinación puede observarse en la modulación de la hiperlipidemia (tratamiento de la hiperlipidemia y sus complicaciones relacionadas), donde un compuesto como se establece en la presente puede utilizarse de forma eficaz en combinación con, por ejemplo, estatinas (como atorvastatina, fluvastatina, lovastatina, pravastatina y simvastatina), inhibidores de CETP (como torcetrapib); un inhibidor de la absorción de colesterol (como ezetimiba); agonistas alfa o agonistas parciales de PPAR; agonistas delta o agonistas parciales de PPAR; PPAR doble alfa, agonistas delta o agonistas parciales de PPAR; PPAR doble alfa, agonistas gamma o agonistas parciales de PPAR; PPAR doble delta, agonistas gamma o agonistas parciales de PPAR; agonistas o agonistas parciales de PPAR pan; derivados de ácido fenofíbrico (como gemfibrozil, clofibrato, fenofibrato y bezafibrato); resinas que se unen al ácido biliar (como colestipol o colestiramina); ácido nicotínico; probucol; betacaroteno; vitamina E; o vitamina C.

Un ejemplo adicional de terapias de combinación puede observarse en la modulación de la aterosclerosis, donde un compuesto como se establece en la presente se administra en combinación con uno o más de los siguientes agentes activos: un agente antihiperlipidémico; un agente que aumenta la HDL en plasma; un agente antihipercolesterolémico, como un inhibidor de la biosíntesis del colesterol, por ejemplo, un inhibidor de la reductasa de hidroximetilglutaril CoA (HMG) (también denominado como estatinas, como lovastatina, simvastatina, pravastatina, fluvastatina y atorvastatina); un inhibidor de la HMG-CoA sintasa; un inhibidor de escualeno epoxidasa; o un inhibidor de escualeno sintetasa (también conocido como inhibidor de escualeno sintasa); un inhibidor de acil-coenzima A colesterol aciltransferasa (ACAT), como melinamida; probucol; ácido nicotínico y sus sales y niacinamida; un inhibidor de la absorción del colesterol, como β -sitosterol; una resina de intercambio aniónico secuestrante de ácido biliar, como colestiramina, derivados de colestipol o dialquilaminoalquil de dextrano reticulado; un inductor del receptor de LDL; fibratos, como clofibrato, bezafibrato, fenofibrato y gemfibrozil; vitamina B₆ (también conocida como piridoxina) y sus sales farmacéuticamente aceptables, como la sal de HCl; vitamina B₁₂ (también conocida como cianocobalamina); vitamina B₃ (también conocida como ácido nicotínico y niacinamida); vitaminas antioxidantes, como vitamina C y E y beta caroteno; un bloqueador β ; un antagonista de angiotensina II; un inhibidor de la enzima que convierte la angiotensina; agonistas alfa o agonistas parciales de PPAR; o agonistas delta o agonistas parciales de PPAR; agonistas gamma o agonistas parciales de PPAR; PPAR doble alfa, agonistas delta o agonistas parciales de PPAR; PPAR doble alfa, agonistas gamma o agonistas parciales de PPAR; PPAR doble delta, agonistas gamma o agonistas parciales de PPAR; agonistas o agonistas parciales de PPAR pan; y un inhibidor de la agregación de plaquetas, como antagonistas del receptor de fibrinógeno (es decir, antagonistas del receptor de fibrinógeno de glicoproteína IIb/IIIa) y aspirina. Como se destaca anteriormente, un compuesto como se establece en la presente puede administrarse en combinación con más de un agente activo adicional, por ejemplo,

una combinación de un compuesto como se establece en la presente con un inhibidor de HMG-CoA reductasa (por ejemplo, atorvastatina, fluvastatina, lovastatina, pravastatina y simvastatina) y aspirina o un compuesto como se establece en la presente con un inhibidor de HMG-CoA reductasa y un bloqueador β .

Además, la cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto como se establece en la presente y la cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más agentes activos se selecciona del grupo que consiste en: un agente antihiperlipidémico; un agente que aumenta el nivel de HDL en el plasma; un agente antihipercolesterolémico, como un inhibidor de la biosíntesis del colesterol, por ejemplo, un inhibidor de la HMG-CoA reductasa; un inhibidor de HMG-CoA sintasa; un inhibidor de escualeno epoxidasa o un inhibidor de escualeno sintetasa (también conocido como inhibidor de escualeno sintasa); un inhibidor de acil-coenzima A colesterol aciltransferasa; probucol; ácido nicotínico y sus sales; inhibidores de CETP como torcetrapib; un inhibidor de la absorción de colesterol como ezetimiba; agonistas alfa o agonistas parciales de PPAR; agonistas delta o agonistas parciales de PPAR; PPAR doble alfa, agonistas delta o agonistas parciales de PPAR; PPAR doble alfa, agonistas gamma o agonistas parciales de PPAR; PPAR doble delta, agonistas gamma o agonistas parciales de PPAR; niacinamida de agonistas o agonistas parciales de PPAR pan; un inhibidor de la absorción de colesterol; una resina de intercambio aniónico secuestrante de ácido biliar; un inductor del receptor de LDL; clofibrato, fenofibrato y gemfibrozil; vitamina B₆ y sus sales farmacéuticamente aceptables; vitamina B₁₂; una vitamina antioxidante; un bloqueador β ; un antagonista de angiotensina II; un inhibidor de la enzima que convierte la angiotensina; un inhibidor de la agregación de plaquetas; un antagonista del receptor de fibrinógeno; aspirina; fentiraminas, agonistas del receptor adrenérgico α -3; sulfonilureas, biguanidas, inhibidores de α -glucosidasa, otros secretagogos de insulina y la insulina puede utilizarse conjuntamente para la preparación de una composición farmacéutica útil para los tratamientos descritos anteriormente.

Un ejemplo adicional de terapias de combinación puede observarse en la modulación del síndrome metabólico (o tratamiento del síndrome metabólico y sus síntomas, complicaciones y trastornos relacionados), donde un compuesto como se establece en la presente puede utilizarse de forma eficaz junto con, por ejemplo, los agentes activos descritos anteriormente para la modulación o tratamiento de diabetes, obesidad, hiperlipidemia, aterosclerosis y/o sus síntomas, complicaciones y trastornos relacionados.

En una realización adicional, puede administrarse un compuesto de la presente invención en combinación con ácido halofénico, un éster de ácido halofénico u otro profármaco de ácido halofénico, preferentemente con ácido (-)-(4-clorofenil)-(3-trifluorometilfenoxi)-acético 2-acetilaminoetil éster.

En particular, la presente invención divulga procedimientos para tratar un mamífero, en particular un ser humano mediante la administración de un compuesto como se establece en la presente y un inhibidor de DPP4.

Los inhibidores de DPP4 útiles en la presente invención son sitagliptina (Merck), vildagliptina (Novartis), BMS-477118 (saxagliptina) (Bristol-Myers Squibb), R1438 (aminometilpiridina) (Roche), NVP DPP728 (Novartis), PSN9301 (Prosidion), P32/98 (isoleucina tiozolidida) (Probiofármaco), GSK823093C (Denagliptin) (Glaxo Smithkline), SYR-322 (Alogliptina) (Takeda), NN-7201 (NovoNordisk), ALS2-0426 (Alantos). (*Green BD, Flatt PR, Bailey CJ, Dipeptidyl peptidase 1B (DPP4) inhibitors: a newly emerging drug class for the treatment of Type II diabetes, Diabetes Vase. Dis. Res. 2006, 3:159-165*). Los inhibidores de DPP4 preferidos son sitagliptina, vildagliptina, denagliptina, saxagliptina y alogliptina. Los inhibidores de CPP4 más preferidos son sitagliptina y vildagliptina.

Un compuesto como se establece en la presente y un inhibidor de DPP4 se administran en una dosis unitaria o en dosis separadas. La dosis unitaria se administra una vez al día o muchas veces al día. Cuando un compuesto como se establece en la presente y un inhibidor de DPP4 se administran en dosis separadas, las dosis pueden administrarse una vez al día o muchas veces al día.

Un compuesto como se establece en la presente y un inhibidor de DPP4 pueden dosificarse al mismo tiempo, dentro de varios minutos o con una separación de horas. A modo de ejemplo, un compuesto como se establece en la presente y un inhibidor de DPP4 pueden dosificarse juntos en la mañana, sin ninguna otra dosis durante el resto del día. De forma alternativa, en la mañana, el compuesto como se establece en la presente y el inhibidor de DPP4 se dosifican seguidos por una segunda dosis de un compuesto como se establece en la presente y/o un inhibidor de DPP4 en la noche o después de una comida.

Puede ser necesario administrar dosis de un compuesto como se establece en la presente y/o de un inhibidor de DPP4 una vez al día o más de una vez al día o antes o después de una comida, como resultará evidente para los entendidos en la técnica. Asimismo, se nota que el médico o médico tratante sabrá cómo y cuándo comenzar, interrumpir, ajustar o finalizar la terapia junto con una respuesta del paciente individual.

En una realización, cuando el compuesto como se establece en la presente y el inhibidor de DPP4 se administran en una dosis unitaria, el compuesto y el inhibidor de DPP4 se formulan en una píldora única, en un comprimido único o en una cápsula única. Cuando el compuesto y el inhibidor de DPP4 se administran en dosis separadas, el compuesto se formula en una píldora, comprimido o cápsula y el inhibidor de DPP4 se formula en una píldora o cápsula separada.

Cuando el compuesto como se establece en la presente y el inhibidor de DPP4 se administran en dosis separadas, el compuesto puede administrarse primero y el inhibidor de DPP4 puede administrarse a continuación, después de la administración del compuesto. De forma alternativa, el inhibidor de DPP4 puede administrarse primero y el compuesto puede administrarse a continuación. El tiempo entre la primera administración y la segunda administración puede variarse por el médico entendido. En una realización, la primera administración (un compuesto como se establece en la presente o un inhibidor de DPP4), sigue inmediatamente por una segunda administración (un compuesto como se establece en la presente o un inhibidor de DPP4). En otra realización, la segunda administración es dentro de los 2 minutos, 5 minutos, 10 minutos, 15 minutos, 30 minutos o 60 minutos, 1 hora, 2 horas, 3 horas, 4 horas, 5 horas, 6 horas, 7 horas, 8 horas, 9 horas, 10 horas, 11 horas o 12 horas después de la primera administración. En otra realización se prevé la administración de un compuesto como se establece en la presente y/o un inhibidor de DPP4 en la mañana seguida por la administración de un compuesto como se establece en la presente y/o un inhibidor de DPP4 en la noche.

Además, la presente invención proporciona kits con dosis unitarias de un compuesto como se establece en la presente y/o un inhibidor de DPP4, en dosis orales o inyectables. Además de los recipientes que contienen las dosis unitarias habrá un prospecto informativo que describe el uso y los beneficios del usuario de los fármacos en el tratamiento de diabetes tipo II, obesidad, hiperlipidemia, aterosclerosis y síndrome metabólico y/o sus síntomas, complicaciones o trastornos relacionados respectivos. Los compuestos y las dosis unitarias preferidos son aquellos descritos anteriormente.

Otro aspecto de la presente invención divulga procedimientos para disminuir los niveles de glucosa en sangre en un individuo mediante la administración de un compuesto como se establece en la presente y un inhibidor de DPP4. El procedimiento comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto y del inhibidor de DPP4 al mamífero. El procedimiento comprende además etapas para medir los niveles de glucosa en sangre antes y después de la administración de un compuesto como se establece en la presente y un inhibidor de DPP4. Los niveles de glucosa en sangre se miden fácilmente mediante dispositivos de control de glucosa disponibles comercialmente que miden la glucosa en sangre a partir de muestras de sangre u orina o como se indica en la presente. La glucosa en sangre también puede medirse con glucómetros disponibles comercialmente que no requieren muestras de sangre u orina.

Otro aspecto de la presente invención divulga procedimientos para disminuir los niveles de insulina en sangre en un individuo mediante la administración de un compuesto como se establece en la presente y un inhibidor de DPP4. El procedimiento comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto y del inhibidor de DPP4 al mamífero. El procedimiento comprende además etapas para medir los niveles de insulina en sangre antes y después de la administración del compuesto y del inhibidor de DPP4. Los niveles de insulina en sangre se miden fácilmente mediante ensayos de control de insulina bien conocidos que miden la insulina a partir de muestras de sangre u orina o como se indica en la presente.

En otro aspecto, la presente invención proporciona procedimientos para aumentar los niveles de incretinas en un individuo mediante la administración de un compuesto de la presente invención y un inhibidor de DPP4. Las incretinas son GLP-1 y GIP. El procedimiento comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto como se establece en la presente y del inhibidor de DPP4 al mamífero. El procedimiento comprende además etapas para medir los niveles de incretina en sangre antes y después de la administración de un compuesto como se establece en la presente y un inhibidor de DPP4. Los niveles de incretina en sangre se miden fácilmente mediante ensayos de control de incretina bien conocidos o como se indica en la presente.

Otro aspecto de la presente invención divulga procedimientos para disminuir los niveles de triglicéridos en sangre en un individuo mediante la administración de un compuesto como se establece en la presente y un inhibidor de DPP4. El procedimiento comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto y del inhibidor de DPP4 al mamífero. El procedimiento comprende además etapas para medir los niveles de triglicéridos en sangre antes y después de la administración del compuesto y del inhibidor de DPP4. Los niveles de triglicéridos en sangre se miden fácilmente con numerosos dispositivos disponibles comercialmente que miden los niveles de triglicéridos en sangre a partir de muestras de sangre.

Otro aspecto de la presente invención divulga procedimientos para reducir el vaciamiento gástrico en un individuo mediante la administración de un compuesto de la presente invención y un inhibidor de DPP4. El procedimiento comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto como se establece en la presente y del inhibidor de DPP4 al mamífero.

Otro aspecto de la presente invención divulga procedimientos para aumentar la producción de insulina en las células del islote de un individuo mediante la administración de un compuesto como se establece en la presente y un inhibidor de DPP4. El procedimiento comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto como se establece en la presente y del inhibidor de DPP4 al mamífero. El procedimiento comprende además etapas para medir la producción de insulina en las células de los islotes o las células beta del páncreas antes y después de la administración del compuesto y del inhibidor de DPP4. La producción de insulina de los islotes y las células beta se miden fácilmente mediante ensayos bien conocidos o como se indica en la presente.

En otro aspecto, la presente invención divulga procedimientos para conservar la función del islote en un individuo mediante la administración de un compuesto como se establece en la presente y un inhibidor de DPP4. El procedimiento comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto como se establece en la presente y del inhibidor de DPP4 al mamífero. El procedimiento comprende además etapas para medir la función de los islotes o la capacidad de la célula beta de producir insulina antes y después de la administración del compuesto y del inhibidor de DPP4. La producción de insulina de los islotes y las células beta se mide fácilmente mediante ensayos bien conocidos o como se indica en la presente.

Los compuestos que se utilizan en los procedimientos de la presente invención pueden incorporarse en una variedad de formulaciones y medicamentos para la administración terapéutica. Más particularmente, un compuesto como se establece en la presente puede formularse en composiciones farmacéuticas mediante la combinación con vehículos o diluyentes adecuados, farmacéuticamente aceptables y puede formularse en preparaciones en formas sólidas, semisólidas, líquidas o gaseosas, como comprimidos, cápsulas, píldoras, polvos, gránulos, grageas, geles, lechadas ungüentos, soluciones, supositorios, inyecciones, inhaladores y aerosoles. Como tal, la administración de los compuestos puede realizarse de varias formas que incluyen la administración oral, bucal, rectal, parenteral, intraperitoneal, intradermal, transdermal y/o intratecal. Además, el compuesto puede administrarse en una forma local en lugar de una forma sistémica, en una formulación de depósito o de liberación sostenida. Además, los compuestos pueden administrarse en un liposoma.

Los compuestos pueden formularse con excipientes, diluyentes o vehículos comunes y comprimirse en comprimidos o formularse como elixires o soluciones para una administración oral conveniente o administrarse mediante vía intramuscular o intravenosa. Los compuestos pueden administrarse transdérmicamente y pueden formularse como formas de dosificación de liberación sostenida y similares. Los compuestos pueden administrarse solos, combinados entre sí o pueden utilizarse en combinación con otros compuestos conocidos.

Las formulaciones adecuadas para su uso en la presente invención se encuentran en *Remington's Pharmaceutical Sciences* (Mack Publishing Company (1985) Filadelfia, PA, 17va edición), que se incorpora a la presente a modo de referencia. Además, para una reseña breve de los procedimientos para la administración de fármacos, véase Langer, *Science* (1990) 249:1527-1533, que se incorpora a la presente a modo de referencia. Las composiciones farmacéuticas descritas en la presente pueden fabricarse en una forma que es conocida por los entendidos en la técnica, es decir, con medios de mezclado, disolución, granulación, preparación de grageas, levigación, emulsificación, encapsulación, procesos de atrapamiento o liofilización convencionales. Los siguientes procedimientos y excipientes son meramente ejemplares y no son de ninguna forma limitativos.

Para la inyección, el compuesto y opcionalmente el inhibidor de DPP4 pueden formularse en preparaciones mediante disolución, suspensión o emulsificación de éstos en un solvente acuoso o no acuoso, como aceites vegetales u otros aceites similares, glicéridos de ácidos alifáticos sintéticos, ésteres de ácidos alifáticos superiores o propilenglicol; y si se desea, con aditivos convencionales como solubilizantes, agentes isotónicos, agentes de suspensión, agentes emulsionantes, estabilizadores y conservantes. Preferentemente, los compuestos de la presente invención pueden formularse en soluciones acuosas, preferentemente en tampones fisiológicamente compatibles como solución de Hank, solución de Ringer o solución salina fisiológica. Para la administración transmucosa, se utilizan en la formulación penetrantes para penetrar la barrera. Tales penetrantes son generalmente conocidos en la técnica.

Para la administración oral, el compuesto y opcionalmente los inhibidores de DPP4 pueden formularse fácilmente mediante la combinación con vehículos farmacéuticamente aceptables que son bien conocidos en la técnica. Tales vehículos permiten que los compuestos se formen como comprimidos, píldoras, grageas, cápsulas, emulsiones, suspensiones lipófilas e hidrófilas, líquidos, geles, jarabes, lechadas, suspensiones y similares para la ingestión oral por un paciente que va a tratarse. Las preparaciones farmacéuticas para el uso oral pueden obtenerse mediante la mezcla de los compuestos con un excipiente sólido, opcionalmente con molienda de la mezcla resultante y el procesamiento de la mezcla de gránulos después de agregar auxiliares adecuados, si se lo desea, para obtener núcleos de comprimidos o grageas. Los excipientes adecuados son, en particular, rellenos como azúcares, que incluyen lactosa, sacarosa, manitol o sorbitol; preparaciones de celulosa como, por ejemplo, almidón de maíz, almidón de trigo, almidón de arroz, almidón de papa, gelatina, goma tragacanto, metil celulosa, hidroxipropilmetil celulosa, carboximetilcelulosa de sodio y/o polivinilpirrolidona. Si se lo desea, pueden agregarse agentes desintegradores como polivinil pirrolidona reticulada, agar o ácido algínico o su sal como alginato de sodio.

Los núcleos de grageas se proporcionan con recubrimientos adecuados. A estos efectos, pueden utilizarse soluciones de azúcar concentradas que pueden contener opcionalmente, goma arábiga, talco, polivinil pirrolidona, gel de carbopol, polietilenglicol y/o dióxido de titanio, soluciones de laca y solventes orgánicos adecuados o mezclas de solventes. Pueden agregarse tintes o pigmentos a los recubrimientos de comprimidos o grageas para su identificación o para caracterizar diferentes combinaciones de dosis de compuestos activos.

Las preparaciones farmacéuticas que pueden utilizarse oralmente incluyen cápsulas de gelatina de ajuste sin holgura, así como cápsulas selladas suaves compuestas por gelatina y un plastificante como glicerol o sorbitol. Las cápsulas de ajuste sin holgura pueden contener los ingredientes activos mezclados junto con el relleno como la lactosa, aglutinantes como almidones y/o lubricantes como estearato de talco o magnesio y, opcionalmente,

estabilizantes. En las cápsulas suaves, los compuestos activos pueden disolverse o suspenderse en líquidos adecuados como aceites grasos, parafina líquida o polietilenglicoles. Además, pueden agregarse estabilizantes. Todas las formulaciones para la administración oral deben encontrarse en dosis adecuadas para dicha administración.

- 5 Para administración bucal, las composiciones pueden presentarse en forma de comprimidos o grageas formuladas de forma convencional.

Para administración mediante inhalación, los compuestos para su uso de conformidad con la presente invención pueden administrarse convenientemente en forma de una presentación en aerosol para recipientes presurizados o un nebulizador, con el uso de un propelente adecuado, por ejemplo, diclorodifluorometano, fluorotriclorometano, 10 diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono u otro gas adecuado o inhaladores de polvo seco sin propelentes. En el caso de un aerosol presurizado, la unidad de dosificación puede determinarse mediante el suministro de una válvula para administrar una cantidad medida. Las cápsulas y cartuchos de, por ejemplo, gelatina para su uso en un inhalador o insuflador pueden formularse para contener una mezcla en polvo del compuesto y una base en polvo adecuada como la lactosa o el almidón.

- 15 Los compuestos pueden formularse para administración parenteral mediante inyección, por ejemplo inyección en bolo o infusión continua. Las formulaciones para la inyección pueden presentarse en una forma de dosificación unitaria, por ejemplo, en ampollas o en recipientes de múltiples dosis con un conservante agregado. Las composiciones farmacéuticas pueden tomar la forma de suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos oleosos o acuosos y pueden contener agentes de formulación como agentes de suspensión, estabilizadores y/o de dispersión.

Las formulaciones farmacéuticas para la administración parenteral incluyen soluciones acuosas de los compuestos activos en formas solubles en agua. Además, las suspensiones de los compuestos activos pueden prepararse como suspensiones oleosas para la inyección adecuadas. Los solventes o vehículos lipófilos adecuados incluyen aceites grasos tales como aceite de sésamo o ésteres de ácidos grasos sintéticos tales como oleato de etilo o triglicéridos o liposomas. Las suspensiones de inyección acuosa pueden contener sustancias que aumentan la viscosidad de la suspensión, como carboximetil celulosa de sodio, sorbitol o dextrano. Opcionalmente, la suspensión puede contener 25 además estabilizadores o agentes adecuados que aumentan la solubilidad de los compuestos para permitir la preparación de soluciones altamente concentradas. De forma alternativa, el ingrediente activo puede encontrarse en forma de polvo para la constitución con un vehículo adecuado, por ejemplo, agua estéril libre de pirógenos, antes de su uso.

Los compuestos también pueden formularse en composiciones rectales tales como supositorios o enemas de retención, que contienen, por ejemplo, bases de supositorio convencionales tales como manteca de cacao, carboceras, propilenglicoles u otros glicéridos, todos los cuales se derriten a temperatura corporal pero que son sólidos a temperatura ambiente.

- 35 Además de las formulaciones descritas anteriormente, los compuestos también pueden formularse como una preparación de depósito. Tales formulaciones de actuación prolongada pueden administrarse mediante implantación (por ejemplo, subcutáneamente o intramuscularmente) o mediante inyección intramuscular. Por consiguiente, por ejemplo, los compuestos pueden formularse con materiales poliméricos o hidrófobos adecuados (por ejemplo, como una emulsión en un aceite adecuado) o resinas de intercambio iónico o como derivados moderadamente solubles, 40 por ejemplo, como una sal moderadamente soluble.

De forma alternativa, pueden emplearse otros sistemas de administración para compuestos farmacéuticos hidrófobos. Los liposomas y emulsiones son ejemplos bien conocidos de vehículos o portadores de administración para fármacos hidrófobos. En una realización actualmente preferida, pueden emplearse liposomas de circulación prolongada, es decir, ocultos. Tales liposomas se describen de forma general en Woodle, et al., patente de Estados 45 Unidos No. 5,013,556. Los compuestos de la presente invención también pueden administrarse mediante medios de liberación controlada y/o dispositivos de administración como los descritos en las patentes de Estados Unidos No. 3,845,770; 3,916,899; 3,536,809; 3,598,123; y 4,008,719.

También pueden emplearse ciertos solventes orgánicos como dimetilsulfóxido ("DMSO"). Asimismo, los compuestos pueden administrarse mediante el uso de un sistema de liberación sostenida como matrices semipermeables de 50 polímeros hidrófobos sólidos que contienen el agente terapéutico. Se han establecido varios tipos de materiales de liberación sostenida y son bien conocidos por los entendidos en la técnica. Las cápsulas de liberación sostenida pueden, en función de su naturaleza química, liberar los compuestos durante unas pocas horas a más de 100 días.

Las composiciones farmacéuticas también pueden comprender vehículos o excipientes en fase sólida o de gel. Los ejemplos de dichos vehículos o excipientes incluyen, a modo no taxativo, carbonato de calcio, fosfato de calcio, 55 varios azúcares, almidones, derivados de celulosa, gelatina y polímeros como polietilenglicoles.

Las composiciones farmacéuticas adecuadas para su uso en la presente invención incluyen composiciones donde los ingredientes activos se encuentran contenidos en una cantidad terapéuticamente eficaz. La cantidad de composición administrada dependerá, por supuesto, del individuo que se está tratando, del peso del individuo, la

seriedad de la afección, la forma de administración y el criterio del médico prescriptor. La determinación de una cantidad eficaz se encuentra dentro de la capacidad de los entendidos en la técnica, especialmente a la luz de la divulgación detallada proporcionada en la presente.

- 5 Para cualquier compuesto utilizado en el procedimiento de la presente invención, la cantidad terapéuticamente eficaz puede estimarse inicialmente a partir de ensayos de cultivos celulares, modelos animales o microdosificación de individuos humanos.

Además, la toxicidad y la eficacia terapéutica de los compuestos descritos en la presente puede determinarse mediante procedimientos farmacéuticos estándar en cultivos celulares o animales experimentales, por ejemplo, mediante la determinación de la LD₅₀, (la dosis letal de un 50% de la población) y la ED₅₀ (la dosis terapéuticamente eficaz en el 50% de la población). La proporción de dosificación entre el efecto tóxico y el terapéutico es el índice terapéutico y puede expresarse como la proporción entre LD₅₀ y ED₅₀. Se prefieren los compuestos que muestran índices terapéuticos elevados. Los datos obtenidos a partir de estos cultivos celulares y estudios animales pueden utilizarse en la formulación de un intervalo de dosificación que no sea tóxico para su uso en humanos. La dosificación de dichos compuestos cae preferentemente dentro del intervalo de concentraciones en circulación que incluyen la ED₅₀ con poca o sin toxicidad. La dosis puede variar dentro de este intervalo en función de la forma de dosificación empleada y la vía de administración utilizada. La formulación exacta, la vía de administración y la dosificación pueden seleccionarse por el médico individual en vista de la condición del paciente (véase, por ejemplo, Fingl, et al., 1975 en: *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, capítulo 1).

La cantidad de un compuesto como se establece en la presente que puede combinarse con un material de vehículo para producir una forma de dosificación unitaria, variará en función de la enfermedad tratada, las especies de mamíferos y el modo de administración particular. No obstante, como guía general, las dosis unitarias adecuadas para los compuestos de la presente invención pueden, por ejemplo, contener preferentemente entre 0,1 mg y aproximadamente 1000 mg, entre 1 mg y aproximadamente 500 mg y entre 1 mg y aproximadamente 300 mg del compuesto activo. En otro ejemplo, la dosis unitaria es entre 1 mg y aproximadamente 100 mg. Tales dosis unitarias pueden administrarse más de una vez al día, por ejemplo, 2, 3, 4, 5 o 6 veces al día, pero preferentemente 1 o 2 veces al día, de forma tal que la dosificación total para un adulto de 70kg se encuentre en el intervalo de 0,001 a aproximadamente 15 mg por kg de peso del individuo por administración. Una dosis preferida es de 0,01 a aproximadamente 1,5 mg por kg de peso por administración y dicha terapia puede prolongarse durante varias semanas o meses y en algunos casos años. No obstante, se entenderá que el nivel de dosis específico para cualquier paciente particular dependerá de una variedad de factores que incluyen la actividad del compuesto específico empleado; la edad, el peso corporal, el estado de salud general, el sexo, la dieta del individuo que se está tratando; el tiempo y la vía de administración; la velocidad de excreción; otros fármacos que se hayan administrado previamente; y la seriedad de la enfermedad particular que se encuentra en terapia, como lo entiendan los expertos en el área.

Una dosificación típica puede ser un comprimido de 1mg a aproximadamente 100 mg o 1mg a aproximadamente 300mg tomado una vez al día o varias veces al día o una cápsula o comprimido de una única liberación tomado una vez al día y que presenta un contenido proporcionalmente mayor de ingrediente activo. El efecto de liberación en el tiempo puede obtenerse con materiales de cápsulas que se disuelven a diferentes valores de pH, con cápsulas que liberan su contenido lentamente mediante presión osmótica o con cualquier otro medio conocido de liberación controlada.

Puede ser necesario utilizar dosificaciones fuera de estos intervalos en algunos casos como resultará evidente para los entendidos en la técnica. Asimismo, se nota que el médico o médico tratante sabrá cómo y cuándo comenzar, interrumpir, ajustar o finalizar la terapia junto con una respuesta del paciente individual.

Para las composiciones, procedimientos y kits proporcionados anteriormente, el entendido en la técnica entenderá que los compuestos preferidos para su uso en cada uno de estos son los compuestos que se indican como preferidos anteriormente. En los ejemplos no limitativos a continuación se proporcionan otros compuestos preferidos para las composiciones, procedimientos y kits.

Ejemplos químicos

Procedimientos generales.

50 Todas las operaciones que implicaron materiales sensibles a la humedad y/o al oxígeno se realizaron bajo una atmósfera de nitrógeno seco en material de vidrio secado previamente. A menos que se establezca lo contrario, los materiales se obtuvieron de fuentes disponibles comercialmente y se utilizaron sin purificación adicional.

La cromatografía ultrarrápida se llevó a cabo en un sistema Isco Combiflash Companion con el uso de cartuchos de gel de sílice RediSep Rf de Teledyne Isco. La cromatografía de capa fina se llevó a cabo mediante el uso de placas recubiertas previamente compradas a E. Merck (gel de sílice 60 PF₂₅₄, 0,25 mm) y se visualizaron manchas con la luz ultravioleta de onda larga seguida por un reactivo de tinción adecuado.

Los espectros de resonancia magnética ("NMR") se registraron en un espectrómetro de resonancia Varian Inova-

400. Los desplazamientos químicos de ^1H NMR se proporcionan en partes por millón (δ) (campo debajo de tetrametilsilano ("TMS") mediante el uso de TMS o señal de solvente residual ($\text{CHCl}_3 = \delta$ 7,24, DMSO = δ 2,50) como un estándar interno. La información de ^1H NMR se expone en forma de tabla en el siguiente formato: multiplicidad (s, singulete; d, doblete; t, triplete; q, cuarteto; m, multiplete), constante(s) de acoplamiento en Hertz, número de protones. El prefijo app se aplica ocasionalmente en los casos donde no se resolvió la multiplicidad de señal verdadera y br indica que la señal en cuestión se expandió.

Los compuestos fueron nombrados mediante el uso de ChemBioDraw Ultra, versión 11.0.

El análisis de LCMS se llevó a cabo mediante el uso de un espectrómetro de masas PE SCIEX API 2000 con una columna de C_{18} de 5 micrones de Phenomenex Luna.

- 10 La HPLC preparatoria se llevó a cabo en un aparato para manipular líquidos Gilson HPLC 215 con una columna Phenomenex (Gemini 10 μ , C_{18} , 110A) y un detector de UV/VIS 156.

Las reacciones de microondas se llevaron a cabo en un Biotage Initiator EXP US.

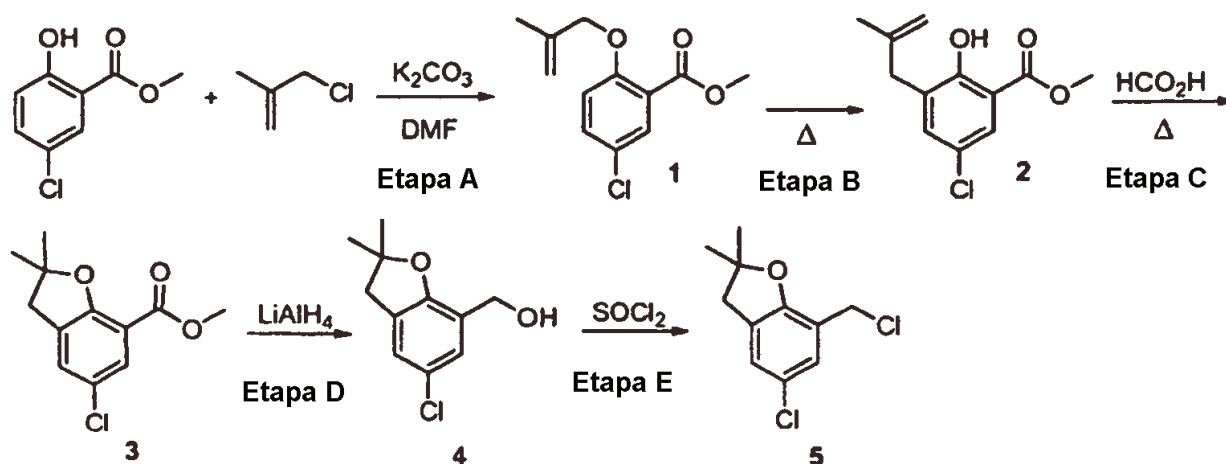
- 15 Cuando la producción de los materiales de partida no se describe de forma particular, los compuestos son conocidos o pueden prepararse de forma análoga a los procedimientos conocidos en la técnica o como se divulga en la preparación de intermediarios o ejemplos. El experto en la técnica apreciará que las metodologías sintéticas descritas en la presente son únicamente representativas de los procedimientos para la preparación de los compuestos de la presente invención y que otros procedimientos bien conocidos pueden utilizarse de forma similar. La presente invención se ejemplifica de forma adicional, pero no se limita por los siguientes ejemplos que ilustran la preparación de los compuestos de la invención.

20 Preparación de intermediarios

Preparación de intermediarios

Intermediario 1

5-cloro-7-(clorometil)-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurán (5)



- 25 Etapa A: a una solución de 5-cloro-2-hidroxibenzoato de metilo (2,5 g, 13,4 mmol) en dimetilformamida (25 mL) se agregó carbonato de potasio (2,22 g, 16,1 mmol) y 3-cloro-2-metilprop-1-eno (1,46 g, 16,1 mmol). La suspensión se calentó a 70°C durante 18 h, se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 25 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía (0-20% EtOAc en hexanos) para proporcionar el éster deseado (1).

- 30 Etapa B: a un tubo de microondas de 20 mL se agregó el compuesto (1) (2,00 g, 8,31 mmol) y N-metilpirrolidinona (15 mL). Se selló el tubo y se calentó en el microondas a 200°C durante 8 h. La solución se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 25 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía (0-30% EtOAc en hexanos) para proporcionar el éster deseado (2).

Etapa C: el compuesto (2) (2,00 g, 8,31 mmol) se disolvió en ácido fórmico (10 mL) y agua (1 mL) y se sometió a reflujo durante 18 h. La solución se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua (50 mL) y se extrajo con

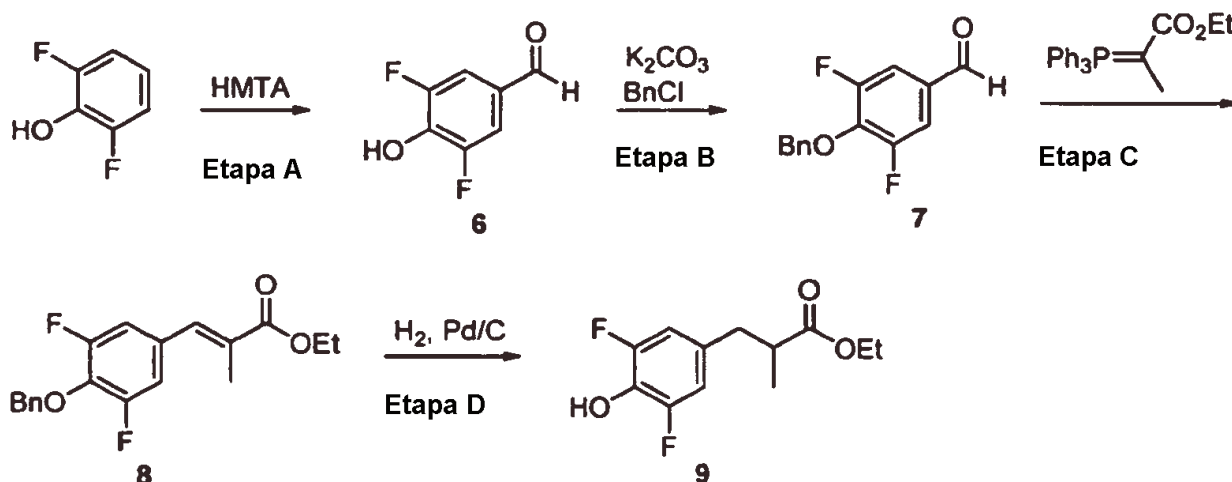
acetato de etilo (2 x 25 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía (0-30% EtOAc en hexanos) para proporcionar el éster deseado (3).

Etapa D: el compuesto (3) (2,00 g, 8,31 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano anhidro (15 mL) y se enfrió a 0 °C bajo nitrógeno. Se agregó hidruro de litio aluminio en tetrahidrofurano (1,0 M, 8,31 mL, 8,31 mmol) durante un periodo de tiempo de 10 minutos. Después de completarse la adición, la solución se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 6 minutos adicionales. La solución se enfrió a 0 °C y se inactivó mediante la adición de acetato de etilo (10 mL) seguido de solución acuosa saturada de sulfato de sodio (10 mL). La mezcla se diluyó con acetato de etilo y se filtró a través una almohadilla de celite. Los filtrados combinados se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (0-100% EtOAc en hexanos) para proporcionar el alcohol deseado (4).

Etapa E: a una solución de compuesto (4) (1,00 g, 4,70 mmol) en acetonitrilo (20 mL) se agregó cloruro de tionilo (0,682 mL, 9,4 mmol). La solución se agitó durante 4 h y posteriormente se concentró al vacío. El residuo se disolvió en acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía (0-30% EtOAc en hexanos) para proporcionar el compuesto (5).

Intermediario 2

3-(3,5-difluoro-4-hidroxifenil)-2-metilpropanoato de etilo (9)



Etapa A: una solución de 2,6-difluorofenol (25 g, 192 mmol), hexametenotetramina (26 g, 192 mmol) y ácido trifluoroacético (190 mmol) se sometió a reflujo durante la noche. La reacción se enfrió y se diluyó con agua (200 mL) y se extrajo con diclorometano (3 x 100 mL). La capa orgánica se lavó con 10% carbonato de potasio acuoso (2 x 100 mL). La capa acuosa se acidificó con ácido clorhídrico concentrado y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar 3,5-difluoro-4-hidroxibenzaldehído como un sólido blanco. Al reposar, el producto deseado comenzó a precipitar de la capa acuosa original que se extrajo con diclorometano. La capa se filtró para proporcionar el producto (6) como cristales largos blancos.

Etapa B: a una mezcla de 3,5-difluoro-4-hidroxibenzaldehído (6) (8,26 g, 52,2 mmol) y carbonato de potasio (14,4 g, 104,4 mmol) en dimetilformamida (100 mL) se agregó cloruro de bencilo (7,2 mL, 62,7 mmol) y se agitó durante la noche a 50 °C. La reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (3 x 75 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice (0-100% EtOAc en hexanos) para proporcionar 4-(benciloxi)-3,5-difluorobenzaldehído (7).

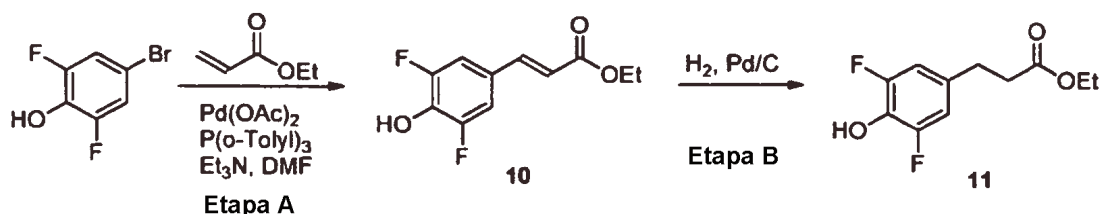
Etapa C: una solución de 4-(benciloxi)-3,5-difluorobenzaldehído (7) (1,32 g, 5,34 mmol) y fosforano de (1-etoxicarboniletilidano)trifenilo (2,32 g, 6,41 mmol) en tetrahidrofurano (53 mL) se sometió a reflujo durante 2 horas. La reacción se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna (0-100% EtOAc en hexanos) para proporcionar 3-(4-(benciloxi)-3,5-difluorofenil)-2-metilacrilato de (E)-etilo (8).

Etapa D: a una solución 3-(4-(benciloxi)-3,5-difluorofenil)-2-metilacrilato de (E)-etilo (8) (1,4 g, 4,21 mmol) en etanol (25 mL) se agregó Pd/C (140 mg, 10% de tipo Degussa). Se agregó un balón de gas hidrógeno y la reacción se evacuó y se volvió a llenar con hidrógeno tres veces. La reacción se agitó bajo un balón de hidrógeno durante la noche a temperatura ambiente, se filtró a través una almohadilla de celite y se concentró al vacío para proporcionar

3-(3,5-difluoro-4-hidroxifenil)-2-metilpropanoato de etilo (9).

Intermediario 3

3-(3,5-difluoro-4-hidroxifenil)propanoato de etilo (11)



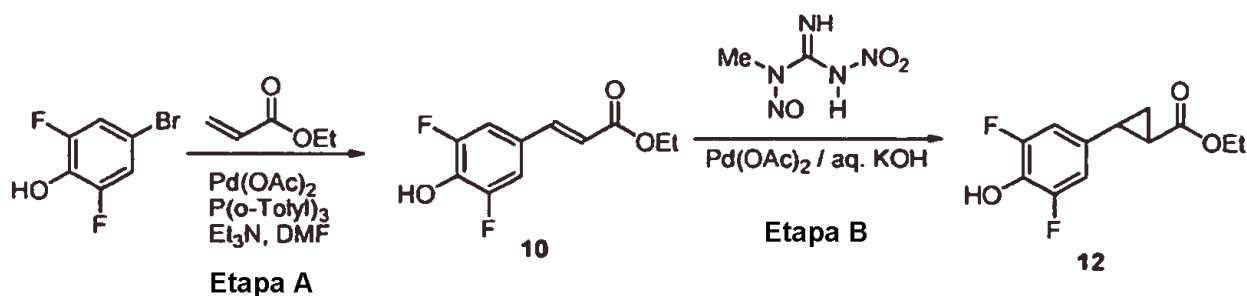
- 5 Etapa A: en un recipiente de presión de 350-mL se agregó 4-bromo-2,6-difluorofenol (23,82 g, 0,11 mol), trietilamina (55 mL, 0,39 mol), acrilato de etilo (34,27 g, 0,34 mol), DMF (50 mL), acetato de paladio (II) (1,29 g, 5,75 mmol) y seguido de tri-otolifosfina (2,34 g, 7,6 mmol) bajo N₂, la mezcla en el recipiente sellado se agitó a 110 °C durante la noche (21 horas), se enfrió a temperatura ambiente y se agregó EtOAc (150 mL) y se agitó durante 30 minutos, se filtró a través celite y se lavó con EtOAc (3 x 100 mL). El filtrado se acidificó con HCl 2N hasta un pH de ~2, la capa orgánica se separó, y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 50 mL). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con agua (2 x 100 mL), salmuera (100 mL) y se secaron sobre sulfato de sodio. Después de filtrarse, se agregó heptano (200 mL) y la solución se concentró al vacío. El precipitado resultante se filtró, se lavó con heptano (2 x 50 mL) y se secó para proporcionar el producto deseado como un sólido amarillo claro. El licor madre se concentró al vacío para obtener producto deseado adicional (10) como un sólido amarillo pálido. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,50 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 6,29 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 5,54 (br, 1H), 4,26 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 1,33 (t, J = 7,1 Hz, 3H).
- 10
- 15

Etapa B: a una solución de 3-(3,5-difluoro-4-hidroxifenil)acrilato de (E)-etilo (10) (0,751 g, 3,29 mmol) en etanol (20 mL) se agregó Pd/C (81 mg, 10% de tipo Degussa). Se agregó un balón de gas hidrógeno y la reacción se evacuó y se volvió a llenar con hidrógeno tres veces. La reacción se agitó bajo un balón de hidrógeno durante la noche a temperatura ambiente, se filtró a través una almohadilla de celite y se concentró al vacío para proporcionar 3-(3,5-difluoro-4-hidroxifenil)propanoato de etilo (11).

20

Intermediario 4

2-(3,5-difluoro-4-hidroxifenil)ciclopropanocarboxilato de etilo (12)



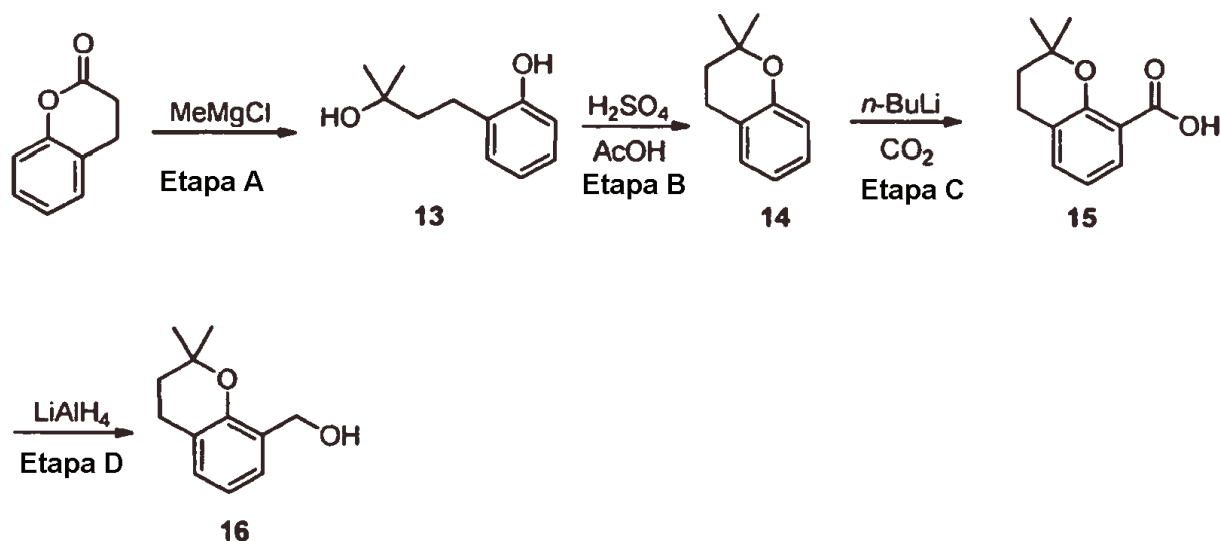
- 25 Etapa A: en un tubo de presión de 350-mL se agregó 4-bromo-2,6-difluorofenol (23,82 g, 0,11 mol), trietilamina (55 mL, 0,39 mol), acrilato de etilo (34,27 g, 0,34 mol), DMF (50 mL), acetato de paladio (II) (1,29 g, 5,75 mmol) y tri-otolifosfina (2,34 g, 7,6 mmol) bajo N₂, la mezcla se selló en un tubo de vidrio y se agitó a 110 °C durante la noche (21 horas). La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se agregó EtOAc (150 mL). La mezcla se agitó durante 30 minutos, se filtró a través celite y se lavó con EtOAc (3 x 100 mL). El filtrado se acidificó con HCl 2N hasta un pH de ~2, la capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 50 mL). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con agua (2 x 100 mL), salmuera (100 mL) y se secaron sobre sulfato de sodio. Después de filtrarse, se agregó heptano (200 mL) y la solución se concentró al vacío. El precipitado resultante se filtró, se lavó con heptano (50 mL x 2) y se secó para proporcionar el producto deseado como un sólido amarillo claro. El licor madre se concentró al vacío para obtener producto deseado adicional (10) como un sólido amarillo pálido. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,50 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 6,29 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 5,54 (br, 1H), 4,26 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 1,33 (t, J = 7,1 Hz, 3H).
- 30
- 35

Etapa B: a una mezcla de N-metil-N'-nitro-N-nitrosoguanidina (catálogo TCI-America # M0527, 10 g en peso seco,

0,068 mol) en éter (150 mL) a 0 °C se agregó una solución fría de hidróxido de potasio (12,60 g) en agua (21 mL). Después de agitarse durante 2 minutos, una porción de la solución amarillo etéreo del diazometano resultante se agregó a una solución de 3-(3,5-difluoro-4-hidroxifenil)acrilato de etilo (10) (2,28 g, 0,010 mol) en éter (100 mL) a 0 °C. Una porción de acetato de paladio (II) (0,372 g, 1,66 mmol) se agregó seguido de una porción adicional de solución de diazometano. Este proceso se continuó hasta que se había agregado toda la solución de diazometano y acetato de paladio (II). La mezcla oscura resultante se agitó a 0-5 °C durante 4 horas y se agregó ácido acético (6 gotas) para desactivar cualquier reactivo sobrante. Después de eliminar del solvente al vacío, el residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (0-30% EtOAc en hexanos) para proporcionar el producto deseado (12) como un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 6,67 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 5,05 (br, 1H), 4,20 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 2,45-2,40 (m, 1H), 1,87-1,74 (m, 1H), 1,39-1,14 (m, 5H).

Intermediario 5

(2,2-dimetilcroman-8-il)metanol (16)



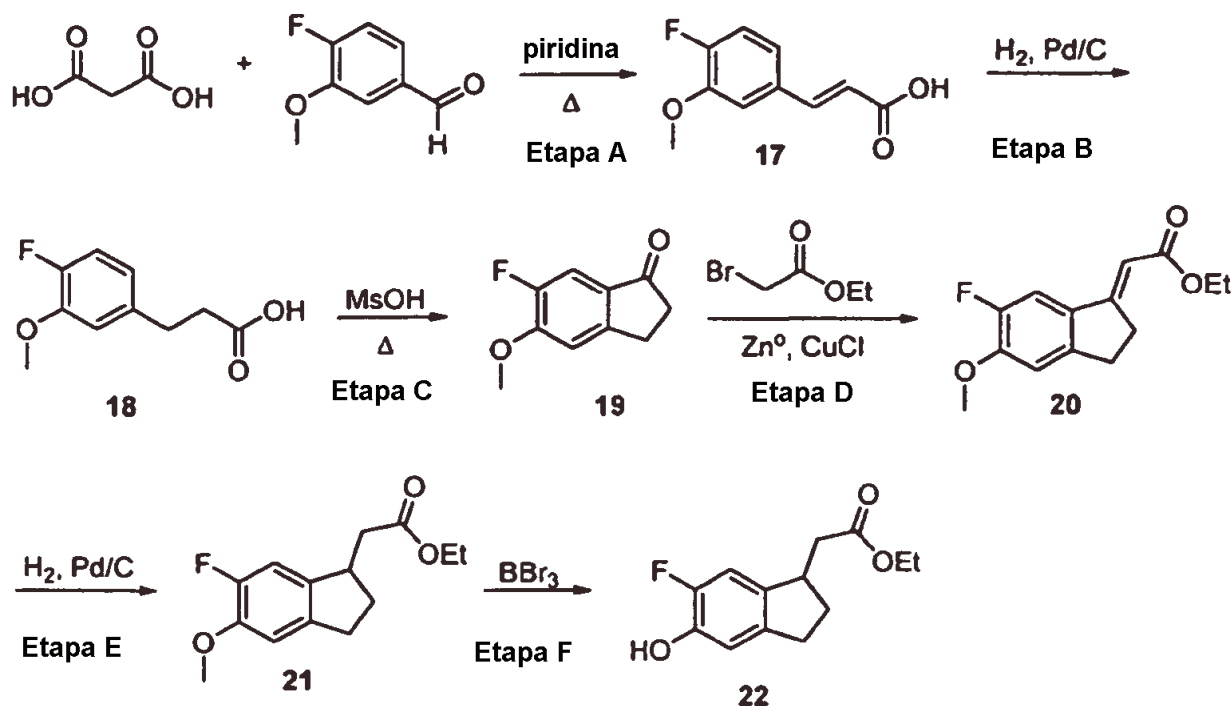
Etapa A: a una solución de cloruro de metil magnesio (3M en tetrahydrofurano, 60 mL, 180 mmol) se agregó una solución de cumarina (11,4 mL, 90 mmol) en tetrahydrofurano (20 mL) por goteo durante cuarenta minutos. La reacción se agitó durante 18 h. La solución se inactivó con agua enfriada en hielo (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 25 mL). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener el compuesto deseado (13) como un polvo blanco. [0263] Etapa B: se disolvió alcohol (13) (7,6 g, 42,2 mmol) en ácido acético (45 mL) y se agregó ácido sulfúrico 20% (17 mL). La solución se calentó a 100 °C durante 45 minutos. Después de que se dejó enfriar la solución a temperatura ambiente, se agregó hielo (20 g). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 x 25 mL), los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante destilación al vacío (85 °C baño de aceite, 5 mmHg) para proporcionar (14).

Etapa C: a una solución de n-butilitio (26 mL, 2,5 M en hexanos) se agregó éter dietílico anhidro (30 mL). Se agregó por goteo una solución de compuesto (14) (4,2 g, 26 mmol) en 30 mL de éter dietílico anhidro. Después de completarse la adición, la reacción se sometió a reflujo durante 90 minutos. La solución se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en un matraz que contenía una suspensión de hielo seco en éter dietílico anhidro. Se agregó agua (50 mL) y la solución se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 mL). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener el compuesto deseado (15).

Etapa D: el compuesto (15) (0,230 g, 1,12 mmol) se disolvió en tetrahydrofurano anhidro (5 mL) y se enfrió a 0 °C bajo nitrógeno. Se agregó hidruro de litio aluminio en tetrahydrofurano (1,0 M, 1,2 mL, 1,2 mmol) durante un periodo de tiempo de 10 minutos. Después de completarse la adición, la solución se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 6 minutos adicionales. La solución se enfrió a 0 °C y se inactivó mediante la adición de acetato de etilo (10 mL) seguido de solución acuosa saturada de sulfato de sodio (10 mL). La mezcla se diluyó con acetato de etilo y se filtró a través una almohadilla de celite. Los filtrados combinados se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna (0-100% EtOAc en hexanos) para proporcionar el alcohol deseado (16).

Intermediario 6

2-(6-fluoro-5-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)acetato de etilo (22)



Etapa A: a una solución de ácido malónico (21,5 g, 207 mmol) en piridina (50 mL) se agregó 4-fluoro-3-metoxibenzaldehído (16 g, 104 mmol) y piperidina (1,5 mL). La reacción se sometió a reflujo durante 13 h. Se agregó agua (25 mL) seguido de HCl concentrado (40 mL). El producto precipitado (17) se recogió por filtración y se lavó con agua.

Etapa B: a una solución de (17) (25 g, 127 mmol) en etanol (40 mL) se agregó Pd/C (2 g, 10% de tipo Degussa). Se agregó un balón de gas hidrógeno y la reacción se evacuó y se volvió a llenar con hidrógeno tres veces. La reacción se agitó bajo un balón de hidrógeno durante la noche a temperatura ambiente, se filtró a través una almohadilla de celite y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto (18).

Etapa C: a un tubo de microondas de 20 mL se agregó el compuesto (18) (2,00 g, 10,1 mmol) y ácido metilsulfónico (15 mL). Se selló el tubo y se calentó a 90 °C durante 10 minutos. La solución resultante se vertió en un baño de hielo, se neutralizó hasta un pH de 7 con NaOH acuoso. El precipitado resultante se recogió por filtración y se lavó con agua para proporcionar el compuesto (19).

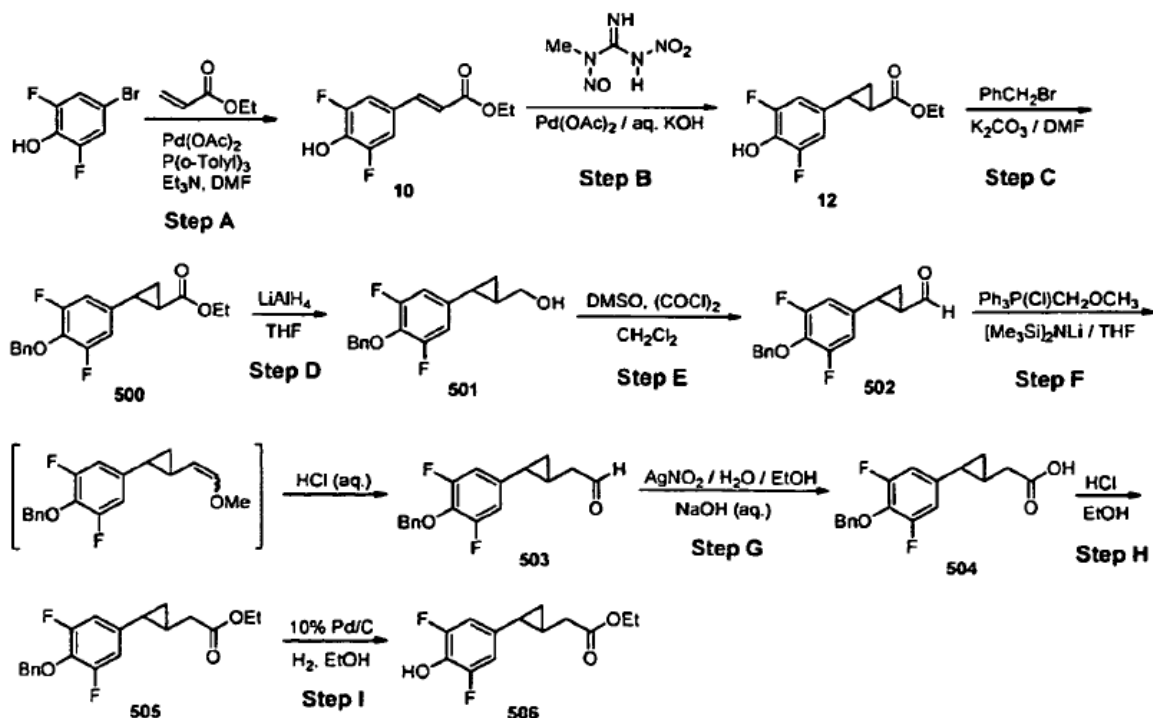
Etapa D: a una solución de cetona (19) (3,56 g, 19,8 mmol) en tolueno/tetrahidrofurano (50:1, 40 mL) se agregó polvo de zinc (2,6 g, 39,6 mmol) y cloruro de cobre (I) (0,4 g, 3,96 mmol). La suspensión se calentó a 90 °C durante 30 minutos. Después de enfriar a temperatura ambiente, se agregó etilbromoacetato (3,4 mL, 31,6 mmol). La suspensión se calentó a 100 °C durante 4 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, una solución acuosa de HCl (50 mL, 2N) se agregó y la solución se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 mL). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna (0-50% EtOAc en hexanos) para proporcionar el éster deseado (20) como una mezcla de isómeros.

Etapa E: a una solución de (20) (0,79 g, 3,2 mmol) en etanol (10 mL) se agregó Pd/C (0,08 g, 10% de tipo Degussa). Se agregó un balón de gas hidrógeno y la reacción se evacuó y se volvió a llenar con hidrógeno tres veces. La reacción se agitó bajo un balón de hidrógeno durante la noche a temperatura ambiente, se filtró a través una almohadilla de celite y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto (21).

Etapa F: a una solución de éster (21) (1,06 g, 4,2 mmol) en diclorometano (40 mL) a 0 °C se agregó tribromuro de boro (3,96 mL, 41,9 mmol). La solución se agitó durante 2 horas y se desactivó con etanol (5 mL) seguido de una solución saturada de bicarbonato de sodio (5 mL). La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío para obtener el producto deseado (22).

Intermediario 7

2-(2-(3,5-difluoro-4-hidroxifenil)ciclopropil)acetato de etilo (506)



Etapa A: en un tubo de presión de 350-mL se agregó 4-bromo-2,6-difluorofenol (23,82 g, 0,11 mol), trietilamina (55 mL, 0,39 mol), acrilato de etilo (34,27 g, 0,34 mol), DMF (50 mL), acetato de paladio (II) (1,29 g, 5,75 mmol) y tri-
 5 tolofosfina (2,34 g, 7,6 mmol) bajo N_2 , la mezcla se selló en un tubo de vidrio y se agitó a 110°C durante la noche (21 horas). La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se agregó EtOAc (150 mL). La mezcla se agitó durante 30 minutos, se filtró a través celite y se lavó con EtOAc (100 mL x 3). El filtrado se acidificó con HCl 2N hasta un pH de ~2, la capa orgánica se separó, y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (50 mL x 2). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con agua ((100 mL x 2), salmuera (100 mL) y se secaron sobre sulfato de sodio. Después de filtrarse, se agregó heptano (200 mL) y la solución se concentró al vacío. El precipitado resultante se filtró, se lavó con heptano (50 mL x 2) y se secó para proporcionar el producto deseado (10) (17,09 g) como un sólido amarillo claro. El licor madre se concentró para obtener producto deseado adicional (4,29 g) como un sólido amarillo pálido. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,50 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 6,29 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 5,54 (br, 1H), 4,26 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 1,33 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Etapa B: a una mezcla de N-metil-N'-nitro-N-nitrosoguanidina (catálogo TCI-America # M0527, 10 g en peso seco, 0,068 mol) en éter (150 mL) a 0°C se agregó una solución fría de KOH (12,60 g) en agua (21 mL). Después de agitarse durante 2 minutos, una porción de la solución amarillo etéreo del diazometano resultante se agregó a una solución de 3-(3,5-difluoro-4-hidroxifenil)acrilato de etilo (10) (2,28 g, 0,010 mol) en éter (100 mL) a 0°C . Se agregó una porción de acetato de paladio (II) (0,372 g, 1,66 mmol) seguido de una porción adicional de solución de diazometano. Este proceso se continuó hasta que se agregó toda la solución de diazometano y el acetato de paladio (II). La mezcla oscura resultante se agitó a $0-5^\circ\text{C}$ durante 4 horas y se agregó ácido acético (6 gotas) para desactivar cualquier reactivo sobrante. Después de eliminar el solvente, el residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (0-30% EtOAc en hexanos) para proporcionar 2,04 g del producto deseado como un sólido blanco (12). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 6,67 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 5,05 (br, 1H), 4,20 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 2,45-2,40 (m, 1H), 1,87-1,74 (m, 1H), 1,39-1,14 (m, 5H).

Etapa C: a una mezcla de 2-(3,5-difluoro-4-hidroxifenil) ciclopropanocarboxilato de etilo (12) (2,04 g, 8,4 mmol) y carbonato de potasio (1,69 g, 12,2 mmol) en DMF (15 mL) se agregó bromuro de bencilo (1,88g, 11 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche y se repartió entre acetato de etilo y agua. El extracto orgánico se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (0-20% EtOAc en hexanos) proporcionó 2,76 g del producto deseado (500) como un sólido blanco. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,50-7,43 (m, 2H), 7,38-7,32 (m, 3H), 6,62 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 5,12 (s, 2H), 4,19-4,11 (m, 2H), 2,43-2,38 (m, 1H), 1,89-1,76 (m, 1H), 1,65-1,58 (m, 1H), 1,29-1,15 (m, 4H).

Etapa D: a una solución de 2-(4-(benciloxi)-3,5-difluorofenil)ciclopropanocarboxilato de etilo (500) (2,74 g, 8,24 mmol) en tetrahidrofurano (10 mL) a 0°C se agregó una solución de LiAlH_4 (1N en éter, 12,5 mL). Después de que se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, se agregaron 8 mL de EtOAc y la solución se agitó durante 10 minutos. Se agregó agua (10 mL) y la mezcla se agitó durante 10 minutos adicionales, se filtró a través celite y se

lavó con EtOAc. El filtrado se repartió entre EtOAc y agua/salmuera, se lavó con agua/salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío para proporcionar 2,25 g del producto deseado (501) como un líquido incoloro. El producto resultó lo suficientemente puro como para utilizarse directamente en la oxidación Swern posterior. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,49-7,39 (m, 2H), 7,39-7,33 (m, 3H), 6,59 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 5,10 (s, 2H), 3,68-3,51 (m, 2H), 1,81-1,68 (m, 1H), 1,47-1,20 (m, 1H), 1,02-0,83 (m, 2H).

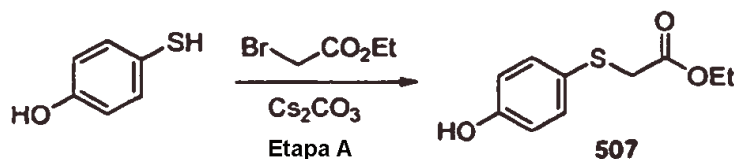
Etapa E: se agregó DMSO (2,5 mL) a una solución de cloruro de oxalilo (2,12 g, 16,7 mmol) en diclorometano anhidro (15 mL) a -78° C, y posteriormente se agregó una solución de (2-(4-(benciloxi)-3,5-difluorofenil)-ciclopropil)metanol (501) (2,25 g, 7,75 mmol) en diclorometano (5 mL), seguido de Et₃N (5,6 mL). La purificación mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (0-30%) proporcionó 2,07 g del producto deseado (502) como un líquido incoloro. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 9,37 (s, 1H), 7,47-7,41 (m, 2H), 7,40-7,29 (m, 3H), 6,65 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 5,13 (s, 2H), 2,59-2,45 (m, 1H), 2,19-2,10 (m, 1H), 1,78-1,65 (m, 1H), 1,51-1,36 (m, 1H).

Etapas F, G y H: estas reacciones se realizaron de conformidad con el protocolo que se describe en la patente de los Estados Unidos (US 2004/0092538, págs. 40-41).

Etapa I: a una solución de 2-(2-(4-(benciloxi)-3,5-difluorofenil)ciclopropil)acetato de etilo (505) (0,782 g, 2,25 mmol) en EtOAc/EtOH (5 mL/10 mL) se agregó 159 mg de 10% Pd/C y la mezcla se agitó bajo un balón de hidrógeno durante la noche. Después de que se filtró a través celite y se lavó con EtOH, el filtrado se concentró al vacío para proporcionar 0,508 g del producto deseado (506) como un líquido amarillo pálido. El producto resultó lo suficientemente puro como para utilizarse directamente en acoplamientos posteriores. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 6,67 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 4,96 (br, 1H), 4,23-4,05 (m, 2H), 2,50-2,26 (m, 2H), 1,70-1,66 (m, 1H), 1,33-1,19 (m, 4H), 0,97-0,79 (m, 2H).

Intermediario 8

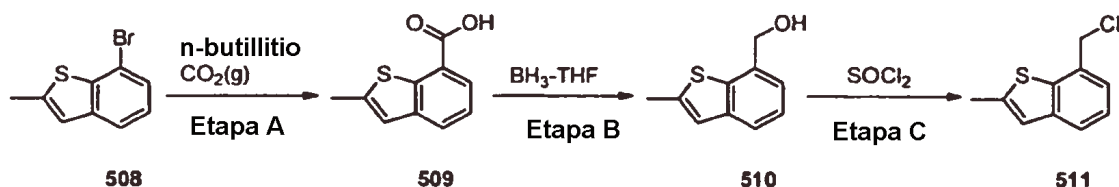
2-(4-hidroxifeniltio)acetato de etilo (507)



Etapa A: a una solución de 4-mercaptofenol (49,7 mg, 0,39 mmol) en tetrahidrofurano (2 mL) se agregó carbonato de cesio (128 mg, 0,39 mmol) y bromoacetato de etilo (44 µL, 0,39 mmol) y la reacción se agitó a 50 °C durante la noche. La reacción se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice con hexanos y EtOAc para proporcionar 2-(4-hidroxifeniltio)acetato de etilo (507).

Intermediario 9

7-(clorometil)-2-metilbenzo[b]tiofeno (511)



Etapa A: la solución de 7-bromo-2-metilbenzo[b]tiofeno (508) (0,908 g, 4,0 mmol) en tetrahidrofurano (16 mL) se enfrió a -78 °C bajo nitrógeno, se agregó por goteo n-butilitio (2,40 mL, 6,0 mmol, 1,0M en hexanos). Después de completarse la adición, la mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 1h, posteriormente se vertió en a la mezcla de hielo seco en etil éter (30 mL). La reacción se agitó para que alcanzara la temperatura ambiente durante 5 horas, seguido del lavado con HCl 1N, salmuera y se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío. El sólido blanco obtenido se lavó con hexanos para proporcionar ácido 2-metilbenzo[b]tiofeno-7-carboxílico (509) (0,240 g, 31,2%). LC-MS ESI m/z: encontrados 191,0 [M-H].

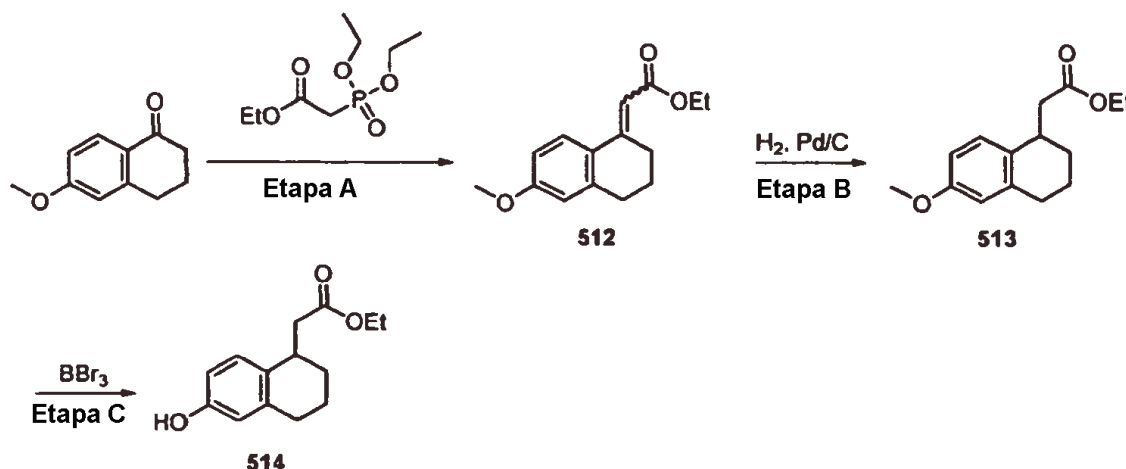
Etapa B: el ácido carboxílico (509) (0,240 g, 1,25 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano anhidro (12 mL) y se enfrió a 0 °C bajo nitrógeno. Se agregó lentamente complejo BH₃-tetrahidrofurano (3,12 mL, 3,12 mmol, 1,0 M en tetrahidrofurano). Después de completarse la adición, la solución se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora adicional. La solución se enfrió a 0 °C y se inactivó mediante la adición de metanol (5 mL) seguido de

solución acuosa saturada de sulfato de sodio (5 mL). La mezcla se diluyó con acetato de etilo, se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar (2-metilbenzo[b]tiofen-7-il)metanol (510) (0,203 g, 91,2%) como un aceite incoloro.

- 5 Etapa C: se agregó lentamente cloruro de tionilo (0,415 mL, 5,69 mmol) a una solución enfriada en hielo del alcohol (510) (0,203 g, 1,14 mmol) en diclorometano (6,0 mL). La mezcla de reacción se agitó y se calentó a temperatura ambiente durante 1 h. La solución resultante se inactivó lentamente con bicarbonato de sodio saturado (10 mL) y se extrajo con diclorometano, la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el intermediario 7-(clorometil)-2-metilbenzo[b]tiofeno (511) (0,150 g, 67,0%) como un aceite amarillo.

Intermediario 10

- 10 2-(6-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)acetato de etilo (514)



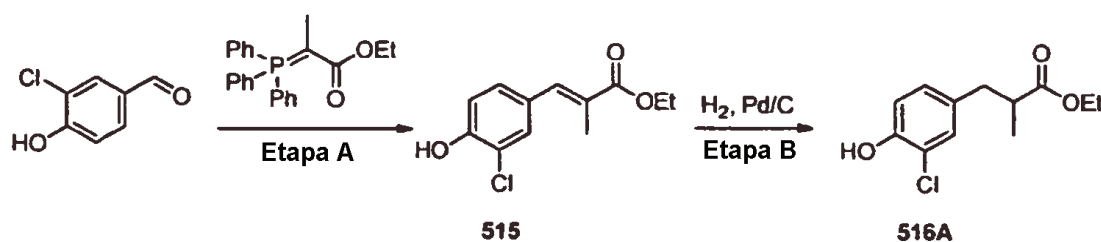
- 15 Etapa A: se agregó lentamente hidruro de sodio (0,5 g, 12,5 mmol) a una mezcla de 6-metoxi-1-tetralona (0,881 g, 5,0 mmol) y fosfonoacetato de trietilo (2,5 mL, 12,5 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (25 mL) a 0 °C. La reacción se calentó a temperatura ambiente y se sometió a reflujo bajo nitrógeno durante 48 horas. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó con sulfato de sodio y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (40% EtOAc en hexanos) para proporcionar 2-(6-metoxi-3,4-dihidronaftalen-1(2H)-ilidano)acetato de etilo (512) (0,792 g, 64,3%) como un aceite amarillo.

- 20 Etapa B: a una solución del alqueno (512) (0,792 g, 3,22 mmol) en etanol (53 mL) se agregó Pd/C (100 mg, 10% de tipo Degussa). Se agregó un balón de gas hidrógeno y la reacción se evacuó y se volvió a llenar con hidrógeno tres veces. La reacción se agitó bajo un balón de hidrógeno durante la noche a temperatura ambiente, posteriormente se filtró a través una almohadilla de celite y se concentró al vacío para proporcionar 2-(6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)acetato de etilo (513) (0,708 g, 88,7%) como un aceite incoloro.

- 25 Etapa C: a una solución de 2-(6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)acetato de etilo (513) (0,708 g, 2,85 mmol) en diclorometano (28 mL) a 0 °C se agregó tribromuro de boro (0,809 mL, 8,56 mmol). La solución se agitó durante 2 horas y se desactivó con etanol (5 mL) seguido de una solución saturada de bicarbonato de sodio (5 mL). La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío para obtener el intermediario 2-(6-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)acetato de etilo (514) (0,600 g, 90,0%) como un residuo aceitoso.

Intermediario 11

- 30 3-(3-cloro-4-hidroxifenil)-2-metilpropanoato de etilo (516A)

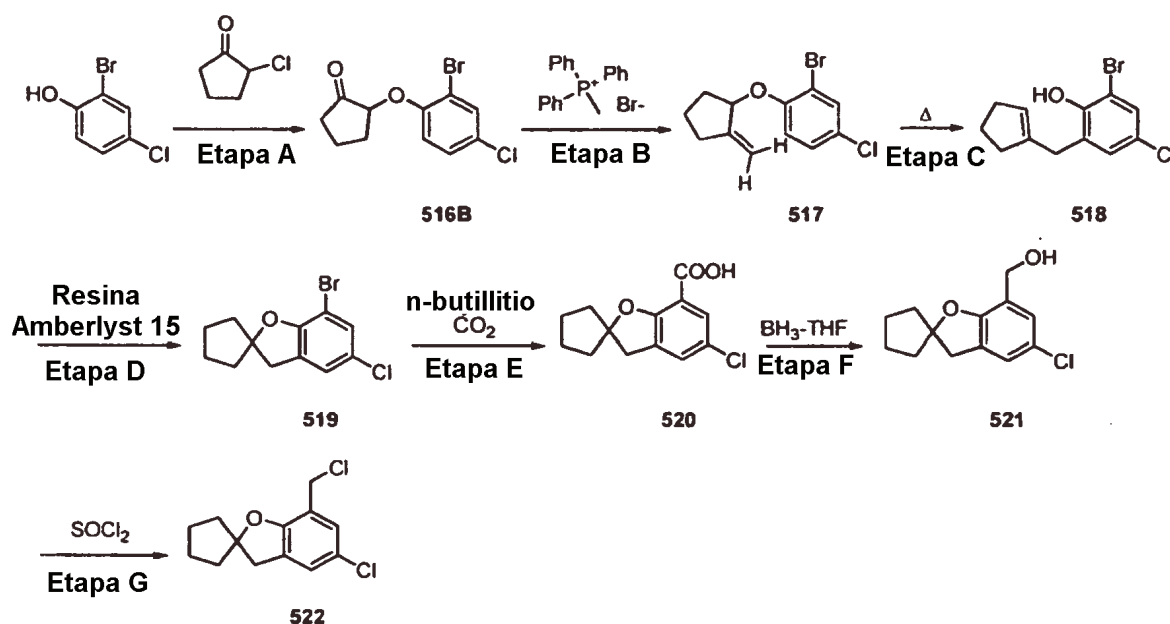


Etapa A: la mezcla de 3-cloro-4-hidroxibenzaldehído (0,783 g, 5 mmol) y 2-(trifenilfosforanilidano)propionato de etilo (2,72 g, 7,5 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (25 mL) se calentó a 60 °C bajo nitrógeno durante 4 horas. El solvente se eliminó al vacío y se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (40% EtOAc en hexanos) para proporcionar 3-(3-cloro-4-hidroxifenil)-2-metilacrilato de etilo (515) (1,11 g, 95,2%) como un sólido blanco.

- 5 Etapa B: a una solución del alqueno (515) (0,481 g, 2,0 mmol) en acetato de etilo (20 mL) se agregó Pd/C (48 mg, 10% de tipo Degussa). Se agregó un balón de gas hidrógeno y la reacción se evacuó y se volvió a llenar con hidrógeno tres veces. La reacción se agitó durante la noche bajo un balón de hidrógeno a temperatura ambiente, posteriormente se filtró a través una almohadilla de celite y se concentró al vacío para proporcionar el intermediario 3-(3-cloro-4-hidroxifenil)-2-metilpropanoato de etilo (516A) (0,470 g, 96,9%) como un sólido blanco. LC-MS ESI m/z:
- 10 encontrados 243,2 [M+H]⁺.

Intermediario 12

5-cloro-7-(clorometil)-3H-spiro[benzofurán-2,1'-ciclopentano] (522)



- 15 Etapa A: a una solución de etil 2-bromo-4-clorofenol (10,9 g, 52,5 mmol) en acetona (105 mL) se agregó carbonato de potasio (14,5 g, 105 mmol), seguido de 2-clorociclopentanona (6,3 mL, 63 mmol). La mezcla se sometió a reflujo a 100 °C durante la noche, posteriormente se filtró a través celite, se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (20% EtOAc en hexanos) para proporcionar 2-(2-bromo-4-clorofenoxi)ciclopentanona (516B) (10,8 g, 71,0%) como un aceite amarillo.

- 20 Etapa B: a la mezcla de bromuro de trifenilfosfonio de metilo (16,0 g, 44,8 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (125 mL) a 0 °C bajo nitrógeno se agregó en porciones el terc-butoxido de potasio (5,0 g, 44,8 mmol). Después de agitarse a 0 °C durante 30 minutos, la mezcla de 2-(2-bromo-4-clorofenoxi)ciclopentanona (516B) (10,8 g, 37,3 mmol) en tetrahidrofurano (40 mL) se agregó lentamente. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente bajo nitrógeno durante 3 horas. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó con sulfato de sodio y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (5-EtOAc al 10 % en hexanos) para proporcionar 2-bromo-4-cloro-1-(2-metilenociclopentiloxi) benceno (517) (6,2 g, 58,2%) como un aceite incoloro.
- 25

Etapa C: se calentó 2-bromo-4-cloro-1-(2-metilenociclopentiloxi) benceno (517) (6,2 g, 21,7 mmol) a 150 °C durante 6 horas. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (5-10% EtOAc en hexanos) para proporcionar 2-bromo-4-cloro-6-(ciclopentenilmetil)fenol (518) (5,7 g, 53,0%) como un aceite amarillo.

- 30 Etapa D: la mezcla de 2-bromo-4-cloro-6-(ciclopentenilmetil)fenol (518) (5,7 g, 19,8 mmol) y resina de intercambio iónico Amberlyst® 15 (5,2 g) en tolueno (100 mL) se calentó a 80 °C durante 3 horas. Posteriormente, la resina Amberlyst 15 se filtró y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar 7-bromo-5-cloro-3H-spiro[benzofurán-2,1'-ciclopentano] (519) (5,4 g, 94,9%) como un aceite amarillo.

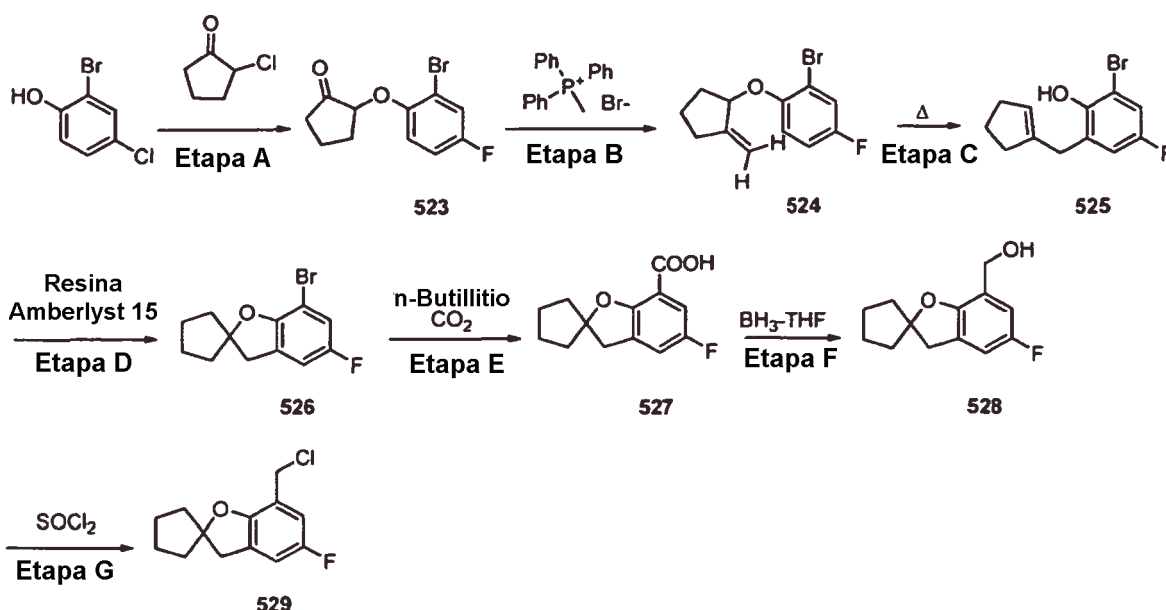
- 35 Etapa E: de manera similar a la descrita para la síntesis de (509) se usó para sintetizar el ácido 5-cloro-3H-spiro[benzofurán-2,1'-ciclopentano]-7-carboxílico (520) (1,0 g, 44,5%) como un sólido blancuzco.

Etapa F: de manera similar a la descrita para la síntesis de (510) se usó para sintetizar (5-cloro-3H-spiro[benzofurán-2,1'-ciclopentano]-7-il)metanol (521) (0,640 g, 67,8%) como un aceite incoloro.

Etapa G: de manera similar a la descrita para la síntesis de (511) se usó para sintetizar el intermediario 5-cloro-7-(clorometil)-3H-spiro[benzofurán-2,1'-ciclopentano] (522) (0,630 g, 91,4%) como un aceite amarillo.

5 Intermediario 13

7-(clorometil)-5-fluoro-3H-spiro[benzofurán-2,1'-ciclopentano] (529)



Se usaron rutas de reacción similares a las de la síntesis de (522) para sintetizar el intermediario 7-(clorometil)-5-fluoro-3H-spiro[benzofurán-2,1'-ciclopentano] (529)

10 Etapa A: se proporciona 2-(2-bromo-4-fluorofenoxi)ciclopentanona (523) (13,3 g, 92,7%), como un aceite amarillo.

Etapa B: se proporciona 2-bromo-4-fluoro-1-(2-metilenociclopentiloxi)benceno (524) (9,7 g, 73,4%) como un aceite incoloro.

Etapa C: se proporciona 2-bromo-6-(ciclopentenilmetil)-4-fluorofenol (525) (8,2 g, 62,2%) como un aceite amarillo.

15 Etapa D: se proporciona 7-bromo-5-fluoro-3H-spiro[benzofurán-2,1'-ciclopentano] (526) (8,2 g, 100%), aceite amarillo.

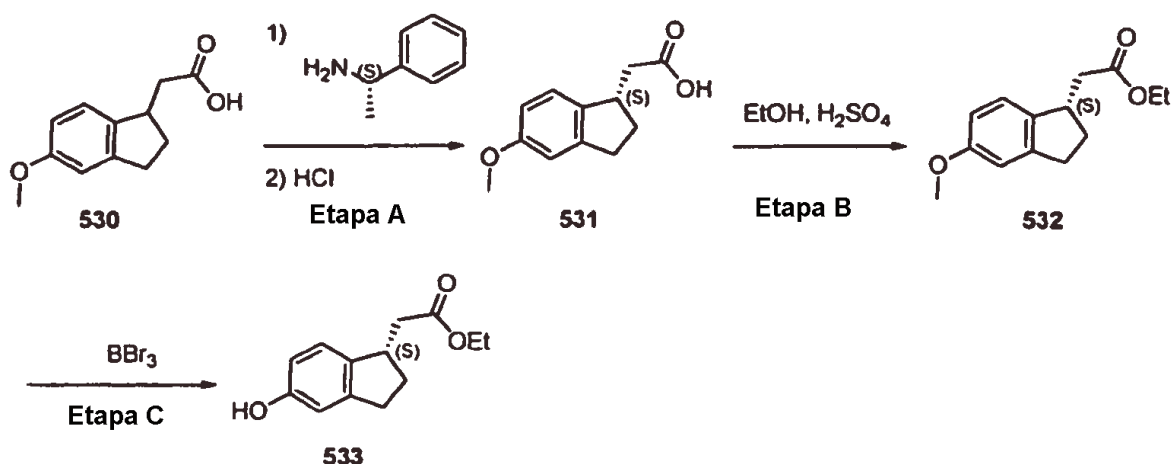
Etapa E: se proporciona ácido 5-fluoro-3H-spiro[benzofurán-2,1'-ciclopentano]-7-carboxílico (527) (1,75 g, 86,6%) como un sólido blancuzco.

Etapa F: se proporciona (5-fluoro-3H-spiro[benzofurán-2,1'-ciclopentano]-7-il)metanol (528) (0,610 g, 37,0%) como un aceite incoloro.

20 Etapa G: se proporciona el intermediario 7-(clorometil)-5-fluoro-3H-spiro[benzofurán-2,1'-ciclopentano] (529) (0,610 g, 92,3%) como un aceite amarillo.

Intermediario 14

2-(5-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)acetato de (S)-etilo (533)



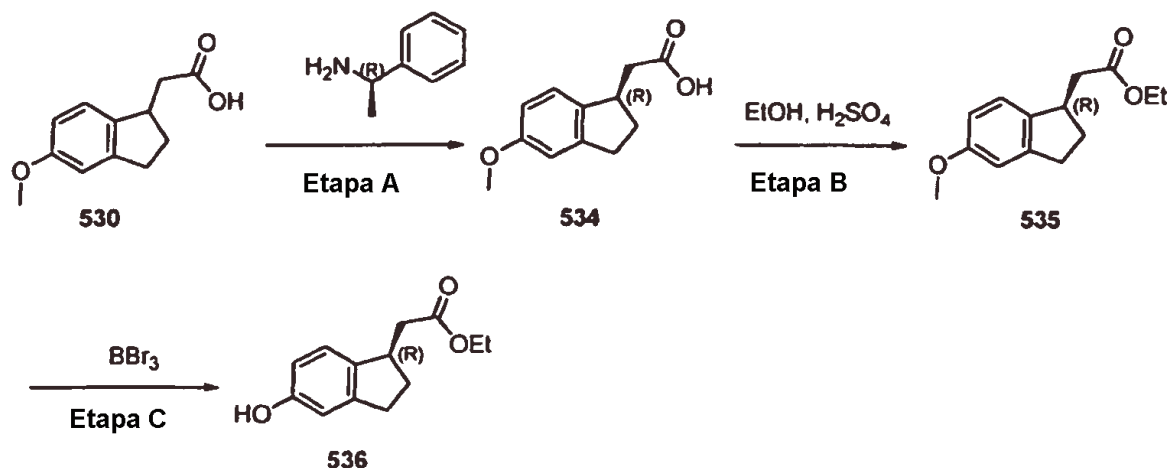
Etapa A: la base quiral(S)-1-feniletanamina (4,6 mL, 35,7 mmol) se agregó lentamente en la mezcla agitada de ácido 2-(5-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)acético (530) (7,0 g, 34,0 mmol) en acetona (170 mL). Después de completarse la adición, una porción adicional de acetona (10 mL) se agregó y se continuó agitando durante 1 hora. El precipitado se recogió por filtración, se lavó con acetona y se secó al vacío. Los sólidos se volvieron a suspender en acetona (100 mL) y se calentaron a reflujo hasta que todos los sólidos se habían disuelto. La mezcla de reacción resultante lentamente se enfrió a temperatura ambiente durante la noche, durante dicho tiempo se formaron los precipitados. La suspensión se enfrió a 0 °C y el sólido blanco se recogió y se lavó con acetona fría por filtración. Los sólidos se disolvieron en HCl 1N y se extrajeron con EtOAc. La fase orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó con sulfato de sodio y se concentró al vacío para proporcionar (S)-2-(S-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)acético (531) (1,65 g, 23,5%, 99,9% ee) como un residuo aceitoso.

Etapa B: la mezcla de (S)-2-(5-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)acético (531) (1,65 g, 8,0 mmol) y H₂SO₄ (0,111 mL, 4,0 mmol) en etanol (5 mL) se sometió a reflujo a 100 °C durante 2 horas. El solvente se eliminó al vacío. El residuo se disolvió en acetato de etilo y se lavó con agua. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar 2-(5-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)acetato de (S)-etilo (532) (1,8 g, 96,0%) como un aceite.

Etapa C: de manera similar a la descrita para la síntesis de (514) se usó para sintetizar 2-(5-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)acetato de (S)-etilo (533) (1,6 g, 94,5%) como un residuo aceitoso.

Intermediario 15

2-(5-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)acetato de (S)-etilo (536)



Se usaron rutas de reacción similares a las de la síntesis de (533) para sintetizar el intermediario 2-(5-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)acetato de (S)-etilo (536)

Etapa A: se proporciona ácido (R)-2-(5-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il) acético (534) (2,67 g, 38,1%, 92,0% ee de pureza) como un residuo aceitoso.

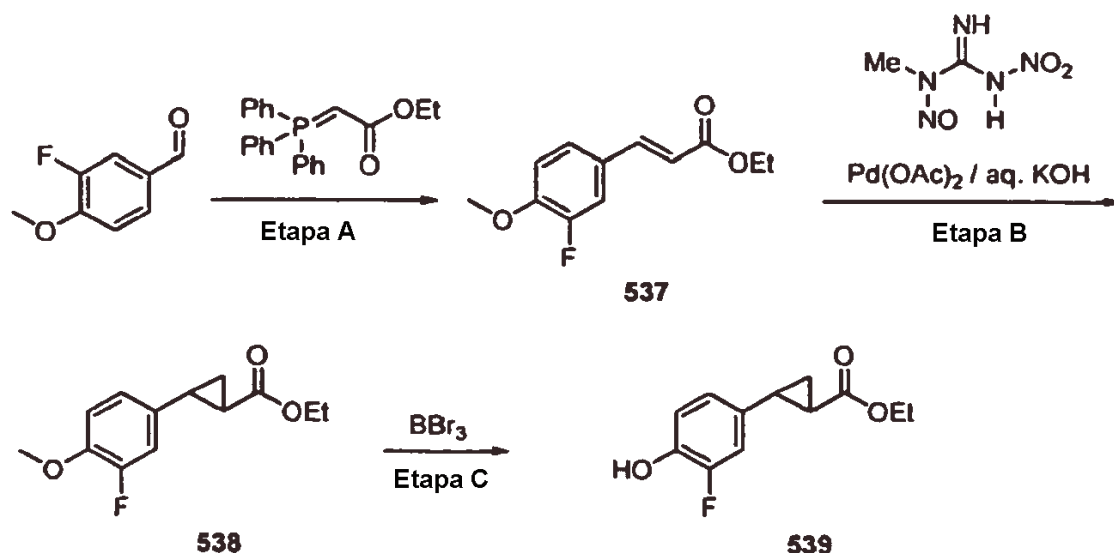
Etapa B: se proporciona 2-(5-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)acetato de (R)-etilo (535) (2,9 g, 96,9%) como un

residuo aceitoso.

Etapa C: se proporciona el intermediario 2-(5-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)acetato de (R)-etilo (536) (1,7 g, 61,1%) como un residuo aceitoso.

Intermediario 16

- 5 2-(3-fluoro-4-hidroxifenil)ciclopropanocarboxilato de etilo (539)



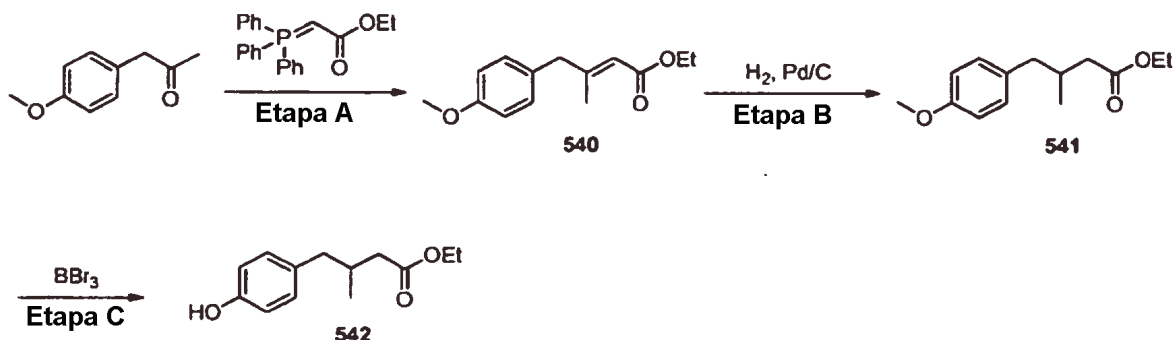
- 10 Etapa A: la mezcla de 3-fluoro-4-metoxibenzaldehído (5,1g, 33,0 mmol) y (carbetoximetileno)trifenilfosforano (17,2 g, 49,5 mmol) en tolueno anhidro (165 mL) se sometió a reflujo a 120 °C bajo nitrógeno durante 4 horas. El solvente se eliminó al vacío y se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (10-20% EtOAc en hexanos) para proporcionar 3-(3-fluoro-4-metoxifenil)acrilato de (E)-etilo (537) (6,5 g, 87,6%) como un sólido blanco.

- 15 Etapa B: a una mezcla de N-metil-N'-nitro-N-nitrosoguanidina (catálogo TCI-America # M0527, 3,7g en peso seco, 25,0 mmol) en éter (50 mL) a 0 °C se agregó una solución fría de KOH 25% acuoso (20mL). Después de agitarse durante 2 minutos, una porción de la solución amarillo etéreo del diazometano resultante se agregó a una solución del alqueno (537) (1,1 g, 5,0 mmol) en éter (25 mL) a 0 °C. Una porción de acetato de paladio (II) (0,112 g, 0,50 mmol) se agregó seguido de una porción adicional de solución de diazometano. Este proceso se continuó hasta que se agregó toda la solución de diazometano y acetato de paladio (II). La mezcla resultante se agitó a 0-5 °C durante 4 horas y se agregó ácido acético (6 gotas) para desactivar cualquier reactivo sobrante. La mezcla resultante se concentró al vacío para proporcionar 2-(3-(3-fluoro-4-metoxifenil)ciclopropanocarboxilato de etilo (538) (0,990 g, 83,0%) como un aceite amarillo.

- 20 Etapa C: de manera similar a la descrita para la síntesis de (514) se usó para sintetizar el intermediario 2-(3-fluoro-4-hidroxifenil)ciclopropanocarboxilato de etilo (539) (0,850 g, 91,1%) como un aceite incoloro.

Intermediario 17

- 4-(4-hidroxifenil)-3-metilbutanoato de etilo (542)



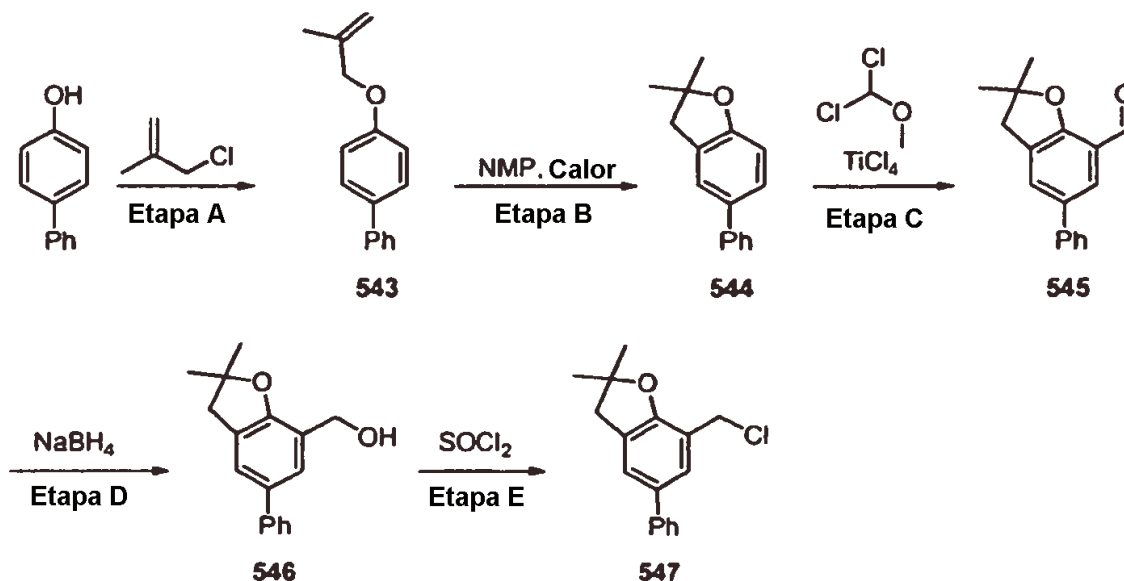
Etapa A: de manera similar a la descrita para la síntesis de (537) se usó para sintetizar 4-(4-metoxifenil)-3-metilbut-2-enoato de etilo (540) (4,5 g, 64,3%) como un aceite incoloro.

Etapa B: de manera similar a la descrita para la síntesis de (513) se usó para sintetizar 4-(4-metoxifenil)-3-metilbutanoato de etilo (541) (2,0 g, 98,4%) como un aceite incoloro.

- 5 Etapa C: de manera similar a la descrita para la síntesis de (514) se usó para sintetizar el intermediario 4-(4-hidroxifenil)-3-metilbutanoato de etilo (542) (0,80 g, 42,5%) como un aceite incoloro.

Intermediario 18

7-(clorometil)-2,2-dimetil-5-fenil-2,3-dihidrobenzofurán (547)



- 10 Etapa A: de manera similar a la descrita para la síntesis de (516B) se usó para sintetizar 4-(2-metilaliloxi)bifenilo (543) (5,9 g, 89,5%) como un sólido blanco.

Etapa B: la mezcla de 4-(2-metilaliloxi)bifenilo (543) (5,9 g, 26,4 mmol) en N-metil-2-pirrolidona se sometió a microondas a 210 °C durante 8 horas. El residuo se disolvió en acetato de etilo y se lavó con agua. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (5-EtOAc al 10 % en hexanos) para proporcionar 2,2-dimetil-5-fenil-2,3-dihidrobenzofurán (544) (3,6 g, 60,8%) como un sólido blanco.

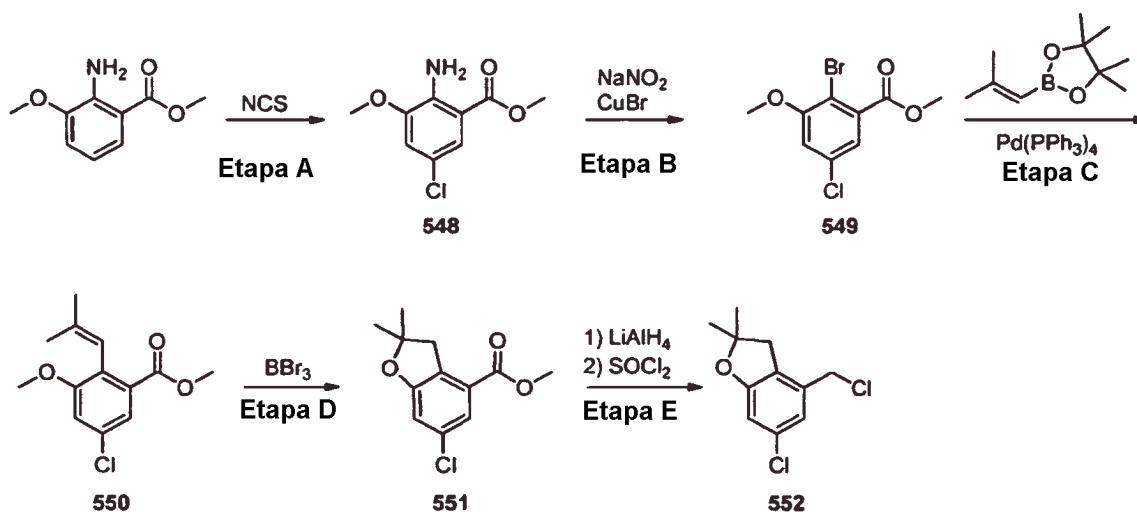
- 20 Etapa C: A una solución enfriada en hielo de 2,2-dimetil-5-fenil-2,3-dihidrobenzofurán (544) (2,24 g, 10,0 mmol) en diclorometano (15 mL) se agregó lentamente tetracloruro de titanio (2 mL, 18 mmol). Después de agitarse durante 5 minutos, se agregó lentamente dicloro(metoxi) metano (1 mL, 11mmol). La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 3 horas, se desactivó lentamente con agua helada. El producto se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (5-EtOAc al 10 % en hexanos) para proporcionar 2,2-dimetil-5-fenil-2,3-dihidrobenzofurán-7-carbaldehído (545).

- 25 Etapa D: a una solución enfriada en hielo de 2,2-dimetil-5-fenil-2,3-dihidrobenzofurán-7-carbaldehído (545) (1 g, 3,96mmol) en metanol (20 mL) se agregó en porciones borohidruro de sodio (179,9 mg, 4,76mmol). La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 3 horas, se desactivó lentamente con agua. El producto se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (20 % EtOAc en hexanos) para proporcionar (2,2-dimetil-5-fenil-2,3-dihidrobenzofurán-7-il)metanol (546).

- 30 Etapa E: de manera similar a la descrita para la síntesis de (511) se usó para sintetizar el intermediario 7-(clorometil)-2,2-dimetil-5-fenil-2,3-dihidrobenzofurán (547).

Intermediario 19

6-cloro-4-(clorometil)-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurán (552)



Etapa A: a una mezcla de 2-amino-3-metoxibenzoato de metilo (10 g, 55 mmol) en DMF (200 mL) se agregó N-clorosuccinimida (8,08 g, 60,5 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla resultante se agitó a 50 °C durante 2 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua (300 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 mL). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con agua (2 x 100 mL), salmuera (100 mL) y se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía para proporcionar el producto deseado (548).

Etapa B: a una mezcla de 2-amino-5-cloro-3-metoxibenzoato de metilo (548) (5,2 g, 24 mmol) en agua (25 mL) y ácido sulfúrico concentrado (2,7 mL) se agregó la solución de nitrito de sodio (1,7 g, 24 mmol) en agua (25 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y se agregó a la mezcla de bromuro de cobre (5,2 g, 36 mmol) en bromuro de hidrógeno concentrado (10 mL) y agua (20 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche, se filtró a través una almohadilla de celite y se lavó con EtOAc (3 x 100 mL). La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 50 mL). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con agua (2 x 100 mL), salmuera (100 mL) y se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía para proporcionar el producto deseado (549).

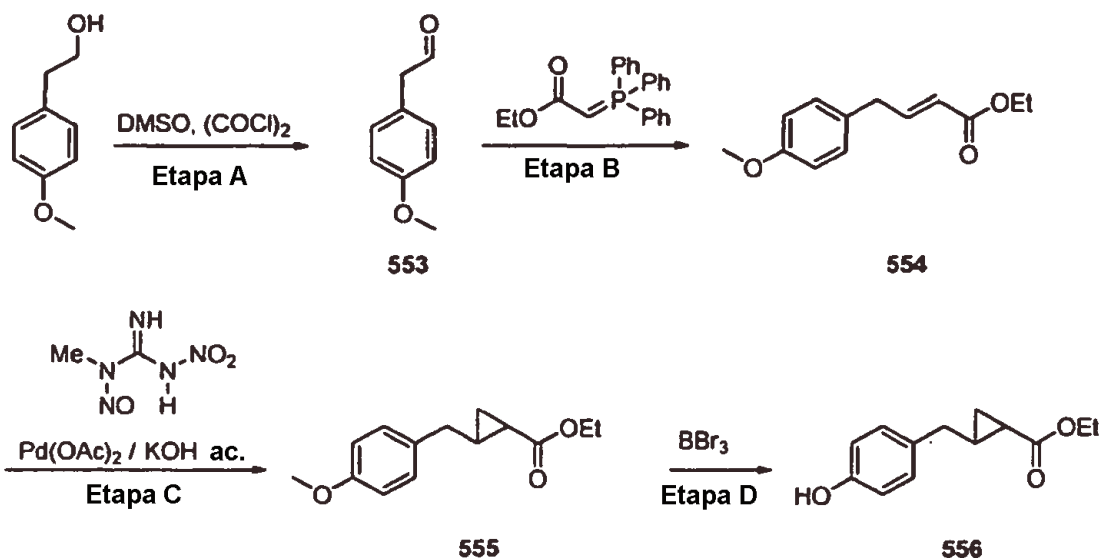
Etapa C: una mezcla de 2-bromo-5-cloro-3-metoxibenzoato de metilo (549) (1,1 g, 4 mmol), 4,4,5, 5-tetrametil-2-(2-metilprop-1-en-1-il)-1,3,2-dioxaborolano (0,72 g, 4 mmol), Pd(PPh₃)₄ (138 mg, 0,12 mmol), carbonato de sodio acuoso 2N (8 mL), metanol (10 mL) y tolueno (6,0 mL) se calentó en un tubo a presión a 120 °C durante la noche. Se agregó acetato de etilo y agua y las capas se separaron. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. El compuesto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice con hexanos y EtOAc para proporcionar el producto deseado (550).

Etapa D: a una solución de 5-cloro-3-metoxi-2-(2-metilprop-1-en-1-il)benzoato de metilo (550) (0,6 g, 2,3 mmol) en diclorometano (20 mL) a -78 °C se agregó tribromuro de boro (0,67 mL, 6,9 mmol). La solución se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La reacción se inactivó con metanol (5 mL) seguido de una solución saturada de bicarbonato de sodio (5 mL). La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío. El compuesto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice con hexanos y EtOAc para proporcionar el producto deseado (551).

Etapa E: el compuesto (552) se preparó de manera similar a la descrita para la síntesis de (4) y (5)

Intermediario 20

2-(4-hidroxibencil)ciclopropanocarboxilato de etilo (556)



Etapa A: se agregó DMSO (5,2 mL, 72,6 mmol) en diclorometano (14,5 mL) a una solución de cloruro de oxalilo (3,1 mL, 36,3 mmol) en diclorometano (83 mL) a -70°C bajo nitrógeno. Después de agitarse durante 5 minutos, se agregó por goteo 2-(4-metoxifenil) etanol (5,0 g, 33,0 mmol) disuelto en diclorometano (33 mL) (20 min). Se continuó agitando durante 20 min. adicionales y se agregó trietil amina (9,7 mL, 69,3 mmol), y la mezcla de reacción se agitó y se calentó lentamente a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con agua. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar 2-(4-metoxifenil)acetaldehído (553) (2,2 g, 44,4%) como un residuo aceitoso.

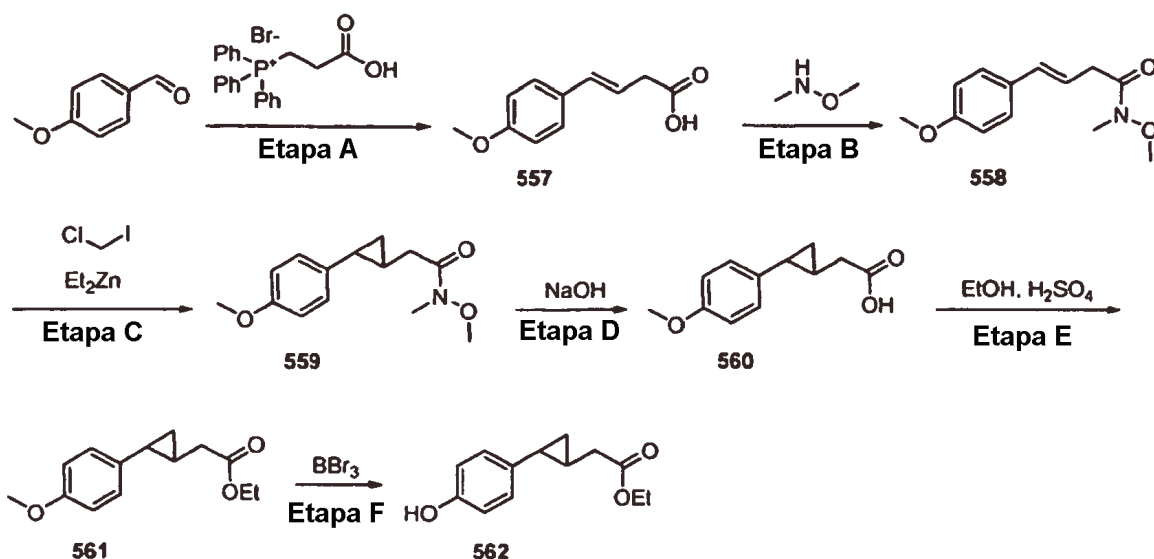
Etapa B: de manera similar a la descrita para la síntesis de (537) se usó para sintetizar 4-(4-metoxifenil)but-2-enoato de (E)-etilo (554) (1,1 g, 38,2%) como un aceite incoloro.

Etapa C: de manera similar a la descrita para la síntesis de (538) se usó para sintetizar 2-(4-metoxibencil)ciclopropanocarboxilato de etilo (555) (1,2 g, 99,0%) como un aceite incoloro.

Etapa D: de manera similar a la descrita para la síntesis de (514) se usó para sintetizar el intermediario 2-(4-hidroxibencil)ciclopropanocarboxilato de etilo (556) (0,945 g, 80,1%) como un aceite incoloro.

Intermediario 21

2-(2-(4-hidroxifenil)ciclopropil)acetato de etilo (562)



Etapa A: la mezcla de (2-carboxietil)trifenilfosfonio bromuro (20,0 g, 54,0 mmol) y 4-metoxibenzaldehído (6,5 g, 53,5 mmol) en DMSO anhidro (64 mL) se agregó lentamente a la suspensión de NaH 60% en aceite mineral (4,3 g, 107

mmol) en tetrahidrofurano anhidro (32 mL). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 minutos y se calentó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción se inactivó con HCl 1N (150 mL) y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó con sulfato de sodio y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (50 % EtOAc en hexanos) para proporcionar ácido (E)-4-(4-metoxifenil)but-3-enoico (557) (5,7 g, 55,0%) como un sólido amarillo.

Etapa B: a la mezcla de ácido carboxílico (557) (5,7 g, 29,5 mmol) en DMF (150 mL) se agregó tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (9,5 g, 29,5 mol). Después de agitarse durante 5 minutos, se agregó N,O-dimetilhidroxilamina, HCl (2,9 g, 29,5 mmol), seguido de Et₃N (8,2 mL, 58,9 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (40 % EtOAc en hexanos) para proporcionar (E)-N-metoxi-4-(4-metoxifenil)-N-metilbut-3-enamida (558) (2,1 g, 29,6%) como un sólido amarillo.

Etapa C: la solución de zinc de dietilo en hexanos (1M, 17,4 mL, 17,4 mmol) se agregó lentamente a la mezcla de yodometano (2,5 mL, 34,9 mmol), dimetoxi etano (1,82 mL) en diclorometano (25 mL) a -15 °C. Después de agitarse durante 20 minutos, se agregó la solución de (E)-N-metoxi-4-(4-metoxifenil)-N-metilbut-3-enamida (558) (2,0 g, 8,7 mmol) en diclorometano (10 mL) a la mezcla de reacción. La mezcla resultante se dejó calentar a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (30% EtOAc en hexanos) para proporcionar N-metoxi-2-(2-(4-metoxifenil)ciclopropil)-N-metilacetamida (559) (1,8 g, 85,2%) como un aceite amarillo.

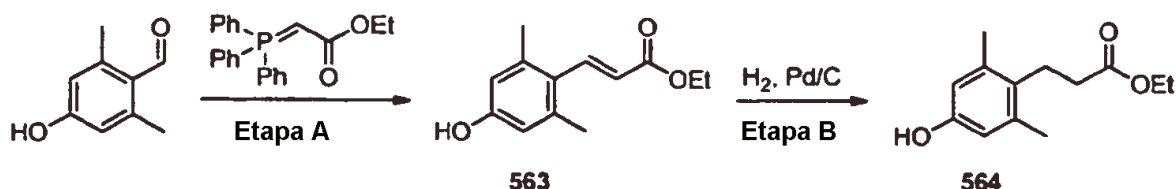
Etapa D: la mezcla de N-metoxi-2-(2-(4-metoxifenil)ciclopropil)-N-metilacetamida (559) (1,8 g, 7,4 mmol), NaOH 2,5N (15mL) y EtOH (15 mL) se agitó a 60 °C durante 24 horas. La mezcla de reacción se acidificó con HCl y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío para proporcionar ácido 2-(2-(4-metoxifenil)ciclopropil) acético (560) (1,5 g, 96,1%) como un sólido amarillo.

Etapa E: de manera similar a la descrita para la síntesis de (532) se usó para sintetizar 2-(2-(4-metoxifenil)ciclopropil)acetato de etilo (561) (1,2 g, 71,3%) como un aceite incoloro.

Etapa F: de manera similar a la descrita para la síntesis de (514) se usó para sintetizar el intermediario 2-(2-(4-hidroxifenil)ciclopropil)acetato de etilo (562) (0,488 g, 43,6%) como un aceite incoloro.

Intermediario 22

3-(4-hidroxi-2,6-dimetilfenil)propanoato de etilo (564)

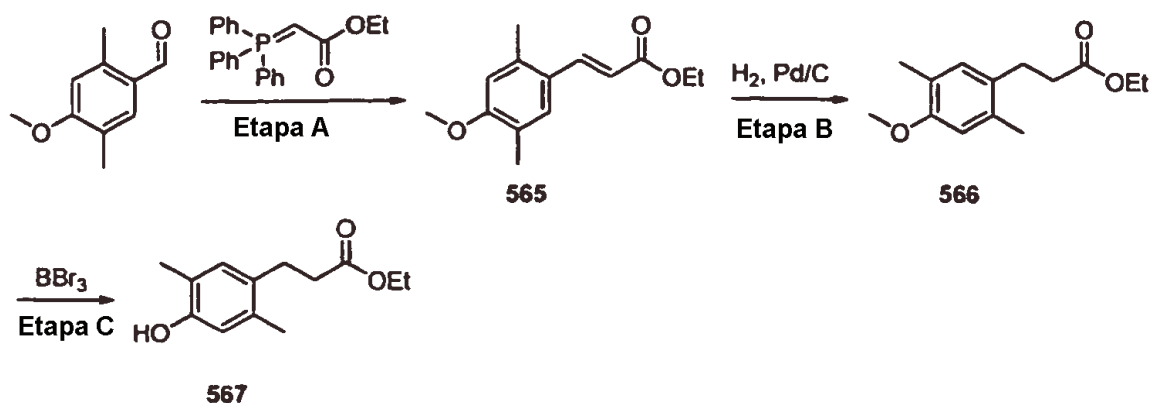


Etapa A: de manera similar a la descrita para la síntesis de (537) se usó para sintetizar 3-(4-hidroxi-2,6-dimetilfenil)acrilato de (E)-etilo (563) (3,4 g, 100%) como un sólido blanco.

Etapa B: de manera similar a la descrita para la síntesis de (513) se usó para sintetizar el intermediario 3-(4-hidroxi-2,6-dimetilfenil)propanoato de etilo (564) (1,0 g, 97,8%) como un aceite incoloro.

Intermediario 23

3-(4-hidroxi-2,5-dimetilfenil)propanoato de etilo (567)



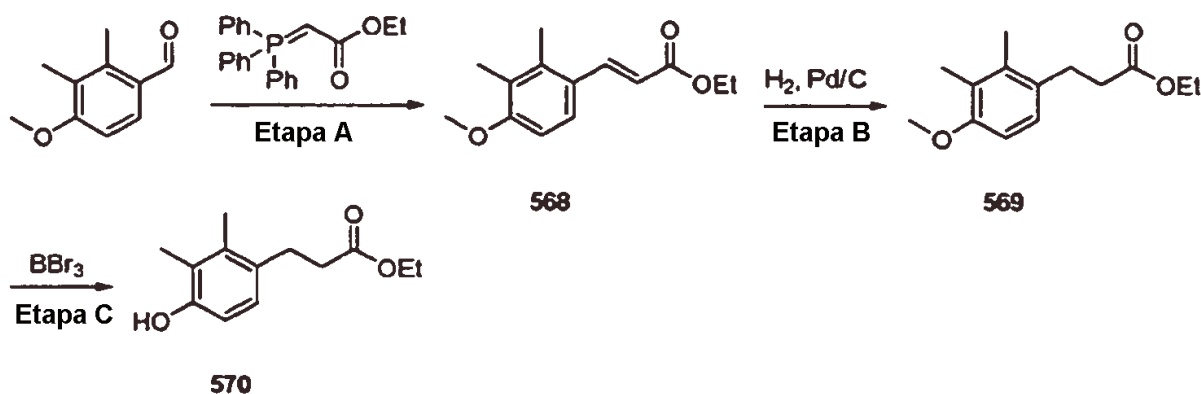
Etapa A: de manera similar a la descrita para la síntesis de (537) se usó para sintetizar 3-(4-metoxi-2,5-dimetilfenil)acrilato de (E)-etilo (565) (3,2 g, 91,0%) como un sólido blanco.

5 Etapa B: de manera similar a la descrita para la síntesis de (513) se usó para sintetizar 3-(4-metoxi-2,5-dimetilfenil)propanoato de etilo (566) (1,1 g, 72,7%) como un aceite incoloro.

Etapa C: de manera similar a la descrita para la síntesis de (514) se usó para sintetizar el intermediario 3-(4-hidroxi-2,5-dimetilfenil)propanoato de etilo (567) (0,970 g, 89,1%) como un aceite incoloro.

Intermediario 24

3-(4-hidroxi-2,6-dimetilfenil)propanoato de etilo (570)



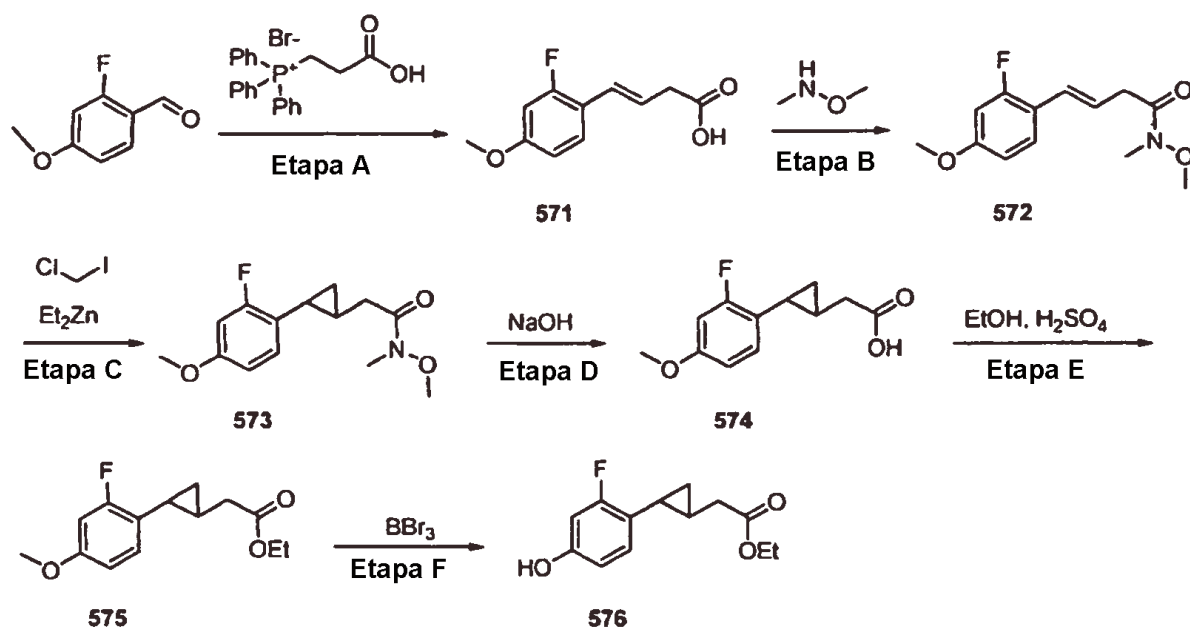
10 Etapa A: Rutas de reacción similares a las de la síntesis de (537) se usaron para sintetizar 3-(4-metoxi-2,3-dimetilfenil)acrilato de (E)-etilo (568) (3,2 g, 90,7%) como un sólido blanco.

Etapa B: Rutas de reacción similares a las de la síntesis de (513) se usaron para sintetizar 3-(4-metoxi-2,3-dimetilfenil)propanoato de etilo (569) (1,3 g, 86,0%) como un sólido blanco.

15 Etapa C: Rutas de reacción similares a las de la síntesis de (514) se usaron para sintetizar el intermediario 3-(4-hidroxi-2,3-dimetilfenil)propanoato de etilo (570) (1,2 g, 89,3%) como un sólido blanco.

Intermediario 25

2-(2-(2-fluoro-4-hidroxifenil)ciclopropil)acetato de etilo (576)



Se usaron rutas de reacción similares a las de la síntesis de (562) para sintetizar el intermediario 2-(2-(2-fluoro-4-hidroxifenil)ciclopropil)acetato de etilo (576)

5 Etapa A: se proporciona ácido (E)-4-(2-fluoro-4-metoxifenil)but-3-enoico (571) (5,0 g, 47,4%) como un aceite amarillo.

Etapa B: se proporciona (E)-4-(2-fluoro-4-metoxifenil)-N-metoxi-N-metilbut-3-enamida (572) (3,4 g, 56,7%) como un aceite amarillo.

Etapa C: se proporciona 2-(2-(2-fluoro-4-metoxifenil)ciclopropil)-N-metoxi-N-metil acetamida (573) (3,5 g, 96,7%) como un aceite amarillo.

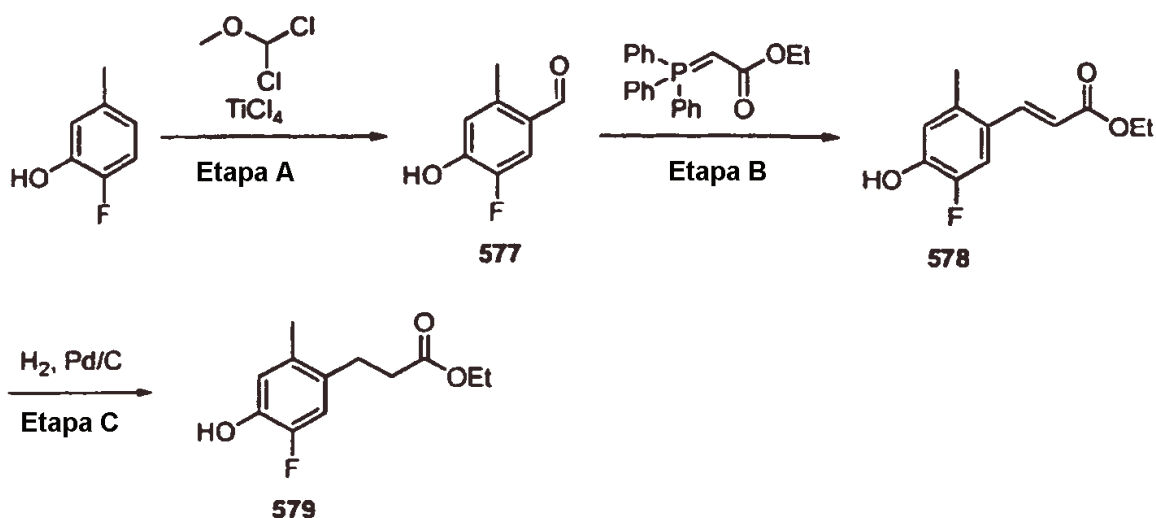
10 Etapa D: se proporciona ácido 2-(2-(2-fluoro-4-metoxifenil)ciclopropil)acético (574) (2,7 g, 92,4%) como un aceite amarillo.

Etapa E: se proporciona 2-(2-(2-fluoro-4-metoxifenil)ciclopropil)acetato de etilo (575) (1,9 g, 62,8%), como un aceite amarillo.

15 Etapa F: se proporciona el intermediario 2-(2-(2-fluoro-4-hidroxifenil)ciclopropil) acetato de etilo (576) (1,4 g, 78,6%), como un aceite incoloro.

Intermediario 26

3-(5-fluoro-4-hidroxi-2-metilfenil)propanoato de etilo (579)



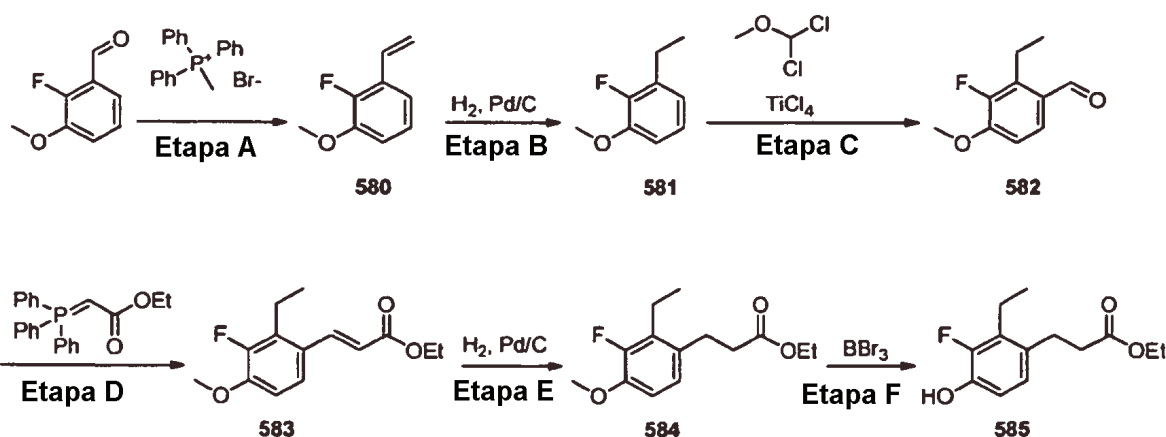
Etapa A: de manera similar a la descrita para la síntesis de (545) se usó para sintetizar 5-fluoro-4-hidroxi-2-metilbenzaldehído (577) (0,240 g, 6,5%) como un sólido blanco.

5 Etapa B: de manera similar a la descrita para la síntesis de (537) se usó para sintetizar 3-(5-fluoro-4-hidroxi-2-metilfenil)acrilato de (E)-etilo (578) (0,330 g, 94,5%) como un sólido blanco.

Etapa C: de manera similar a la descrita para la síntesis de (513) se usó para sintetizar 3-(5-fluoro-4-hidroxi-2-metilfenil)propanoato de etilo (579) (0,325 g, 97,6%) como un aceite incoloro.

Intermediario 27

3-(5-fluoro-4-hidroxi-2-metilfenil)propanoato de etilo (585)



10 Etapa A: de manera similar a la descrita para la síntesis de (517) se usó para sintetizar 2-fluoro-1-metoxi-3-vinilbenceno (580) (3,5 g, 88,5%) como un aceite incoloro.

Etapa B: de manera similar a la descrita para la síntesis de (513) se usó para sintetizar 1-etil-2-fluoro-3-metoxibenceno (581) (3,2 g, 89,7%) como un aceite incoloro.

15 Etapa C: de manera similar a la descrita para la síntesis de (545) se usó para sintetizar 2-etil-3-fluoro-4-metoxibenzaldehído (582) (2,7 g, 73,2%) como un aceite incoloro.

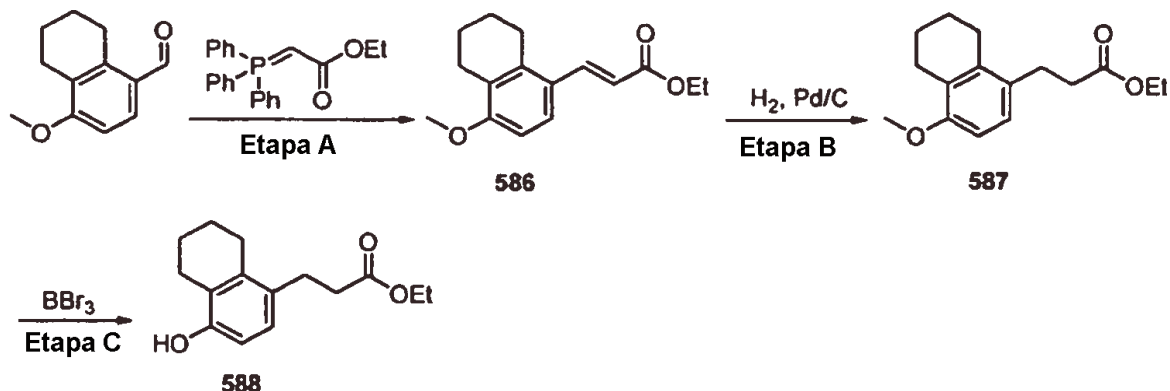
Etapa D: de manera similar a la descrita para la síntesis de (537) se usó para sintetizar 3-(2-etil-3-fluoro-4-metoxifenil)acrilato de (E)-etilo (583) (1,3 g, 89,4%) como un sólido blanco.

20 Etapa E: de manera similar a la descrita para la síntesis de (513) se usó para sintetizar 3-(2-etil-3-fluoro-4-metoxifenil)propanoato de etilo (584) (1,3 g, 98,5%) como un aceite incoloro.

Etapa F: de manera similar a la descrita para la síntesis de (514) se usó para sintetizar el intermediario 3-(5-fluoro-4-hidroxi-2-metilfenil)propanoato de etilo (585) (1,2 g, 98,2%) como un aceite incoloro.

Intermediario 28

3-(5-fluoro-4-hidroxi-2-metilfenil)propanoato de etilo (588)



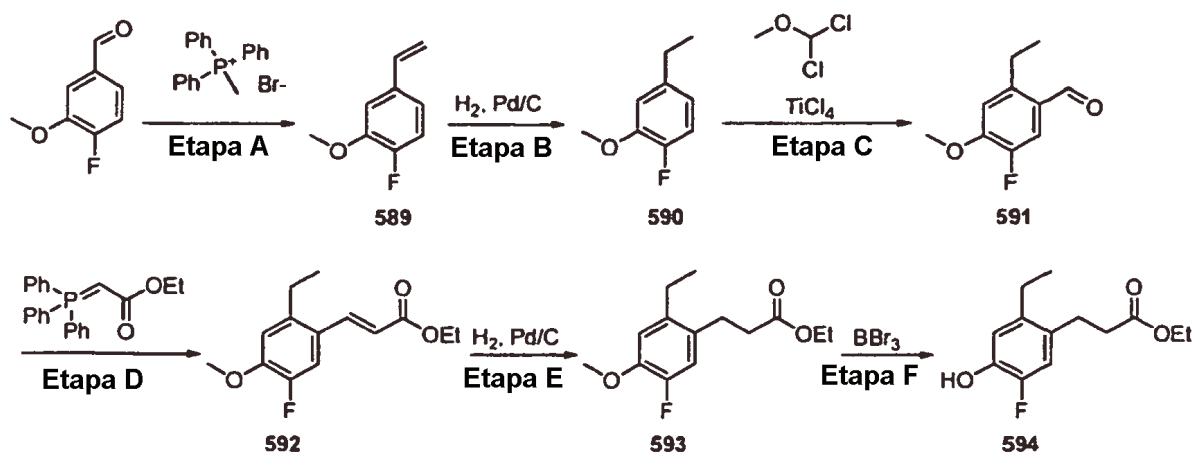
5 Rutas de reacción similares a las de la síntesis de (567) se usó para sintetizar el intermediario etil 3-(5-fluoro-4-hidroxi-2-metilfenil)propanoato (588)

Etapa A: se proporciona 3-(4-metoxi-5,6,7,8-tetrahydronaftalen-1-il)acrilato de (E)-etilo (586) (0,540 g, 78,3%) como un sólido blanco. [0362] Etapa B: se proporciona 3-(4-metoxi-5,6,7,8-tetrahydronaftalen-1-il)propanoato de etilo (587) (0,510 g, 93,7%), como un residuo aceitoso.

10 Etapa C: se proporciona el intermediario 3-(4-hidroxi-5,6,7,8-tetrahydronaftalen-1-il)propanoato de etilo (588) (0,243 g, 50,3%) como un residuo aceitoso.

Intermediario 29

3-(2-etil-5-fluoro-4-hidroxifenil)propanoato de etilo (594)



15 Se usaron rutas de reacción similares a la de la síntesis de (585) para sintetizar el intermediario etil 3-(2-etil-5-fluoro-4-hidroxifenil)propanoato (594)

Etapa A: se proporciona 1-fluoro-2-metoxi-4-vinilbenceno (589) (1,5g, 30,3%) como un aceite incoloro.

Etapa B: se proporciona 4-etil-1-fluoro-2-metoxibenceno (590) (1,1 g, 71,7%) como un aceite incoloro. [0367] Etapa C: se proporciona 2-etil-5-fluoro-4-metoxibenzaldehído (591) (0,980 g, 76,1 %) como un aceite incoloro.

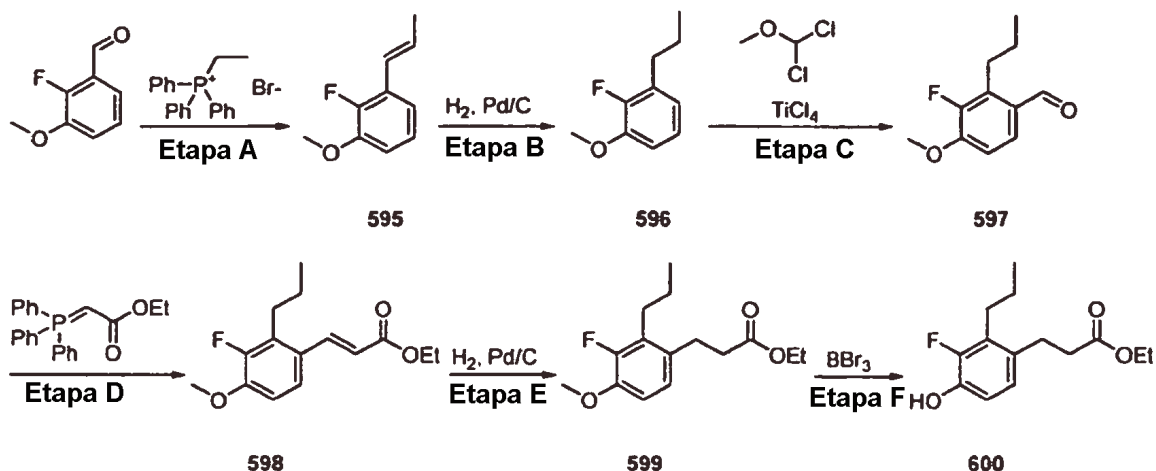
20 Etapa D: se proporciona 3-(2-etil-5-fluoro-4-metoxifenil)acrilato de (E)-etilo (592) (1,3 g, 96,5%) como un aceite incoloro.

Etapa E: se proporciona 3-(2-etil-5-fluoro-4-metoxifenil)propanoato de etilo (593) (1,3 g, 96,2%) como un aceite incoloro.

Etapa F: se proporciona el intermediario 3-(2-etil-5-fluoro-4-hidroxifenil) propanoato de etilo (594) (0,617 g, 51,4%) como un aceite incoloro.

Intermediario 30

3-(3-fluoro-4-hidroxi-2-propilfenil)propanoato de etilo (600)



Se usaron rutas de reacción similares a la de la síntesis de (585) para sintetizar el intermediario 3-(3-fluoro-4-hidroxi-2-propilfenil)propanoato de etilo (600)

Etapa A: se proporciona (E)-2-fluoro-1-metoxi-3-(prop-1-enil)benceno (595) (1,4g, 32,5%) como un aceite incoloro.

Etapa B: se proporciona 2-fluoro-1-metoxi-3-propilbenceno (596) (1,2 g, 83,0%) como un aceite incoloro.

Etapa C: se proporciona 3-fluoro-4-metoxi-2-propilbenzaldehído (597) (1,0 g, 73,4%) como un aceite incoloro.

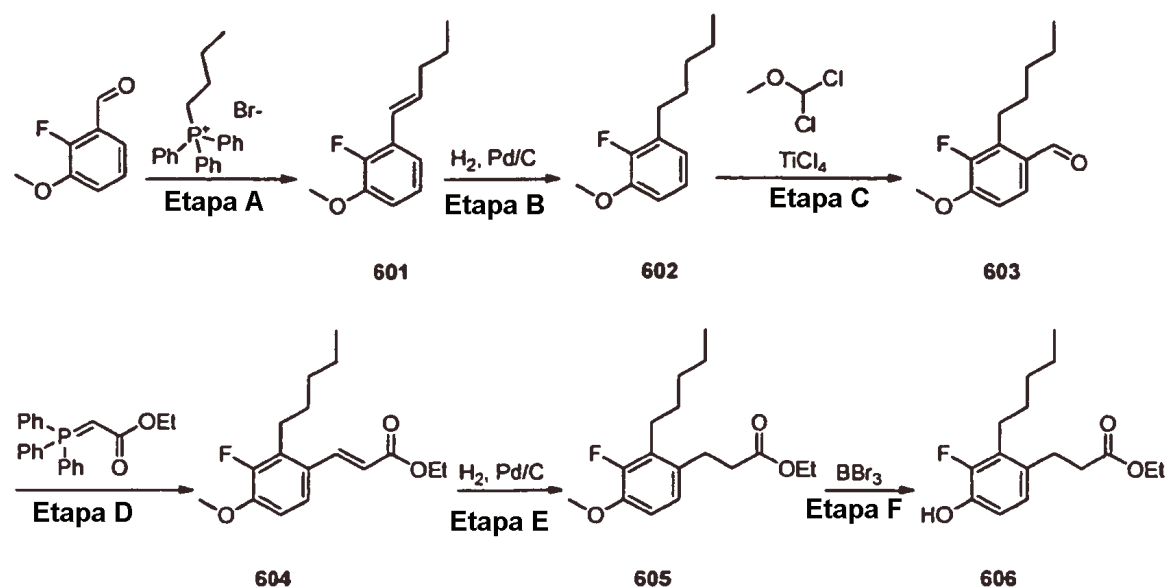
Etapa D: se proporciona 3-(3-fluoro-4-metoxi-2-propilfenil)acrilato de (E)-etilo (598) (1,2 g, 86,8%) como un aceite incoloro.

Etapa E: se proporciona 3-(3-fluoro-4-metoxi-2-propilfenil)propanoato de etilo (599) (1,2 g, 95,9%) como un aceite incoloro.

Etapa F: se proporciona el intermediario 3-(3-fluoro-4-hidroxi-2-propilfenil)propanoato de etilo (600) (1,1 g, 98,2%) como un aceite incoloro.

Intermediario 31

3-(3-fluoro-4-hidroxi-2-pentilfenil)propanoato de etilo (606)



Se usaron rutas de reacción similares a la de la síntesis de (585) para sintetizar el intermediario etil 3-(3-fluoro-4-

hidroxi-2-pentilfenil)propanoato (606)

Etapa A: se proporciona (E)-2-fluoro-1-metoxi-3-(pent-1-enil)benceno (601) (3,5 g, 69,3%) como un aceite incoloro.

Etapa B: se proporciona 2-fluoro-1-metoxi-3-pentilbenceno (602) (3,1 g, 88,2%) como un aceite incoloro.

Etapa C: se proporciona 3-fluoro-4-metoxi-2-pentilbenzaldehído (603) (2,4 g, 67,9%) como un aceite incoloro.

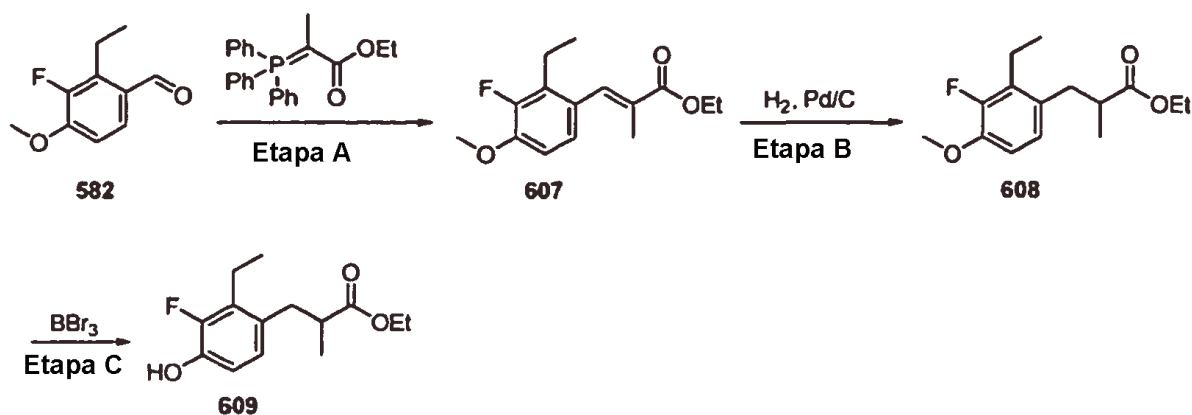
- 5 Etapa D: se proporciona 3-(3-fluoro-4-metoxi-2-pentilfenil)acrilato de (E)-etilo (604) (2,9 g, 89,7%) como un sólido blanco.

Etapa E: se proporciona 3-(3-fluoro-4-metoxi-2-pentilfenil)propanoato de etilo (605) (2,7 g, 94,4%) como un aceite incoloro.

- 10 Etapa F: se proporciona el intermediario 3-(3-fluoro-4-hidroxi-2-pentilfenil)propanoato de etilo (606) (2,5 g, 98,7%) como un aceite incoloro.

Intermediario 32

3-(2-etil-3-fluoro-4-hidroxifenil)-2-metilpropanoato de etilo (609)



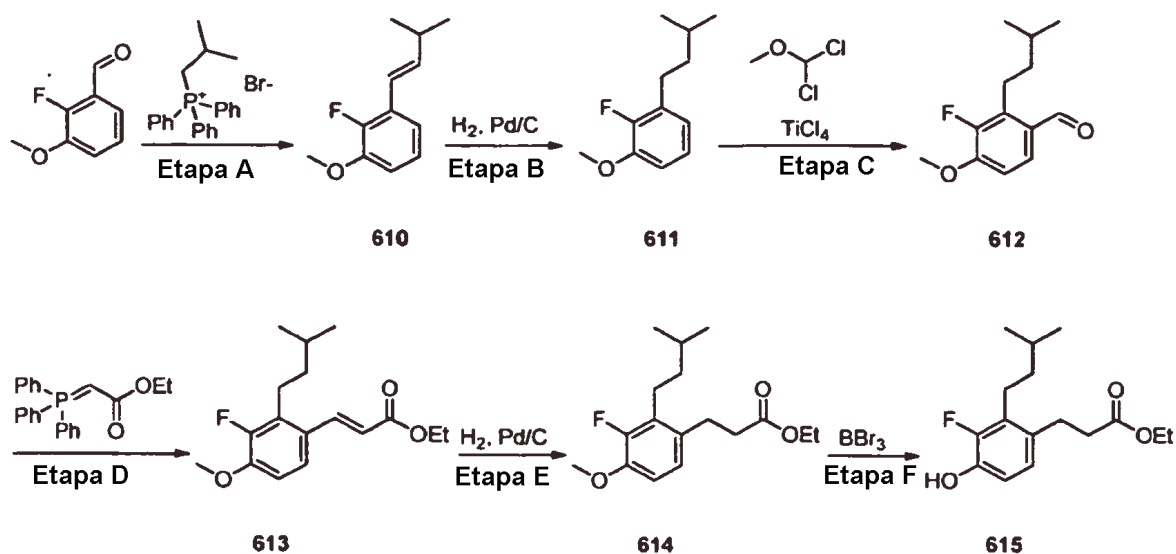
- 15 Etapa A: de manera similar a la descrita para la síntesis de (515) se usó para sintetizar 3-(2-etil-3-fluoro-4-metoxifenil)-2-metilacrilato de (E)-etilo (607) (1,3 g, 89,4%) como un sólido blanco.

Etapa B: de manera similar a la descrita para la síntesis de (513) se usó para sintetizar 3-(2-etil-3-fluoro-4-metoxifenil)-2-metilpropanoato de etilo (608) (1,3 g, 98,5%) como un aceite incoloro.

Etapa C: de manera similar a la descrita para la síntesis de (514) se usó para sintetizar el intermediario 3-(2-etil-3-fluoro-4-hidroxifenil)-2-metilpropanoato de etilo (609) (1,2 g, 98,2%) como un aceite incoloro.

- 20 Intermediario 33

3-(3-fluoro-4-hidroxi-2-isopentilfenil)propanoato de etilo (615)



Se usaron rutas de reacción similares a la de la síntesis de (585) para sintetizar el intermediario 3-(3-fluoro-4-hidroxil-2-isopentilfenil)propanoato de etilo (615)

5 Etapa A: se proporciona (E)-2-fluoro-1-metoxi-3-(3-metilbut-1-enil)benceno (610) (3,5 g, 88,5%) como un aceite incoloro.

Etapa B: se proporciona 2-fluoro-1-isopentil-3-metoxibenceno (611) (3,2 g, 89,7%) como un aceite incoloro.

Etapa C: se proporciona 3-fluoro-2-isopentil-4-metoxibenzaldehído (612) (2,8 g, 73,2%) como un aceite incoloro.

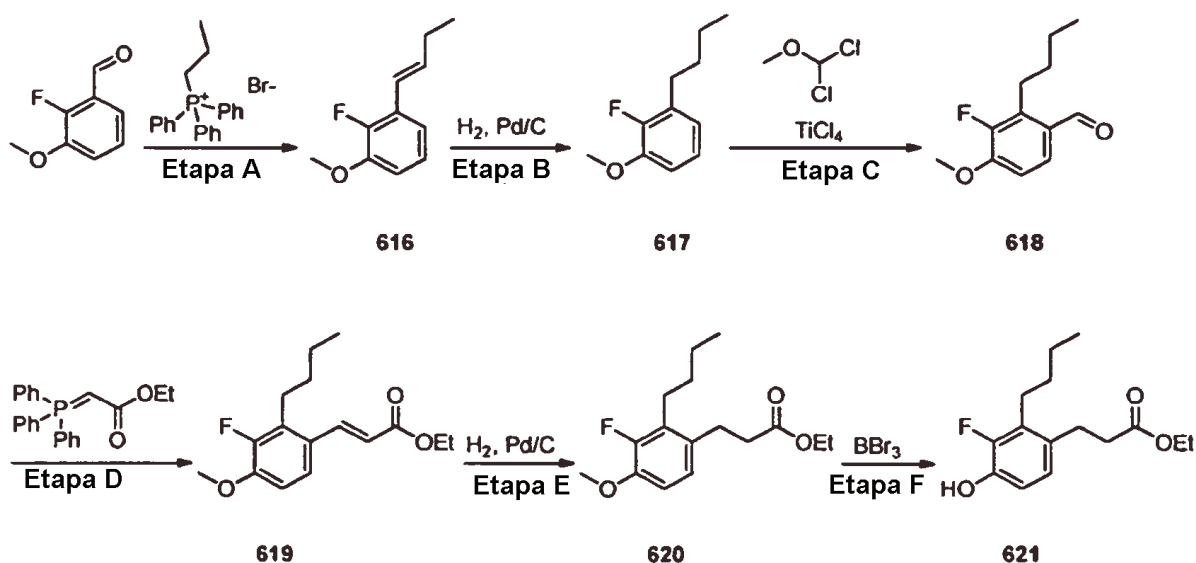
Etapa D: se proporciona 3-(3-fluoro-2-isopentil-4-metoxifenil)acrilato de (E)-etilo (613) (1,3 g, 89,4%) como un sólido blanco.

10 Etapa E: se proporciona 3-(3-fluoro-2-isopentil-4-metoxifenil)propanoato de etilo (614) (1,3 g, 98,5%) como un aceite incoloro.

Etapa F: se proporciona el intermediario 3-(3-fluoro-4-hidroxil-2-isopentilfenil)propanoato de etilo (615) (1,2 g, 98,2%) como un aceite incoloro.

Intermediario 34

15 3-(2-butil-3-fluoro-4-hidroxifenil)propanoato de etilo (621)



Se usaron rutas de reacción similares a la de la síntesis de (585) para sintetizar el intermediario etil 3-(2-butil-3-

fluoro-4-hidroxifenil)propanoato (621)

Etapa A: se proporciona (E)-1-(but-1-enil)-2-fluoro-3-metoxibenceno (616) (4,5 g, 96,1%) como un aceite incoloro.

Etapa B: se proporciona 1-butil-2-fluoro-3-metoxibenceno (617) (4,2 g, 92,7%) como un aceite incoloro.

Etapa C: se proporciona 2-butil-3-fluoro-4-metoxibenzaldehído (618) (3,4 g, 69,2%) como un aceite incoloro.

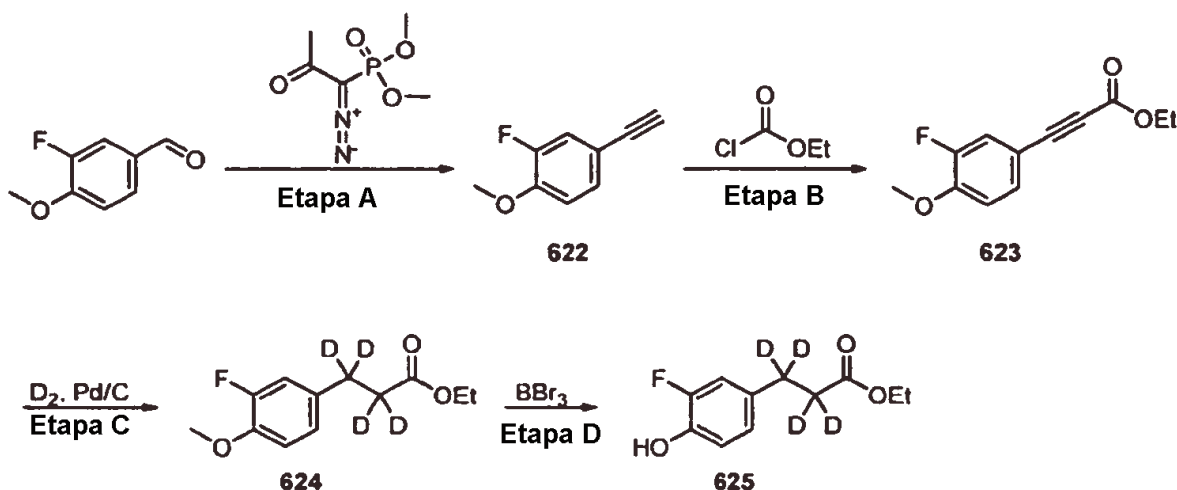
- 5 Etapa D: se proporciona 3-(2-butil-3-fluoro-4-metoxifenil)acrilato de (E)-etilo (619) (1,0 g, 76,6%) como un sólido blanco.

Etapa E: se proporciona 3-(2-butil-3-fluoro-4-metoxifenil)propanoato de etilo (620) (1,0 g, 97,4%) como un aceite incoloro.

- 10 Etapa F: se proporciona el intermediario 3-(2-butil-3-fluoro-4-hidroxifenil)propanoato de etilo (621) (0,937 g, 97,7%) como un aceite incoloro.

Intermediario 35

3-(3-fluoro-4-hidroxifenil)-2,2,3,3-tetradeuteriopropanoato de etilo (625)



- 15 Etapa A: a la mezcla de 3-fluoro-4-metoxibenzaldehído (0,589 g, 3,0 mmol), carbonato de potasio (1,8 g, 13,0 mmol) en metanol (65 mL) a temperatura ambiente se agregó lentamente 1-diazo-2-oxopropilfosfonato de dimetilo (1,4 g, 7,2 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, se desactivó con bicarbonato de sodio saturado y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc al 10 % en hexanos) para proporcionar 4-etinil-2-fluoro-1-metoxibenceno (622) (0,750 g, 76,9%)
- 20 como un aceite incoloro.

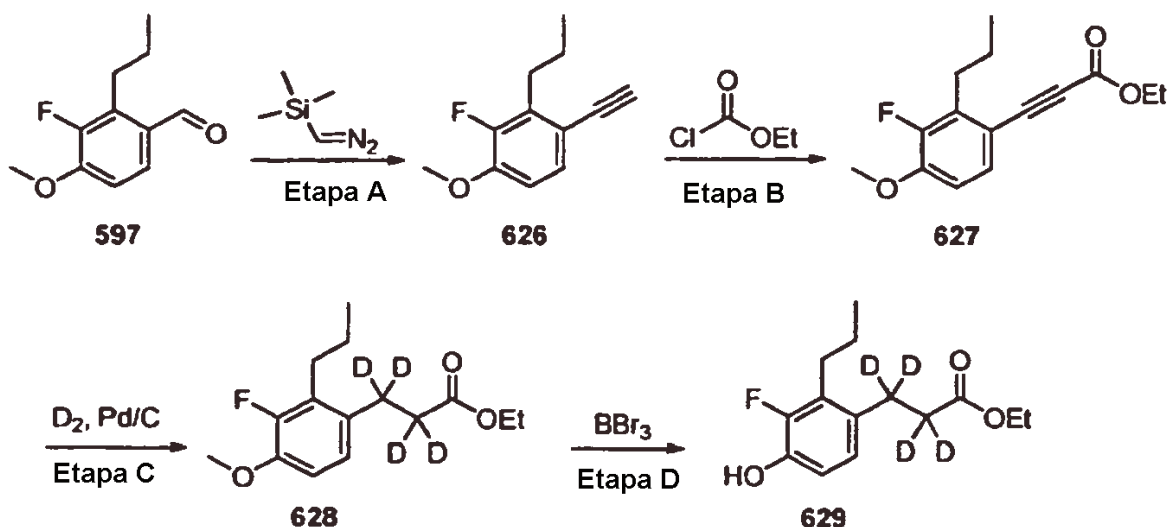
- Etapa B: a la mezcla de diisopropilamina (0,262 mL, 1,87 mmol) en tetrahidrofurano (5 mL) a -78°C bajo nitrógeno se agregó lentamente la solución de n-butilitio (1,17 mL, 1,87 mmol, 1,6M en hexanos). Después de agitarse durante 30 minutos, se agregó lentamente la solución de 4-etinil-2-fluoro-1-metoxibenceno (622) (0,180 g, 0,94 mmol) en tetrahidrofurano (1 mL) en la mezcla de reacción. La mezcla se dejó que alcanzara 0°C durante 1 hora y se agregó cloromato de etilo (0,134 mL, 1,4 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas, se desactivó con cloruro de amonio saturado y se extrajo con etil éter. La fase orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (5-EtOAc al 10 % en hexanos) para proporcionar 3-(3-fluoro-4-metoxifenil)propilato de etilo (623) (0,070 g, 6,3%) como un aceite incoloro.
- 25

- 30 Etapa C: de manera similar a la descrita para la síntesis de (513), (salvo que se usó balón de D_2), se usó para sintetizar 3-(3-fluoro-4-metoxifenil)propanoato de etilo deuterado (624) (0,050 g, 68,9%) como un aceite incoloro.

Etapa D: de manera similar a la descrita para la síntesis de (514) se usó para sintetizar el intermediario 3-(3-fluoro-4-hidroxifenil)propanoato de etilo deuterado (625) (0,043 g, 92,1%) como un aceite incoloro.

Intermediario 36

- 35 3-(3-fluoro-4-hidroxi-2-propilfenil)-2,2,3,3-tetradeuteriopropanoato de etilo (629)



Etapa A: a una solución de diisopropilamina (0,841 mL, 6,0 mmol) en tetrahidrofurano (15 mL) a $-78^{\circ}C$ bajo nitrógeno se agregó lentamente la solución de n-butilitio (3,75 mL, 6,0 mmol, 1,6M en hexanos). Después de agitarse durante 30 minutos, la solución de TMS-diazometano (3,0 mL, 6,0 mmol, 2M en hexanos) se agregó lentamente en la mezcla de reacción. La mezcla se agitó durante 30 minutos y se agregó la solución de 3-fluoro-4-metoxi-2-propilbenzaldehído (597) (0,589 g, 3,0 mmol) en tetrahidrofurano (3 mL). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas, se desactivó con cloruro de amonio saturado y se extrajo con etil éter. La fase orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc al 10 % en hexanos) para proporcionar 1-etinil-3-fluoro-4-metoxi-2-propilbenceno (626) (0,180 g, 31,2%) como un aceite incoloro.

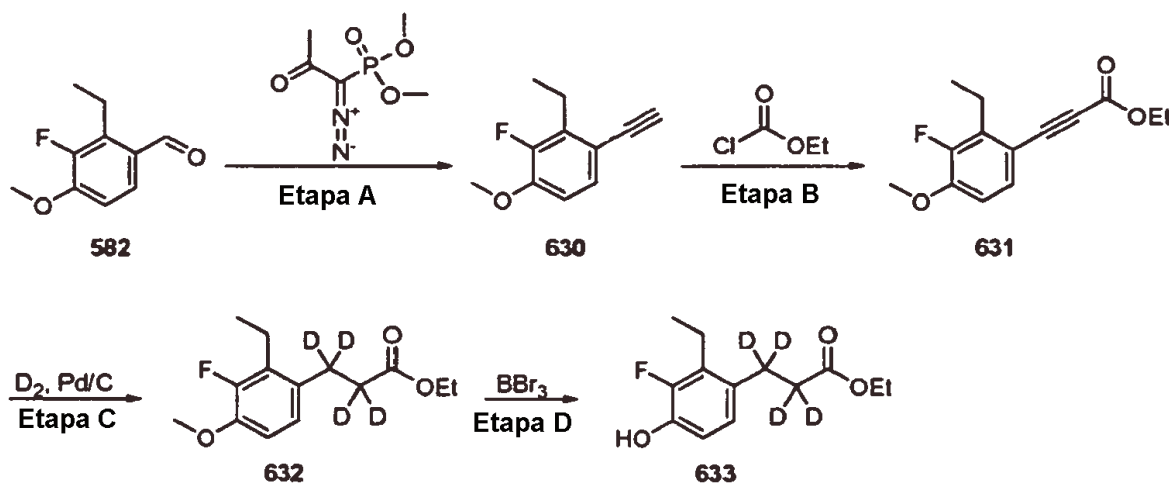
Etapa B: de manera similar a la descrita para la síntesis de (623) se usó para sintetizar etil 3-(3-fluoro-4-metoxi-2-propilfenil)propiolato (627) (0,140 g, 56,6%) como un aceite incoloro.

Etapa C: de manera similar a la descrita para la síntesis de (513), (salvo que se usó balón D_2), se usó para sintetizar deuterado 3-(3-fluoro-4-metoxi-2-propilfenil)propanoato de etilo (628) (0,085g, 58,9%) como un aceite incoloro.

Etapa D: de manera similar a la descrita para la síntesis de (514) se usó para sintetizar el intermediario deuterado 3-(3-fluoro-4-hidroxi-2-propilfenil)propanoato de etilo (629) (0,078 g, 96,6%) como un aceite incoloro.

Intermediario 37

3-(2-etil-3-fluoro-4-hidroxifenil)-2,2,3,3-tetradeuteriopropanoato de etilo (633)



Rutas de reacción similares a las de la síntesis de (625) se usó para sintetizar el intermediario (633)

Etapa A: de manera similar a la descrita para la síntesis de (622) se usó para sintetizar 2-etil-1-etinil-3-fluoro-4-metoxibenceno (630) (0,390 g, 72,9%) como un aceite incoloro.

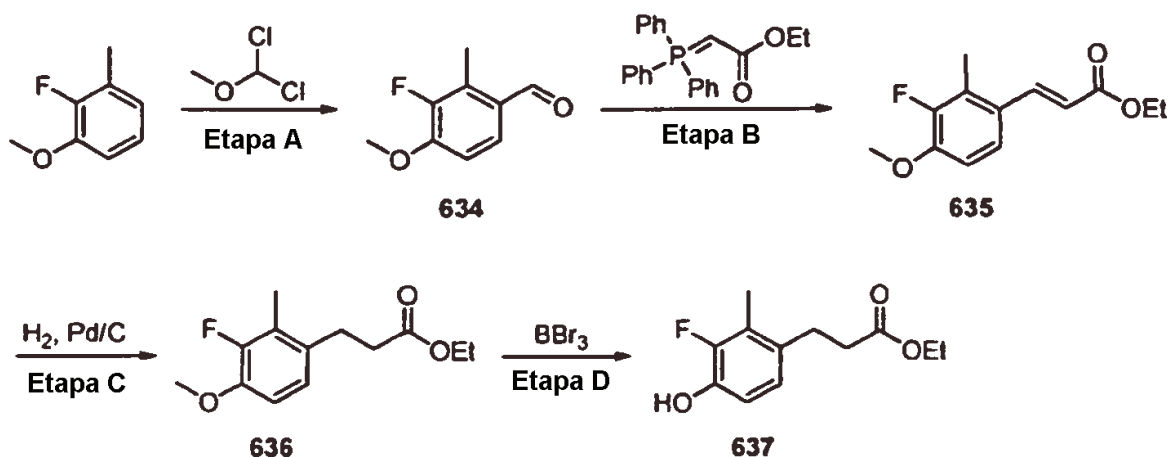
Etapa B: se proporciona 3-(2-etil-3-fluoro-4-metoxifenil)propiolato de etilo (631) (0,100 g, 18,3%) como un aceite incoloro.

Etapa C: se proporciona deuterado 3-(2-etil-3-fluoro-4-metoxifenil)propanoato de etilo (632) (0,080 g, 77,5%) como un aceite incoloro.

- 5 Etapa D: se proporciona el intermediario deuterado 3-(2-etil-3-fluoro-4-hidroxifenil) propanoato de etilo (633) (0,062 g, 82,0%) como un aceite incoloro.

Intermediario 38

3-(3-fluoro-4-hidroxi-2-metilfenil)propanoato de etilo (637)



- 10 Etapa A: de manera similar a la descrita para la síntesis de (545) se usó para sintetizar 3-fluoro-4-metoxi-2-metilbenzaldehído (634) (0,910 g, 73,1%) como un polvo blanco.

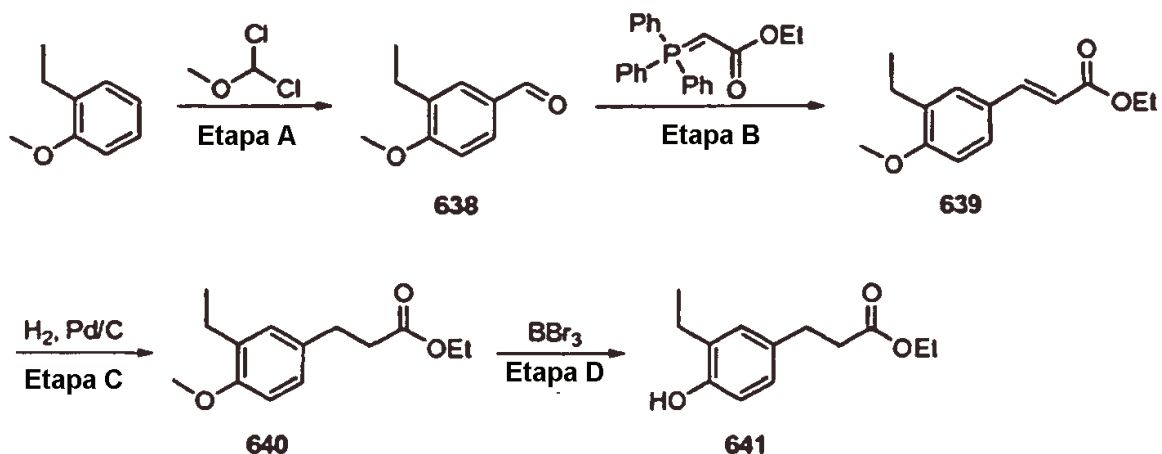
Etapa B: de manera similar a la descrita para la síntesis de (537) se usó para sintetizar 3-(3-fluoro-4-metoxi-2-metilfenil)acrilato de (E)-etilo (635) (1,2 g, 90,8%) como un polvo blanco.

- 15 Etapa C: de manera similar a la descrita para la síntesis de (513) se usó para sintetizar 3-(3-fluoro-4-metoxi-2-metilfenil)propanoato de etilo (636) (1,2 g, 97,5%) como un aceite incoloro.

Etapa D: de manera similar a la descrita para la síntesis de (514) se usó para sintetizar el intermediario 3-(3-fluoro-4-hidroxi-2-metilfenil)propanoato de etilo (637) (1,0 g, 95,1%) como un aceite incoloro.

Intermediario 39

3-(3-etil-4-hidroxifenil)propanoato de etilo (641)



20

Etapa A: Rutas de reacción similares a las de la síntesis de (545) se usó para sintetizar 3-etil-4-metoxibenzaldehído (638) (0,690 g, 89,4%) como un aceite amarillo.

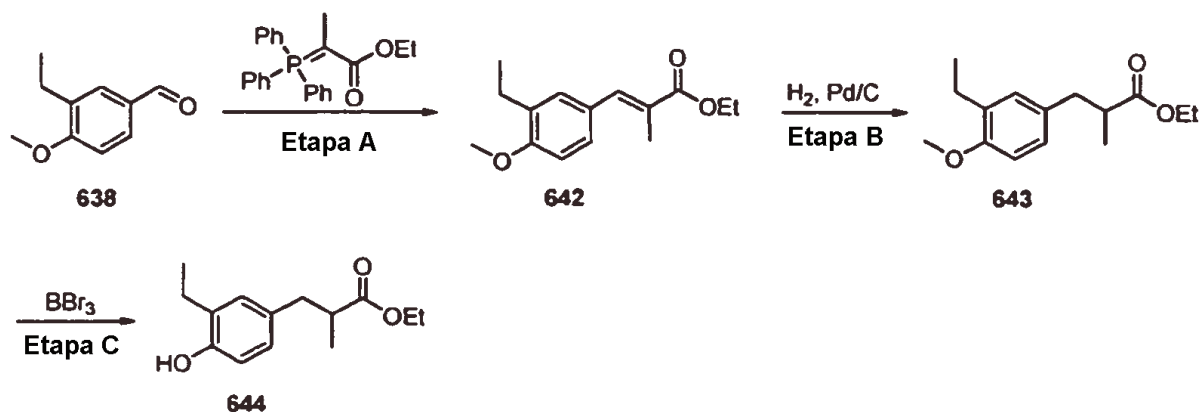
Etapa B: Rutas de reacción similares a las de la síntesis de (537) se usó para sintetizar 3-(3-etil-4-metoxifenil)acrilato de (E)-etilo (639) (0,440 g, 100%) como un aceite incoloro.

Etapa C: Rutas de reacción similares a las de la síntesis de (513) se usó para sintetizar 3-(3-etil-4-metoxifenil)propanoato de etilo (640) (0,360 g, 91,1%) como un aceite incoloro.

- 5 Etapa D: Rutas de reacción similares a las de la síntesis de (514) se usó para sintetizar el intermediario 3-(3-etil-4-hidroxifenil)propanoato de etilo (641) (0,316 g, 93,6%) como un aceite incoloro.

Intermediario 40

3-(3-etil-4-hidroxifenil)-2-metilpropanoato de etilo (644)



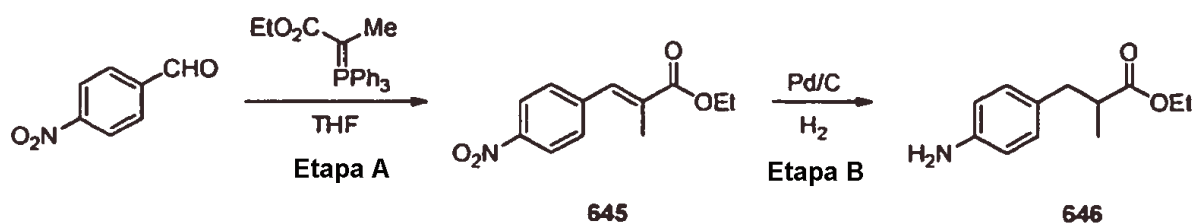
- 10 Etapa A: Rutas de reacción similares a las de la síntesis de (515) se usó para sintetizar 3-(3-etil-4-metoxifenil)-2-metilacrilato de (E)-etilo (642) (0,460 g, 99,0%) como un polvo blanco.

Etapa B: Rutas de reacción similares a las de la síntesis de (513) se usó para sintetizar 3-(3-etil-4-metoxifenil)-2-metilpropanoato de etilo (643) (0,400 g, 86,3%) como un aceite incoloro.

- 15 Etapa C: Rutas de reacción similares a las de la síntesis de (514) se usó para sintetizar el intermediario 3-(3-etil-4-hidroxifenil)-2-metilpropanoato de etilo (644) (0,343 g, 90,7%) como un aceite incoloro.

Intermediario 41

3-(4-aminofenil)-2-metilpropanoato de etilo (646)

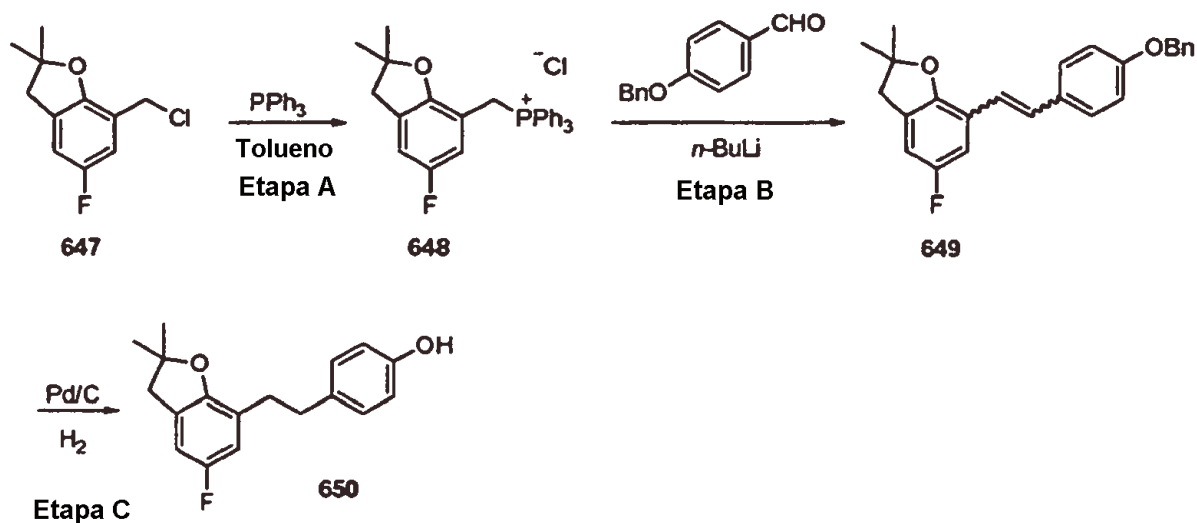


- 20 Etapa A: una solución de 4-nitrobenzaldehído (2 g, 13,2 mmol) y (1-etoxi carboniletilidano)trifenil fosforano (4,80 g, 13,2 mmol) en tetrahidrofurano (130 mL) se sometió a reflujo durante 24 horas. La reacción se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice con hexanos y EtOAc para proporcionar 2-metil-3-(4-nitrofenil)acrilato de (E)-etilo (645).

- 25 Etapa B: a una solución de 2-metil-3-(4-nitrofenil)acrilato de (E)-etilo (645) (2,49 g, 10,6 mmol) en etanol (100 mL) se agregó Pd/C (250 mg, 10% de tipo Degussa). Se agregó un balón de gas hidrógeno y la reacción se evacuó y se volvió a llenar con hidrógeno tres veces. La reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente, se filtró a través una almohadilla de celite y se concentró al vacío para proporcionar 3-(4-aminofenil)-2-metilpropanoato de etilo (646).

Intermediario 42

4-(2-(5-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurán-7-il)etil)fenol (650)



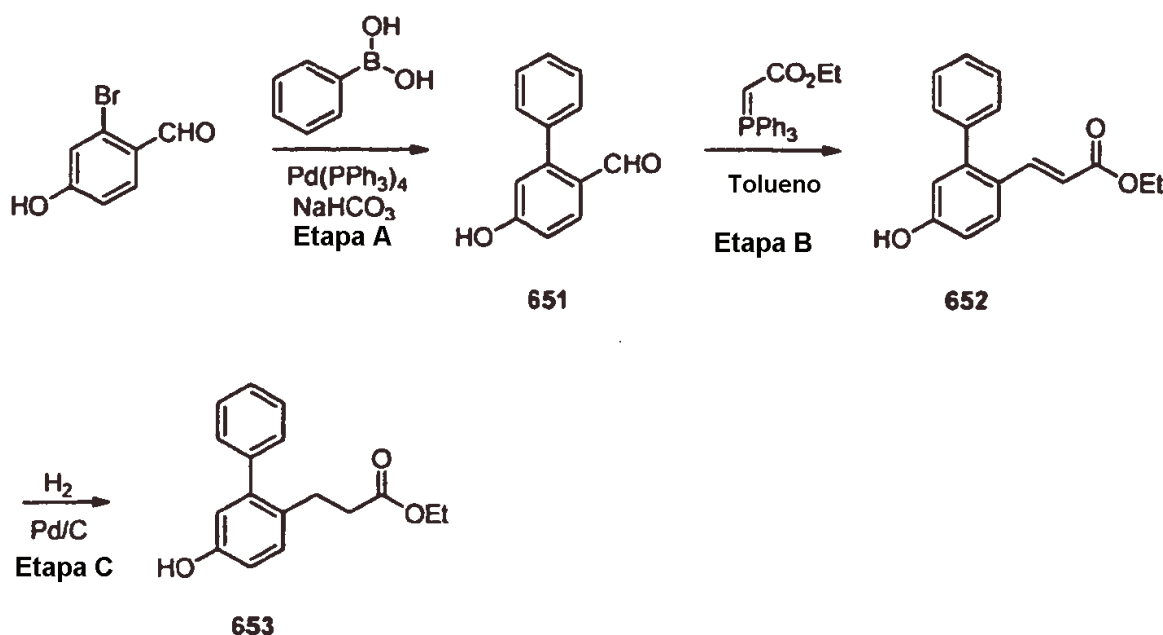
Etapa A: se calentaron 7-(clorometil)-5-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurán (647) (1 g, 4,66 mmol), trifenil fosfina (1,22 g, 4,66 mmol) y tolueno (46 mL) a reflujo durante 48 horas. La reacción se filtró y el sólido se lavó con éter dietílico para proporcionar cloruro de ((5-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurán-7-il)metil) trifenil fosfonio (648).

- 5 Etapa B: a una solución de cloruro de ((5-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurán-7-il)metil) trifenil fosfonio (648) (500 mg, 1,09 mmol) en tetrahidrofurano anhidro a temperatura ambiente (10 mL) se agregó n -butillitio (0,67 mL, 1,31 mmol, 2 M en hexano). Después de agitarse durante 10 min se agregó 4-(benciloxi)benzaldehído (231 mg, 1,09 mmol) y se agitó durante 3 horas adicionales. La reacción se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. El compuesto
- 10 bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice con hexanos y EtOAc (20%) para proporcionar 7-(4-(benciloxi)stiril)-5-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurán como una mezcla *cis/trans* (649).

- Etapa C: a una solución 7-(4-(benciloxi)stiril)-5-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurán (649) (207,7 mg, 0,583 mmol) en etanol (6 mL) se agregó Pd/C (20 mg, 10% de tipo Degussa). Se agregó un balón de gas hidrógeno y la reacción se evacuó y se volvió a llenar con hidrógeno tres veces. La reacción se agitó durante la noche a temperatura
- 15 ambiente, se filtró a través una almohadilla de celite y se concentró al vacío para proporcionar 4-(2-(5-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurán-7-il)etil)fenol (650).

Intermediario 43

3-(5-hidroxi-[1,1'-bifenil]-2-il)propanoato de etilo (653)



- 20 Etapa A: una mezcla de 2-bromo-4-hidroxi-benzaldehído (350 mg, 1,74 mmol), ácido fenilborónico (233,5 mg, 1,92

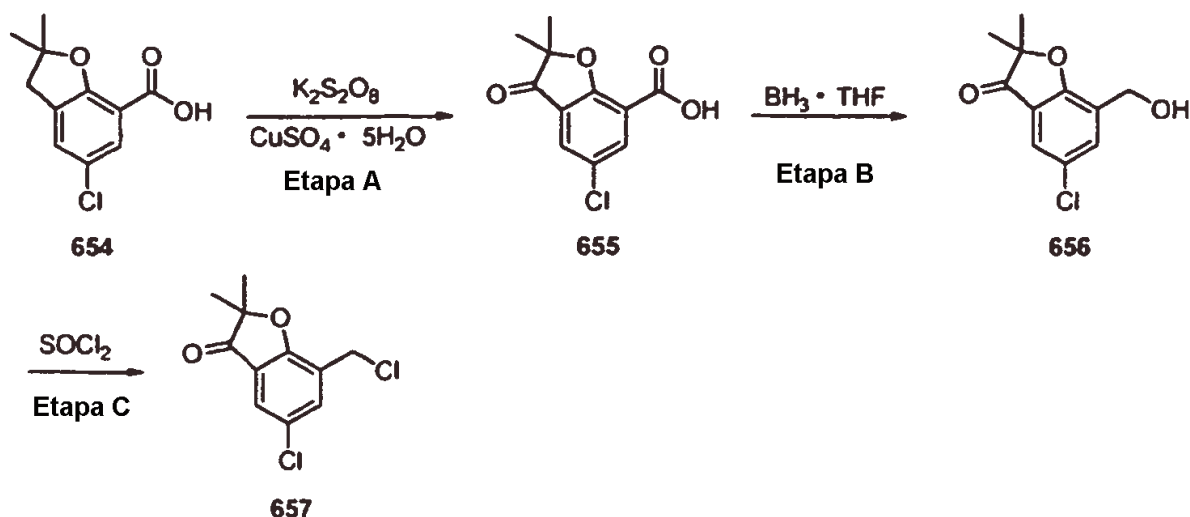
mmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (60 mg, 0,052 mmol), bicarbonato de sodio saturado (6,0 mL), metanol (15 mL) y tolueno (6,0 mL) se calentó en un tubo a presión a 120°C durante la noche. Se agregaron acetato de etilo y agua y las capas se separaron. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. El compuesto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice con hexanos y EtOAc (30%) para proporcionar 5-hidroxi-[1,1'-bifenil]-2-carbaldehído (651).

Etapa B: una solución de 5-hidroxi-[1,1'-bifenil]-2-carbaldehído (651) (292 mg, 1,47 mmol) y (carboximetileno)-trifenilfosforano (564,5 mg, 1,62 mmol) en tolueno (15 mL) se sometió a reflujo durante 24 horas. La reacción se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice con hexanos y EtOAc (30%) para proporcionar 3-(5-hidroxi-[1,1'-bifenil]-2-il)acrilato de (E)-etilo (652).

Etapa C: a una solución 3-(5-hidroxi-[1,1'-bifenil]-2-il)acrilato de (E)-etilo (652) (420 mg, 1,57 mmol) en etanol (6 mL) se agregó Pd/C (42 mg, 10% de tipo Degussa). Se agregó un balón de gas hidrógeno y la reacción se evacuó y se volvió a llenar con hidrógeno tres veces. La reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente, se filtró a través una almohadilla de celite y se concentró al vacío para proporcionar 3-(5-hidroxi-[1,1'-bifenil]-2-il)propanoato de etilo (653).

Intermediario 44

5-cloro-7-(clorometil)-2,2-dimetilbenzofurán-3(2H)-ona (657)



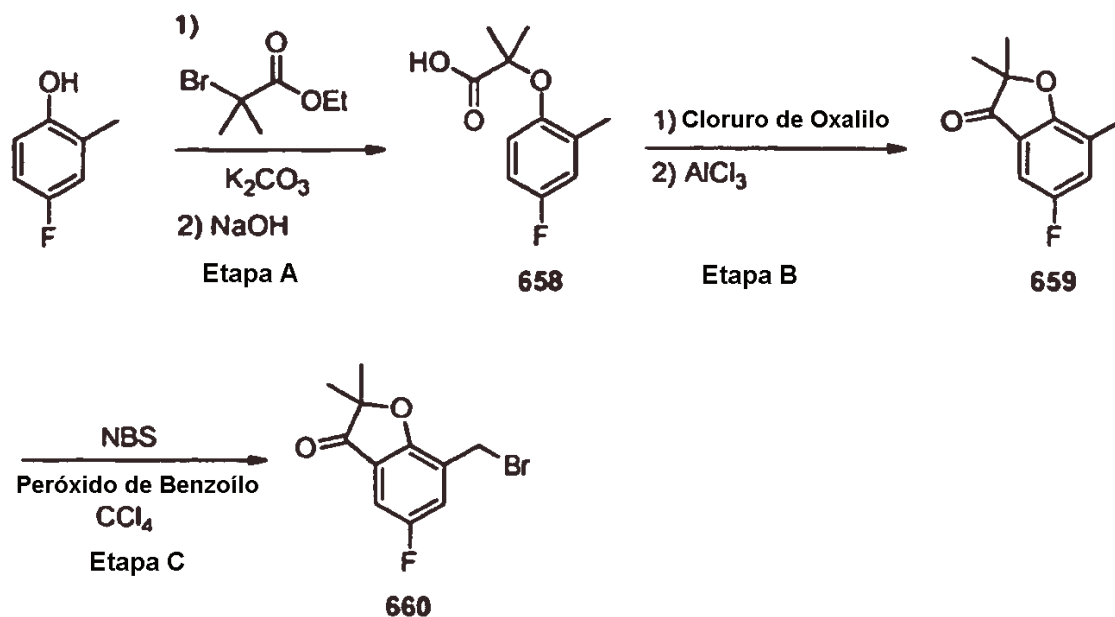
Etapa A: una solución de ácido 5-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurán-7-carboxílico (654) (2,39 g, 10,5 mmol), persulfato de potasio (8,55 g, 31,6 mmol), pentahidrato de sulfato cúprico (2,62 g, 10,5 mmol) y acetonitrilo/agua (1:1) (90 mL) se calentaron a reflujo durante 1 hora. Se agregaron acetato de etilo y agua y las capas se separaron. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar ácido 5-cloro-2,2-dimetil-3-oxo-2,3-dihidrobenzofurán-7-carboxílico (655) como un sólido amarillo.

Etapa B: a una solución de ácido 5-cloro-2,2-dimetil-3-oxo-2,3-dihidrobenzofurán-7-carboxílico (655) (2,67 g, 11,1 mmol) en tetrahidrofurano (56 mL) se agregó por goteo BH_3 tetrahidrofurano (11,1 mL, 11,1 mmol) y se agitó durante la noche. La reacción se inactivó con agua y metanol y, se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con bicarbonato de sodio saturado y posteriormente se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío. El compuesto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice con hexanos y EtOAc (50%) para proporcionar 5-cloro-7-(hidroximetil)-2,2-dimetilbenzofurán-3(2H)-ona (656) (278 mg). La capa de bicarbonato de sodio saturado se acidificó para recuperar el ácido de partida (655) (1,68 g).

Etapa C: una solución de 5-cloro-7-(hidroximetil)-2,2-dimetilbenzofurán-3(2H)-ona (656) (278 mg, 1,23 mmol) en cloruro de tionilo puro (5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas. La reacción se concentró para obtener 5-cloro-7-(clorometil)-2,2-dimetilbenzofurán-3(2H)-ona (657) como un sólido marrón/gris.

Intermediario 45

7-(bromometil)-5-fluoro-2,2-dimetilbenzofurán-3(2H)-ona (660)



Etapa A: una solución de 4-fluoro-2-metilfenol (10g, 79,28 mmol), 2-bromoisobutirato de etilo (23,2 mL, 158,6 mmol), carbonato de potasio (21,9 g, 158,6 mmol), y DMSO (80 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 72 horas. Se agregaron agua y acetato de etilo y las capas se separaron. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío. El compuesto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice con hexanos y EtOAc (20%) para proporcionar 2-(4-fluoro-2-metilfenoxi)-2-metilpropanoato de etilo. A una solución de 2-(4-fluoro-2-metilfenoxi)-2-metilpropanoato de etilo (13,3 g, 55,44 mmol) en tetrahidrofurano (40 mL) y metanol (10 mL) se agregó NaOH (6,66 g, 166,32 mmol) en agua (14 mL) y se agitó durante la noche. Los extractos volátiles se eliminaron al vacío y se acidificó con HCl concentrado. La solución blanca lechosa se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar ácido 2-(4-fluoro-2-metilfenoxi)-2-metilpropanoico (658) como un sólido amarillo.

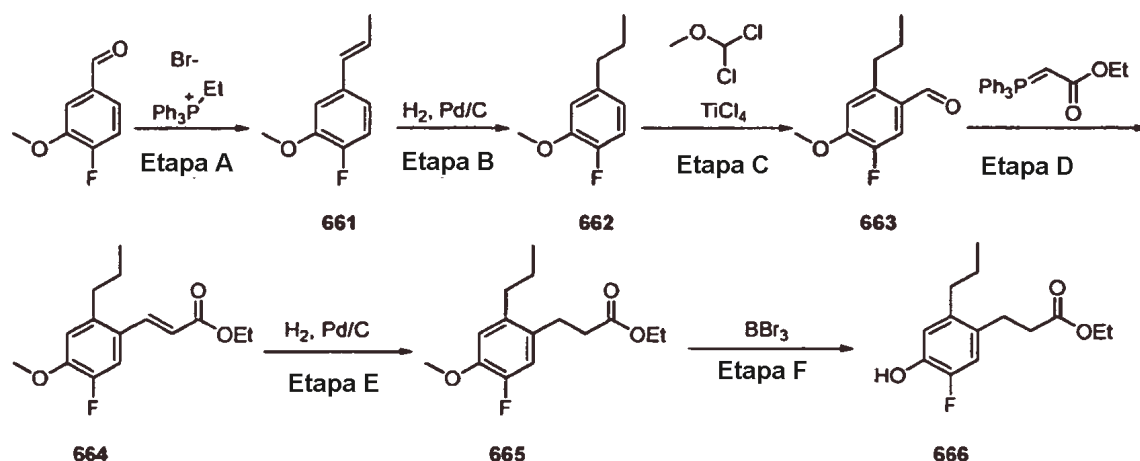
Etapa B: a una solución de ácido 2-(4-fluoro-2-metilfenoxi)-2-metilpropanoico (658) (5g, 23,6 mmol) en tetrahidrofurano (50 mL) a 0 °C se agregó DMF cat. y cloruro de oxalilo (2,5 mL, 28,3 mmol). La reacción se calentó a temperatura ambiente, se agitó durante 1 hora, y se concentró al vacío. El aceite se disolvió en diclorometano (50 mL), se enfrió a -78 °C y se agregó AlCl₃ (7,6 g, 56,6 mmol). La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante la noche. Se agregó hielo agua y el diclorometano se eliminó al vacío. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL) y se lavó con bicarbonato de sodio saturado que se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío.

El compuesto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice con hexanos y EtOAc (20%) para proporcionar 5-fluoro-2,2,7-trimetilbenzofurán-3(2H)-ona (659).

Etapa C: una solución de 5-fluoro-2,2,7-trimetilbenzofurán-3(2H)-ona (659) (100 mg, 0,515 mmol), N-bromosuccinimida (100,8 mg, 0,567 mmol), cloruro de benzoilo (1,2 mg, 0,005 mmol) y tetracloruro de carbono (2 mL) se calentó a reflujo durante la noche. Se agregó bicarbonato de sodio saturado y se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío. El compuesto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice con hexanos y EtOAc (5%) para proporcionar 7-(bromometil)-5-fluoro-2,2-dimetilbenzofurán-3(2H)-ona (660).

Intermediario 46

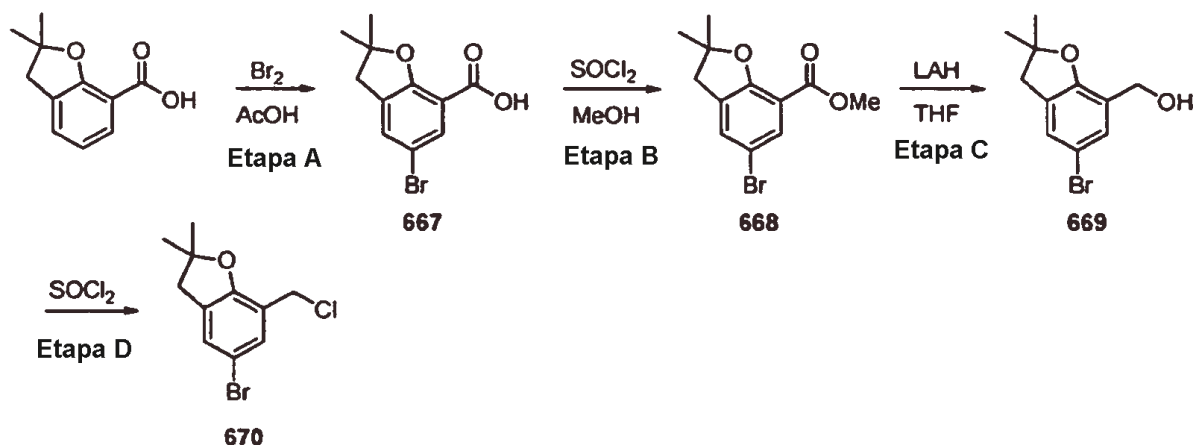
3-(5-fluoro-4-hidroxi-2-propilfenil)propanoato de etilo (666)



Etapa A - F : el compuesto (666) se preparó de manera similar a la descrita para la síntesis de (585).

Intermediario 47

5-bromo-7-(clorometil)-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurán (670)



5

Etapa A: utilizando un embudo de goteo, se agregó bromo (0,8 mL, 15,6 mmol) en ácido acético (6 mL) a una solución de ácido 2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurán-7-carboxílico (1 g, 5,20 mmol) en ácido acético a 0 °C. La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Una solución 2M de sulfito de sodio se agregó hasta que todo el color rojo había desaparecido. Los extractos volátiles se eliminaron al vacío y se agregó diclorometano y las capas se separaron. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar ácido 5-bromo-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurán-7-carboxílico (667).

10

Etapa B: se agregó lentamente cloruro de tionilo (0,6 mL, 8,12 mmol) a una solución de ácido 5-bromo-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurán-7-carboxílico (667) (1,1 g, 4,06 mmol) en metanol (41 mL). Después de someterse a reflujo durante 3 horas el solvente se eliminó al vacío para obtener 5-bromo-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurán-7-carboxilato de metilo (668).

15

Etapa C: a una solución de 5-bromo-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurán-7-carboxilato de metilo (668) (466 mg, 1,63 mmol) en tetrahidrofurano (16 mL) a 0 °C se agregó LAH (1 mL, 1,96 mmol). La reacción se agitó a 0 °C durante 1 hora y se desactivó con 0,2 mL de agua, 0,2 mL de NaOH 15% y 0,6 mL de agua. La reacción se calentó a temperatura ambiente y se diluyó con éter dietílico. Sulfato de magnesio se agregó y la solución se filtró, se lavó con éter dietílico, y el solvente se eliminó al vacío para proporcionar (5-bromo-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurán-7-il)metanol (669).

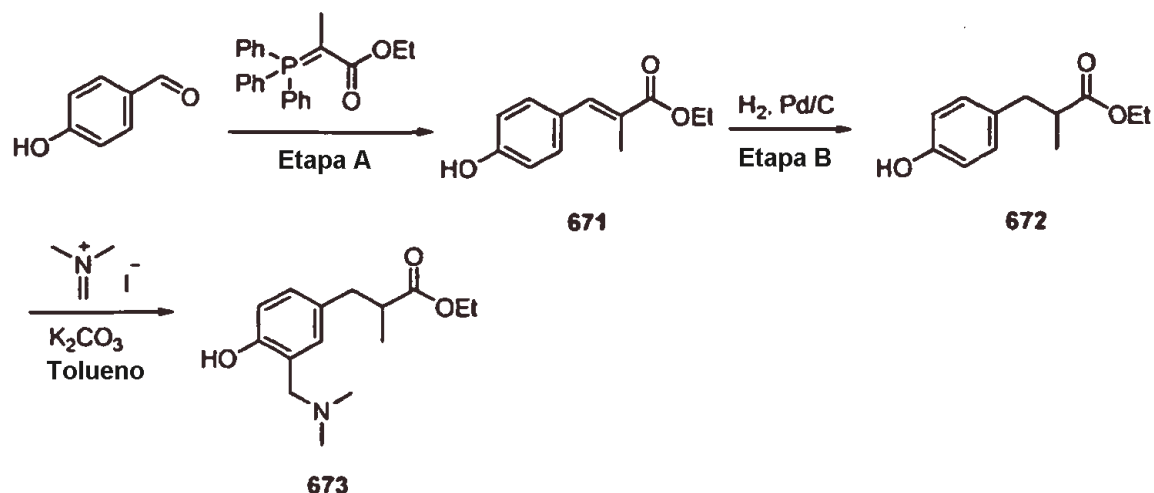
20

Etapa D: a una solución de (5-bromo-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurán-7-il)metanol (669) (390 mg, 1,51 mmol) en diclorometano (15 mL) se agregó cloruro de tionilo (0,56 mL, 7,58 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y posteriormente se concentró para proporcionar 5-bromo-7-(clorometil)-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurán (670).

25

Intermediario 48

3-(3-((dimetilamino)metil)-4-hidroxifenil)-2-metilpropanoato de etilo (673)



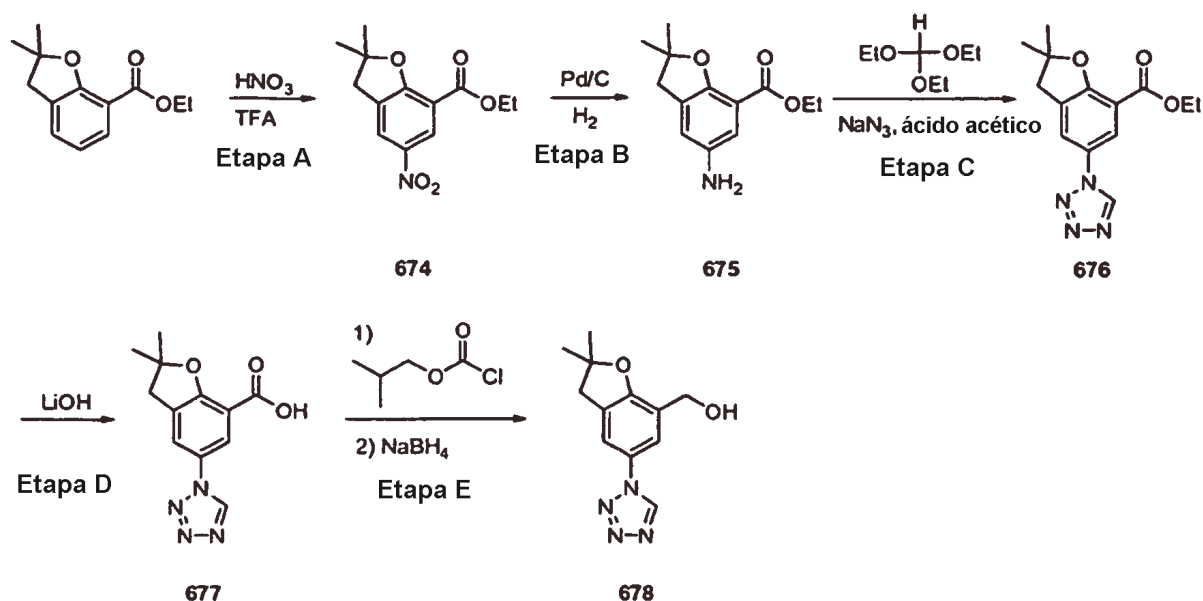
Etapa A: el compuesto (671) se preparó de manera similar a la descrita para la síntesis de (515)

5 Etapa B: el compuesto (672) se preparó de manera similar a la descrita para la síntesis de (513)

Etapa C: a una solución de 3-(4-hidroxifenil)-2-metilpropanoato de etilo (672) (150 mg, 0,72 mmol), carbonato de potasio (149,3 mg, 1,08 mmol) en tolueno (7 mL) se agregó yoduro de N,N-dimetilmetilidanoamonio (173,2 mg, 0,94 mmol) y se agitó durante 72 horas. Se agregó agua y la reacción se extrajo con acetato de etilo y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. El compuesto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice con hexanos y EtOAc (50%) para proporcionar 3-(3-((dimetilamino)metil)-4-hidroxifenil)-2-metilpropanoato de etilo (673).

Intermediario 49

(2,2-dimetil-5-(1H-tetrazol-1-il)-2,3-dihidrobenzofurán-7-il)metanol (678)



15 Etapa A: a una solución de 2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurán-7-carboxilato de etilo (1g, 4,54 mmol) en ácido trifluoroacético (7 mL) a 0°C se agregó lentamente ácido nítrico (1,36 mL). La reacción se agitó a 0°C durante una hora y posteriormente a temperatura ambiente durante 30 minutos. La reacción se agregó a hielo y el sólido resultante se recogió por filtración, y se lavó con agua para proporcionar 2,2-dimetil-5-nitro-2,3-dihidrobenzofurán-7-carboxilato de etilo (674) como un sólido amarillo (1,02 g, 83%).

Etapa B: a una solución 2,2-dimetil-5-nitro-2,3-dihidrobenzofurán-7-carboxilato de etilo (674) (1,02 g, 3,84 mmol) en etanol (40 mL) se agregó Pd/C (100 mg, 10% de tipo Degussa). Se agregó un balón de gas hidrógeno y la reacción se evacuó y se volvió a llenar con hidrógeno tres veces. La reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente, se filtró a través una almohadilla de celite y se concentró al vacío para proporcionar 5-amino-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurán-7-carboxilato de etilo (675) (899 mg, 99%)

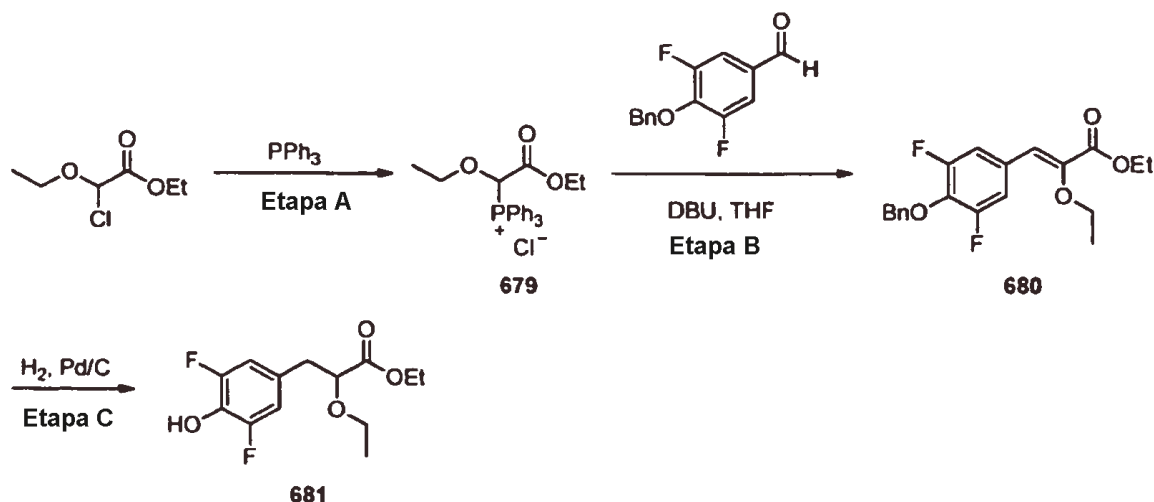
Etapa C: una solución de 5-amino-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurán-7-carboxilato de etilo (675) (300 mg, 1,28 mmol), ortoformato de trietilo (0,42 mL, 2,55 mmol), azida de sodio (124,8 mg, 1,92 mmol), y ácido acético (12 mL) se calentó a 100 °C durante 2 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se agregó agua. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. El compuesto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice con hexanos y EtOAc (50%) para proporcionar 2,2-dimetil-5-(1H-tetrazol-1-il)-2,3-dihidrobenzofurán-7-carboxilato de etilo (676) (184 mg, 50%).

Etapa D: una solución de 2,2-dimetil-5-(1H-tetrazol-1-il)-2,3-dihidrobenzofurán-7-carboxilato de etilo (676) (182 mg, 0,631 mmol), hidróxido de litio (106 mg, 2,53 mmol), metanol (1 mL), tetrahidrofurano (1 mL), y agua (4 mL) se calentó a 50 °C durante 1 hora. Los extractos volátiles se eliminaron al vacío y se agregó HCl 2N. El sólido blanco que se recogió por filtración se lavó con agua para proporcionar ácido 2,2-dimetil-5-(1H-tetrazol-1-il)-2,3-dihidrobenzofurán-7-carboxílico (677) (136 mg, 83%).

Etapa E: una solución de ácido 2,2-dimetil-5-(1H-tetrazol-1-il)-2,3-dihidrobenzofurán-7-carboxílico (677) (135 mg, 0,519 mmol), N-metilmorfolina (57 µL, 0,519 mmol) y tetrahidrofurano (10 mL) a 0 °C se agregó a isobutylclorofornato (68 µL, 0,519 mmol) y se agitó durante 2 horas. Se agregó borohidruro de sodio (58,9 mg, 1,56 mmol) en agua (3 mL) y se agitó durante 1 hora y a temperatura ambiente durante 1 hora adicional. La reacción se concentró al vacío y se agregó agua. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. El compuesto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice con hexanos y EtOAc (60%) para proporcionar (2,2-dimetil-5-(1H-tetrazol-1-il)-2,3-dihidrobenzofurán-7-il)metanol (678) (77,8 mg, 61%).

Intermediario 50

3-(3,5-difluoro-4-hidroxifenil)-2-etoxipropanoato de etilo (681)



Etapa A: a una solución de etil éster del ácido 2-cloro-2-etoxiacético (10 g, 60 mmol) en cloroformo (30 mL) se agregó trifetilfosfina (15,7 g, 60 mmol) y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El solvente se eliminó al vacío, se agregó éter dietílico. El solvente se eliminó nuevamente y se secó en alto vacío para proporcionar cloruro de (1,2-dietoxi-2-oxoetil)trifenilfosfonio (21g, 82% de rendimiento) (679) como un sólido espumoso.

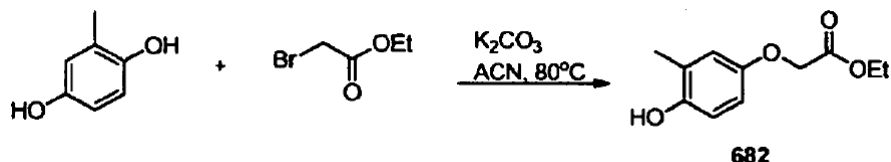
Etapa B: a una solución de cloruro de (1,2-dietoxi-2-oxoetil)trifenilfosfonio (679) (1,61g, 3,76 mmol) en tetrahidrofurano (56 mL) se agregó DBU (0,67 ml, 4,51 mmol) y la reacción se agitó durante 10 minutos a temperatura ambiente. Se agregó 4-(benciloxi)-3,5-difluorobenzaldehído (1,40 g, 5,64 mmol) en una porción y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. El solvente se eliminó al vacío, se agregó éter dietílico y los sólidos se filtraron. El filtrado se concentró al vacío y el residuo aceitoso se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna (0-30% EtOAc en hexanos) para proporcionar 3-(4-(benciloxi)-3,5-difluorofenil)-2-etoxiacrilato de (Z)-etilo (680).

Etapa C: a una solución 3-(4-(benciloxi)-3,5-difluorofenil)-2-etoxiacrilato de (Z)-etilo (680) (1,3 g, 3,59 mmol) en etanol (25 mL) se agregó Pd/C (140 mg, 10% de tipo Degussa). Se agregó un balón de gas hidrógeno y la reacción

se evacuó y se volvió a llenar con hidrógeno tres veces. La reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente, se filtró a través una almohadilla de celite y se concentró al vacío para proporcionar 3-(3,5-difluoro-4-hidroxifenil)-2-etoxipropanoato de etilo (0,81 g) (681).

Intermediario 51

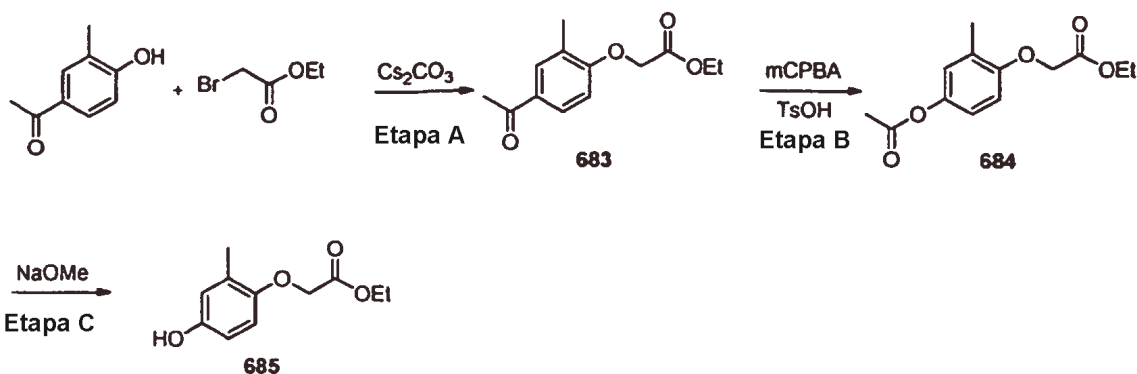
5 2-(4-hidroxi-3-metilfenoxi)acetato de etilo (682)



Una mezcla de 2-metilbenceno-1,4-diol (5 g, 40,2 mmol), 2-bromoacetato de etilo (1,1 eq.), y carbonato de potasio (2 eq.) en acetonitrilo (50 mL) se calentó a 80 °C durante 18 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, y el acetonitrilo se eliminó al vacío. Se agregó agua y el residuo bruto se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (0-100% EtOAc en hexanos) para proporcionar 2-(4-hidroxi-3-metilfenoxi)acetato de etilo (682) como un sólido rosado.

Intermediario 52

2-(4-hidroxi-2-metilfenoxi)acetato de etilo (685)

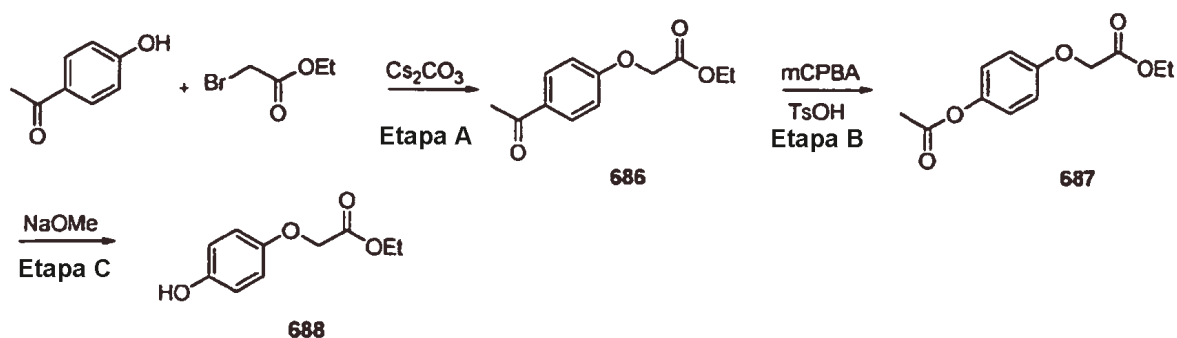


Etapa A: una mezcla de 1-(4-hidroxi-3-metilfenil)etanona (5 g, 33,3 mmol), etil 2-bromoacetato (1,1 eq.) y carbonato de cesio (2 eq.) en acetonitrilo (200 mL) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El acetonitrilo se eliminó al vacío, y el aceite bruto se disolvió en acetato de etilo (50mL) y se lavó con HCl 1M (2 X 50 mL), agua (2 X 50 mL) y salmuera (50 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío para obtener 2-(4-acetil-2-metilfenoxi)acetato de etilo (683). [0458] Etapa B: una solución de 2-(4-acetil-2-metilfenoxi)acetato de etilo (683) (8,78 g, 37 mmol), mCPBA (2,eq.) y monohidrato de p-TsOH (0,15 eq.) en diclorometano (160 mL) se calentó a 40 °C durante la noche. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se lavó con KI 1M (2 X 200 mL), NaHSO₃ al 5%(2 X 150 mL) y agua (200 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío. El material en bruto se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (0-100% EtOAc en hexanos) para proporcionar 2-(4-acetoxi-2-metilfenoxi)acetato de etilo (684) (72%).

Etapa C: a una solución de 2-(4-acetoxi-2-metilfenoxi)acetato de etilo (684) (6,79 g, 27 mmol) en metanol seco (150 mL) se agregó metóxido de sodio (1,1 eq.) y la reacción se agitó a temperatura ambiente bajo N₂ durante 3 horas. La reacción se inactivó con HCl 1M y los extractos volátiles se eliminaron al vacío. El aceite se disolvió en acetato de etilo (100mL) y se lavó con agua (2 X 100 mL), y salmuera (100 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar 2-(4-hidroxi-2-metilfenoxi)acetato de etilo (685) como un sólido blanco (77%).

Intermediario 53

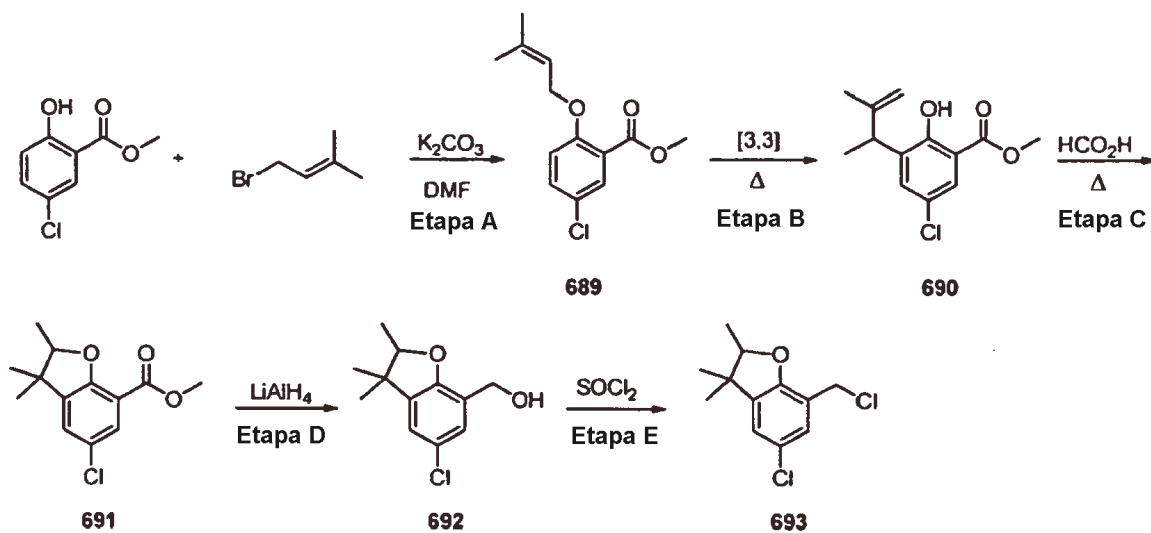
2-(4-hidroxifenoxi)acetato de etilo (688)



Etapa A -C: el compuesto (688) se preparó de manera similar a la descrita para la síntesis de (685).

Intermediario 54

5-cloro-7-(clorometil)-2,3,3-trimetil-2,3-dihidrobenzofurán (693)

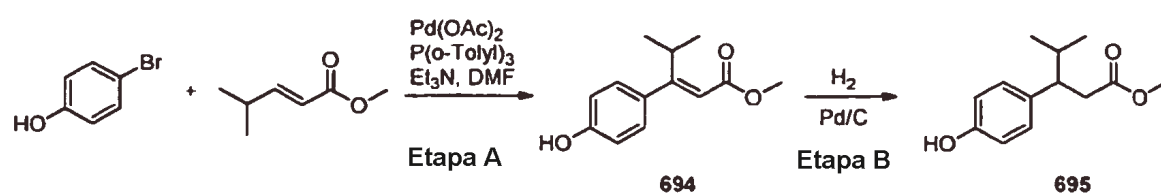


5

Etapa A -E: el compuesto (693) se preparó de manera similar a la descrita para la síntesis de (5).

Intermediario 55

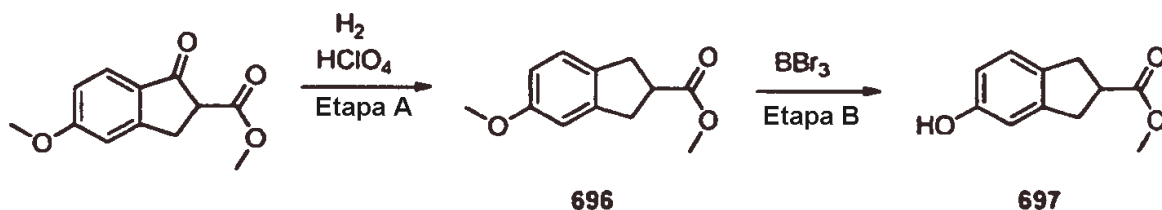
3-(4-hidroxifenil)-4-metilpentanoato de metilo (695)



10 Etapa A -B: el compuesto (695) se preparó de manera similar a la descrita para la síntesis de (11).

Intermediario 56

5-hidroxi-2,3-dihidro-1H-indeno-2-carboxilato de metilo (697)

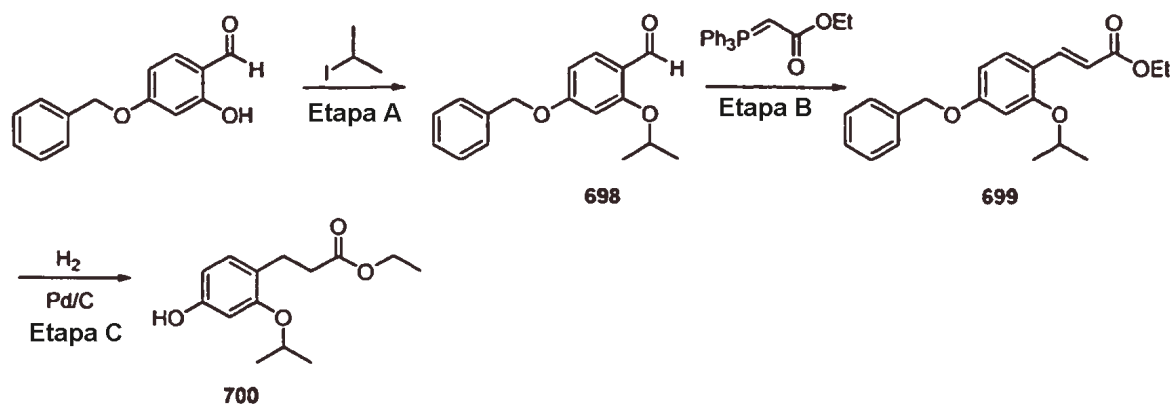


Etapa A: una mezcla de metil 5-metoxi-1-oxo-2,3-dihidro-1H-indeno-2-carboxilato (5,5 g, 25 mmol) en ácido acético (0,64 M) y ácido perclórico (14,9 M) se suspendió en un recipiente a presión y se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno (30 psi) durante 4 horas. La mezcla se filtró a través una almohadilla de celite y se lavó con cloroformo. La fase orgánica se lavó con agua (5X) hasta neutralizar el pH, seguido por el lavado con salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío. El material en bruto se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (0-100% EtOAc en hexanos) para proporcionar 5-metoxi-2,3-dihidro-1H-indeno-2-carboxilato de metilo (696) (46%).

Etapa B: a una solución de 5-metoxi-2,3-dihidro-1H-indeno-2-carboxilato de metilo (696) (2,35 g, 11,4 mmol) en diclorometano anhidro (40 mL) se enfrió a -78°C se agregó tribromuro de boro (1,5 eq.). La reacción se dejó en agitación a -78°C durante 30 minutos, 0°C durante 2 horas, y a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se desactivó lentamente con metanol. Después de agitarse durante 15 minutos se agregó lentamente una solución saturada de bicarbonato de sodio a la mezcla y se dejó en agitación a 0°C durante 30 minutos. Acetato de etilo se agregó y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar 5-hidroxi-2,3-dihidro-1H-indeno-2-carboxilato de metilo (697).

Intermediario 57

3-(4-hidroxi-2-isopropoxifenil)propanoato de etilo (700)



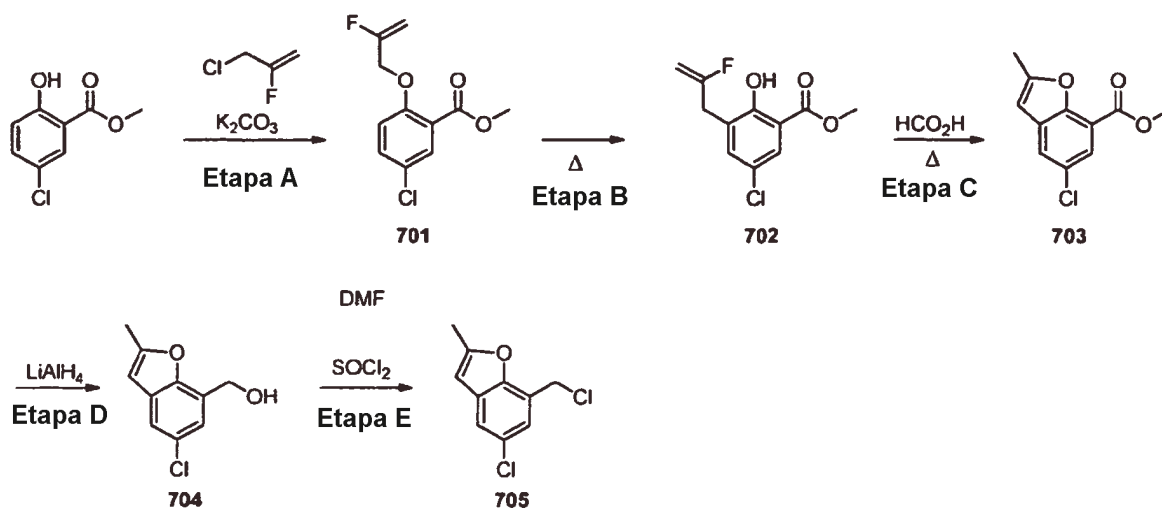
Etapa A: una mezcla de 4-(benciloxi)-2-hidroxibenzaldehído (1 g, 4,38 mol), 2-yodopropano (1,2 eq.) y carbonato de potasio (2,5 eq.) en acetona (40 mL) se sometió a reflujo durante la noche. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través un tapón de celite y se concentró a sequedad. El material en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna con acetato de etilo y hexanos para proporcionar 4-(benciloxi)-2-isopropoxibenzaldehído (698).

Etapa B: una solución de 4-(benciloxi)-2-isopropoxibenzaldehído (698) (480 mg, 1,776 mmol) y (carbetoximetileno)trifenilfosforano (1,1 eq.) en tolueno se calentó a 100°C durante la noche. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El material en bruto se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (0-50% EtOAc en hexanos) para proporcionar 3-(4-(benciloxi)-2-isopropoxifenil)acrilato de (E)-etilo(699)

Etapa C: a 3-(4-(benciloxi)-2-isopropoxifenil)acrilato de (E)-etilo (699) (530 mg, 1,56 mmol) en etanol (12 mL) se agregó Pd/C (0,5 eq, 10% de tipo Degussa). Se agregó un balón de gas hidrógeno y la reacción se evacuó y se volvió a llenar con hidrógeno tres veces. La reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente, se filtró a través una almohadilla de celite y se concentró al vacío para proporcionar 3-(4-hidroxi-2 isopropoxifenil) propanoato de etilo (700).

Intermediario 58

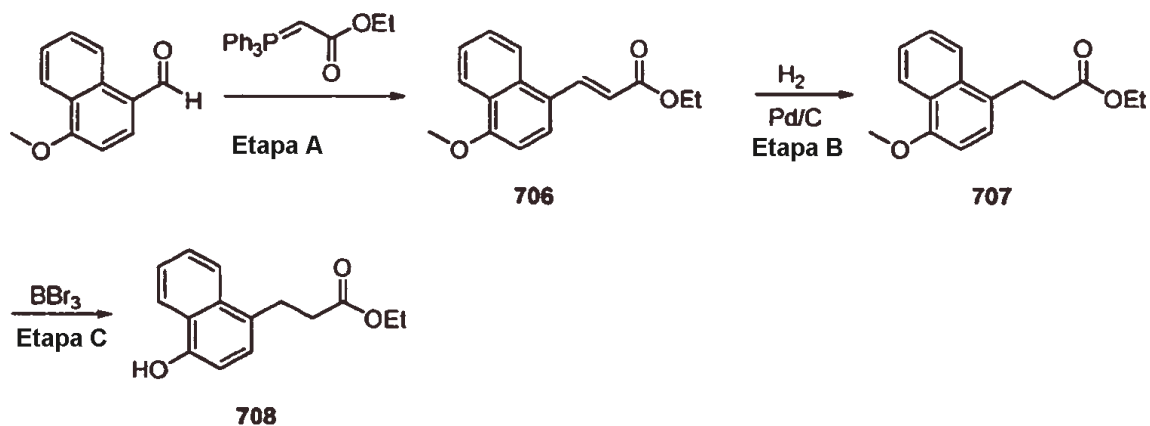
5-cloro-7-(clorometil)-2-metilbenzofurán (705)



Etapa A -E: el compuesto (705) se preparó de manera similar a la descrita para la síntesis de (5).

Intermediario 59

3-(4-hidroxinaftalen-1-il)propanoato de etilo (708)

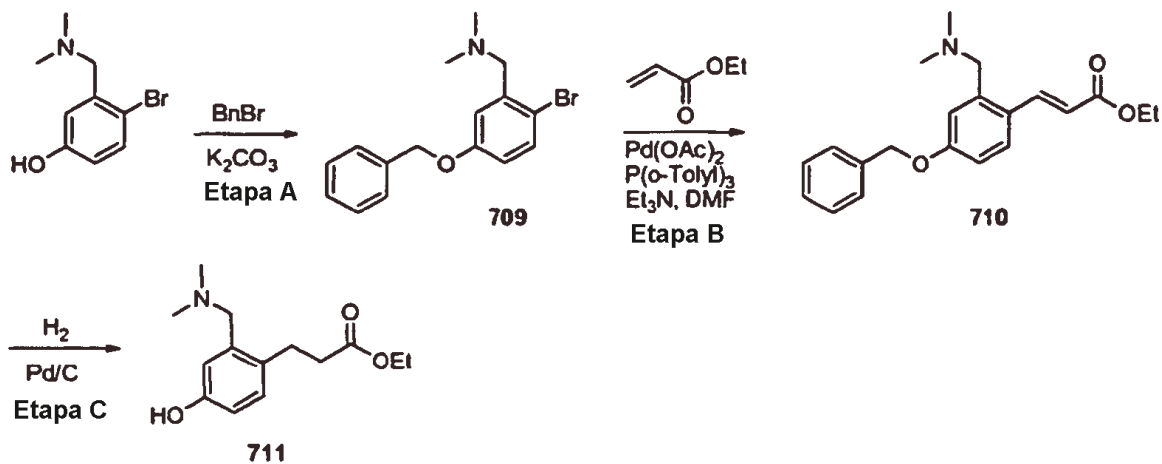


5

Etapa A -C : el compuesto (708) se preparó de manera similar a la descrita para la síntesis de (542).

Intermediario 60

3-(2-((dimetilamino)metil)4-hidroxifenil)propanoato de etilo (711)



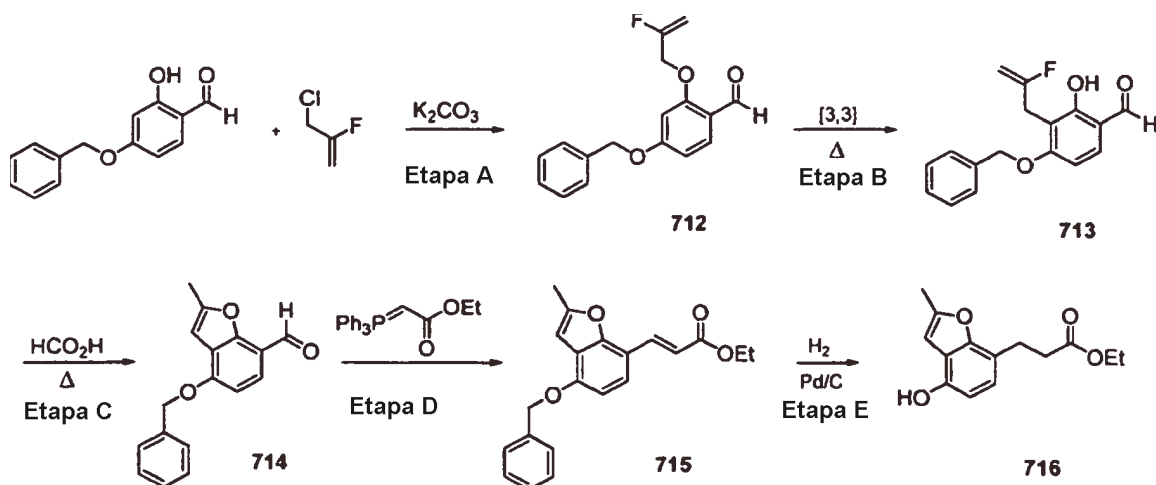
5 Etapa A: una mezcla de 4-bromo-3-((dimetilamino)metil)fenol (4 g, 17,4 mmol), bencilbromuro (2 eq.) y carbonato de potasio (3 eq.) en DMF (100 mL) se agitó a 80 °C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se desactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron al vacío. El material en bruto se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (0-50% EtOAc en hexanos) para proporcionar 1-(5-(benciloxi)-2-bromofenil)-N,N-dimetilmetanamina (709) (98 %).

Etapas B: el compuesto (710) se preparó de manera similar a la descrita para la síntesis de (10).

Etapa C: el compuesto (711) se preparó de manera similar a la descrita para la síntesis de (11).

Intermediario 61

10 3-(4-hidroxi-2-metilbenzofurán-7-il)propanoato de etilo (716)



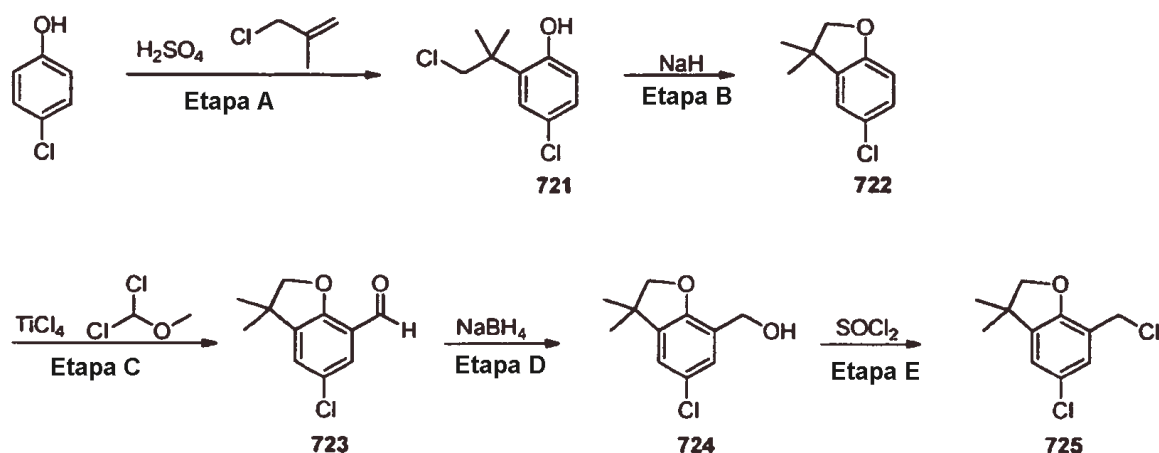
Etapa A -C: el compuesto (714) se preparó de manera similar a la descrita para la síntesis de (3).

Etapa D: el compuesto (715) se preparó de manera similar a la descrita para la síntesis de (537)

Etapa E: el compuesto (716) se preparó de manera similar a la descrita para la síntesis de (513)

15 Intermediario 62

5-cloro-7-(clorometil)-3,3-dimetil-2,3-dihidrobenzofurán (725)



20 Etapa A: a una solución de 4-clorofenol (12,6 g, 0,1 mol) y 3-cloro-2-metil-propeno (10,8 g, 0,12 mol) se agregó ácido sulfúrico concentrado (5 g, 0,05 mol) y se agitó a 0 °C durante 1 hora. La mezcla se diluyó con agua fría y se extrajo con éter. El extracto etéreo se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice para

proporcionar 4-cloro-2-(1-cloro-2-metilpropan-2-il)fenol (721).

Etapa B: a una suspensión de NaH (1,44 g, 36 mmol) en tetrahidrofurano anhidro se agregó 4-cloro-2-(1-cloro-2-metilpropan-2-il)fenol (721) (6,6 g, 30,0 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 hora. La reacción se inactivó con metanol, se diluyó con agua y se extrajo con éter. El extracto etéreo se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se evaporó al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice para proporcionar 5-cloro-3,3-dimetil-2,3-dihidrobenzofurán (722).

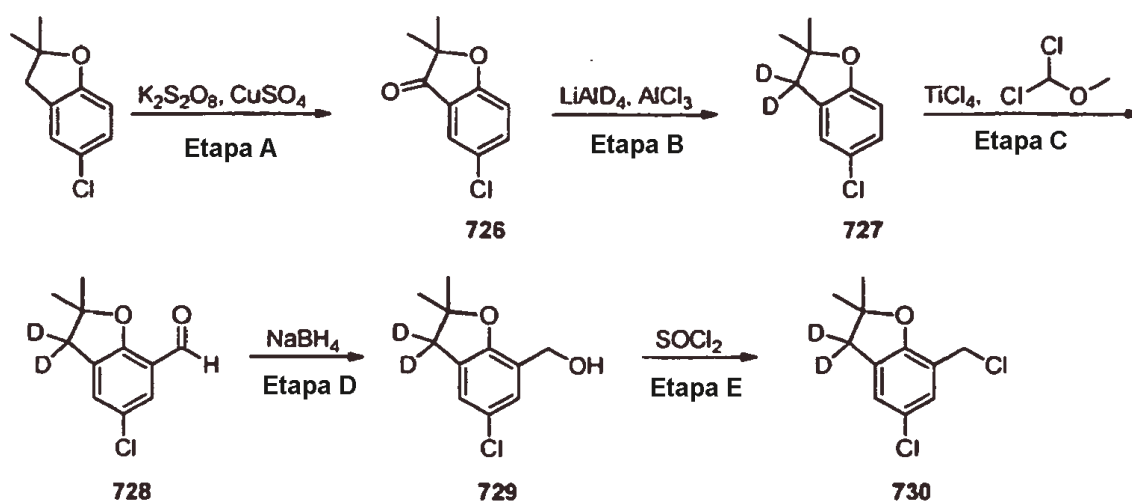
Etapa C: el compuesto (723) se preparó de manera similar a la descrita para la síntesis de (545).

Etapa D: el compuesto (724) se preparó de manera similar a la descrita para la síntesis de (546).

Etapa E: el compuesto (725) se preparó de manera similar a la descrita para la síntesis de (511).

10 Intermediario 63

3,3-didauterio-5-cloro-7-(clorometil)-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurán (730)



Etapa A: el compuesto (726) se preparó de manera similar a la descrita para la síntesis de (655).

Etapa B: se agitó deuterio de litio aluminio (0,21 g, 5,0 mmol) en éter seco (10 mL) durante 15 min bajo nitrógeno y se agregó lentamente cloruro de aluminio (0,7 g, 5,5 mmol) en éter seco (10 mL). Cinco minutos después de la adición, una mezcla de 5-cloro-2,2-dimetilbenzofurán-3(2H)-ona (726) (1 g, 5 mmol) y cloruro de aluminio (0,7 g, 5,5 mmol) en éter seco (20 mL) se agregó a la solución de mezcla de hidruro metálico. La mezcla de reacción se agitó vigorosamente durante 45 min bajo nitrógeno, y la reacción se inactivó con D₂O (5 mL) seguido de ácido sulfúrico 6 N (6 mL). La mezcla de reacción se diluyó adicionalmente con agua (25 mL) y la capa acuosa se extrajo con cuatro porciones de éter (4 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, solución de bicarbonato de sodio al 10% y agua y se secaron sobre sulfato de sodio. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice para proporcionar 3,3-didauterio-5-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurán (727).

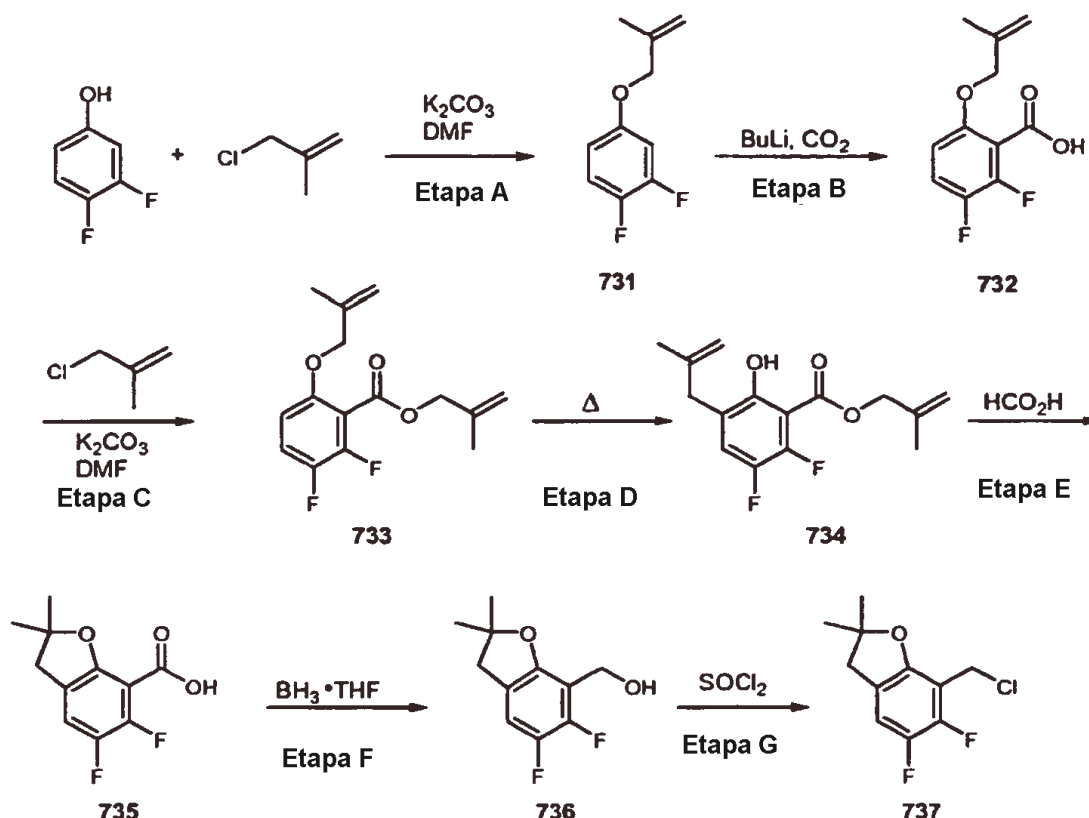
Etapa C: el compuesto (728) se preparó de manera similar a la descrita para la síntesis de (545).

Etapa D: el compuesto (729) se preparó de manera similar a la descrita para la síntesis de (546).

Etapa E: el compuesto (730) se preparó de manera similar a la descrita para la síntesis de (511).

Intermediario 64

7-(clorometil)-5,6-difluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurán (737)



Etapa A: una mezcla de 3,4-difluorofenol (2 g, 15,37 mmol), 3-cloro-2-metilpropeno (1,66 mL, 16,91 mmol) y carbonato de potasio (3,2 g, 23,06 mmol) en DMF (10 mL) se agitó a 85 °C durante 6 h. La mezcla se filtró y el filtrado se evaporó a sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna eluyendo con hexanos-EtOAc (2:1) para proporcionar 1,2-difluoro-4-(2-metilaliloxi)benceno (731) (1,78 g, 63%). 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,05 (q, J = 9,5 Hz, 1H), 6,76-6,71 (m, 1H), 6,63-6,60 (m, 1H), 5,07 (s, 1H), 5,00 (s, 1H), 4,38 (s, 2H), 1,82 (s, 3H).

Etapa B: a una solución de sec-butilitio 1,4 M en ciclohexano (6,7 mL) y tetrahidrofurano anhidro (15 mL) a -75 °C se agregó 1,2-difluoro-4-(2-metilaliloxi)benceno (731) (1,6 g, 8,68 mmol). La mezcla resultante se agitó a -75 °C durante 2,5 horas y se transfirió a un recipiente de fondo redondo que contenía hielo seco. La mezcla resultante se agitó durante 5 min y se agregó por goteo agua (10 mL). La mezcla se acidificó hasta un pH de 1 con ácido clorhídrico concentrado y se extrajo con EtOAc (80 mL X 3). La fase orgánica se lavó con salmuera (60 mL X 2), agua (60 mL) y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, y el solvente se eliminó al vacío para proporcionar un aceite de ácido 2,3-difluoro-6-(2-metilaliloxi) benzoico (732) (1,9 g). El producto se utilizó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa C: una mezcla de ácido 2,3-difluoro-6-(2-metilaliloxi)benzoico (732) (1,45 g, 6,35 mmol), 3-cloro-2-metilpropeno (0,77 mL, 7,62 mmol) y carbonato de potasio (1,76 g, 12,7 mmol) en anhidro DMF se agitó a 65 °C bajo N_2 durante la noche. La mezcla se filtró y el filtrado se evaporó a sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna eluyendo con hexanos-EtOAc (4: 1) para proporcionar 2,3-difluoro-6-(2-metilaliloxi)benzoato de 2-metilalilo (733) (1,55 g, 87%). 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,14 (q, J = 9,5 Hz, 1H), 6,63-6,60 (m, 1H), 5,09 (s, 1H), 5,06 (s, 1H), 4,98 (s, 2H), 4,78 (s, 2H), 4,45 (s, 2H), 1,81 (s, 3H), 1,79 (s, 3H).

Etapa D: una solución de 2,3-difluoro-6-(2-metilaliloxi)benzoato de 2-metilalilo (733) (1,53 g, 5,42 mmol) en NMP (3,5 mL) se calentó en el microondas a 200 °C durante 6 h. El solvente se eliminó al vacío para proporcionar 2,3-difluoro-6-hidroxi-5-(2-metilalil)benzoato de 2-metilalilo (734) (1,53 g) que se usó directamente en la siguiente etapa de reacción sin purificación adicional.

Etapa E: una solución de 2,3-difluoro-6-hidroxi-5-(2-metilalil)benzoato de 2-metilalilo (734) en ácido fórmico al 96% (15 mL) se sometió a reflujo durante 22 horas. El solvente se eliminó al vacío, y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna eluyendo con hexanos-EtOAc (3:1) para proporcionar ácido 5,6-difluoro-2,2-dimetil-3H-benzofurán-7-carboxílico (735) (0,76 g, 61%). 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 7,43 (t, J = 9,2 Hz, 1H), 2,98 (s, 2H), 1,41 (s, 6H).

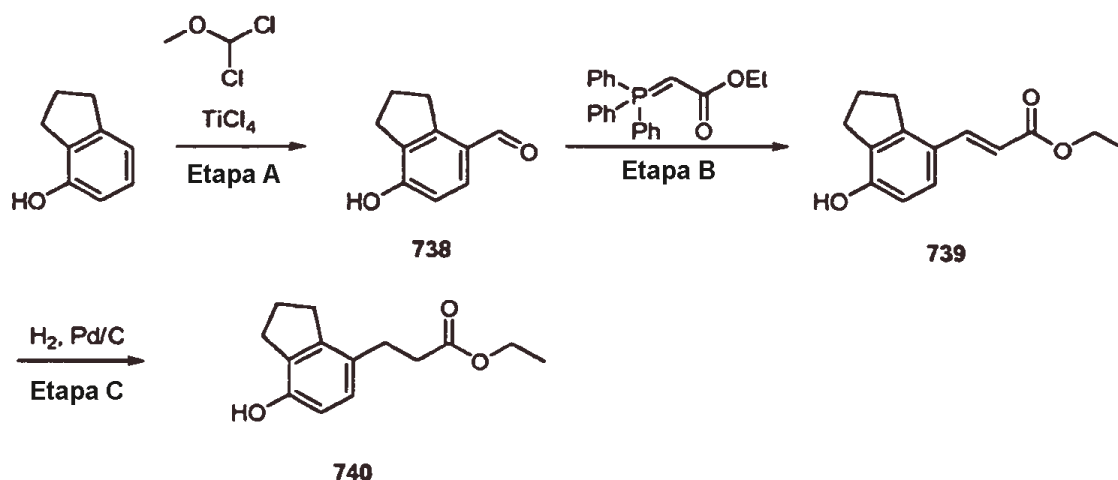
Etapa F: a ácido 5,6-difluoro-2,2-dimetil-3H-benzofurán-7-carboxílico (735) (0,75 g, 3,29 mmol) se agregó solución

1,0 M de complejo tetrahidrofurano borano (12 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se enfrió a 0 °C, se acidificó con HCl 5 N hasta un pH de 1, y posteriormente se neutralizó hasta un pH de 8 con NaOH 5 N. La mezcla se extrajo con EtOAc (80 mL X 3) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (50 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y el solvente se eliminó al vacío. El producto se purificó mediante HPLC prep. para proporcionar (5,6-difluoro-2,2-dimetil-3H-benzofurán-7-il)metanol (736) (0,4 g, 57%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-J₆) δ 7,18 (t, J= 9,0 Hz, 1H), 4,38 (s, 2H), 2,97 (s, 2H), 1,40 (s, 6H).

Etapa G: a una solución de (5,6-difluoro-2,2-dimetil-3H-benzofurán-7-il)metanol (736) (0,18 g, 0,84 mmol) en diclorometano anhidro (5 mL) se agregó SOCl₂ por goteo a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El solvente se eliminó al vacío, y el residuo se disolvió en EtOAc (100 mL). La solución se lavó con agua (30 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, y se evaporó al vacío para proporcionar un sólido 7-(clorometil)-5,6-difluoro-2,2-dimetil-2,3-dihydrobenzofurán (737) (0,194 g, 99%).

Intermediario 65

3-(7-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)propanoato de etilo (740)



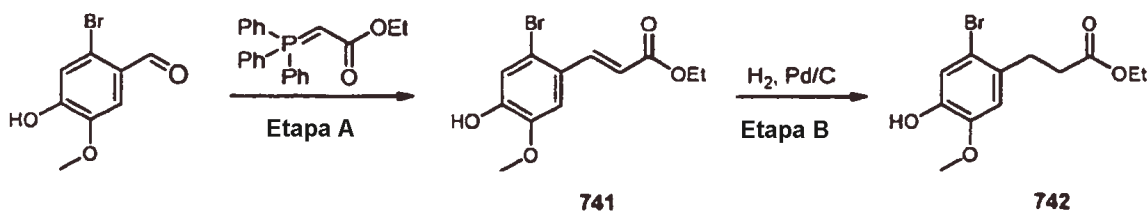
Etapa A: el compuesto (738) se preparó de manera similar a la descrita para la síntesis de (545).

Etapa B: el compuesto (739) se preparó de manera similar a la descrita para la síntesis de (537).

Etapa C: el compuesto (740) se preparó de manera similar a la descrita para la síntesis de (513).

Intermediario 66

3-(2-bromo-4-hidroxi-5-metoxifenil)propanoato de etilo(742)

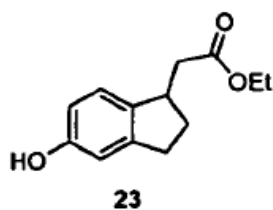


Etapa A: el compuesto (741) se preparó de manera similar a la descrita para la síntesis de (537).

Etapa B: el compuesto (742) se preparó de manera similar a la descrita para la síntesis de (513).

Intermediario 67

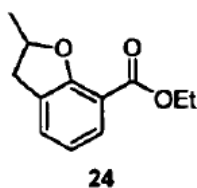
Ácido 2-(5-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)acético (23)



El intermediario que figura anteriormente se sintetizó mediante un procedimiento descrito en WO 2004/011445.

Intermediario 68

2-(5-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)acético Ácido (24)

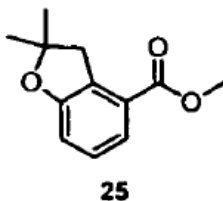


5

El intermediario que figura anteriormente se sintetizó mediante un procedimiento descrito en EP 234872.

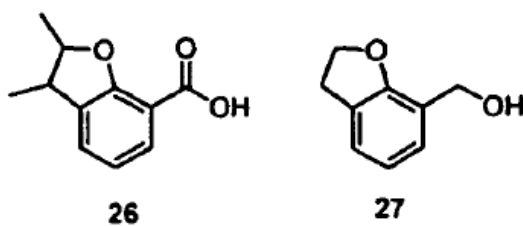
Intermediario 69

2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurán-4-carboxilato de metilo (25)



10 El intermediario que figura anteriormente se sintetizó mediante un procedimiento descrito en WO 2007/030061.

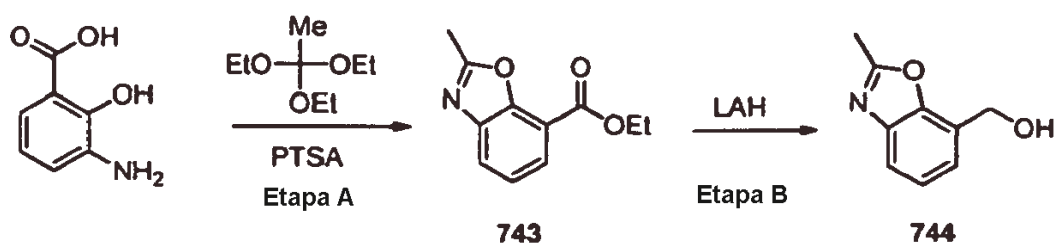
Intermediarios 70 y 71



Los siguientes Intermediarios se adquirieron de fuentes comerciales y se usaron para sintetizar uno o más compuestos representativos de la invención.

15 Intermediario 72

(2-metilbenzo[d]oxazol-7-il)metanol (744)

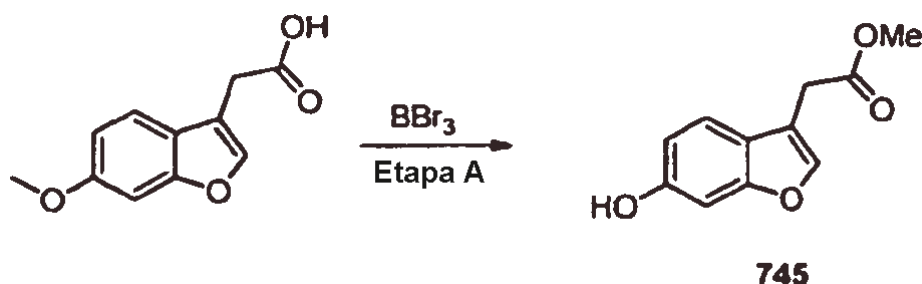


Etapa A: una solución de ácido 3-amino-2-hidroxibenzoico (1 g, 6,53 mmol), trietilortoacetato (4 mL) y ácido P-toluenosulfónico (40 mg) se calentó a 100 °C durante 18 horas. La reacción se concentró al vacío y el producto en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice con hexanos y EtOAc (30%) para proporcionar 2-metilbenzo[d]oxazol-7-carboxilato de etilo (743) (1,27 g, 95%).

- 5 Etapa B: a una solución de 2-metilbenzo[d]oxazol-7-carboxilato etil (743) (1,27 g, 6,19 mmol) en tetrahidrofurano (61 mL) a 0 °C se agregó hidruro de litio aluminio (7,43 mL, 7,43 mmol, 1M en tetrahidrofurano). La reacción se agitó a 0 °C durante 1 hora y se desactivó con 0,6 mL de agua, 0,6 mL de NaOH 15% y 1,8 mL de agua. La reacción se calentó a temperatura ambiente y se diluyó con éter dietílico. Se agregó sulfato de magnesio y la solución se filtró, se lavó con éter dietílico y el solvente se eliminó al vacío para proporcionar (2-metilbenzo[d]oxazol-7-il)metanol (744) (0,687 g, 68%).

Intermediario 73

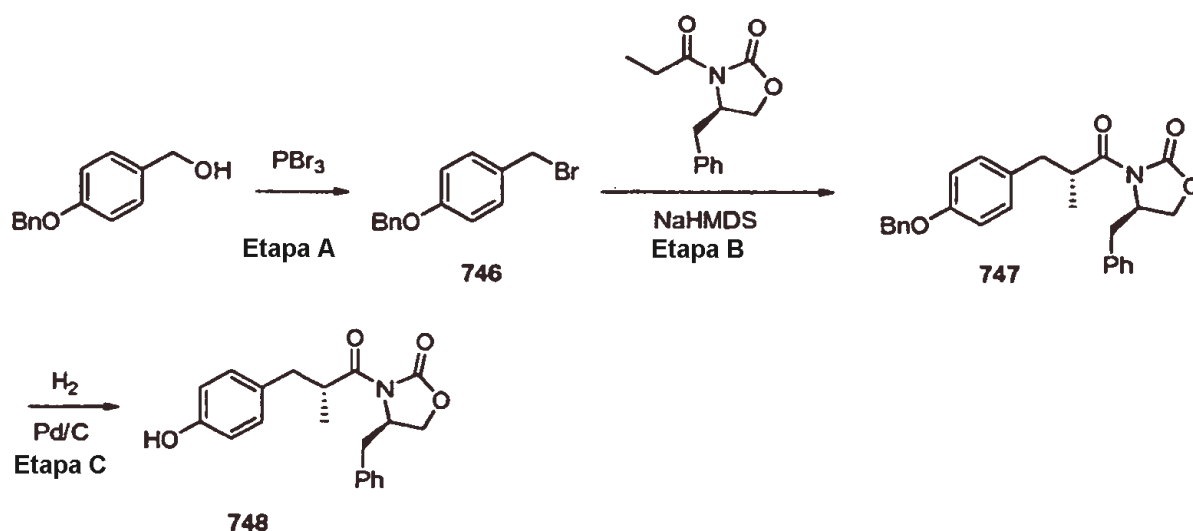
2-(6-metoxibenzofurán-3-il)acetato de metilo (745)



- 15 Etapa A: a una solución de ácido 2-(6-metoxibenzofurán-3-il) acético (0,6 g, 2,9 mmol) en diclorometano anhidro (20 mL) a -78 °C se agregó tribromuro de boro (1,5 eq.). La reacción se agitó a -78 °C durante 30 minutos, 0 °C durante 2 horas y a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se desactivó lentamente con metanol. Después de agitarse durante 15 minutos, se agregó lentamente una solución saturada de bicarbonato de sodio a la mezcla y se dejó en agitación a 0 °C durante 30 minutos. Acetato de etilo se agregó y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar 2-(6-metoxibenzofurán-3-il)acetato de metilo (745) (67%).

Intermediario 74

(R)-4-bencil-3-((R)-3-(4-hidroxifenil)-2-metilpropanoil)oxazolidin-2-ona (748)



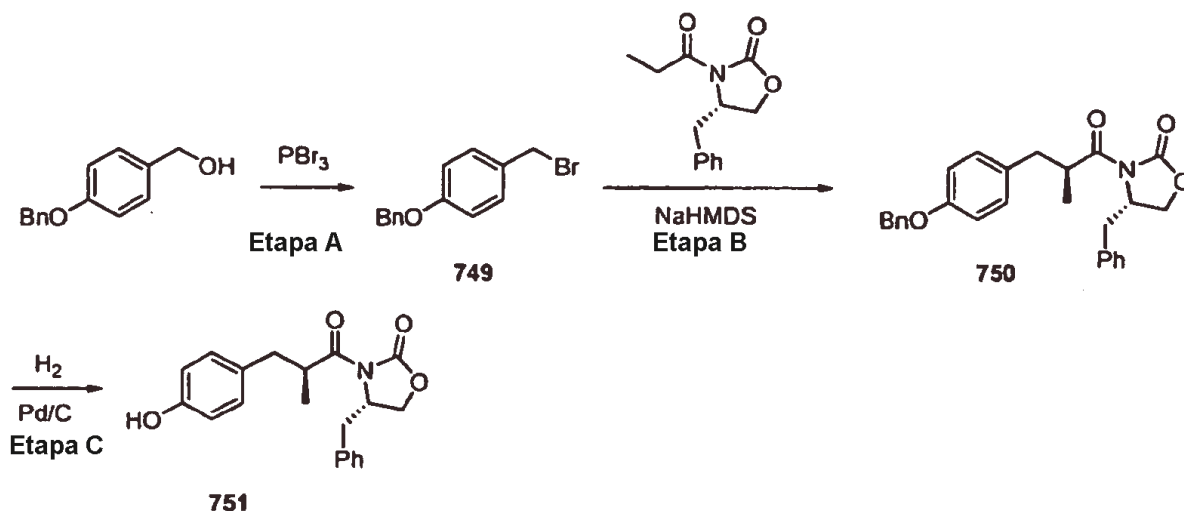
- 25 Etapa A: a una solución de (4-(benciloxi)fenil)metanol (21,4 g, 100 mmol) en éter dietílico (250 mL) a 0 °C se agregó tribromuro de fósforo (10,8 g, 40 mmol) y se agitó a 0 °C durante 30 minutos y a temperatura ambiente durante 3 horas. La reacción se inactivó con agua y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con agua (2 x 400 mL), bicarbonato de sodio saturado (2 x 400 mL) y salmuera. La capa de éter se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar 1-(benciloxi)-4-(bromometil)benceno (746).

- 5 Etapa B: a una solución de (R)-4-bencil-3-propioniloxazolidin-2-ona (17,0 g, 72,8 mmol) en tetrahidrofurano (200 mL) a -78°C se agregó sodio bis(trimetilsilil)amida (80 mL, 79,4 mmol) y se agitó durante 1 hora. Una solución de 1-(benciloxi)-4-(bromometil) benceno (746) (20,0 g, 72,2 mmol) en tetrahidrofurano (50 mL) se agregó lentamente a la solución de oxazolidinona a -78°C y se dejó calentar a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se disolvió con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío. El compuesto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice con hexanos y EtOAc (20%) para proporcionar (R)-4-bencil-3-((R)-3-(4-(benciloxi)fenil)-2-metilpropanoil)oxazolidin-2-ona (747).

Etapa C: el compuesto (748) se preparó de manera similar a la descrita para la síntesis de (513).

10 Intermediario 75

(S)-4-bencil-3-((S)-3-(4-hidroxifenil)-2-metilpropanoil)oxazolidin-2-ona (751)



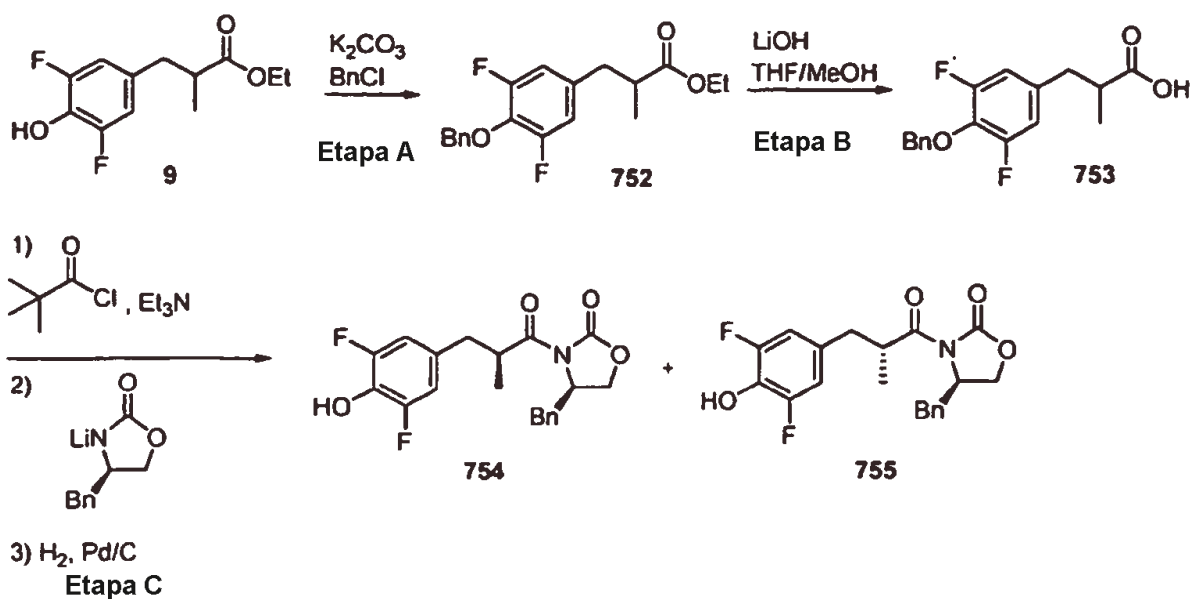
Etapa A: la síntesis del Intermediario (749) se describió previamente en Intermediario 75,

Etapa B: el compuesto (750) se preparó de manera similar a la descrita para la síntesis de (747).

- 15 Etapa C: el compuesto (751) se preparó de manera similar a la descrita para la síntesis de (513).

Intermediario 76 e Intermediario 77

(R)-4-bencil-3-((S)-3-(3,5-difluoro-4-hidroxifenil)-2-metilpropanoil)oxazolidin-2-ona (754) y (R)-4-bencil-3-((R)-3-(3,5-difluoro-4-hidroxifenil)-2-metilpropanoil)oxazolidin-2-ona (755)



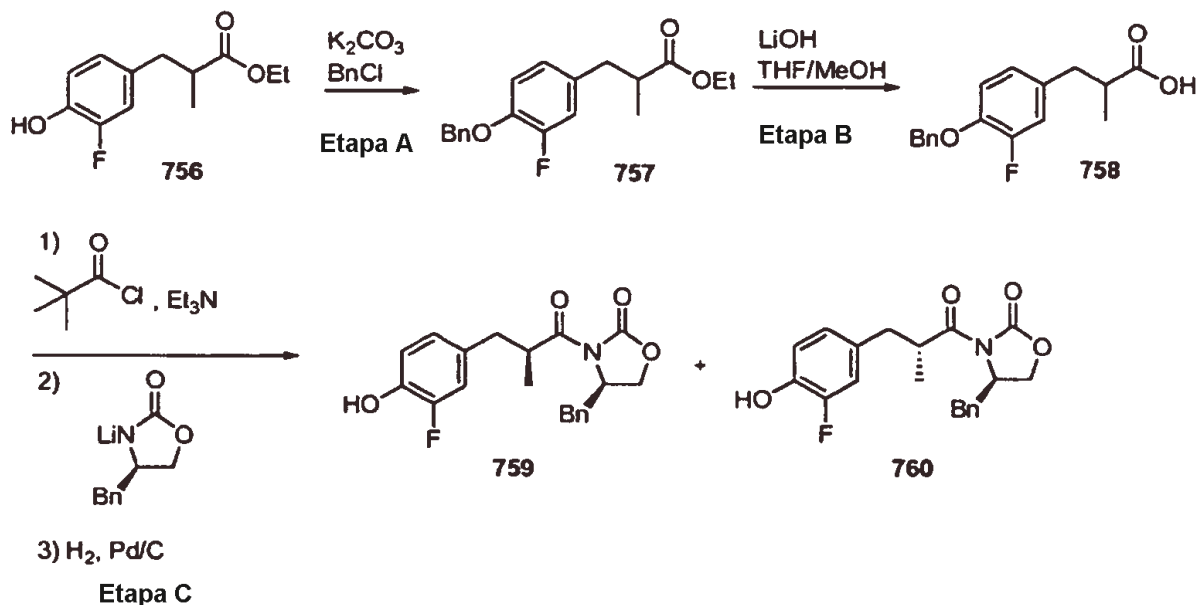
Etapa A: a una mezcla de 3-(3,5-difluoro-4-hidroxifenil)-2-metilpropanoato de etilo (9) (930 mg, 3,81 mmol) y carbonato de potasio (1,05 g, 7,62 mmol) en DMF (8 mL) se agregó cloruro de bencilo (0,53 mL, 4,57 mmol) y se agitó durante la noche a 50 °C. La reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (3 x 25 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice con hexanos y EtOAc para proporcionar 3-(4-(benciloxi)-3,5-difluorofenil)-2-metilpropanoato de etilo (752).

Etapa B: a una mezcla de 3-(4-(benciloxi)-3,5-difluorofenil)-2-metilpropanoato (752) (1,09 g, 3,26 mmol) en tetrahidrofurano (10 mL), agua (10 mL) y metanol (20 mL) se agregó hidróxido de litio (547 mg, 13,04 mmol) y la solución se agitó durante la noche a 80 °C. La reacción se concentró, se acidificó con ácido clorhídrico y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró al vacío para proporcionar ácido 3-(4-(benciloxi)-3,5-difluorofenil)-2-metilpropanoico (753).

Etapa C: a una solución de ácido 3-(4-(benciloxi)-3,5-difluorofenil)-2-metilpropanoico (753) (0,99 g, 3,23 mmol) en tetrahidrofurano (2,5 mL) a 0 °C se agregó trietilamina (0,50 mL, 3,57 mmol) y cloruro pivaloilo (0,44 mL, 3,57 mmol) y la reacción se agitó durante 30 minutos. En un recipiente por separado se disolvió (R)-4-benciloxazolidin-2-ona (0,48 g, 2,69 mmol) en tetrahidrofurano (4 mL) y se enfrió a -78 °C. Se agregó n-butililitio (1,77 mL, 2,69 mmol, 1,52 M en hexanos) y la reacción se agitó durante 30 minutos. La solución de ácido 3-(4-(benciloxi)-3,5-difluorofenil)-2-metilpropanoico se agregó a la solución de (R)-4-benciloxazolidin-2-ona y se agitó a -78 °C durante 3 horas y a temperatura ambiente durante 30 minutos. La reacción se inactivó con cloruro de amonio saturado y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice con hexanos y EtOAc para proporcionar los dos diastereoisómeros (R)-4-bencil-3-((S)-3-(4-(benciloxi)-3,5-difluorofenil)-2-metilpropanoil)oxazolidin-2-ona y (R)-4-bencil-3-((R)-3-(4-(benciloxi)-3,5-difluorofenil)-2-metilpropanoil)oxazolidin-2-ona. El grupo bencilo se eliminó con Pd/C bajo una atmósfera de hidrógeno como se describió previamente para la síntesis del compuesto (9) para proporcionar (R)-4-bencil-3-((S)-3-(3,5-difluoro-4-hidroxifenil)-2-metilpropanoil)oxazolidin-2-ona (754) y (R)-4-bencil-3-((R)-3-(3,5-difluoro-4-hidroxifenil)-2-metilpropanoil)oxazolidin-2-ona (755).

Intermediario 78 e Intermediario 79

(R)-4-bencil-3-((S)-3-(3-fluoro-4-hidroxifenil)-2-metilpropanoil)oxazolidin-2-ona (759) y (R)-4-bencil-3-((R)-3-(3-fluoro-4-hidroxifenil)-2-metilpropanoil)oxazolidin-2-ona (760)



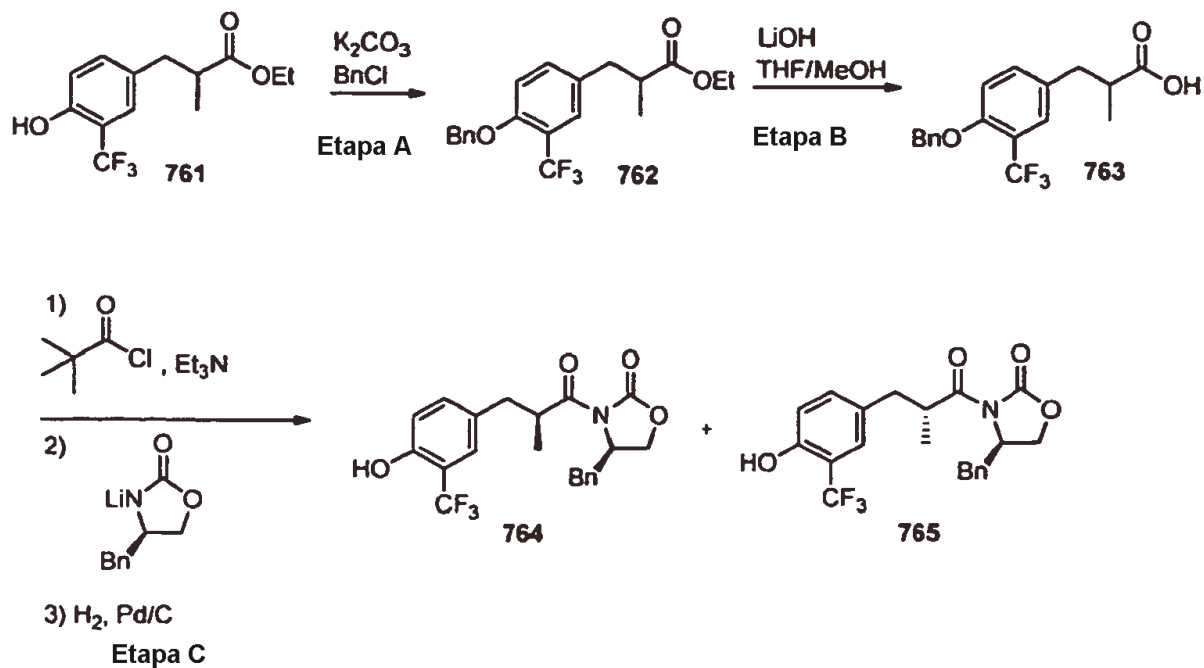
Etapa A: el compuesto (757) se preparó de manera similar a la descrita para la síntesis de (752).

Etapa B: el compuesto (758) se preparó de manera similar a la descrita para la síntesis de (753).

5 Etapa C: los compuestos (759) y (760) se prepararon de manera similar a la descrita para la síntesis de (754) y (755).

Intermediario 80 e Intermediario 81

(R)-4-bencil-3-((S)-3-(4-hidroxi-3-(trifluorometil)fenil)-2-metilpropanoil)oxazolidin-2-ona (764) y (R)-4-bencil-3-((R)-3-(4-hidroxi-3-(trifluorometil)fenil)-2-metilpropanoil)oxazolidin-2-ona (765)



10 Etapa A: el compuesto (762) se preparó de manera similar a la descrita para la síntesis de (752)

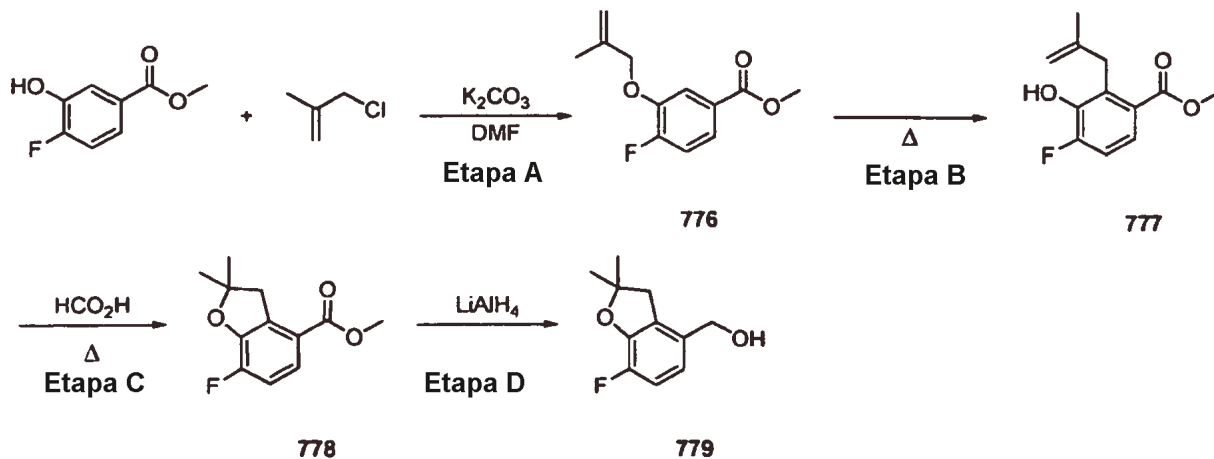
Etapa B: el compuesto (763) se preparó de manera similar a la descrita para la síntesis de (753)

Etapa C: los compuestos (764) y (765) se prepararon de manera similar a la descrita para la síntesis de (754) y

(755).

Intermediario 82

(7-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurán-4-il)metanol (779)



5 Etapa A: el compuesto (776) se preparó de manera similar a la descrita para la síntesis de (1)

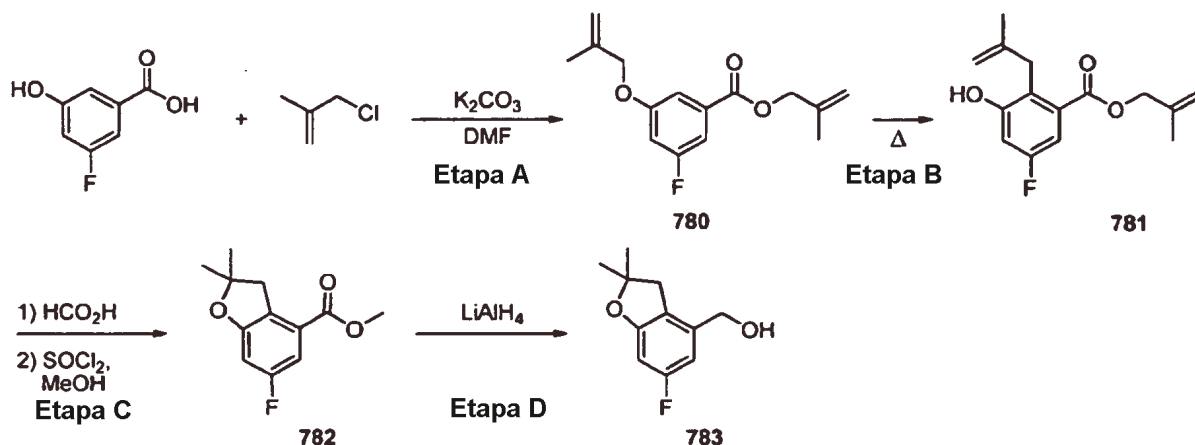
Etapa B: el compuesto (777) se preparó de manera similar a la descrita para la síntesis de (2)

Etapa C: los compuestos (778) se prepararon de manera similar a la descrita para la síntesis de (3).

Etapa D: el compuesto (779) se preparó de manera similar a la descrita para la síntesis de (4).

Intermediario 83

10 (6-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurán-4-il)metanol (783)



Etapa A: el compuesto (780) se preparó de manera similar a la descrita para la síntesis de (1)

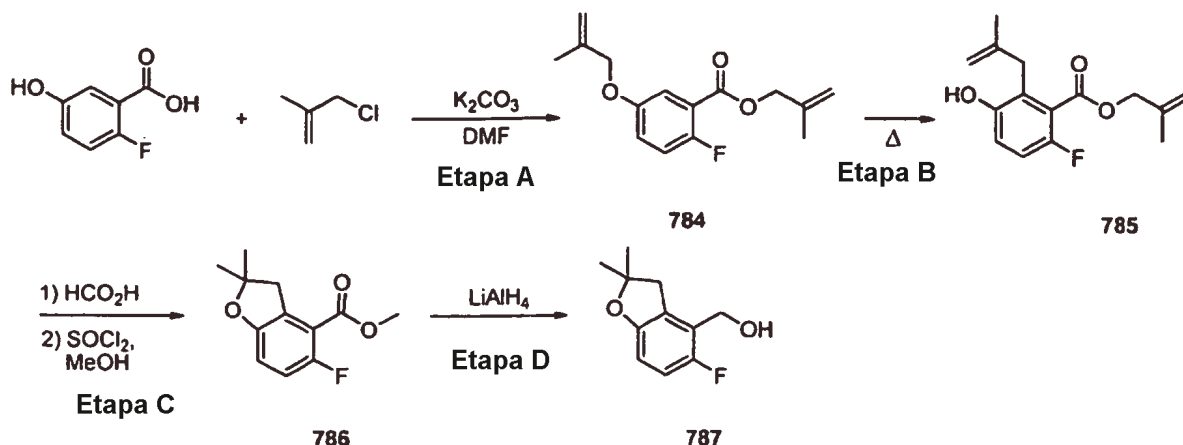
Etapa B: el compuesto (781) se preparó de manera similar a la descrita para la síntesis de (2). Se obtuvieron dos regioisómeros durante el reacomodamiento sigmatrópico y se separaron mediante cromatografía ultrarrápida en columna

Etapa C: los compuestos (782) se prepararon de manera similar a la descrita para la síntesis de (3). El ácido que se obtuvo después de ciclación se esterificó mediante la adición de 20 equivalentes de cloruro de tionilo a una solución del ácido en metanol.

Etapa D: el compuesto (783) se preparó de manera similar a la descrita para la síntesis de (4).

20 Intermediario 84

(5-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurán-4-il)metanol



Etapa A: el compuesto (784) se preparó de manera similar a la descrita para la síntesis de (1).

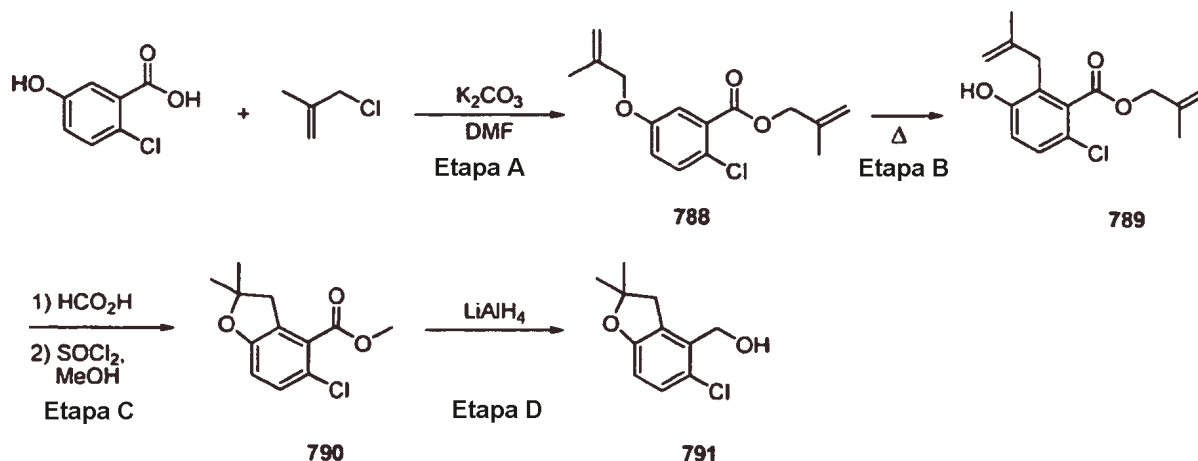
Etapa B: el compuesto (785) se preparó de manera similar a la descrita para la síntesis de (2). Se obtuvieron dos regioisómeros durante el reacomodamiento sigmatrópico y se separaron mediante cromatografía ultrarrápida en columna.

Etapa C: los compuestos (786) se prepararon de manera similar a la descrita para la síntesis de (3). El ácido que se obtuvo después de ciclación se esterificó mediante la adición de 20 equivalentes de cloruro de tionilo a una solución del ácido en metanol.

Etapa D: el compuesto (787) se preparó de manera similar a la descrita para la síntesis de (4).

Intermediario 85

(5-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurán-4-il)metanol (791)



Etapa A: el compuesto (788) se preparó de manera similar a la descrita para la síntesis de (1).

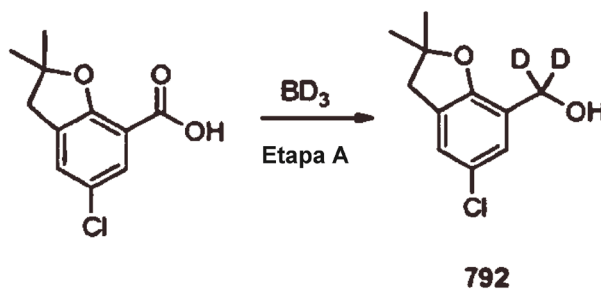
Etapa B: el compuesto (789) se preparó de manera similar a la descrita para la síntesis de (2). Se obtuvieron dos regioisómeros durante el reacomodamiento sigmatrópico y se separaron mediante cromatografía ultrarrápida en columna.

Etapa C: los compuestos (790) se prepararon de manera similar a la descrita para la síntesis de (3). El ácido que se obtuvo después de ciclación se esterificó mediante la adición de 20 equivalentes de cloruro de tionilo a una solución del ácido en metanol.

Etapa D: el compuesto (791) se preparó de manera similar a la descrita para la síntesis de (4).

Intermediario 86

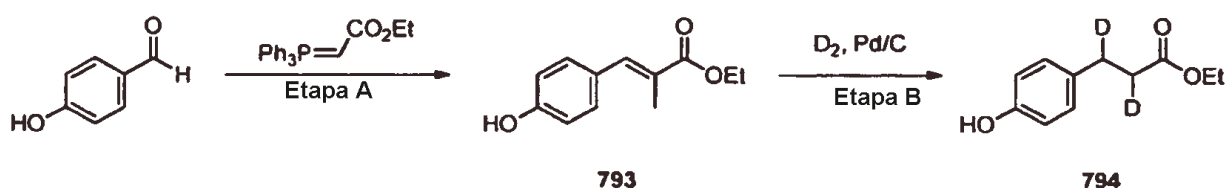
didauterio(5-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurán-7-il)metanol (792)



Etapa A: el compuesto (792) se preparó de manera similar a la descrita para la síntesis de (510).

Intermediario 87

2,3-didauterio-3-(4-hidroxifenil)propanoato de etilo (794)



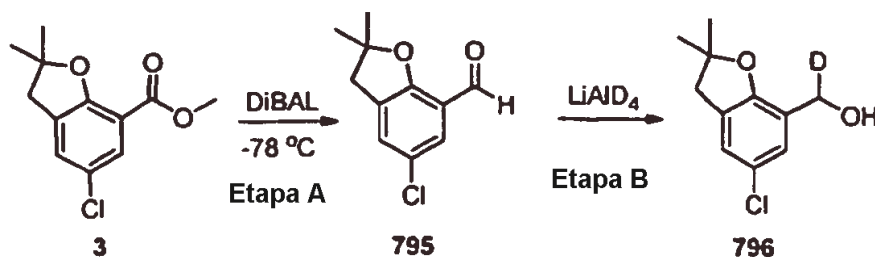
5

Etapa A: el compuesto (793) se prepara de manera similar a la descrita para la síntesis de (537).

Etapa B: el compuesto (794) se prepara de manera similar a la descrita para la síntesis de (513) (salvo que se usó balón de D₂).

Intermediario 88

10 deuterio(5-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurán-7-il)metanol (796)



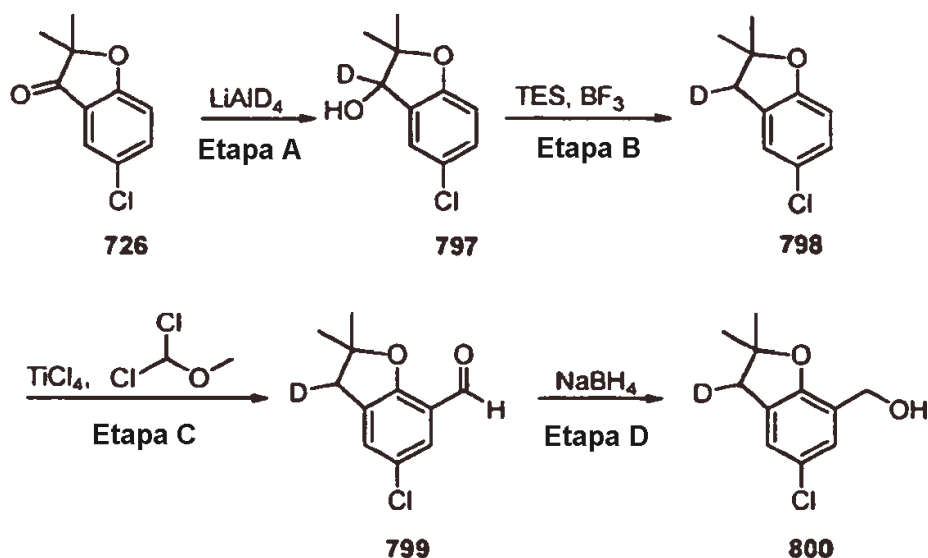
15

Etapa A: una solución de (3) en tolueno se enfrió a -78 °C e hidruro de diisobutilaluminio se agregó bajo seco nitrógeno. La solución se dejó a -78 °C antes de agregar bisulfato de sodio saturado. La solución se dejó calentar a temperatura ambiente y las capas se separaron. La capa de tolueno se extrajo con porciones de bisulfito que se combinó con la capa acuosa, se basificó con hidróxido de sodio 2 M hasta un pH de 8-9 (con enfriamiento) y se extrajo con éter. El éter se lavó con agua, se secó, y se evaporó para proporcionar (795).

Etapa B: el compuesto (796) se prepara de manera similar a la descrita para la síntesis de (4).

Intermediario 89

(3-deuterio-5-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurán-7-il)metanol (800)



Etapa A: el compuesto (797) se prepara de manera similar a la descrita para la síntesis de (4).

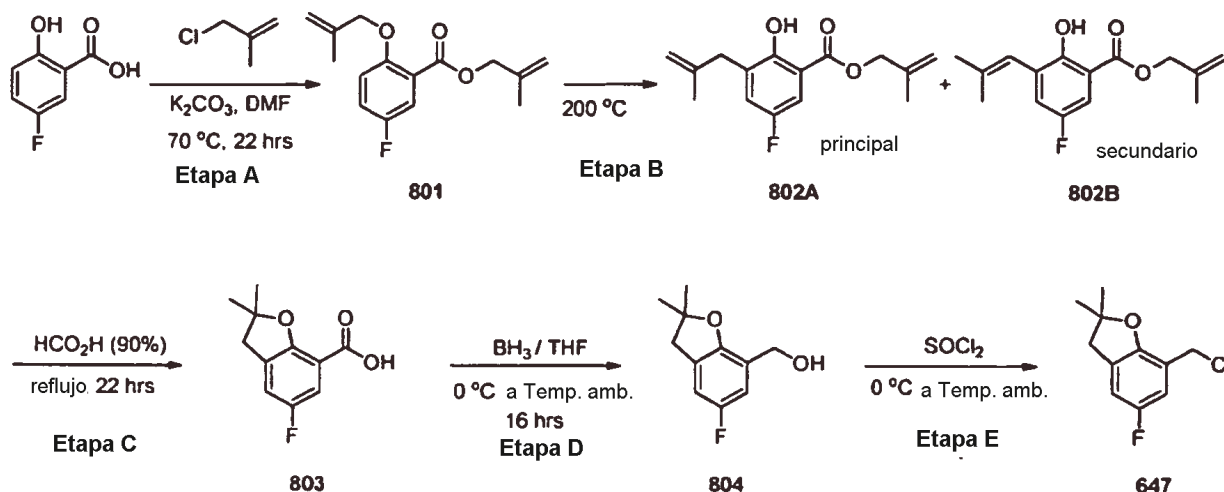
5 Etapa B: a una solución de 3-deuterio-5-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurán-3-ol (797), trietilsilano y diclorometano a 0°C se agregó éterato de trifluoruro boro dietílico y se agitó a temperatura ambiente. La reacción se desactivó con bicarbonato de sodio saturado y se extrajo con etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró al vacío para proporcionar 3-deuterio-5-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurán (798).

Etapa C: el compuesto (799) se prepara de manera similar a la descrita para la síntesis de (545).

Etapa D: el compuesto (800) se prepara de manera similar a la descrita para la síntesis de (546).

Intermediario 90

10 7-(clorometil)-5-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurán



Etapa A: el compuesto (801) se preparó de manera similar a la descrita para la síntesis de (1)

Etapa B: los compuestos (802A) y (802B) se prepararon de manera similar a la descrita para la síntesis de (2). Los dos compuestos se llevaron a la siguiente etapa como una mezcla.

15 Etapa C: los compuestos (803) se prepararon de manera similar a la descrita para la síntesis de (3).

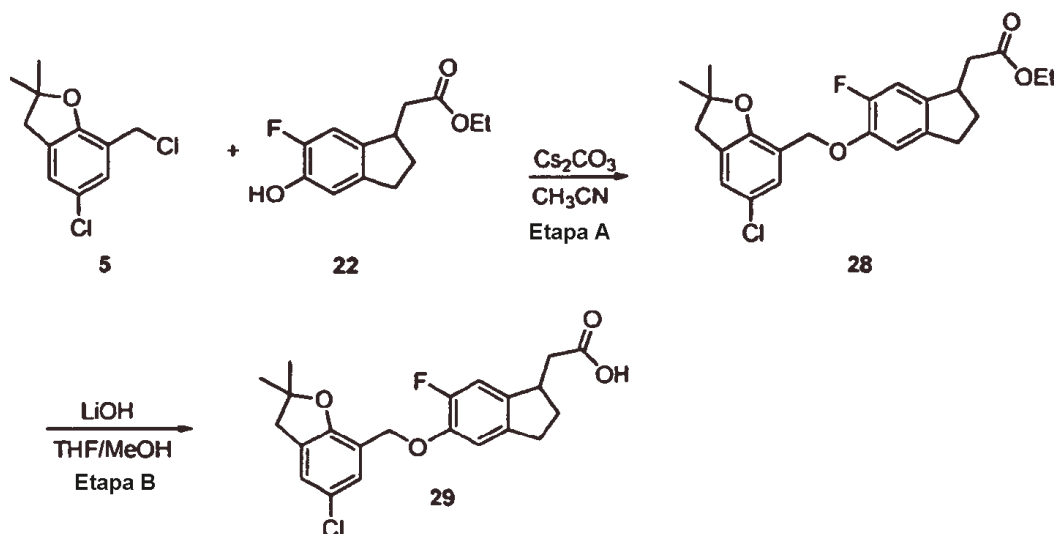
Etapa D: el compuesto (804) se preparó de manera similar a la descrita para la síntesis de (510)

Etapa E: el compuesto (647) se preparó de manera similar a la descrita para la síntesis de (5)

Preparación de agonistas GPR120

Ejemplo 1

Ácido 2-(5-((5-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)-6-fluoro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il) acético (29)

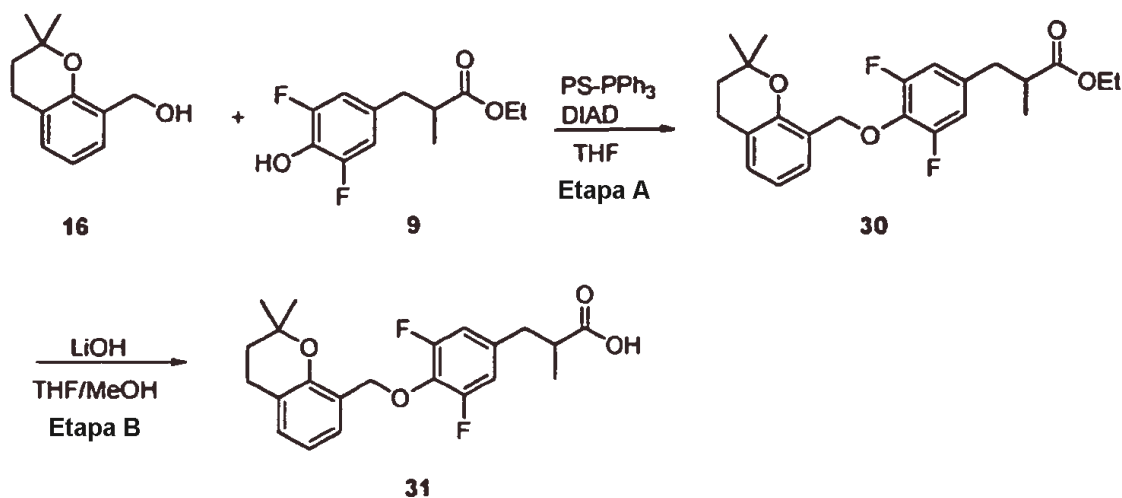


Etapa A: a una solución de Intermediario (5) (0,100 g, 0,43 mmol) en acetonitrilo (3 mL) se agregó intermediario 22 (0,103 g, 0,43 mmol) y carbonato de cesio (0,169 g, 0,52 mmol). La suspensión resultante se agitó a 75 °C durante 5 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través una almohadilla de celite. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (0-20 % EtOAc en hexanos) para proporcionar Intermediario (28).

Etapa B: a una solución de Intermediario (28) (0,100 g, 0,231 mmol) en tetrahidrofurano (1 mL) y metanol (1 mL) se agregó una solución de hidróxido de litio (1,0 M, 1,0 mL). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla se acidificó con HCl 1M y se diluyó con acetato de etilo (5 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera (5 mL), se secó sobre sulfato de sodio y se filtró. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (0-100 % EtOAc en hexanos) para aislar el compuesto del título (29). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,05 (s, 1H), 6,94-6,90 (m, 3H), 5,03 (s, 2H), 3,54-3,51 (m, 1H), 3,00 (s, 2H), 2,86-2,72 (m, 3H), 2,50-2,40 (m, 2H), 1,80-1,75 (m, 1H), 1,48 (s, 6H).

Ejemplo de referencia 2

Ácido 3-(4-((2,2-dimetilcroman-8-il)metoxi)-3,5-difluorofenil)-2-metilpropanoico (31)



Etapa A: a una solución de Intermediario (16) (0,140 g, 0,73 mmol) en tetrahidrofurano (3 mL) se agregó Intermediario 9 (0,178 g, 0,73 mmol), trifenilfosfina en polímero (3 mmol/g, 0,36 g, 1,1 mmol) y diisopropilazodicarboxilato (0,214 mL, 1,1 mmol). La suspensión resultante se agitó durante 18 h. La reacción se diluyó con acetato de etilo y se filtró a través una almohadilla de celite. El filtrado se concentró al vacío y el residuo

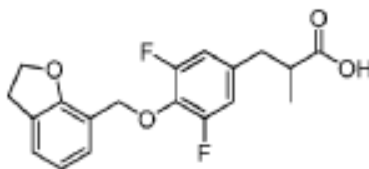
se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (0-20 % EtOAc en hexanos) para proporcionar el intermediario (30).

- 5 Etapa B: a una solución de Intermediario (30) (0,100 g, 0,256 mmol) en tetrahidrofurano (1 mL) y metanol (1 mL) se agregó una solución de hidróxido de litio (1,0 M, 1,0 mL). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla se acidificó con HCl 1M y se diluyó con acetato de etilo (5 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera (5 mL), se secó sobre sulfato de sodio y se filtró. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (0-100 % EtOAc en hexanos) para aislar el compuesto del título (31). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,28 (d, 1H), 7,03 (d, 1H), 6,82 (t, 1H), 6,71 (d, 2H), 5,15 (s, 2H), 3,00-2,95 (m, 1H), 2,77 (t, 2H), 2,73-2,70 (m, 1H), 2,62-2,57 (m, 1H), 1,77 (t, 2H), 1,19 (d, 3H), 0,89 (s, 6H).

- 10 A continuación, se presentan compuestos representativos de la invención, que se prepararon siguiendo los procedimientos que se describen en los Ejemplos anteriores utilizando los materiales de partida adecuados de manera evidente para los cualificados en la técnica.

Ejemplo 3

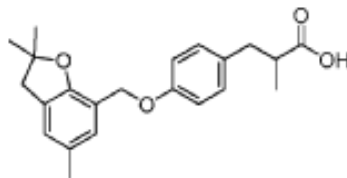
Ácido 3-(4-((2,3-dihidrobenzofurán-7-il)metoxi)-3,5-difluorofenil)-2-metilpropanoico (32)



- 15 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,21-7,16 (m, 2H), 6,83 (t, 1H), 6,70 (d, 2H), 5,13 (s, 2H), 4,57 (t, 2H), 3,21 (t, 2H), 2,99-2,94 (m, 1H), 2,74-2,69 (m, 1H), 2,62-2,56 (m, 1H), 1,19 (d, 3H).

Ejemplo 4

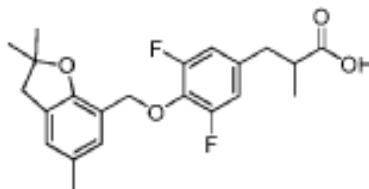
Ácido 2-metil-3-(4-((2,2,5-trimetil-2,3-dihidrobenzofurán-7-il)metoxi)fenil)propanoico (33)



- 20 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,09-7,05 (m, 3H), 6,95-6,90 (m, 3H), 4,98 (s, 2H), 3,03-2,99 (m, 1H), 2,98 (2H, s), 2,78-2,51 (m, 1H), 2,63-2,58 (m, 1H), 2,27 (s, 3H), 1,47 (s, 6H), 1,16 (d, 3H).

Ejemplo 5

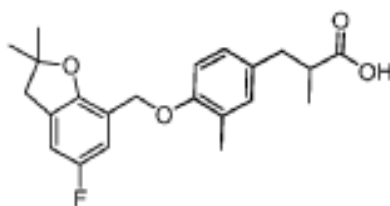
Ácido 3-(3,5-difluoro-4-((2,2,5-trimetil-2,3-dihidrobenzofurán-7-il)metoxi)fenil)-2-metilpropanoico (34)



- 25 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,03 (s, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,69 (d, 2H), 5,10 (s, 2H), 2,99-2,96 (m, 1H), 2,94 (s, 2H), 2,74-2,69 (m, 1H), 2,61-2,56 (m, 1H), 2,26 (s, 3H), 1,40 (s, 6H), 1,18 (d, 3H).

Ejemplo 6

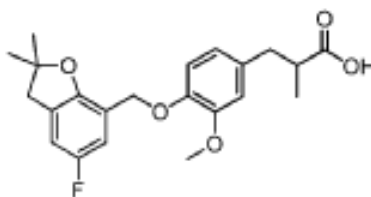
Ácido 3-(4-((5-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurán-7-il)metoxi)-3-metilfenil)-2-metilpropanoico (35)



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,00 -6,78 (m, 5H), 4,98 (s, 2H), 3,00 (s, 2H), 2,96 -3,00 (m, 1H), 2,76 -2,70 (m, 1H), 2,61 -2,55 (m, 1H), 2,26 (s, 3H), 1,48 (s, 6H), 1,18 (d, $J = 7,2$ Hz, 3H). LC-MS ESI m/z : encontrados 371,2 $[\text{M-H}]^-$

Ejemplo 7

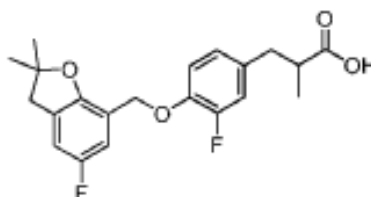
- 5 Ácido 3-(4-((5-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurán-7-il)metoxi)-3-metoxifenil)-2-metilpropanoico (36)



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,02 -6,99 (dd, $J = 10,0$ Hz, 2,4 Hz, 1H), 6,84 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,78 -6,75 (dd, $J = 5,2$ Hz, 2,4 Hz, 1H), 6,71 (s, 1H), 6,66 -6,64 (m, 1H), 5,06 (s, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,02 -2,97 (m, 3H), 2,76 -2,70 (m, 1H), 2,62 -2,57 (m, 1H), 1,48 (s, 6H), 1,16 (d, $J = 7,2$ Hz, 3H).

10 Ejemplo 8

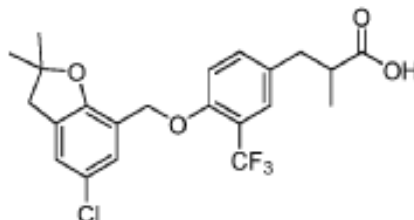
- Ácido 3-(3-fluoro-4-((5-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurán-7-il)metoxi)fenil)-2-metilpropanoico (37)



15 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 6,90-6,70 (m, 3H), 6,79 -6,83 (m, 2H), 5,04 (s, 2H), 2,99 (s, 2H), 2,95 -2,99 (m, 1H), 2,68 -2,74 (m, 1H), 2,57 -2,62 (m, 1H), 1,47 (s, 6H), 1,17 (d, $J = 7,2$ Hz, 3H). LC-MS ESI m/z : encontrados 375,1 $[\text{M-H}]^-$

Ejemplo 9

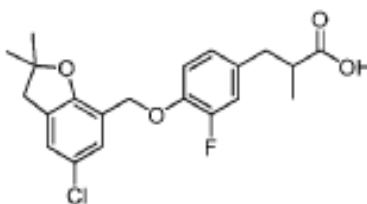
- Ácido 3-(4-((5-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurán-7-il)metoxi)-3-(trifluorometil) fenil)-2-metilpropanoico (38)



20 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,39 (s, 1H), 7,26 (m, 2H), 7,05 (s, 1H), 7,01 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 5,06 (s, 2H), 3,00 (s, 2H), 3,04 -2,99 (m, 1H), 2,77 -2,72 (m, 1H), 2,69 -2,64 (m, 1H), 1,48 (s, 6H), 1,19 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H). LC-MS ESI m/z : encontrados 441,1 $[\text{M-H}]^-$

Ejemplo 10

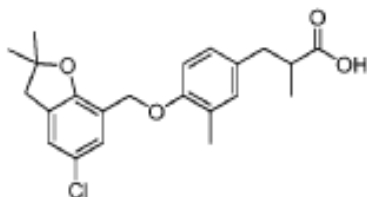
- Ácido 3-(4-((5-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurán-7-il)metoxi)-3-fluorofenil)-2-metilpropanoico (39)



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,25 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,97 -6,91 (m, 2H), 6,84 -6,82 (m, 1H), 5,03 (s, 2H), 3,00 (s, 2H), 2,99 -2,95 (m, 1H), 2,75 -2,70 (m, 1H), 2,63 -2,58 (m, 1H), 1,48 (s, 6H), 1,18 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H). LC-MS ESI m/z : encontrados 390,1 $[\text{M-H}]^-$

5 Ejemplo 11

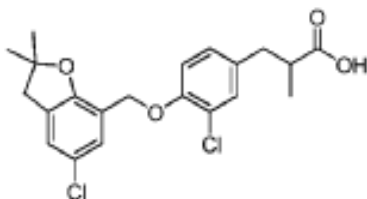
Ácido 3-(4-((5-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobencofurán-7-il)metoxi)-3-metilfenil)-2-metilpropanoico (40)



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,25 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,97 -6,93 (m, 2H), 6,82 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 4,96 (s, 2H), 3,00 (s, 2H), 2,99 -2,96 (m, 1H), 2,76 -2,70 (m, 1H), 2,63 -2,58 (m, 1H), 2,26 (s, 3H), 1,48 (s, 6H), 1,18 (d, $J = 7,2$ Hz, 3H).

10 Ejemplo 12

Ácido 3-(3-cloro-4-((5-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobencofurán-7-il)metoxi)fenil)-2-metilpropanoico (41)

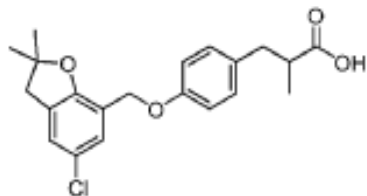


^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,30 (s, 1H), 7,21 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,98 (dd, $J = 8,4, 2,0$ Hz, 1H), 6,92 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 5,04 (s, 2H), 3,00 (s, 2H), 2,98 -2,94 (m, 1H), 2,74 -2,70 (m, 1H), 2,63 -2,58 (m, 1H), 1,48 (s, 6H), 1,18 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H). LC-MS ESI m/z : encontrados 407,0 $[\text{M-H}]^-$

15

Ejemplo 13

Ácido 3-(3,5-dicloro-4-((5-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobencofurán-7-il)metoxi)fenil)-2-metilpropanoico (42)

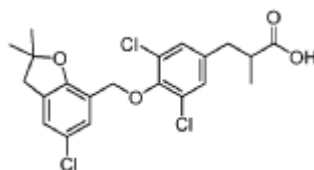


^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,24 (s, 1H), 7,09 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,04 (s, 1H), 6,91 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 4,96 (s, 2H), 3,00 (s, 2H), 3,03 -2,98 (m, 1H), 2,76 -2,73 (m, 1H), 2,65 -2,60 (m, 1H), 1,48 (s, 6H), 1,18 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H). LC-MS ESI m/z : encontrados 373,2 $[\text{M-H}]^-$

20

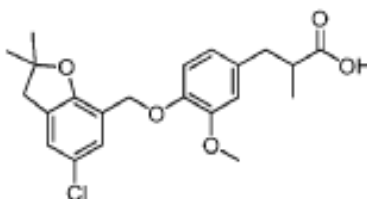
Ejemplo 14

Ácido 3-(3,5-dicloro-4-((5-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobencofurán-7-il)metoxi)fenil)-2-metilpropanoico (43)



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,38 (s, 1H), 7,13 (s, 2H), 7,07 (s, 1H), 4,98 (s, 2H), 2,99 (s, 2H), 3,02 -2,96 (m, 1H), 2,77 -2,73 (m, 1H), 2,63 -2,60 (m, 1H), 1,44 (s, 6H), 1,21 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H). LC-MS ESI m/z : encontrados 441,0, 443,3, 445,3 $[\text{M-H}]^-$ Ejemplo 15

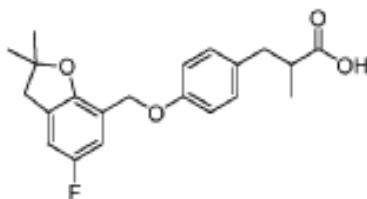
- 5 Ácido 3-(4-((5-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurán-7-il)metoxi)-3-metoxifenil)-2-metilpropanoico (44)



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,27 (s, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,84 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,72 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 6,64 (dd, $J = 8,4, 1,6$ Hz, 1H), 5,04 (s, 2H), 3,87 (s, 3H), 2,99 (s, 2H), 3,01 -2,97 (m, 1H), 2,76 -2,71 (m, 1H), 2,63 -2,58 (m, 1H), 1,48 (s, 6H), 1,18 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H). LC-MS ESI m/z : encontrados 403,0 $[\text{M-H}]^-$

- 10 Ejemplo 16

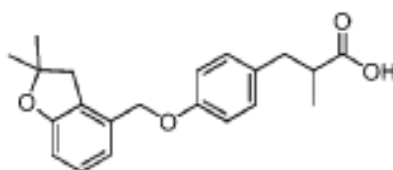
Ácido 3-(4-((5-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurán-7-il)metoxi)fenil)-2-metilpropanoico (45)



- 15 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,09 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 6,97 (d, $J = 10,0$ Hz, 1H), 6,91 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 6,79 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 4,98 (s, 2H), 3,00 (s, 2H), 3,03 -2,98 (m, 1H), 2,76 -2,71 (m, 1H), 2,65 -2,59 (m, 1H), 1,48 (s, 6H), 1,17 (d, $J = 7,2$ Hz, 3H). LC-MS ESI m/z : encontrados 357,1 $[\text{M-H}]^-$

Ejemplo 17

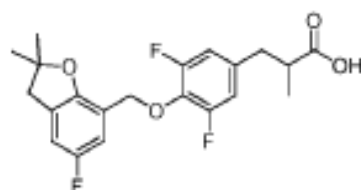
Ácido 3-(4-((2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurán-4-il)metoxi)fenil)-2-metilpropanoico (46)



- 20 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,15 -7,10 (m, 3H), 6,90 -6,88 (m, 3H), 6,72 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 4,95 (s, 2H), 3,04 (s, 2H), 3,03 -2,98 (m, 1H), 2,75 -2,72 (m, 1H), 2,67 -2,62 (m, 1H), 1,48 (s, 6H), 1,18 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H).

Ejemplo 18

Ácido 3-(3,5-difluoro-4-((5-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurán-7-il)metoxi)fenil)-2-metilpropanoico (47)

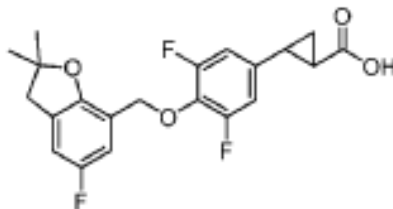


^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 6,97 (dd, $J = 9,2, 2,4$ Hz, 1H), 6,8 (dd, $J = 9,2, 2,4$ Hz, 1H), 6,71 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H),

5,08 (s, 2H), 2,96 (s, 2H), 2,99 -2,94 (m, 1H), 2,74 -2,66 (m, 1H), 2,59 (dd, J = 13,6, 6,8 Hz, 1H), 1,41 (s, 6H), 1,18 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

Ejemplo 19

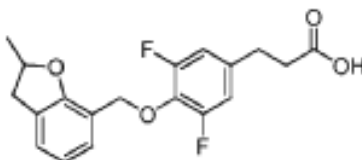
Ácido 2-(3,5-difluoro-4-((5-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurán-7-il)metoxi) fenil)ciclopropanocarboxílico (48)



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 6,96 (dd, J = 9,6, 2,4 Hz, 1H), 6,8 (dd, J = 9,6, 2,4 Hz, 1H), 6,62 (d, J= 8,4 Hz, 2H), 5,08 (s, 2H), 2,96 (s, 2H), 2,54-2,46 (m, 1H), 1,84-1,8 (m, 1H), 1,68-1,62 (m, 1H), 1,41 (s, 6H), 1,38-1,30 (m, 1H).

Ejemplo 20

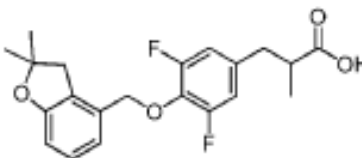
Ácido 3-(3,5-difluoro-4-((2-metil-2,3-dihidrobenzofurán-7-il)metoxi)fenil)-2-metilpropanoico (49)



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,21 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,11 (d, J= 7,2 Hz, 1H), 6,81 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 6,72 (d, J= 8,8 Hz, 2H), 5,15 (d, J= 11,4 Hz, 1H), 5,12 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 4,95-4,88 (m, 1H), 3,30 (dd, J = 15,2, 7,6 Hz, 1H), 2,86 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,79 (dd, J = 15,2, 7,6 Hz, 1H), 2,64 (t, J= 7,6 Hz, 2H), 1,41 (d, J = 6,4 Hz, 3H).

Ejemplo 21

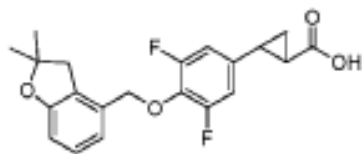
Ácido 3-(4-((2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurán-4-il)metoxi)-3,5-difluorofenil)-2-metilpropanoico (50)



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,08 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 6,84 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,76-6,68 (m, 3H), 5,04 (s, 2H), 3,11 (s, 2H), 2,96 (dd, J = 13,6, 7,4 Hz, 1H), 2,74-2,66 (m, 1H), 2,59 (dd, J = 13,6, 7,4 Hz, 1H), 1,48 (s, 6H), 1,18 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

Ejemplo 22

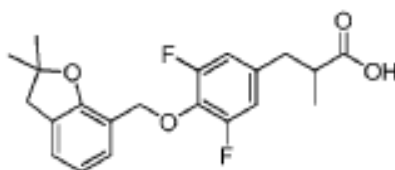
Ácido 2-(4-((2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurán-4-il)metoxi)-3,5-difluorofenil) ciclopropanocarboxílico (51)



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,08 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 6,83 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,71 (d, J= 8 Hz, 1H), 6,63 (d, J= 8,8 Hz, 2 H), 5,04 (s, 2H), 3,11 (s, 2H), 2,52-2,46 (m, 1H), 1,88-1,8 (m, 1H), 1,68-1,62 (m, 1H), 1,48 (s, 6H), 1,34-1,3 (m, 1H).

Ejemplo 23

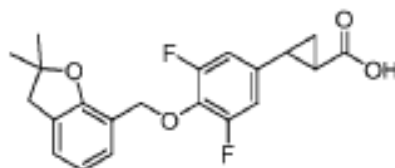
Ácido 3-(4-((2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurán-7-il)metoxi)-3,5-difluorofenil)-2-metilpropanoico (52)



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,21 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,06 (dd, J = 7,2, 1,2 Hz, 1H), 6,79 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 6,70 (m, 2H), 5,14 (s, 2H), 2,98 (s, 2H), 2,97 -2,93 (m, 1H), 2,72 -2,68 (m, 1H), 2,60 -2,55 (m, 1H), 1,42 (s, 6H), 1,19 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

5 Ejemplo 24

Ácido 2-(4-((2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurán-7-il)metoxi)-3,5-difluorofenil) ciclopropanocarboxílico (53)

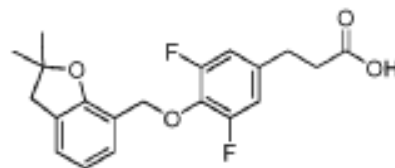


^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,21 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,08 (dd, J = 7,2, 1,2 Hz, 1H), 6,79 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 6,61 (m, 2H), 5,13 (s, 2H), 2,98 (s, 2H), 2,49 -2,45 (m, 1H), 1,84 -1,80 (m, 1H), 1,66 -1,61 (m, 1H), 1,41 (s, 6H), 1,33 -1,28 (m, 1H).

10

Ejemplo 25

Ácido 3-(4-((2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurán-7-il)metoxi)-3,5-difluorofenil) propanoico (54)

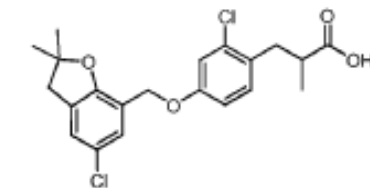


^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12,14 (s, 1H), 7,14-7,09 (m, 2H), 6,96 (s, 1H), 6,93 (br s, 1H), 6,76 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 5,00 (s, 2H), 2,95 (s, 2H), 2,73 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,49 (m, 2H), 1,31 (s, 6H).

15

Ejemplo 26

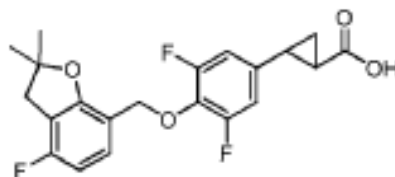
Ácido 3-(2-cloro-4-((5-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurán-7-il)metoxi)fenil)-2-metilpropanoico (55)



^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12,18 (s, 1H), 7,22-7,17 (m, 3H), 7,07 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 6,90 (dd, J = 8,5, 2,5 Hz, 1H), 4,93 (s, 2H), 3,03 (s, 2H), 2,96-2,89 (m, 1H), 2,66-2,60 (m, 2H), 1,43 (s, 6H), 1,03 (d, J = 6,3 Hz, 3H). LC-MS ESI m/z : encontrados 407,1 $[\text{M}-\text{H}]^-$ -Ejemplo 27

20

Ácido 2-(3,5-difluoro-4-((4-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurán-7-il)metoxi)fenil)ciclopropanocarboxílico (56)

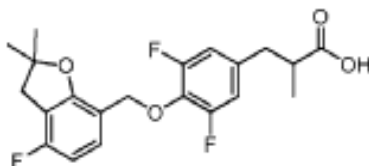


^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12,34 (s, 1H), 7,16 -7,12 (m, 1H), 6,95-6,91 (m, 2H), 6,63-6,59 (m, 1H), 4,96 (s, 2H), 2,99 (s, 2H), 2,37-2,32 (m, 1H), 1,81 -1,77 (m, 1H), 1,41 -1,28 (m, 8H). LC-MS ESI m/z : encontrados 390,9 $[\text{M}-\text{H}]^-$

25

Ejemplo 28

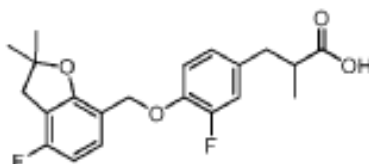
Ácido 3-(3,5-difluoro-4-((4-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurán-7-il)metoxi)fenil)-2-metilpropanoico (57)



- 5 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- J_6) δ 12,18 (s, 1H), δ 7,16 -7,12 (m, 1H), 6,93-6,90 (m, 2H), 6,63-6,58 (m, 1H), 4,98 (s, 2H), 3,00 (s, 2H), 2,80 (dd, J = 12,9, 6,6, 1H), 2,63 -2,51 (m, 2H), 1,34 (s, 6H), 1,00 (d, J = 6,7 Hz, 3H). LC-MS ESI m/z : encontrados 392,8 $[\text{M-H}]^-$

Ejemplo 29

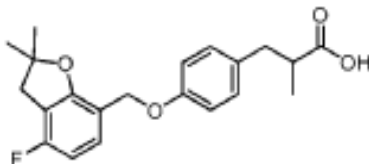
Ácido 3-(3-fluoro-4-((4-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurán-7-il)metoxi)fenil)-2-metilpropanoico (58)



- 10 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- J_6) δ 12,12 (s, 1H), 7,24 -7,21 (m, 1H), 7,14-7,10 (m, 1H), 7,03-7,01 (m, 1H), 6,91-6,89 (m, 1H), 6,66 (t, J = 8,6 Hz, 1H), 4,95 (s, 2H), 3,06 (s, 2H), 2,80 (m, 1H), 2,59-2,53 (m, 2H), 1,42 (s, 6H), 1,00 (d, J = 6,5 Hz, 3H). LC-MS ESI m/z : encontrados 375,0 $[\text{M-H}]^-$

Ejemplo 30

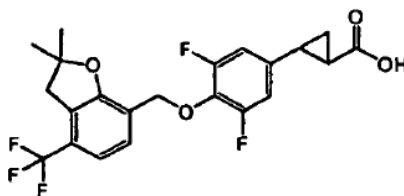
Ácido 3-(4-((4-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurán-7-il)metoxi)fenil)-2-metilpropanoico (59)



- 15 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- J_6) δ 12,07 (s, 1H), 7,23 -7,20 (m, 1H), 7,07 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,87 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 6,65 (t, J = 8,6 Hz, 1H), 4,87 (s, 2H), 3,06 (s, 2H), 2,81-2,78 (m, 1H), 2,56-2,51 (m, 2H), 1,45 (s, 6H), 1,00 (d, J = 6,5 Hz, 3H). LC-MS ESI m/z : encontrados 357,2 $[\text{M-H}]^-$

Ejemplo 31

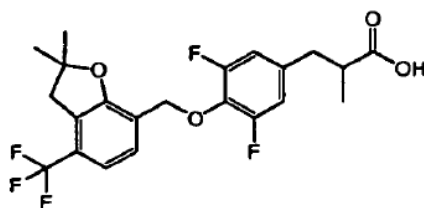
- 20 Ácido 2-(4-((2,2-dimetil-4-(trifluorometil)-2,3-dihidrobenzofurán-7-il)metoxi)-3,5-difluorofenil)ciclopropanocarboxílico (60)



- 25 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- J_6) δ 12,27 (s, 1H), 7,36 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,97-6,95 (m, 2H), 5,06 (s, 2H), 3,12 (s, 2H), 2,38-2,32 (m, 1H), 1,81-1,79 (m, 1H), 1,42 -1,30 (m, 8H). LC-MS ESI m/z : encontrados 441,3 $[\text{M-H}]^-$

Ejemplo 32

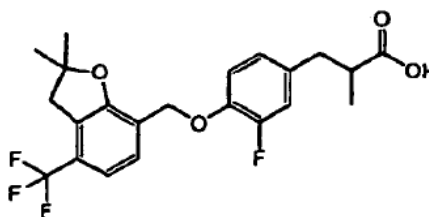
Ácido 3-(4-((2,2-dimetil-4-(trifluorometil)-2,3-dihidrobenzofurán-7-il)metoxi)-3,5-difluorofenil)-2-metilpropanoico (61)



^1H NMR (400 MHz, DMSO- J_6) δ 12,19 (s, 1H), 7,36 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,96-6,94 (m, 2H), 5,07 (s, 2H), 3,13 (s, 2H), 2,81 (dd, J = 12,8, 6,6 Hz, 1H), 2,68 -2,48 (m, 2H), 1,37 (s, 6H), 1,00 (d, J = 6,7 Hz, 3H). LC-MS ESI m/z : encontrados 443,2 $[\text{M-H}]^-$

5 Ejemplo 33

Ácido 3-4-((2,2-dimetil-4-(trifluorometil)-2,3-dihidrobenzofurán-7-il)metoxi)-3-fluorofenil)-2-metilpropanoico (62)

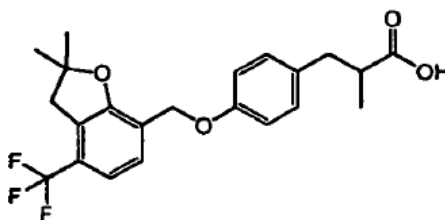


^1H NMR (400 MHz, DMSO- J_6) δ 12,13 (s, 1H), 7,40 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,16 -7,03 (m, 3H), 6,91 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 5,06 (s, 2H), 3,18 (s, 2H), 2,81-2,79 (m, 1H), 2,62 -2,51 (m, 2H), 1,46 (s, 6H), 1,00 (d, J = 6,6 Hz, 3H). LC-MS ESI m/z : encontrados 425,0 $[\text{M-H}]^-$

10

Ejemplo 34

Ácido 3-4-((2,2-dimetil-4-(trifluorometil)-2,3-dihidrobenzofurán-7-il)metoxi)fenil)-2-metilpropanoico (63)

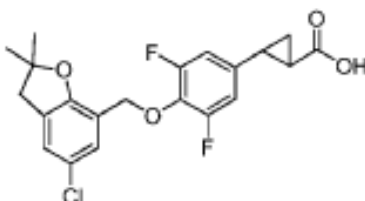


^1H NMR (400 MHz, DMSO- J_6) δ 12,07 (s, 1H), 7,39 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,12-7,07 (m, 3H), 6,89 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 4,99 (s, 2H), 3,18 (s, 2H), 2,81-2,78 (m, 1H), 2,58-2,51 (m, 2H), 1,46 (s, 6H), 1,00 (d, J = 6,5 Hz, 3H). LC-MS ESI m/z : encontrados 407,1 $[\text{M-H}]^-$

15

Ejemplo 35A y 35B

Ácido 2-4-((5-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurán-7-il)metoxi)-3,5-difluoro fenil)ciclopropanocarboxílico (64)



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,21 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,65 -6,60 (m, 2H), 5,03 (s, 2H), 2,51 -2,47 (m, 1H), 1,84 -1,81 (m, 1H), 1,67 -1,62 (m, 1H), 1,38 (s, 6H), 1,33 -1,30 (m, 1H).

20

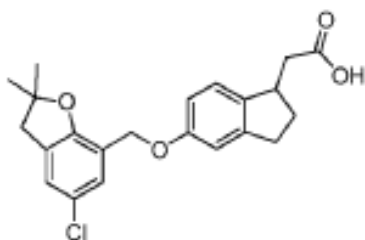
La separación quiral de (64), utilizando Regis Pack preparativo, 5/100, 250 x 21,1 mm, tasa de flujo 30 mL/min, sistema solvente 2,5: 97,5: 0,1 de iso-Propanol: Hexanos: Ácido acético, proporcionó (64A) (RT = 15 -25 minutos) y (64B) (RT = 26 -35 minutos). (64A): ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,21 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,62 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 5,05 (s, 2H), 2,96 (s, 2H), 2,48 (s, 1H), 1,83 (s, 1H), 1,64 (s, 1H), 1,40 (s, 6H), 1,31 (s, 1H). LC-MS ESI m/z : encontrados 407,0 $(\text{M-H})^-$.

25

La separación quiral de (64), utilizando Regis Pack preparativo, 5/100, 250 x 21,1 mm, tasa de flujo 30 mL/min, sistema solvente 2,5: 97,5: 0,1 de iso-Propanol: Hexanos: Ácido acético, proporcionó (64A) (RT = 15 -25 minutos) y (64B) (RT = 26 -35 minutos). (64B): ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,21 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,62 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 5,05 (s, 2H), 2,95 (s, 2H), 2,54 -2,40 (m, 1H), 1,86 -1,80 (m, 1H), 1,66 -1,60 (m, 1H), 1,40 (s, 6H), 1,35 -1,27 (m, 1H). LC-MS ESI m/z: encontrados 407,0 (M-H).

Ejemplo 36

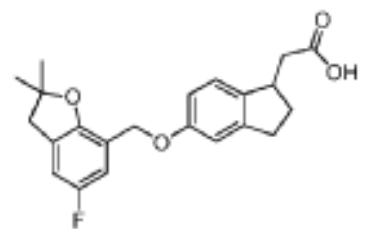
Ácido 2-(5-((5-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurán-7-il)metoxi)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)acético (65)



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,24 (s, 1H), 7,09 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,81 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,96 (s, 2H), 3,61-3,45 (m, 1H), 3,00 (s, 2H), 2,95-2,77 (m, 3H), 2,50-2,38 (m, 2H), 1,82-1,75 (m, 1H), 1,48 (s, 6H).

Ejemplo 37

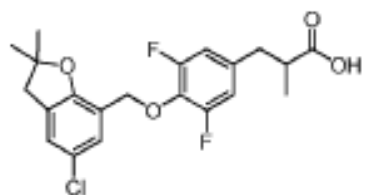
Ácido 2-(5-((5-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurán-7-il)metoxi)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)acético (66)



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,08 (m, 1H), 7,02 -6,93 (m, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,80 (m, 2H), 4,97 (s, 2H), 3,61 -3,45 (m, 1H), 2,99 (s, 2H), 2,92 -2,74 (m, 3H), 2,50 -2,35 (m, 2H), 1,77 (m, 1H), 1,48 (s, 6H).

Ejemplo 38

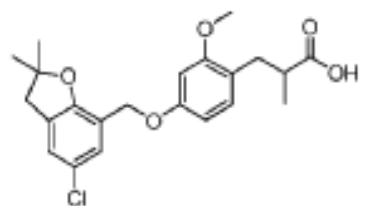
Ácido 3-(4-((5-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurán-7-il)metoxi)-3,5-difluorofenil)-2-metilpropanoico (67)



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,22 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,72 (s, 1H), 6,70 (s, 1H), 5,07 (s, 2H), 3,03 -2,91 (m, 3H), 2,72 (m, 1H), 2,59 (m, 1H), 1,42 (s, 6H), 1,19 (d, J = 7,0 Hz, 3H).

Ejemplo 39

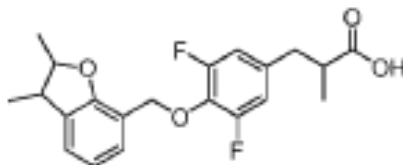
Ácido 3-(4-((5-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurán-7-il)metoxi)-2-metoxifenil)-2-metilpropanoico (68)



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,05-6,99 (m, 3H), 6,52-6,48 (m, 2H), 4,96 (s, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,00 (s, 2H), 2,98-2,94 (m, 1H), 2,84-2,80 (m, 1H), 2,66-2,61 (m, 1H), 1,48 (s, 6H), 1,15 (d, J = 7,0 Hz, 3H).

Ejemplo 40

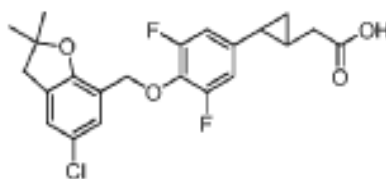
Ácido 3-(4-((2,3-dimetil-2,3-dihidrobenzofurán-7-il)metoxi)-3,5-difluorofenil)-2-metilpropanoico (69)



LC-MS ESI m/z: encontrados 375,1 [M-H]⁻

5 Ejemplo 41

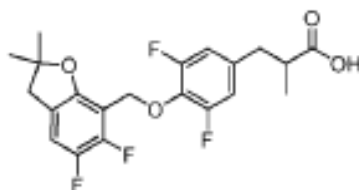
Ácido 2-(2-(4-((5-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurán-7-il)metoxi)-3,5-difluorofenil)ciclopropil)acético (70)



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,23 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,61 (d, J= 8,9 Hz, 2H), 5,04 (s, 2H), 2,95 (s, 2H), 2,50 -2,38 (m, 2H), 1,74 -1,65 (m, 1H), 1,40 (s, 6H), 1,30 -1,25 (m, 1H), 0,98 -0,88 (m, 2H).

10 Ejemplo 42

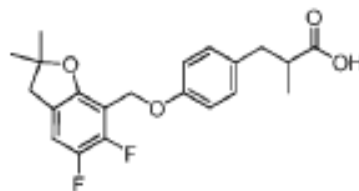
Ácido 3-(4-((5,6-difluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurán-7-il)metoxi)-3,5-difluorofenil)-2-metilpropanoico (71)



¹H NMR (400 MHz, DMSO-J₆) δ 7,27 (t, J= 9,2 Hz, 1H), 6,91 (d, J= 9,2 Hz, 2H), 5,04 (s, 2H), 2,91 (s, 2H), 2,82 -2,77 (m, 1H), 2,61 -2,51 (m, 2H), 1,25 (s, 6H), 0,98 (d, J= 6,4 Hz, 3H). LC-MS ESI m/z: encontrados 411,1 [M-H]⁻.

15 Ejemplo 43

Ácido 3-(4-((5,6-difluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurán-7-il)metoxi)fenil)-2-metilpropanoico (72)

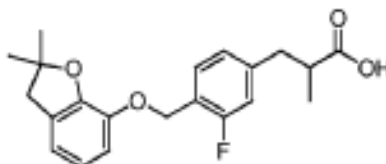


¹H NMR (400 MHz, DMSO-J₆) δ 7,31 (t, J= 9,0 Hz, 1H), 7,07 (d, J= 8,8 Hz, 2H), 6,90 (d, J= 8,8 Hz, 2H), 4,93 (s, 2H), 3,00 (s, 2H), 2,79 (m, 1H), 2,54 (m, 2H), 1,31 (s, 6H), 0,99 (d, J= 6,4 Hz, 3H). LC-MS ESI m/z: encontrados 375,1 [M-H]⁻.

20

Ejemplo 44

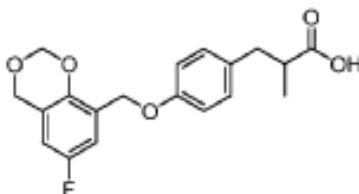
Ácido 3-(4-(((2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurán-7-il)oxi)metil)-3-fluorofenil)-2-metilpropanoico (73)



^1H NMR (400 MHz, DMSO- J_6) δ 12,20 (s, 1H), 7,41 -7,37 (m, 1H), 7,08 -7,02 (m, 2H), 6,84 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,71 -6,67 (m, 1H), 5,03 (s, 2H), 2,96 (s, 2H), 2,89 -2,85 (m, 1H), 2,64 -2,60 (m, 2H), 1,37 (s, 6H), 1,02 (d, J = 6,0 Hz, 3H). LC-MS ESI m/z : encontrados 357,1 $[\text{M-H}]^-$.

Ejemplo 45

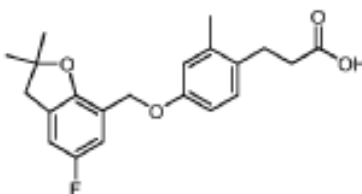
- 5 Ácido 3-(4-((6-fluoro-4H-benzo[d][1,3]dioxin-8-il)metoxi)fenil)-2-metilpropanoico (74)



^1H NMR (400 MHz, DMSO- J_6) δ 12,08 (s, 1H), 7,12 -7,07 (m, 3H), 6,94 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,89 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 5,28 (s, 2H), 4,96 (s, 2H), 4,88 (s, 2H), 2,80-2,79 (m, 1H), 2,57 -2,54 (m, 2H), 0,99 (d, J = 6,0 Hz, 3H). LC-MS ESI m/z : encontrados 345,1 $[\text{M-H}]^-$.

- 10 Ejemplo 46

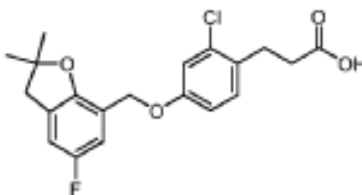
Ácido 3-(4-((5-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurán-7-il)metoxi)-2-metilfenil)propanoico (75)



- 15 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- J_6) δ 12,09 (s, 1H), 7,01 -6,99 (m, 2H), 6,95 -6,92 (m, 1H), 6,76 (s, 1H), 6,71 -6,69 (m, 1H), 4,86 (s, 2H), 3,01 (s, 2H), 2,70 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,40 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,20 (s, 3H), 1,41 (s, 6H). LC-MS ESI m/z : encontrados 357,5 $[\text{M-H}]^-$.

Ejemplo 47

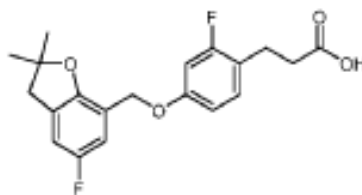
Ácido 3-(2-cloro-4-((5-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurán-7-il)metoxi)fenil)propanoico (76)



- 20 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- J_6) δ 12,20 (s, 1H), 7,23 -7,20 (m, 1H), 7,05 -7,01 (m, 2H), 6,97 -6,95 (m, 1H), 6,90 -6,88 (m, 1H), 4,92 (s, 2H), 3,01 (s, 2H), 2,84 -2,79 (m, 2H), 2,48 -2,43 (m, 2H), 1,41 (s, 6H). LC-MS ESI m/z : encontrados 377,1 $[\text{M-H}]^-$.

Ejemplo 48

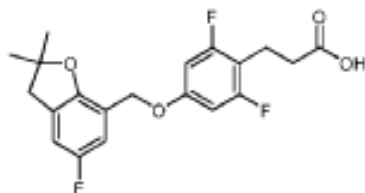
Ácido 3-(2-fluoro-4-((5-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurán-7-il)metoxi)fenil)propanoico (77)



- 25 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- J_6) δ 12,15 (s, 1H), 7,16 (t, J = 8,6 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 6,81 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 6,73 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,90 (s, 2H), 3,01 (s, 2H), 2,72 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,44 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 1,40 (s, 6H). LC-MS ESI m/z : encontrados 361,4 $[\text{M-H}]^-$.

Ejemplo 49

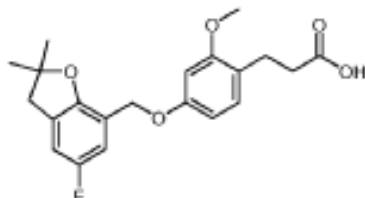
Ácido 3-(2,6-difluoro-4-((5-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurán-7-il)metoxi)fenil)propanoico (78)



5 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- J_6) δ 12,20 (s, 1H), 7,04 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 6,75 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 4,91 (s, 2H), 3,01 (s, 2H), 2,73 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,39 (t, J = 1A Hz, 2H), 1,40 (s, 6H). LC-MS ESI m/z : encontrados 379,1 $[\text{M-H}]^-$.

Ejemplo 50

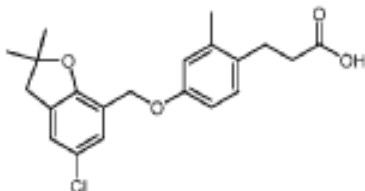
Ácido 3-(4-((5-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurán-7-il)metoxi)-2-metoxifenil)propanoico (79)



10 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- J_6) δ 12,02 (s, 1H), 7,02-6,95 (m, 3H), 6,56 (s, 1H), 6,47 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,89 (s, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,01 (s, 2H), 2,66 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,37 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 1,40 (s, 6H). LC-MS ESI m/z : encontrados 373,4 $[\text{M-H}]^-$.

Ejemplo 51

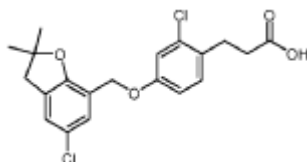
Ácido 3-(4-((5-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurán-7-il)metoxi)-2-metilfenil)propanoico (80)



15 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- J_6) δ 12,10 (s, 1H), 7,17 (d, J = 10,4 Hz, 2H), 7,00 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,71 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,86 (s, 2H), 3,01 (s, 2H), 2,70 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,40 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 2,20 (s, 3H), 1,41 (s, 6H). LC-MS ESI m/z : encontrados 373,2 $[\text{M-H}]^-$.

Ejemplo 52

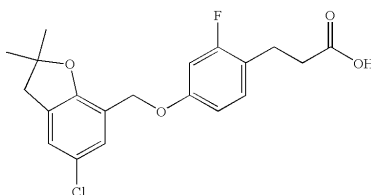
20 Ácido 3-(2-cloro-4-((5-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurán-7-il)metoxi)fenil)-propanoico (81)



^1H NMR (400 MHz, DMSO- J_6) δ 12,18 (s, 1H), 7,23-7,18 (m, 3H), 7,05 (s, 1H), 6,89 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,92 (s, 2H), 3,01 (s, 2H), 2,81 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,45 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 1,41 (s, 6H). LC-MS ESI m/z : encontrados 393,3 $[\text{M-H}]^-$.

Ejemplo 53

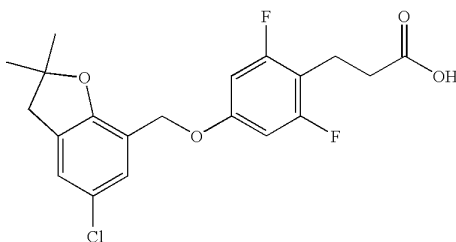
25 Ácido 3-(4-((5-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurán-7-il)metoxi)-2-fluorofenil)-propanoico (82)



^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,14 (s, 1H), 7,20-7,14 (m, 3H), 6,82 (d, $J=11,6$ Hz, 1H), 6,74 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 4,90 (s, 2H), 3,02 (s, 2H), 2,73 (t, $J=7,6$ Hz, 2H), 2,44 (t, $J=7,6$ Hz, 2H), 1,41 (s, 6H). LC-MS ESI m/z : encontrados 377,2 $[\text{M-H}]^-$.

5 Ejemplo 54

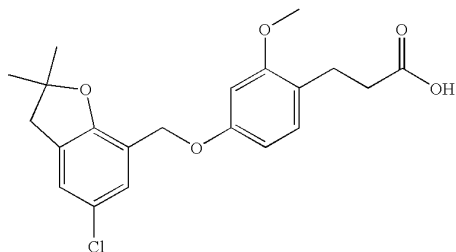
Ácido 3-(4-((5-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobencofurán-7-il)metoxi)-2,6-difluorofenil)propanoico (83)



^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,19 (br, 1H), 7,27-7,20 (m, 2H), 6,75 (d, $J=9,2$ Hz, 2H), 4,92 (s, 2H), 3,02 (s, 2H), 2,74 (t, $J=7,6$ Hz, 2H), 2,40 (t, $J=7,6$ Hz, 2H), 1,41 (s, 6H). LC-MS ESI m/z : encontrados 395,1 $[\text{M-H}]^-$.

10 Ejemplo 55

Ácido 3-(4-((5-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobencofurán-7-il)metoxi)-2-metoxifenil)propanoico (84)

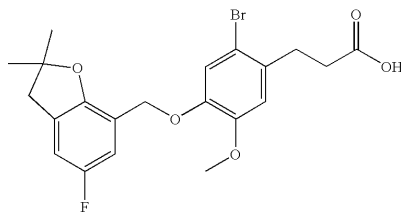


^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,03 (br, 1H), 7,21-7,17 (m, 2H), 6,98 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 6,56 (s, 1H), 6,47 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 4,89 (s, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,02 (s, 2H), 2,66 (t, $J=7,6$ Hz, 2H), 2,38 (t, $J=7,8$ Hz, 2H), 1,41 (s, 6H). LC-MS ESI m/z : encontrados 389,4 $[\text{M-H}]^-$.

15

Ejemplo 56

Ácido 3-(2-bromo-4-((5-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobencofurán-7-il)metoxi)-5-metoxifenil)propanoico (85)

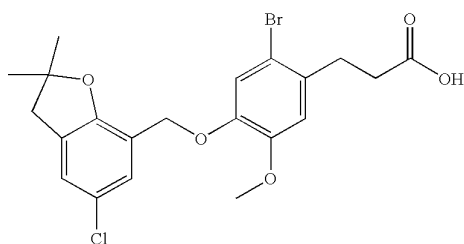


^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,20 (br, 1H), 7,14 (s, 1H), 7,03-6,92 (m, 3H), 4,90 (s, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,01 (s, 2H), 2,80 (m, 2H), 2,47 (m, 2H), 1,40 (s, 6H). LC-MS ESI m/z : encontrados 452,1 $[\text{M-H}]^-$.

20

Ejemplo 57

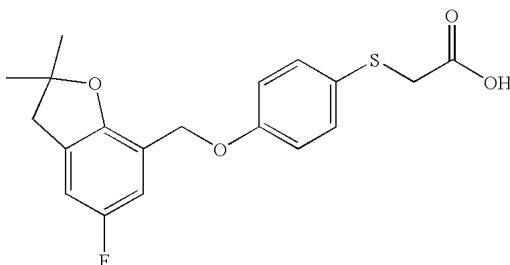
Ácido 3-(2-bromo-4-((5-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobencofurán-7-il)metoxi)-5-metoxifenil)propanoico (86)



^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,21 (br, 1H), 7,20-7,14 (m, 3H), 6,96 (s, 1H), 4,90 (s, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,01 (s, 2H), 2,80 (m, 2H), 2,47 (m, 2H), 1,41 (s, 6H). LC-MS ESI m/z : encontrados 467,0 $[\text{M-H}]^-$.

Ejemplo 58

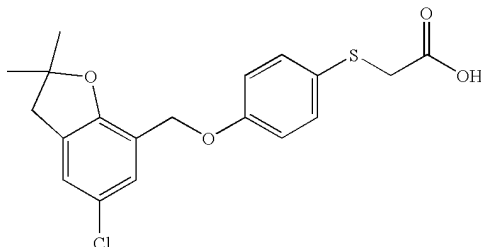
- 5 Ácido 2-((4-((5-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobencofurán-7-il)metoxi)fenil)thio)-acético (87)



^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,58 (br, 1H), 7,30 (d, $J=7,2$ Hz, 2H), 7,02-6,94 (m, 4H), 4,90 (s, 2H), 3,61 (s, 2H), 3,00 (s, 2H), 1,40 (s, 6H). LC-MS ESI m/z : encontrados 361,2 $[\text{M-H}]^-$.

Ejemplo 59

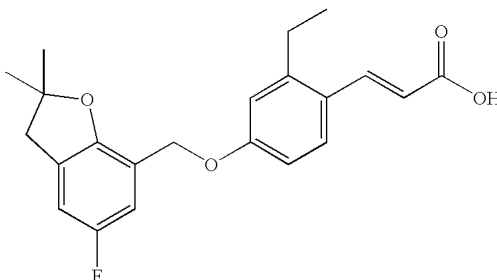
- 10 Ácido 2-((4-((5-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobencofurán-7-il)metoxi)fenil)thio)-acético (88)



^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,60 (br, 1H), 7,30 (d, $J=7,2$ Hz, 2H), 7,23-7,18 (m, 2H), 6,95 (d, $J=8,0$ Hz, 2H), 4,90 (s, 2H), 3,61 (s, 2H), 3,01 (s, 2H), 1,41 (s, 6H). LC-MS ESI m/z : encontrados 377,0 $[\text{M-H}]^-$.

Ejemplo 60

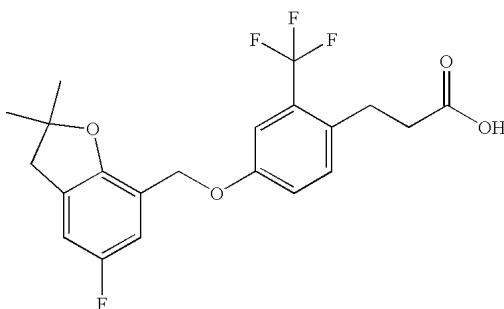
- 15 Ácido (E)-3-(2-etil-4-((5-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobencofurán-7-il)metoxi)fenil)acrílico (89)



^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,27 (br, 1H), 7,77-7,73 (m, 1H), 7,68-7,62 (m, 1H), 7,04-7,00 (m, 1H), 6,99-6,96 (m, 1H), 6,87-6,84 (m, 2H), 6,29 (d, $J=15,6$ Hz, 1H), 4,95 (s, 2H), 3,01 (s, 2H), 2,69-2,67 (m, 2H), 1,41 (s, 6H), 1,10-1,08 (m, 3H). LC-MS ESI m/z : encontrados 369,2 $[\text{M-H}]^-$.

- 20 Ejemplo 61

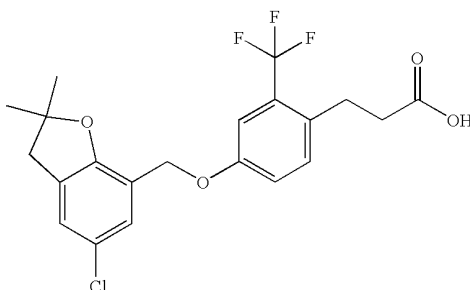
Ácido 3-(4-((5-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobencofurán-7-il)metoxi)-2-(trifluorometil)fenil)propanoico (90)



^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,22 (br, 1H), 7,39-7,37 (m, 1H), 7,23-7,20 (m, 2H), 7,03-6,97 (m, 2H), 4,98 (s, 2H), 3,00 (s, 2H), 2,89-2,86 (m, 2H), 2,49-2,44 (m, 2H), 1,40 (s, 6H). LC-MS ESI m/z : encontrados 411,5 $[\text{M-H}]^-$.

Ejemplo 62

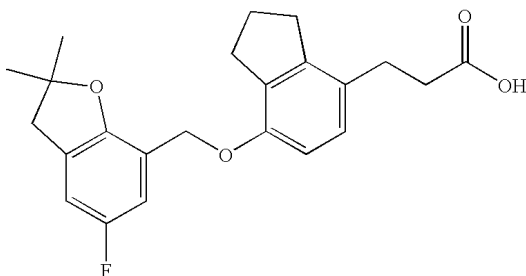
- 5 Ácido 3-(4-((5-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurán-7-il)metoxi)-2-(trifluorometil)fenil)propanoico (91)



^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,22 (br, 1H), 7,40-7,38 (m, 1H), 7,23-7,19 (m, 4H), 4,98 (s, 2H), 3,01 (s, 2H), 2,89-2,86 (m, 2H), 2,49-2,45 (m, 2H), 1,40 (s, 6H). LC-MS ESI m/z : encontrados 427,4 $[\text{M-H}]^-$.

Ejemplo 63

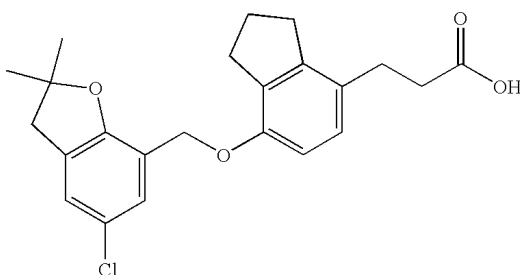
- 10 Ácido 3-(7-((5-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurán-7-il)metoxi)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)propanoico (92)



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6,99-6,96 (m, 1H), 6,94-6,90 (m, 1H), 6,79-6,77 (m, 1H), 6,72-6,68 (m, 1H), 5,00 (s, 2H), 3,00 (s, 2H), 2,98-2,85 (m, 6H), 2,62 (t, $J=8,0$ Hz, 2H), 2,12-2,06 (m, 2H), 1,48 (s, 6H). LC-MS ESI m/z : encontrados 383,1 $[\text{M-H}]^-$.

15 Ejemplo 64

- Ácido 3-(7-((5-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurán-7-il)metoxi)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)propanoico (93)

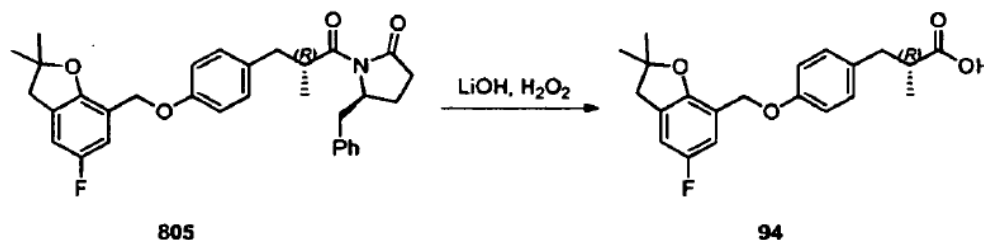


^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,26-7,24 (m, 1H), 7,05-7,02 (m, 1H), 6,92 (d, $J=8,2$ Hz, 1H), 6,71 (d, $J=8,2$ Hz, 1H), 4,98 (s, 2H), 3,00 (s, 2H), 2,97-2,83 (m, 6H), 2,62 (t, $J=7,8$ Hz, 2H), 2,10 (t, $J=7,8$ Hz, 2H), 1,48 (s, 6H). LC-MS ESI

m/z: encontrados 399,3 [M-H]⁻.

Ejemplo 65

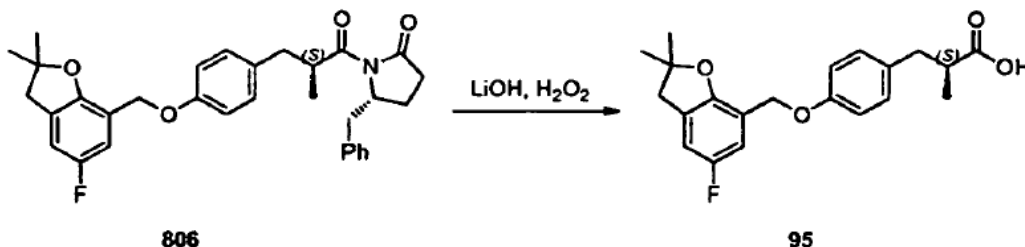
Ácido (R)-3-(4-((5-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurán-7-il)metoxi)fenil)-2-metilpropanoico (94)



- 5 A una solución de hidróxido de litio (65 mg, 1,55 mmol) en agua (2 mL) se agregó peróxido de hidrógeno al 30% (0,4 mL, 3,88 mmol) y se agitó durante 30 minutos. La solución se enfrió a 0° C. y se agregó a una solución de (S)-5-bencil-1-((R)-3-(4-((5-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurán-7-il)metoxi)fenil)-2-metilpropanoilo)pirrolidin-2-ona (805) (500 mg, 0,97 mmol) en 4:1 tetrahidrofurano/agua (5 mL) a 0° C. La reacción se agitó durante 1 hora a 0° C. y se inactivó con sulfito de sodio (489 mg, 3,88 mmol) en agua (3 mL). El solvente se eliminó al vacío a temperatura ambiente. La solución se enfrió a 0° C. y se acidificó con HCl 6N. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró al vacío. El compuesto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice con hexanos y EtOAc (20%) para proporcionar ácido (R)-3-(4-((5-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurán-7-il)metoxi)fenil)-2-metilpropanoico (94). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,09 (d, J=8,5 Hz, 2H), 6,97 (d, J=9,7 Hz, 1H), 6,91 (d, J=8,5 Hz, 2H), 6,79 (d, J=7,6 Hz, 1H), 4,97 (s, 2H), 3,05-2,95 (m, 3H), 2,75-2,58 (m, 2H), 1,48 (s, 6H), 1,16 (d, J=4,0 Hz, 3H). LC-MS ESI m/z: encontrados 357,0 [M-H]⁻.

Ejemplo 66

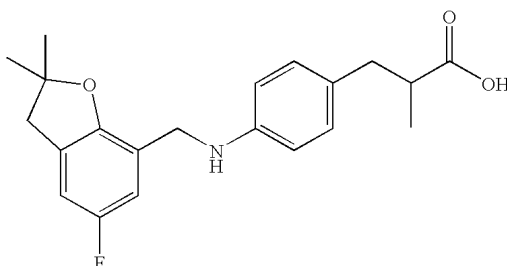
Ácido (S)-3-(4-((5-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurán-7-il)metoxi)fenil)-2-metilpropanoico (95)



- 20 El compuesto (95) se preparó de manera similar a la descrita para la síntesis de (94). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,09 (d, J=8,5 Hz, 2H), 6,94 (d, J=9,7 Hz, 1H), 6,91 (d, J=8,5 Hz, 2H), 6,79 (d, J=7,6 Hz, 1H), 4,97 (s, 2H), 3,05-2,95 (m, 3H), 2,75-2,58 (m, 2H), 1,48 (s, 6H), 1,16 (d, J=4,0 Hz, 3H). LC-MS ESI m/z: encontrados 357,0 [M-H]⁻.

Ejemplo 67

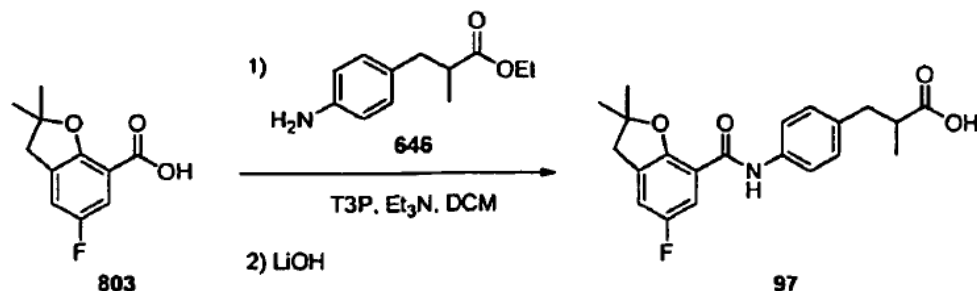
Ácido 3-(4-((5-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurán-7-il)metil)amino)fenil)-2-metilpropanoico (96)



- 25 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 6,93-6,77 (m, 4H), 6,49 (d, J=7,8 Hz, 2H), 4,05 (s, 2H), 2,98 (s, 2H), 2,70-2,66 (m, 1H), 2,47-2,39 (m, 2H), 1,40 (s, 6H), 0,95 (d, J=8,0 Hz, 3H). LC-MS ESI m/z: encontrados 356,3 [M-H]⁻.

Ejemplo 68

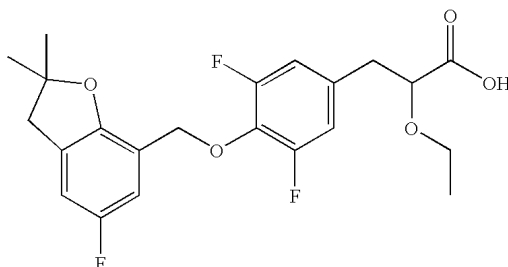
Ácido 3-(4-(5-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurán-7-carboxamido)fenil)-2-metilpropanoico (97)



Se disolvió ácido 5-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurán-7-carboxílico (803) (Compuesto que se preparó de manera similar a la descrita para la síntesis de (735)) (101,3 mg, 0,482 mmol) en diclorometano (4 mL) y se agregaron 3-(4-aminofenil)-2-metilpropanoato de etilo (646) (100 mg, 0,482 mmol), trietil amina (0,4 mL, 2,89 mmol), y anhídrido de ácido 1-propanofosfónico cíclico (0,34 mL, 0,58 mmol, 50% en acetato de etilo) y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La reacción se purificó al vacío y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice con hexanos y EtOAc para proporcionar 3-(4-(5-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurán-7-carboxamido)fenil)-2-metilpropanoato de etilo. El éster se disolvió en tetrahidrofurano (1,0 mL), metanol (1,0 mL) y agua (3 mL). Hidróxido de litio se agregó y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla se acidificó con HCl 1M y se diluyó con EtOAc (3 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera (3 mL), se secó sobre sulfato de sodio y se filtró. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar ácido 3-(4-(5-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurán-7-carboxamido)fenil)-2-metilpropanoico (97). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9,53 (br, 1H), 7,66 (dd, $J=9,9$, 2,6 Hz, 1H), 7,57 (d, $J=8,4$ Hz, 2H), 7,19 (d, $J=8,4$ Hz, 2H), 7,02 (dd, $J=9,9$, 2,6 Hz, 1H), 3,13-3,00 (m, 3H), 2,72 (m, 2H), 1,60 (s, 6H), 1,19 (d, $J=8,0$ Hz, 3H).

Ejemplo 69

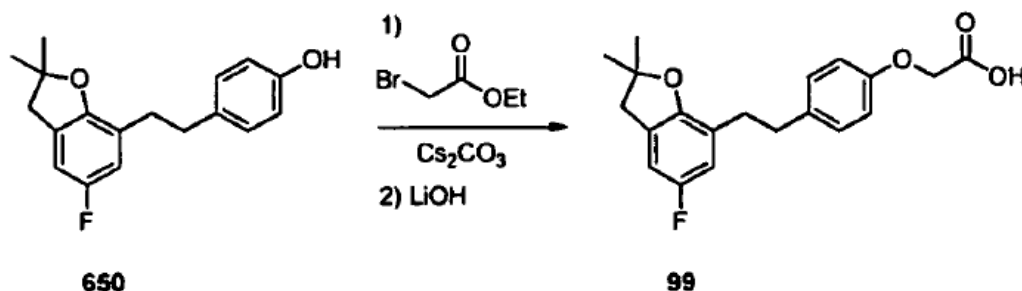
Ácido 3-(3,5-difluoro-4-((5-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurán-7-il)metoxi)fenil)-2-etoxipropanoico (98)



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6,94 (d, $J=9,4$ Hz, 1H), 6,77 (m, 3H), 5,09 (s, 2H), 4,03 (m, 1H), 3,62 (m, 1H), 3,44 (m, 1H), 3,09-2,82 (m, 4H), 1,42 (s, 6H), 1,19 (t, $J=7,0$ Hz, 3H). LC-MS ESI m/z : encontrados 423,4 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

Ejemplo 70

Ácido 2-(4-(2-(5-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurán-7-il)etil)fenoxi)acético (99)

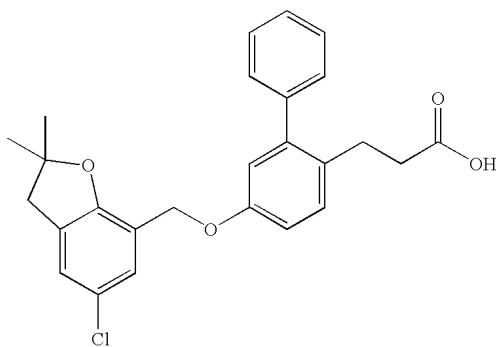


Una solución de 4-(2-(5-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurán-7-il)etil)fenol (650) (164,1 mg, 0,573 mmol), bromoacetato de etilo (95,7 mg, 0,573 mmol), carbonato de cesio (265 mg, 0,688 mmol) y acetonitrilo (5 mL) se calentó a 50° C. durante 18 horas. La reacción se concentró al vacío y posteriormente se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna con hexanos y EtOAc (30%). El éster se disolvió en tetrahidrofurano (1,0 mL),

- 5 metanol (1,0 mL) y agua (3 mL). Se agregó hidróxido de litio y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla se acidificó con HCl 1M y se diluyó con EtOAc (3 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera (3 mL), se secó sobre sulfato de sodio y se filtró. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar ácido 2-(4-(2-(5-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurán-7-il)etil)fenoxi)acético (99). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,11 (d, $J=7,8$ Hz, 2H), 6,83 (d, $J=8,4$ Hz, 2H), 6,69 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 6,56 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 4,65 (s, 2H), 2,96 (s, 2H), 2,88-2,73 (m, 4H), 1,43 (s, 6H). LC-MS ESI m/z : encontrados 343,4 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

Ejemplo 71

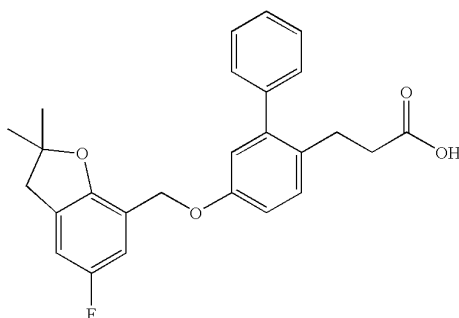
Ácido 3-(5-((5-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurán-7-il)metoxi)-[1,1'-bifenil]-2-il)propanoico (100)



- 10 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,48-7,12 (m, 8H), 6,92 (s, 1H), 6,73 (s, 1H), 4,92 (s, 2H), 2,99 (s, 2H), 2,66 (m, 2H), 2,26 (m, 2H), 1,33 (s, 6H). LC-MS ESI m/z : encontrados 435,4 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

Ejemplo 72

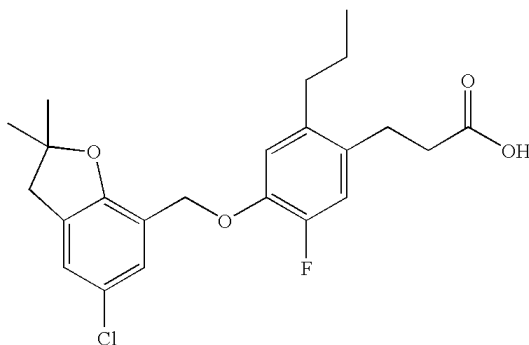
Ácido 3-(5-((5-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurán-7-il)metoxi)-[1,1'-bifenil]-2-il)propanoico (101)



- 15 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12,00 (br, 1H), 7,48-7,13 (m, 6H), 6,95-6,90 (m, 3H), 6,73 (s, 1H), 4,91 (s, 2H), 2,98 (s, 2H), 2,66 (m, 2H), 2,26 (m, 2H), 1,33 (s, 6H). LC-MS ESI m/z : encontrados 419,3 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

Ejemplo 73

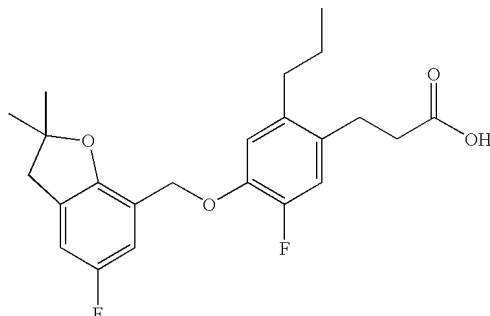
Ácido 3-(4-((5-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurán-7-il)metoxi)-5-fluoro-2-propilfenil)propanoico (102)



- 20 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12,15 (br, 1H), 7,18 (m, 2H), 6,96 (m, 2H), 4,96 (s, 2H), 3,01 (s, 2H), 2,70 (m, 2H), 2,42 (m, 4H), 1,47 (m, 2H), 1,40 (s, 6H), 0,87 (t, $J=8,0$ Hz, 3H). LC-MS ESI m/z : encontrados 419,4 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

Ejemplo 74

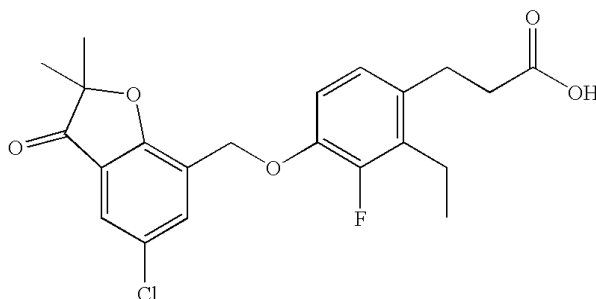
Ácido 3-(5-fluoro-4-((5-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurán-7-il)metoxi)-2-propilfenil)propanoico (103)



^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,14 (br, 1H), 6,99 (m, 2H), 6,96 (m, 2H), 4,95 (s, 2H), 3,00 (s, 2H), 2,70 (m, 2H), 2,45 (m, 4H), 1,46 (m, 2H), 1,39 (s, 6H), 0,87 (d, $J=7,2$ Hz, 3H). LC-MS ESI m/z : encontrados 403,4 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

5 Ejemplo 75

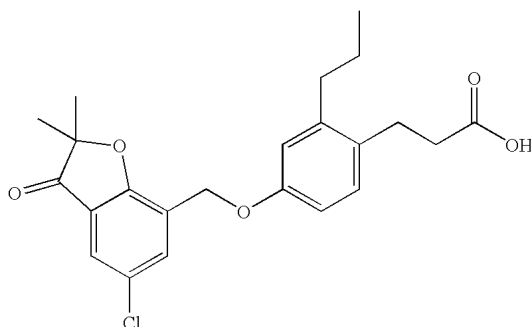
Ácido 3-(4-((5-cloro-2,2-dimetil-3-oxo-2,3-dihidrobenzofurán-7-il)metoxi)-2-etil-3-fluorofenil)propanoico (104)



^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,16 (br, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,03 (m, 1H), 6,92 (m, 1H), 5,14 (s, 2H), 2,76 (m, 2H), 2,58 (m, 2H), 1,38 (s, 6H), 1,06 (m, 3H). LC-MS ESI m/z : encontrados 419,3 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

10 Ejemplo 76

Ácido 3-(4-((5-cloro-2,2-dimetil-3-oxo-2,3-dihidrobenzofurán-7-il)metoxi)-2-propilfenil)propanoico (105)

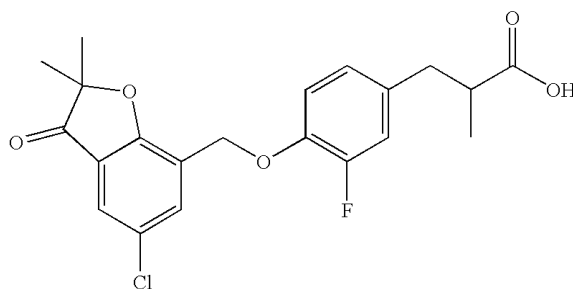


^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,11 (br, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,05 (m, 1H), 6,80 (m, 2H), 5,07 (s, 2H), 2,73 (m, 2H), 2,41 (m, 4H), 1,50 (m, 2H), 1,40 (s, 6H), 0,89 (t, $J=8,0$ Hz, 3H). LC-MS ESI m/z : encontrados 415,1 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

15

Ejemplo 77

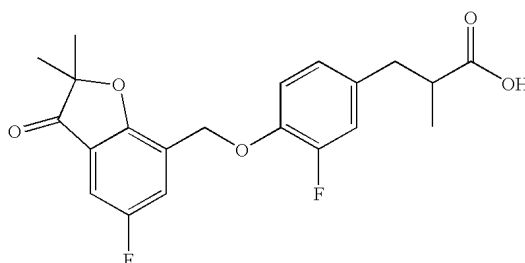
Ácido 3-(4-((5-cloro-2,2-dimetil-3-oxo-2,3-dihidrobenzofurán-7-il)metoxi)-3-fluorofenil)-2-metilpropanoico (106)



^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,12 (br, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,20-7,16 (m, 1H), 7,04 (d, $J=12,0$ Hz, 1H), 6,93 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 5,16 (s, 2H), 2,78 (m, 1H), 2,56 (m, 2H), 1,39 (s, 6H), 1,00 (d, $J=4,0$ Hz, 3H). LC-MS ESI m/z : encontrados 405,3 $[\text{M-H}]^-$.

5 Ejemplo 78

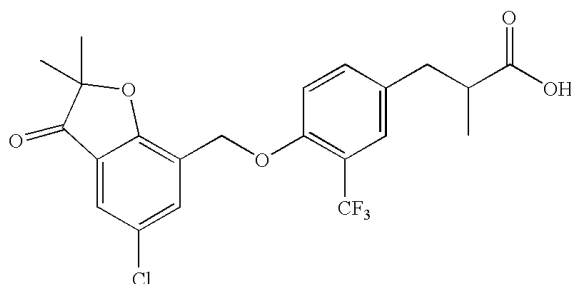
Ácido 3-(3-fluoro-4-((5-fluoro-2,2-dimetil-3-oxo-2,3-dihidrobencofurán-7-il)metoxi)fenil)-2-metilpropanoico (107)



^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,14 (br, 1H), 7,73 (dd, $J=8,0, 4,0$ Hz, 1H), 7,48 (dd, $J=8,0, 4,0$ Hz, 1H), 7,19 (t, $J=8,0$ Hz, 1H), 7,02 (d, $J=12,0$ Hz, 1H), 6,93 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 5,16 (s, 2H), 2,79-2,75 (m, 1H), 2,56-2,51 (m, 2H), 1,39 (s, 6H), 1,00 (d, $J=6,3$ Hz, 3H). LC-MS ESI m/z : encontrados 389,1 $[\text{M-H}]^-$.

10 Ejemplo 79

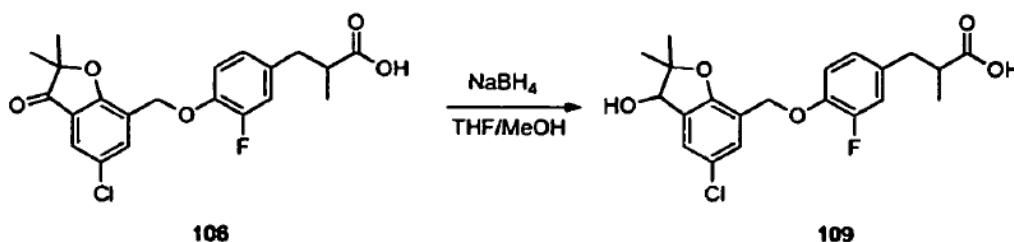
Ácido 3-(4-((5-cloro-2,2-dimetil-3-oxo-2,3-dihidrobencofurán-7-il)metoxi)-3-(trifluorometil)fenil)-2-metilpropanoico (108)



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,77 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,32 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 7,04 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 5,19 (s, 2H), 3,09-2,97 (m, 1H), 2,76-2,68 (m, 2H), 1,48 (s, 6H), 1,20 (d, $J=6,7$ Hz, 3H). LC-MS ESI m/z : encontrados 455,0 $[\text{M-H}]^-$.

Ejemplo 80

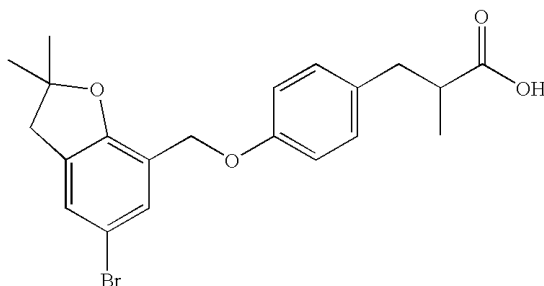
Ácido 3-(4-((5-cloro-3-hidroxi-2,2-dimetil-2,3-dihidrobencofurán-7-il)metoxi)-3-fluorofenil)-2-metilpropanoico (109)



A una solución de ácido 3-(4-((5-cloro-2,2-dimetil-3-oxo-2,3-dihidrobenzofurán-7-il)metoxi)-3-fluorofenil)-2-metilpropanoico (106) (80 mg, 0,197 mmol) en tetrahidrofurano/metanol (2:1, 2 mL) se agregó borohidruro de sodio (15 mg, 0,393 mmol). Después de que la reacción se había agitado a temperatura ambiente durante 1,5 horas, se agregó agua y la solución se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre sulfato de sodio y se filtró. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar ácido 3-(4-((5-cloro-3-hidroxi-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurán-7-il)metoxi)-3-fluorofenil)-2-metilpropanoico (109). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,40 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 6,92 (m, 2H), 6,82 (d, $J=12,0$ Hz, 1H), 5,04 (s, 2H), 4,75 (s, 1H), 2,93 (m, 1H), 2,71 (m, 1H), 2,64 (m, 1H), 1,49 (s, 3H), 1,34 (s, 3H), 1,18 (d, $J=6,9$ Hz, 3H). LC-MS ESI m/z : encontrados 407,3 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

Ejemplo 81

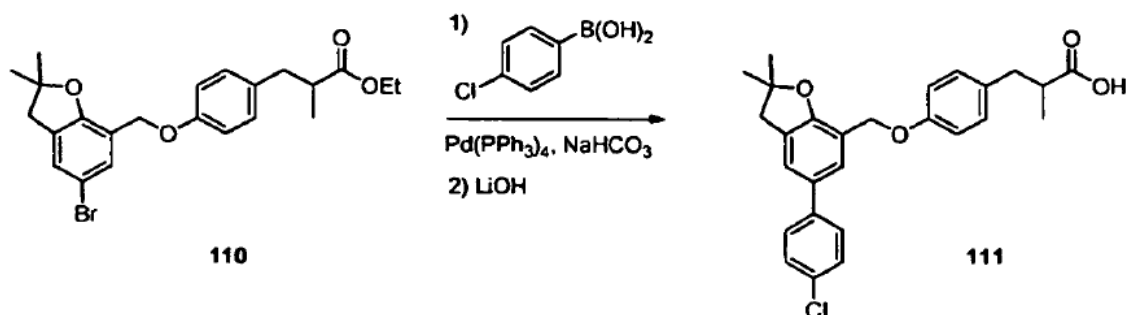
Ácido 3-(4-((5-bromo-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurán-7-il)metoxi)fenil)-2-metilpropanoico (110)



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,31 (s, 1H), 7,11 (s, 1H), 7,02 (d, $J=8,2$ Hz, 2H), 6,84 (d, $J=8,2$ Hz, 2H), 4,89 (s, 2H), 2,95-2,91 (m, 3H), 2,73-2,47 (m, 2H), 1,41 (s, 6H), 1,10 (d, $J=6,8$ Hz, 3H). LC-MS ESI m/z : encontrados 418,0 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

Ejemplo 82

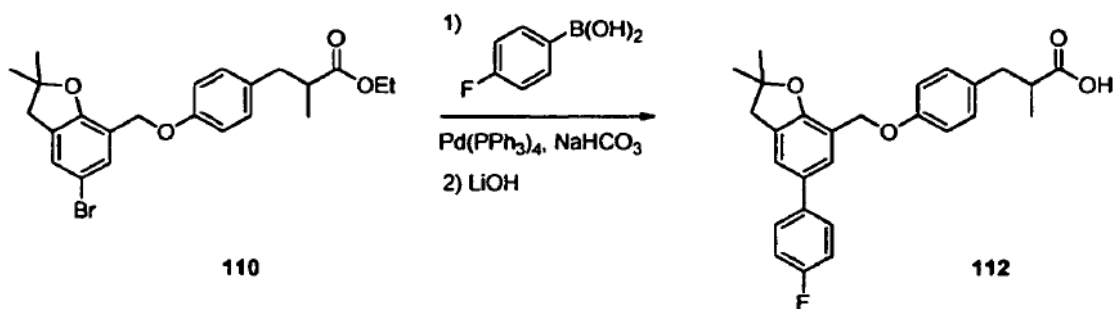
Ácido 3-(4-((5-(4-clorofenil)-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurán-7-il)metoxi)fenil)-2-metilpropanoico (111)



Una solución de 3-(4-((5-bromo-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurán-7-il)metoxi)fenil)-2-metilpropanoato de etilo (110) (80 mg, 0,179 mmol), ácido 4-clorofenilborónico (30,8 mg, 0,197 mmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (7 mg, 0,006 mmol), bicarbonato de sodio saturado (0,64 mL), metanol (1,5 mL), y tolueno (0,64 mL) se calentó en un reactor de microondas durante 40 minutos a 110°C . A la solución se agregó agua y acetato de etilo y las dos capas se separaron. El compuesto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice con hexanos y EtOAc (30%) para proporcionar 3-(4-((5-(4-clorofenil)-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurán-7-il)metoxi)fenil)-2-metilpropanoato de etilo. El éster se disolvió en tetrahidrofurano (1,0 mL), metanol (1,0 mL) y agua (3 mL). Se agregó hidróxido de litio y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla se acidificó con HCl 1M y se diluyó con EtOAc (3 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera (3 mL), se secó sobre sulfato de sodio y se filtró. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar ácido 3-(4-((5-(4-clorofenil)-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurán-7-il)metoxi)fenil)-2-metilpropanoico (111). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,43-7,39 (m, 3H), 7,34 (d, $J=8,3$ Hz, 2H), 7,28 (d, $J=8,3$ Hz, 1H), 7,09 (d, $J=8,2$ Hz, 2H), 6,94 (d, $J=8,3$ Hz, 2H), 5,05 (s, 2H), 3,07 (s, 2H), 3,00 (dd, $J=13,4, 6,4$ Hz, 1H), 2,73-2,67 (m, 1H), 2,62-2,58 (m, 1H), 1,51 (s, 6H), 1,17 (d, $J=6,8$ Hz, 3H). LC-MS ESI m/z : encontrados 449,1 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

Ejemplo 83

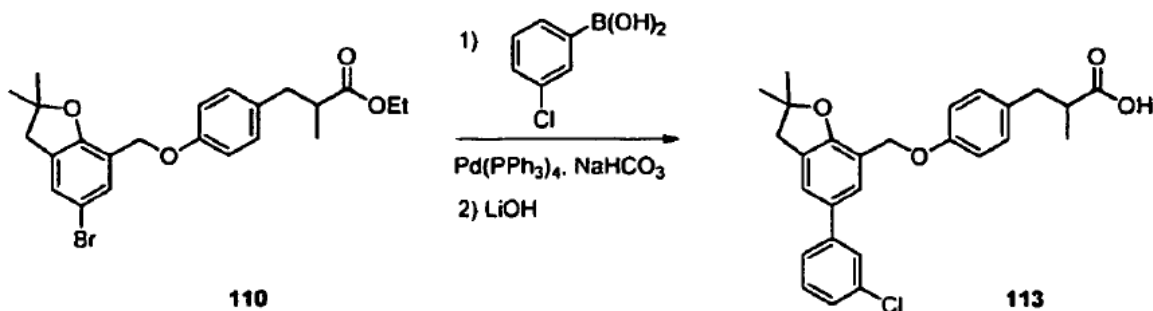
Ácido 3-(4-((5-(4-fluorofenil)-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurán-7-il)metoxi)fenil)-2-metilpropanoico (112)



El compuesto (112) se preparó de manera similar a la descrita para la síntesis de (111). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,44-7,38 (m, 4H), 7,16-7,02 (m, 4H), 6,95 (d, $J=8,3$ Hz, 2H), 5,05 (s, 2H), 3,07 (s, 2H), 3,03 (dd, $J=13,4, 6,4$ Hz, 1H), 2,80-2,68 (m, 1H), 2,67-2,56 (m, 1H), 1,51 (s, 6H), 1,17 (d, $J=6,8$ Hz, 3H). LC-MS ESI m/z : encontrados 433,2 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

Ejemplo 84

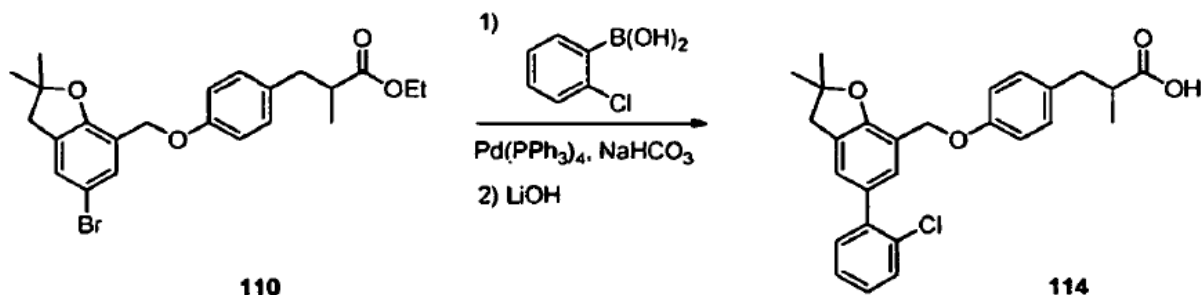
Ácido 3-(4-((5-(3-clorofenil)-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurán-7-il)metoxi)fenil)-2-metilpropanoico (113)



El compuesto (113) se preparó de manera similar a la descrita para la síntesis de (111). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,49-7,46 (m, 2H), 7,38 (d, $J=7,8$ Hz, 1H), 7,34-7,17 (m, 3H), 7,09 (d, $J=8,4$ Hz, 2H), 6,95 (d, $J=8,4$ Hz, 2H), 5,05 (s, 2H), 3,07 (s, 2H), 3,02-2,97 (m, 1H), 2,75-2,71 (m, 1H), 2,64-2,59 (m, 1H), 1,52 (s, 6H), 1,17 (d, $J=6,9$ Hz, 3H). LC-MS ESI m/z : encontrados 449,0 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

Ejemplo 85

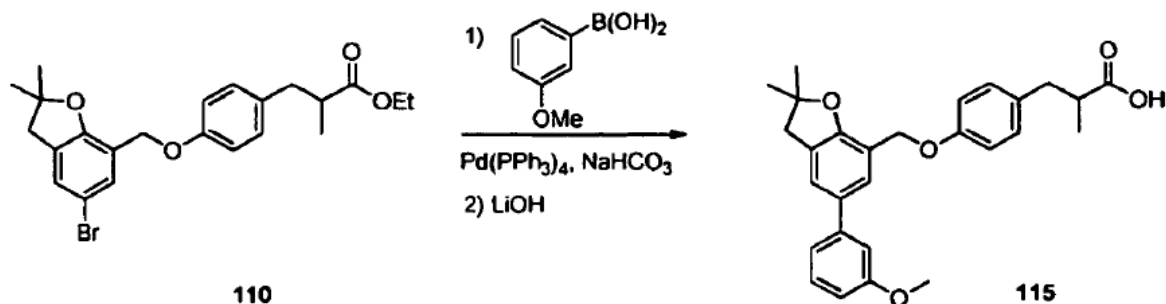
Ácido 3-(4-((5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurán-7-il)metoxi)fenil)-2-metilpropanoico (114)



El compuesto (114) se preparó de manera similar a la descrita para la síntesis de (111). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,47-7,38 (m, 1H), 7,35-7,27 (m, 3H), 7,24-7,19 (m, 2H), 7,08 (d, $J=6,9$ Hz, 2H), 6,93 (d, $J=6,6$ Hz, 2H), 5,05 (s, 2H), 3,08 (s, 2H), 3,04-2,93 (m, 1H), 2,74-2,71 (m, 1H), 2,65-2,60 (m, 1H), 1,52 (s, 6H), 1,15 (d, $J=8,0$ Hz, 3H). LC-MS ESI m/z : encontrados 449,2 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

Ejemplo 86

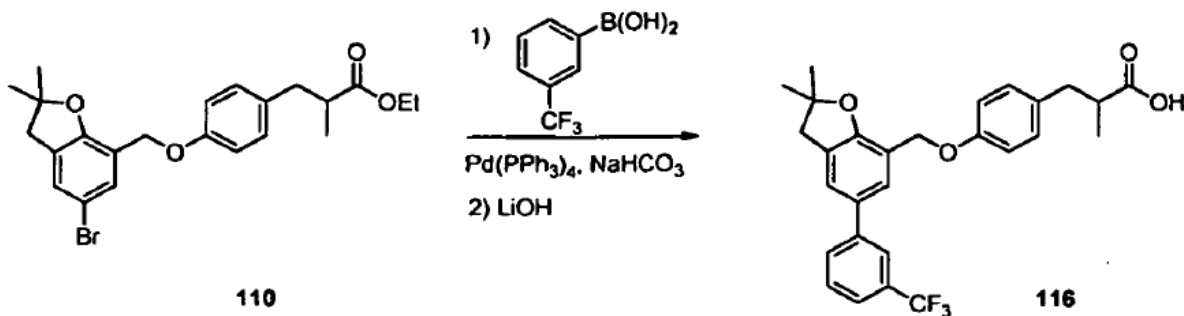
Ácido 3-(4-((5-(3-metoxifenil)-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurán-7-il)metoxi)fenil)-2-metilpropanoico (115)



El compuesto (115) se preparó de manera similar a la descrita para la síntesis de (111). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,46 (s, 1H), 7,30-7,28 (m, 2H), 7,15-7,08 (m, 3H), 7,02 (s, 1H), 6,94 (d, $J=7,7$ Hz, 2H), 6,82 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 5,06 (s, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,07 (s, 2H), 3,01-2,96 (m, 1H), 2,79-2,53 (m, 2H), 1,51 (s, 6H), 1,17 (d, $J=6,7$ Hz, 3H). LC-MS ESI m/z : encontrados 445,2 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

Ejemplo 87

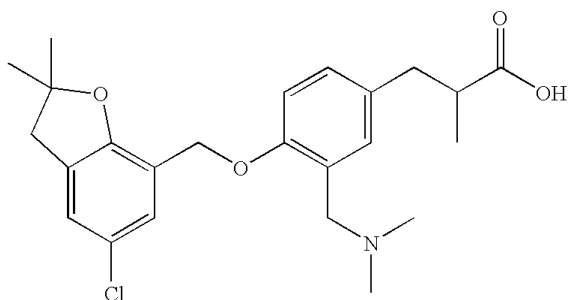
Ácido 3-(4-((2,2-dimetil-5-(3-(trifluorometil)fenil)-2,3-dihidrobenzofurán-7-il)metoxi)fenil)-2-metilpropanoico (116)



El compuesto (116) se preparó de manera similar a la descrita para la síntesis de (111). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,74 (s, 1H), 7,68 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 7,51-7,49 (m, 3H), 7,32 (s, 1H), 7,10 (d, $J=8,6$ Hz, 2H), 6,95 (d, $J=8,4$ Hz, 2H), 5,06 (s, 2H), 3,09 (s, 2H), 3,03-2,98 (m, 1H), 2,76-2,59 (m, 2H), 1,52 (s, 6H), 1,17 (d, $J=6,9$ Hz, 3H). LC-MS ESI m/z : encontrados 483,1 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

Ejemplo 88

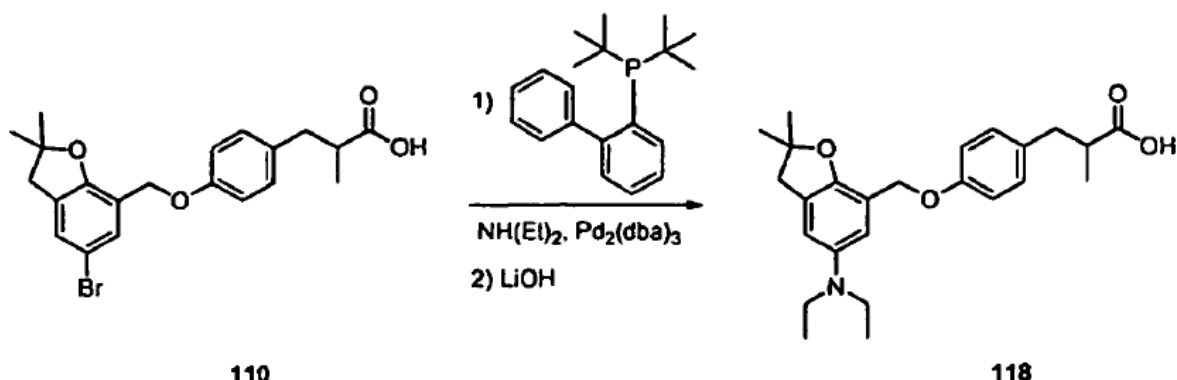
Ácido 3-(4-((5-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurán-7-il)metoxi)-3-((dimetilamino)metil)fenil)-2-metilpropanoico (117)



^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,24 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,24-7,23 (m, 3H), 7,11 (d, $J=8,8$ Hz, 1H), 5,00 (s, 2H), 4,20 (d, $J=4,7$ Hz, 2H), 3,03 (s, 2H), 2,89-2,76 (m, 1H), 2,70 (s, 6H), 2,57-2,48 (m, 2H), 1,42 (s, 6H), 1,02 (d, $J=6,4$ Hz, 3H). LC-MS ESI m/z : encontrados 431,7 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

Ejemplo 89

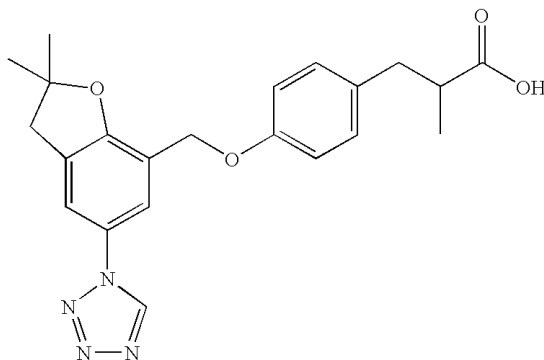
Ácido 3-(4-((5-(dietilamino)-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurán-7-il)metoxi)fenil)-2-metilpropanoico (118)



Una mezcla de 3-(4-((5-bromo-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurán-7-il)metoxi)fenil)-2-metilpropanoato de etilo (110) (78 mg, 0,17 mmol), dietilamina (0,08 mL, 0,78 mmol), [1,1-bifenil]-2-ildi-terc-butilfosfina (16 mg, 0,052 mmol), tris(dibencilidanoacetona) dipaladio (47,6 mg, 0,052 mmol), y t-butoxido de sodio (25 mg, 0,26 mmol) en tolueno (2 mL) se calentó en un tubo a presión a 80° C. durante la noche. Se agregó agua y la reacción se extrajo con acetato de etilo y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. El compuesto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice con hexanos y EtOAc (50%) para proporcionar 3-(4-((5-(di-etilamino)-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurán-7-il)metoxi)fenil)-2-metilpropanoato de etilo. El éster se disolvió en tetrahidrofurano (1,0 mL), metanol (1,0 mL) y agua (3 mL). Se agregó hidróxido de litio y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla se acidificó con HCl 1M y se diluyó con EtOAc (3 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera (3 mL), se secó sobre sulfato de sodio y se filtró. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar ácido 3-(4-((5-(di-etilamino)-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurán-7-il)metoxi)fenil)-2-metilpropanoico (118). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,38 (s, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,09 (d, J=8,1 Hz, 2H), 6,87 (d, J=8,3 Hz, 2H), 5,04 (s, 2H), 3,84-3,47 (m, 2H), 3,34-3,09 (m, 2H), 3,06 (s, 2H), 3,01-2,89 (m, 1H), 2,78-2,57 (m, 2H), 1,51 (s, 6H), 1,18 (d, J=6,7 Hz, 3H), 1,07 (t, J=6,9 Hz, 6H). LC-MS ESI m/z: encontrados 410,4 [M-H]⁻.

Ejemplo 90

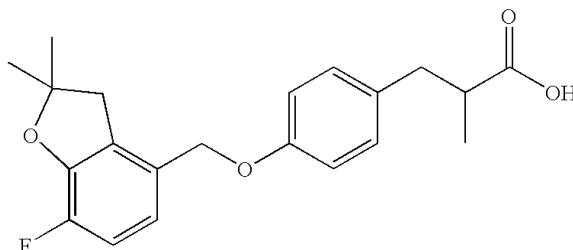
Ácido 3-(4-((2,2-dimetil-5-(1H-tetrazol-1-il)-2,3-dihidrobenzofurán-7-il)metoxi)fenil)-2-metilpropanoico (119)



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,86 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,11 (d, J=7,8 Hz, 2H), 6,92 (d, J=8,5 Hz, 2H), 5,06 (s, 2H), 3,12 (s, 2H), 3,02-2,98 (m, 1H), 2,77-2,62 (m, 2H), 1,55 (s, 6H), 1,18 (d, J=6,9 Hz, 3H). LC-MS ESI m/z: encontrados 408,9 [M+H]⁺.

Ejemplo 91

Ácido 3-(4-((7-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurán-4-il)metoxi)fenil)-2-metilpropanoico (120)

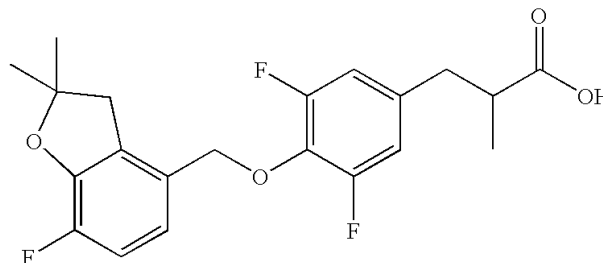


¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,10 (d, 2H), 6,92 (m, 1H), 6,87 (d, 2H), 6,79 (m, 1H), 4,89 (s, 2H), 3,07 (s, 2H), 3,00

(m, 1H), 2,76-2,61 (m, 3H), 1,51 (s, 6H), 1,17 (d, 3H).

Ejemplo 92

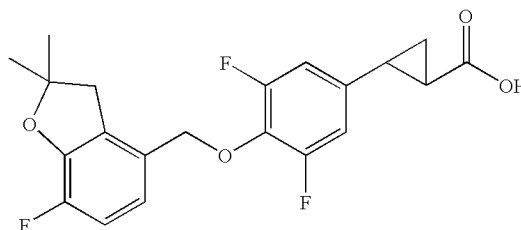
Ácido 3-(3,5-difluoro-4-((7-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurán-4-il)metoxi)fenil)-2-metilpropanoico (121)



- 5 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6,86 (t, 1H), 6,76-6,70 (m, 3H), 4,99 (s, 2H), 3,16 (s, 2H), 2,95 (m, 1H), 2,71 (m, 1H), 2,59 (m, 1H), 1,52 (s, 6H), 1,18 (d, 3H).

Ejemplo 93

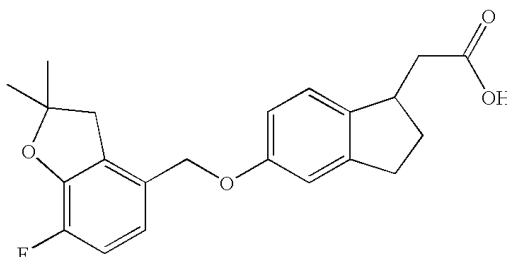
Ácido 2-(3,5-difluoro-4-((7-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurán-4-il)metoxi)fenil)ciclopropanocarboxílico (122)



- 10 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6,86 (t, 1H), 6,75-6,72 (m, 1H), 6,62 (d, 2H), 4,99 (s, 2H), 3,15 (s, 2H), 2,49 (m, 1H), 1,83 (m, 1H), 1,64 (m, 1H), 1,52 (s, 6H), 1,31 (m, 1H).

Ejemplo 94

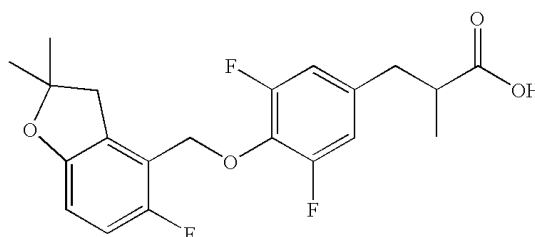
Ácido 2-(5-((7-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurán-4-il)metoxi)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)acético (123)



- 15 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,11 (d, 1H), 6,92 (t, 1H), 6,83-6,76 (m, 3H), 4,89 (s, 2H), 3,54 (m, 1H), 3,08 (s, 2H), 2,92-2,77 (m, 3H), 2,51-2,41 (m, 2H), 1,83-1,74 (m, 1H), 1,52 (s, 6H).

Ejemplo 95

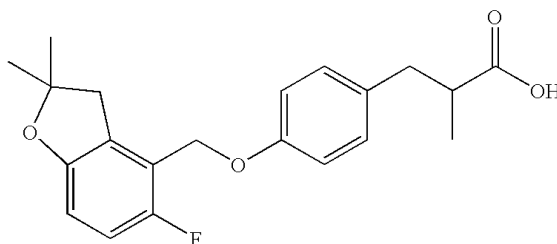
Ácido 3-(3,5-difluoro-4-((5-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurán-4-il)metoxi)fenil)-2-metilpropanoico (124)



- 20 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6,80-6,70 (m, 3H), 6,63-6,60 (m, 1H), 5,10 (s, 2H), 3,12 (s, 2H), 2,96 (m, 1H), 2,72 (m, 1H), 2,60 (m, 1H), 1,46 (s, 6H), 1,19 (d, 3H).

Ejemplo 96

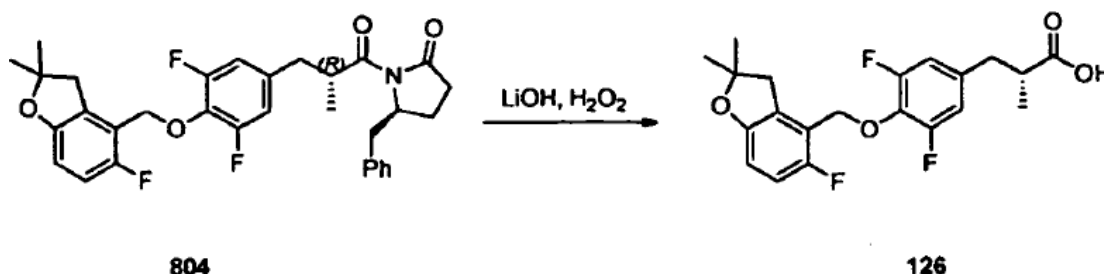
Ácido 3-(4-((5-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurán-4-il)metoxi)fenil)-2-metilpropanoico (125)



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,10 (d, 2H), 6,89 (d, 2H), 6,82 (t, 1H), 6,62 (dd, 1H), 5,03 (s, 2H), 3,07 (s, 2H), 3,04-2,98 (m, 1H), 2,76-2,71 (m, 1H), 2,66-2,60 (m, 1H), 1,45 (s, 6H), 1,18 (d, 3H).

Ejemplo 97

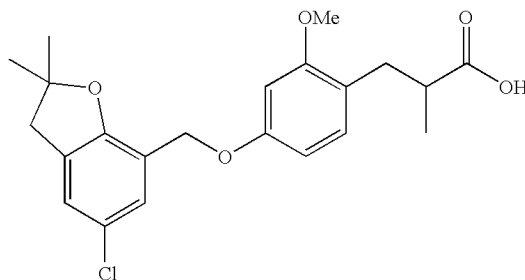
Ácido (R)-3-(3,5-difluoro-4-((5-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurán-4-il)metoxi)fenil)-2-metilpropanoico (126)



El compuesto (126) se preparó de manera similar a la descrita para la síntesis de (94). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6,80-6,70 (m, 3H), 6,63-6,60 (m, 1H), 5,10 (s, 2H), 3,12 (s, 2H), 2,99-2,94 (m, 1H), 2,75-2,70 (m, 1H), 2,63-2,57 (m, 1H), 1,46 (s, 6H), 1,18 (d, 3H).

Ejemplo 98

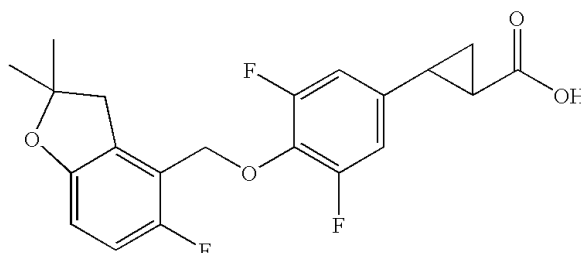
Ácido 3-(4-((5-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurán-7-il)metoxi)-2-metoxifenil)-2-metilpropanoico (127)



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,05-6,99 (m, 3H), 6,52-6,48 (m, 2H), 4,96 (s, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,00 (s, 2H), 2,98-2,94 (m, 1H), 2,84-2,80 (m, 1H), 2,66-2,61 (m, 1H), 1,46 (s, 6H), 1,15 (d, 3H).

Ejemplo 99

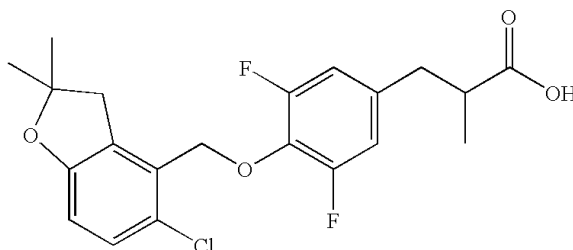
Ácido 2-(3,5-difluoro-4-((5-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurán-4-il)metoxi)fenil)ciclopropanocarboxílico (128)



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6,81-6,76 (m, 1H), 6,66-6,61 (m, 3H), 5,10 (s, 2H), 3,11 (s, 2H), 2,52-2,47 (m, 1H), 1,87-1,82 (m, 1H), 1,68-1,63 (m, 1H), 1,46 (s, 6H), 1,35-1,30 (m, 1H).

Ejemplo 100

Ácido 3-(4-((5-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurán-4-il)metoxi)-3,5-difluorofenil)-2-metilpropanoico (129)

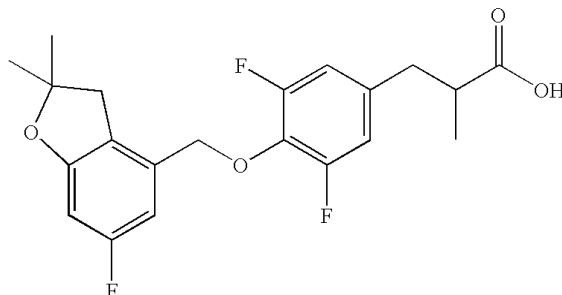


5

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,11 (d, 1H), 6,74 (d, 2H), 6,64 (d, 1H), 5,17 (s, 2H), 3,14 (s, 2H), 3,00-2,95 (m, 1H), 2,75-2,70 (m, 1H), 2,63-2,58 (m, 1H), 1,46 (s, 6H), 1,19 (d, 3H).

Ejemplo 101

Ácido 3-(3,5-difluoro-4-((6-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurán-4-il)metoxi)fenil)-2-metilpropanoico (130)

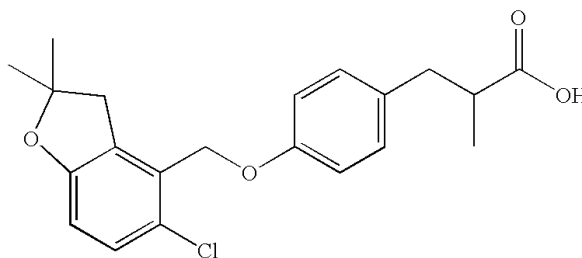


10

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6,73 (d, 2H), 6,59 (d, 1H), 6,42 (d, 1H), 4,98 (s, 2H), 3,03 (s, 2H), 2,98-2,93 (m, 1H), 2,73-2,70 (m, 1H), 2,63-2,58 (m, 1H), 1,47 (s, 6H), 1,19 (d, 3H).

Ejemplo 102

Ácido 3-(4-((5-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurán-4-il)metoxi)fenil)-2-metilpropanoico (131)

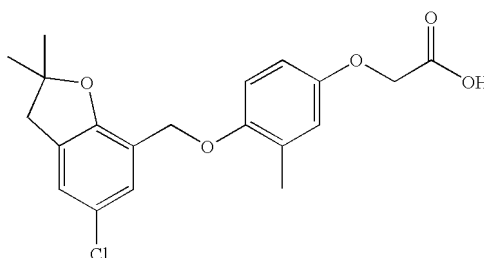


15

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,15-7,10 (m, 3H), 6,89 (d, 2H), 6,64 (d, 1H), 5,10 (s, 2H), 3,09 (s, 2H), 3,03-2,98 (m, 1H), 2,74-2,71 (m, 1H), 2,66-2,61 (m, 1H), 1,44 (s, 6H), 1,17 (d, 3H).

Ejemplo 103

Ácido 2-(4-((5-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurán-7-il)metoxi)-3-metilfenoxi)acético (132)

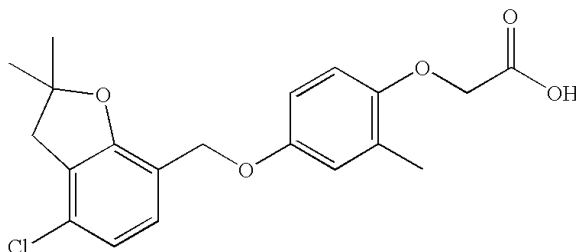


20

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 10,07 (br, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,76-6,66 (m, 3H), 4,94 (s, 2H), 4,63 (s, 2H), 3,00 (s, 2H), 2,12 (s, 3H), 1,49 (s, 6H). LC-MS ESI m/z: encontrados 375,0 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

Ejemplo 104

Ácido 2-(4-((4-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurán-7-il)metoxi)-2-metilfenoxi)acético (133)

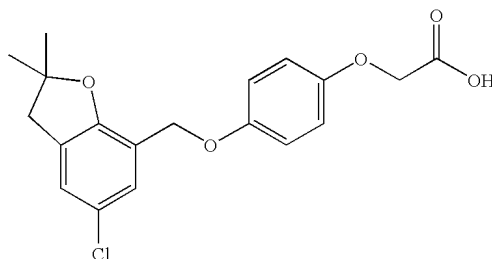


5

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,24 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,85 (d, 1H), 6,76-6,73 (m, 1H), 6,67 (s, 1H), 4,93 (s, 2H), 4,64 (s, 2H), 3,00 (s, 2H), 2,27 (s, 3H), 1,49 (s, 6H). LC-MS ESI m/z: encontrados 375,0 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

Ejemplo 105

Ácido 2-(4-((5-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurán-7-il)metoxi)fenoxi)acético (134)

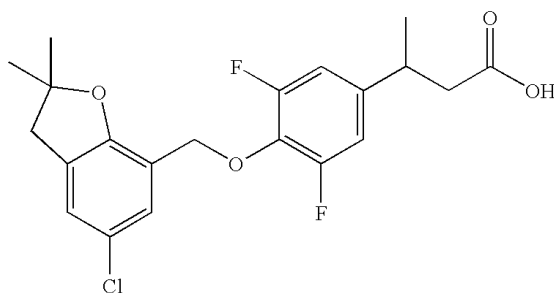


10

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,20 (s, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,90 (d, 2H), 6,84 (d, 2H), 4,91 (s, 2H), 4,54 (s, 2H), 2,97 (s, 2H), 1,45 (s, 6H). LC-MS ESI m/z: encontrados 363,1 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

Ejemplo 106

Ácido 3-(4-((5-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurán-7-il)metoxi)-3,5-difluorofenil)butanoico (135)

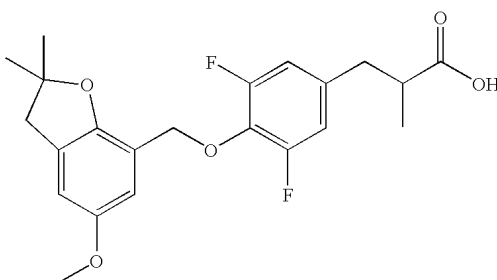


15

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,20 (s, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,75-6,69 (m, 2H), 5,03 (s, 2H), 2,93 (s, 2H), 2,56-2,44 (m, 3H), 1,37 (s, 6H), 1,23 (d, 3H). LC-MS ESI m/z: encontrados 409,2 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

Ejemplo 107

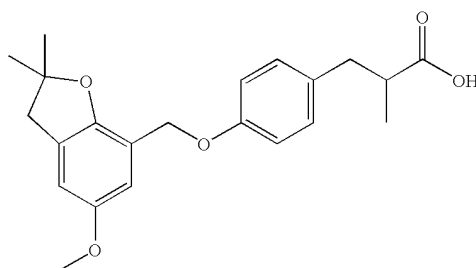
Ácido 3-(3,5-difluoro-4-((5-metoxi-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurán-7-il)metoxi)fenil)-2-metilpropanoico (136)



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 6,81 (s, 1H), 6,71-6,69 (m, 3H), 5,11 (s, 2H), 3,74 (s, 3H), 2,98-2,94 (m, 3H), 2,70 (m, 1H), 2,60-2,55 (m, 1H), 1,40 (s, 6H), 1,17 (d, 3H). LC-MS ESI m/z: encontrados 405,1 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

Ejemplo 108

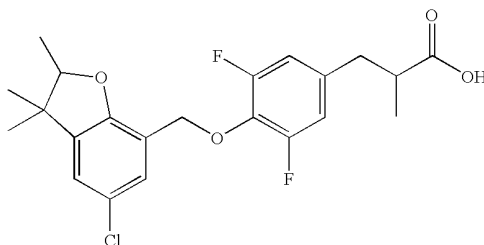
- 5 Ácido 3-(4-((5-metoxi-2,2-dimetil-2,3-dihidrobencofurán-7-il)metoxi)fenil)-2-metilpropanoico (137)



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,08 (d, 2H), 6,93 (d, 2H), 6,81 (s, 1H), 6,69 (s, 1H), 4,99 (s, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,02-2,99 (m, 3H), 2,71 (m, 1H), 2,63-2,59 (m, 1H), 1,47 (s, 6H), 1,16 (d, 3H). LC-MS ESI m/z: encontrados 369,3 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

Ejemplo 109

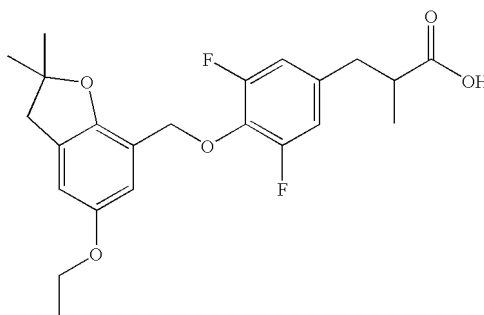
- 10 Ácido 3-(4-((5-cloro-2,3,3-trimetil-2,3-dihidrobencofurán-7-il)metoxi)-3,5-difluorofenil)-2-metilpropanoico (138)



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,23 (s, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,70 (d, 2H), 5,08-5,04 (m, 2H), 4,35 (m, 1H), 2,99-2,94 (m, 1H), 2,71-2,56 (m, 2H), 1,30 (d, 3H), 1,27 (s, 3H), 1,19 (d, 3H), 1,05 (s, 3H). LC-MS ESI m/z: encontrados 423,4 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

- 15 Ejemplo 110

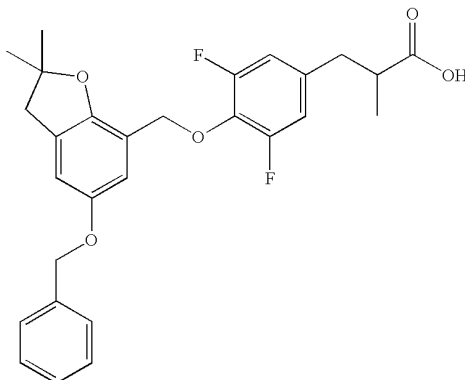
Ácido 3-(4-((5-etoxi-2,2-dimetil-2,3-dihidrobencofurán-7-il)metoxi)-3,5-difluorofenil)-2-metilpropanoico (139)



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 6,78 (s, 1H), 6,68 (m, 3H), 5,09 (s, 2H), 3,97-3,92 (m, 2H), 2,96-2,91 (m, 3H), 2,70 (m, 1H), 2,60-2,57 (m, 1H), 1,39-1,34 (m, 9H), 1,17 (d, 3H). LC-MS ESI m/z: encontrados 419,3 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

Ejemplo 111

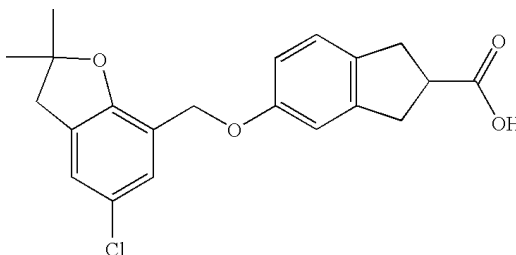
Ácido 3-(4-((5-(benciloxi)-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurán-7-il)metoxi)-3,5-difluorofenil)-2-metilpropanoico (140)



5 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,43-7,31 (m, 5H), 6,92 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 6,69 (d, 2H), 5,11 (s, 2H), 4,98 (s, 2H), 2,97-2,93 (m, 3H), 2,76-2,66 (m, 2H), 2,60-2,56 (m, 1H), 1,39 (s, 6H), 1,17 (d, 3H). LC-MS ESI m/z: encontrados 481,2 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

Ejemplo 112

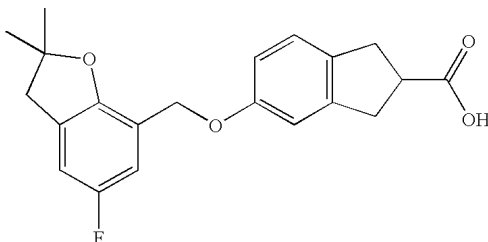
Ácido 5-((5-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurán-7-il)metoxi)-2,3-dihidro-1H-indeno-2-carboxílico (141)



10 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,25 (s, 1H), 7,09 (d, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,80 (d, 1H), 4,95 (s, 2H), 3,40-3,36 (m, 1H), 3,28-3,15 (m, 4H), 2,99 (s, 2H), 1,47 (s, 6H). LC-MS ESI m/z: encontrados 371,0 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

Ejemplo 113

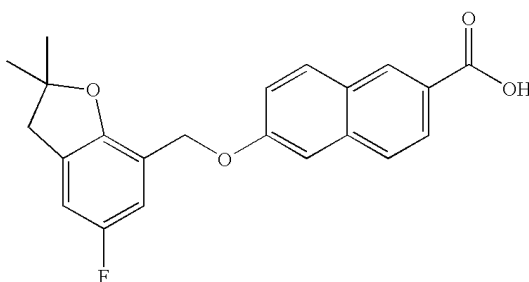
Ácido 5-((5-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurán-7-il)metoxi)-2,3-dihidro-1H-indeno-2-carboxílico (142)



15 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,08 (d, 1H), 6,97 (d, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,81-6,77 (m, 2H), 4,97 (s, 2H), 3,98-3,34 (m, 1H), 3,28-3,14 (m, 4H), 2,99 (s, 2H), 1,48 (s, 6H). LC-MS ESI m/z: encontrados 355,2 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

Ejemplo 114

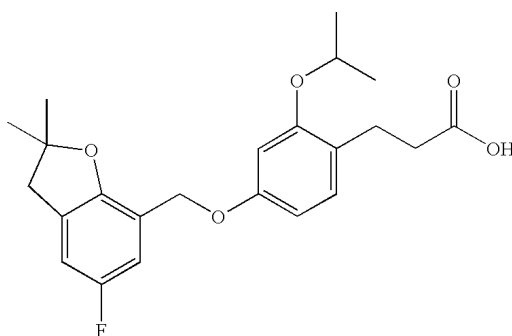
Ácido 6-((5-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurán-7-il)metoxi)-2-naftoico (143)



^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 12,88 (br, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,91-7,83 (m, 2H), 7,49 (s, 1H), 7,27 (d, 1H), 7,04 (m, 2H), 5,07 (s, 2H), 3,03 (s, 2H), 1,43 (s, 6H). LC-MS ESI m/z : encontrados 365,0 $[\text{M-H}]^-$.

Ejemplo 115

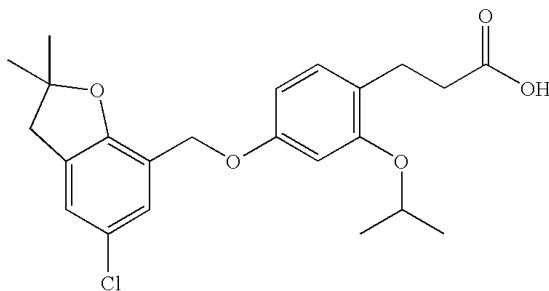
- 5 Ácido 3-(4-((5-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobencofurán-7-il)metoxi)-2-isopropoxifenil)propanoico (144)



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,02 (d, 1H), 6,96 (d, 1H), 6,78 (d, 1H), 6,50-6,46 (m, 2H), 4,95 (s, 2H), 4,51 (m, 1H), 2,99 (s, 2H), 2,83 (m, 2H), 2,62 (m, 2H), 1,47 (s, 6H), 1,32 (d, 6H). LC-MS ESI m/z : encontrados 401,8 $[\text{M-H}]^-$.

Ejemplo 116

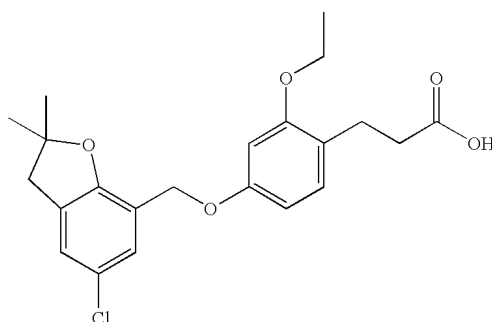
- 10 Ácido 3-(4-((5-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobencofurán-7-il)metoxi)-2-isopropoxifenil)propanoico (145)



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,24 (d, 1H), 7,02 (s, 2H), 6,48 (m, 2H), 4,94 (s, 2H), 4,51 (m, 1H), 2,99 (s, 2H), 2,83 (m, 2H), 2,62 (m, 2H), 1,47 (s, 6H), 1,32 (d, 6H). LC-MS ESI m/z : encontrados 417,0 $[\text{M-H}]^-$.

Ejemplo 117

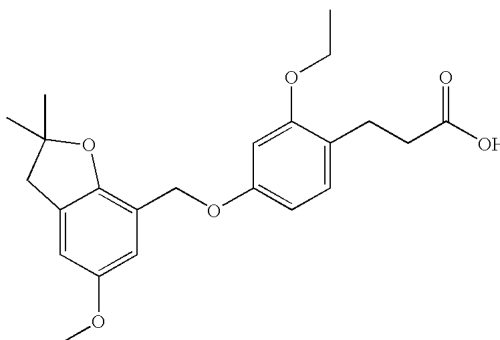
- 15 Ácido 3-(4-((5-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobencofurán-7-il)metoxi)-2-etoxifenil)propanoico (146)



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,24 (s, 1H), 7,02 (s, 2H), 6,48 (s, 2H), 4,94 (s, 2H), 3,99 (m, 2H), 2,99 (s, 2H), 2,87 (m, 2H), 2,63 (m, 2H), 1,47 (s, 6H), 1,40 (t, 3H). LC-MS ESI m/z: encontrados 403,3 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

Ejemplo 118

Ácido 3-(2-etoxi-4-((5-metoxi-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurán-7-il)metoxi)fenil)propanoico (147)

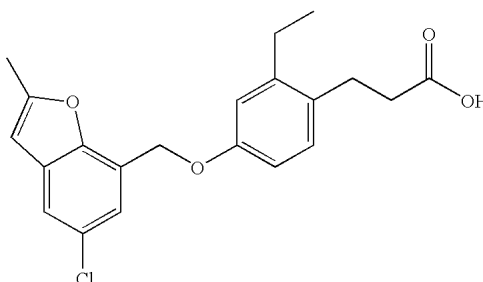


5

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,01 (m, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,68 (s, 1H), 6,50 (s, 2H), 4,97 (s, 2H), 4,00 (m, 2H), 3,73 (s, 3H), 2,98 (s, 2H), 2,85 (m, 2H), 2,63 (m, 2H), 1,45 (s, 6H), 1,38 (m, 3H). LC-MS ESI m/z: encontrados 399,2 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

Ejemplo 119

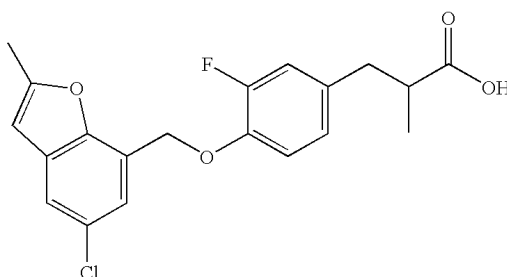
10 Ácido 3-(4-((5-cloro-2-metilbenzofurán-7-il)metoxi)-2-etilfenil)propanoico (148)



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,38 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,09 (d, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,80 (d, 1H), 6,35 (s, 1H), 5,28 (s, 2H), 2,93 (m, 2H), 2,67-2,60 (m, 4H), 2,46 (s, 3H), 1,23 (m, 3H). LC-MS ESI m/z: encontrados 370,9 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

Ejemplo 120

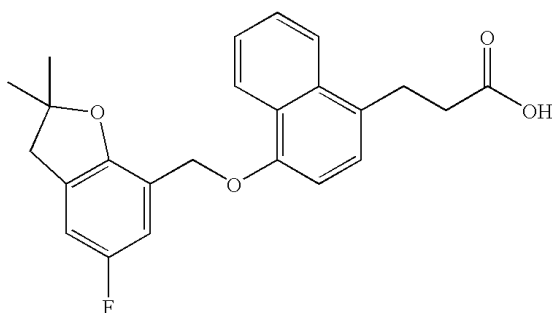
15 Ácido 3-(4-((5-cloro-2-metilbenzofurán-7-il)metoxi)-3-fluorofenil)-2-metilpropanoico (149)



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,38 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 6,99-6,93 (m, 2H), 6,85 (d, 1H), 6,34 (s, 1H), 5,34 (s, 2H), 3,02-2,96 (m, 1H), 2,73-2,71 (m, 1H), 2,65-2,59 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 1,18 (m, 3H). LC-MS ESI m/z: encontrados 375,2 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

20 Ejemplo 121

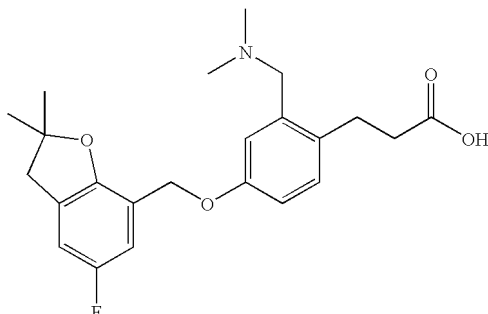
Ácido 3-(4-((5-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurán-7-il)metoxi)naftalen-1-il)propanoico (150)



^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 8,41 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,58-7,49 (m, 2H), 7,25 (m, 1H), 7,09 (d, 1H), 6,86-6,81 (m, 2H), 5,17 (s, 2H), 3,36 (m, 2H), 3,02 (s, 2H), 2,79 (m, 2H), 1,48 (s, 6H). LC-MS ESI m/z : encontrados 393,4 $[\text{M-H}]^-$.

5 Ejemplo 122

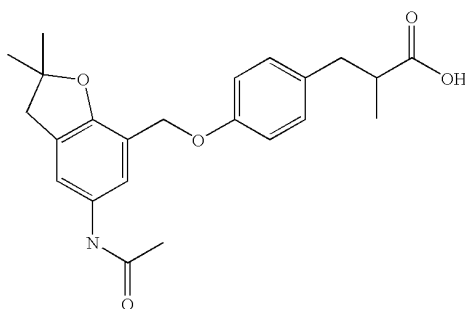
Ácido 3-(2-((dimetilamino)metil)-4-((5-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurán-7-il)metoxi)fenil)propanoico (151)



^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 7,21 (d, 1H), 7,03 (d, 1H), 6,93 (s, 2H), 6,80 (d, 1H), 4,92 (s, 2H), 4,26 (s, 2H), 3,00 (s, 2H), 2,89 (m, 2H), 2,83 (s, 6H), 2,78 (m, 2H), 1,47 (s, 6H). LC-MS ESI m/z : encontrados 400,4 $[\text{M-H}]^-$.

10 Ejemplo 123

Ácido 3-(4-((5-acetamido-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurán-7-il)metoxi)fenil)-2-metilpropanoico (152)

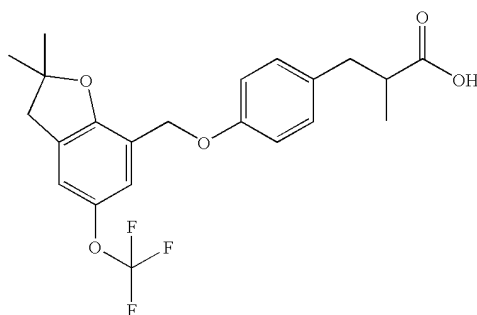


^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 7,44 (s, 1H), 7,31 (br, 1H), 7,06 (d, 2H), 6,99 (s, 1H), 6,87 (d, dH), 4,97 (s, 2H), 3,02-2,92 (m, 3H), 2,74-2,61 (m, 2H), 2,11 (s, 3H), 1,47 (s, 6H), 1,17 (d, 3H). LC-MS ESI m/z : encontrados 396,5 $[\text{M-H}]^-$.

15

Ejemplo 124

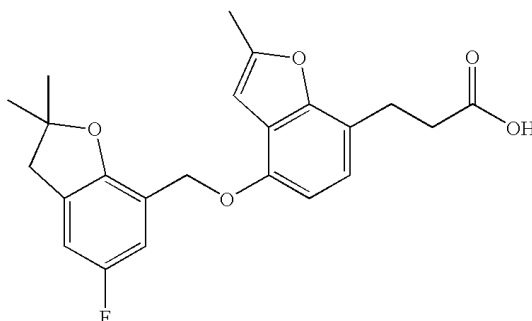
Ácido 3-(4-((2,2-dimetil-5-(trifluorometoxi)-2,3-dihidrobenzofurán-7-il)metoxi)fenil)-2-metilpropanoico (153)



^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 7,14-7,08 (m, 3H), 6,95-6,91 (m, 3H), 4,98 (s, 2H), 3,05-2,95 (m, 3H), 2,74-2,69 (m, 1H), 2,64-2,59 (m, 1H), 1,49 (s, 6H), 1,16 (d, 3H). LC-MS ESI m/z : encontrados 423,4 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

Ejemplo 125

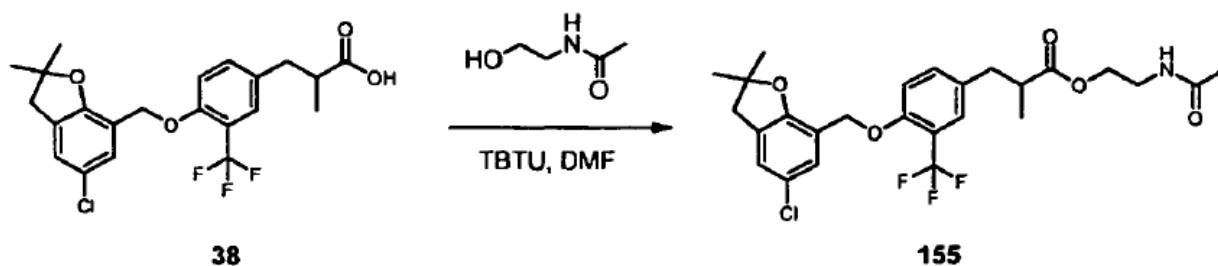
- 5 Ácido 3-(4-((5-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobencofurán-7-il)metoxi)-2-metilbencofurán-7-il)propanoico (154)



^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 7,07-6,99 (m, 3H), 6,82 (d, 1H), 6,51 (s, 1H), 5,13 (s, 2H), 3,03-3,00 (m, 4H), 2,66-2,63 (m, 2H), 2,42 (s, 3H), 1,45 (s, 6H). LC-MS ESI m/z : encontrados 397,3 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

Ejemplo 126

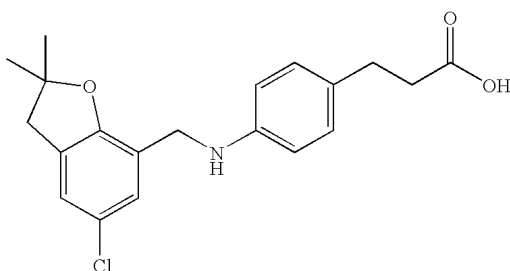
- 10 3-(4-((5-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobencofurán-7-il)metoxi)-3-(trifluorometil)fenil)-2-metilpropanoato de 2-acetamidoetilo (155)



- Una solución de ácido 3-(4-((5-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobencofurán-7-il)metoxi)-3-(trifluorometil)fenil)-2-metilpropanoico (38) (50 mg, 0,113 mmol), tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (54,3 mg, 0,169 mmol) y diisopropiletilamina (39,3 μL , 0,225 mmol) en DMF (1,5 mL) se agita a temperatura ambiente durante 30 min, posteriormente se agregó N-acetiletanolamina (23 mg, 0,226 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de la evaporación del solvente al vacío, el residuo se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar 3-(4-((5-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobencofurán-7-il)metoxi)-3-(trifluorometil)fenil)-2-metilpropanoato de 2-acetamidoetilo (155) (45 mg, 70%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,39 (s, 1H), 7,04 (m, 2H), 7,05-7,00 (m, 2H), 5,47 (br, 1H), 5,06 (s, 2H), 4,10 (m, 2H), 3,44-3,37 (m, 2H), 3,05 (s, 2H), 2,96-2,91 (m, 1H), 2,76-2,66 (m, 2H), 1,93 (s, 3H), 1,49 (s, 6H), 1,19 (d, $J=6,8$ Hz, 3H). LC-MS ESI m/z : encontrados 528,0 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

Ejemplo 127

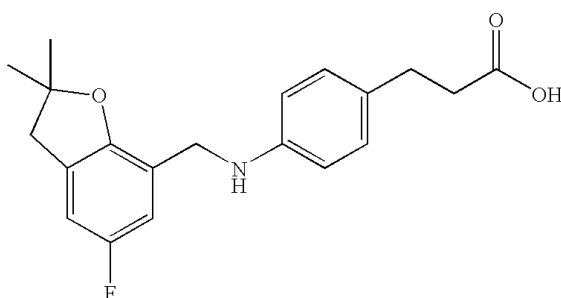
- Ácido 3-(4-((5-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobencofurán-7-il)metil)amino)fenil)propanoico (156)



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,27 (bs, 1H), 7,08 (s, 1H), 7,01 (d, $J=8,2$ Hz, 2H), 7,00 (s, 1H), 6,60 (d, $J=8,2$ Hz, 2H), 4,21 (s, 2H), 2,98 (s, 2H), 2,84 (t, $J=7,8$ Hz, 2H), 2,62 (t, $J=7,8$ Hz, 2H), 1,48 (s, 6H).

Ejemplo 128

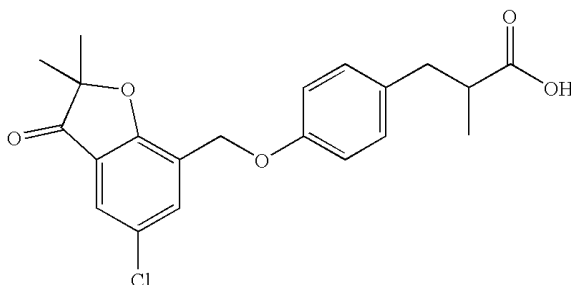
- 5 Ácido 3-(4-(((5-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurán-7-il)metil)amino)fenil)propanoico (157)



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,00 (d, $J=7,8$ Hz, 2H), 6,81 (d, $J=8,5$ Hz, 1H), 6,73 (d, $J=8,5$ Hz, 1H), 6,59 (d, $J=7,8$ Hz, 2H), 4,22 (s, 2H), 2,98 (s, 2H), 2,83 (t, $J=7,7$ Hz, 2H), 2,61 (t, $J=7,7$ Hz, 2H), 1,47 (s, 6H).

Ejemplo 129

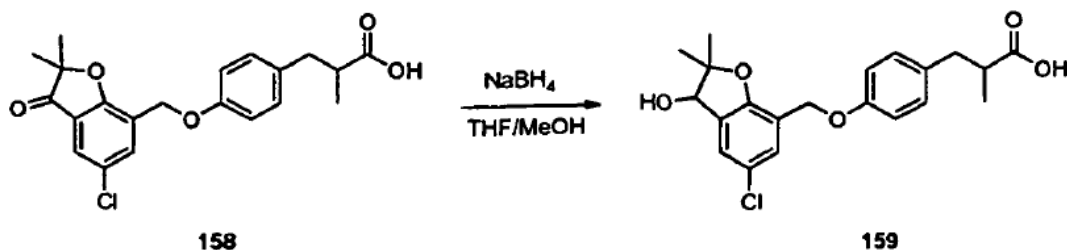
- 10 Ácido 3-(4-((5-cloro-2,2-dimetil-3-oxo-2,3-dihidrobenzofurán-7-il)metoxi)fenil)-2-metilpropanoico (158)



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,76 (d, $J=2,1$ Hz, 1H), 7,58 (d, $J=2,2$ Hz, 1H), 7,13 (d, $J=8,6$ Hz, 2H), 6,94 (d, $J=8,6$ Hz, 2H), 5,10 (s, 2H), 3,01 (dd, $J=13,4, 6,5$ Hz, 1H), 2,76-2,60 (m, 2H), 1,48 (s, 6H), 1,18 (d, $J=6,9$ Hz, 3H).

Ejemplo 130

- 15 Ácido 3-(4-((5-cloro-3-hidroxi-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurán-7-il)metoxi)fenil)-2-metilpropanoico (159)

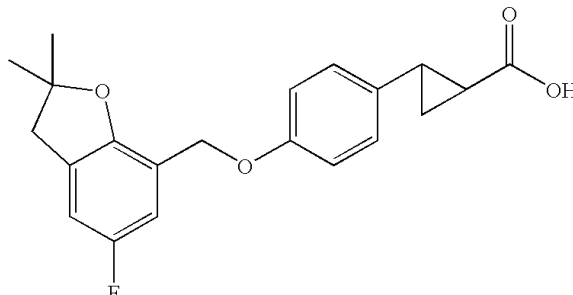


El compuesto (159) se preparó de manera similar a la descrita para la síntesis de 109, ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,38 (d, $J=1,8$ Hz, 1H), 7,29 (d, $J=1,8$ Hz, 1H), 7,08 (d, $J=8,4$ Hz, 2H), 6,89 (d, $J=8,5$ Hz, 2H), 4,96 (s, 2H), 4,74 (s,

1H), 2,97 (dd, J=13,4, 6,6 Hz, 1H), 2,75-2,58 (m, 2H), 1,48 (s, 3H), 1,34 (s, 3H), 1,16 (d, J=6,8 Hz, 3H).

Ejemplos 131A y 131B

Ácido 2-(4-((5-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurán-7-il)metoxi)fenil)ciclopropanocarboxílico (160)



- 5 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,02 (d, J=8,6 Hz, 2H), 6,93 (m, 3H), 6,79 (d, J=7,9 Hz, 1H), 4,98 (s, 2H), 3,00 (s, 2H), 2,61-2,45 (m, 1H), 1,88-1,76 (m, 1H), 1,64-1,56 (m, 1H), 1,48 (s, 6H), 1,38-1,30 (m, 1H).

La separación quiral de (160), utilizando Regis Pack preparativo, 5/100, 250×21,1 mm, tasa de flujo 30 mL/min, sistema solvente 2,5:97,5:0,1 de iso-Propanol:Hexanos:ácido acético proporcionó (160A) (RT=12-15 minutos) y (160B) (RT=20-23 minutos). (160A): ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,02 (d, J=7,9 Hz, 2H), 6,92 (dd, J=18,5, 9,6 Hz, 3H), 6,78 (d, J=6,9 Hz, 1H), 4,97 (s, 2H), 2,99 (s, 2H), 2,62-2,44 (m, 1H), 1,86-1,77 (m, 1H), 1,65-1,56 (m, 1H), 1,47 (s, 6H), 1,39-1,29 (m, 1H). LC-MS ESI m/z: encontrados 355,2 (M-H)⁻.

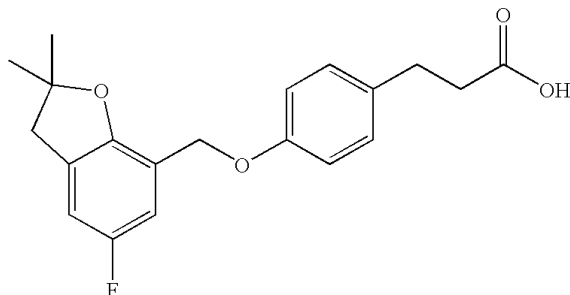
- 10

La separación quiral de (160), utilizando Regis Pack preparativo, 5/100, 250×21,1 mm, tasa de flujo 30 mL/min, sistema solvente 2,5:97,5:0,1 de iso-Propanol:Hexanos:ácido acético proporcionó (160A) (RT=12-15 minutos) y (160B) (RT=20-23 minutos). (160B): ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,02 (d, J=8,5 Hz, 2H), 6,98-6,85 (m, 3H), 6,78 (d, J=7,5 Hz, 1H), 4,97 (s, 2H), 2,99 (s, 2H), 2,61-2,49 (m, 1H), 1,85-1,76 (m, 1H), 1,64-1,58 (m, 1H), 1,47 (s, 6H), 1,38-1,30 (s, 1H). LC-MS ESI m/z: encontrados 355,3 (M-H)⁻.

- 15

Ejemplo 132

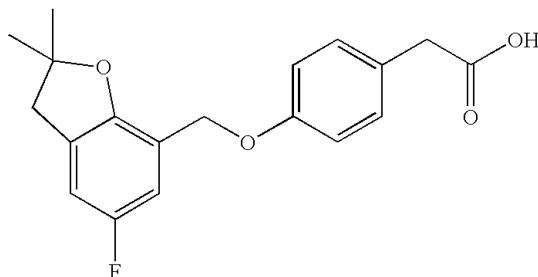
Ácido 3-(4-((5-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurán-7-il)metoxi)fenil)propanoico (161)



- 20 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,11 (d, J=8,4 Hz, 2H), 6,96 (d, J=9,4 Hz, 1H), 6,91 (d, J=8,4 Hz, 2H), 6,79 (d, J=7,8 Hz, 1H), 4,97 (s, 2H), 2,99 (s, 2H), 2,89 (t, J=7,7 Hz, 2H), 2,64 (t, J=7,7 Hz, 2H), 1,48 (s, 6H).

Ejemplo 133

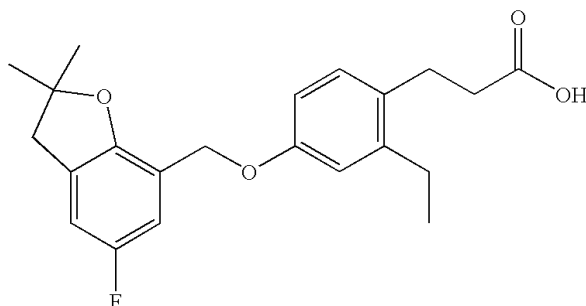
Ácido 2-(4-((5-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurán-7-il)metoxi)fenil)acético (162)



- 25 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,17 (d, J=7,7 Hz, 2H), 6,94 (m, 3H), 6,79 (d, J=7,8 Hz, 1H), 4,98 (s, 2H), 3,57 (s, 2H), 2,99 (s, 2H), 1,47 (s, 6H).

Ejemplo 134

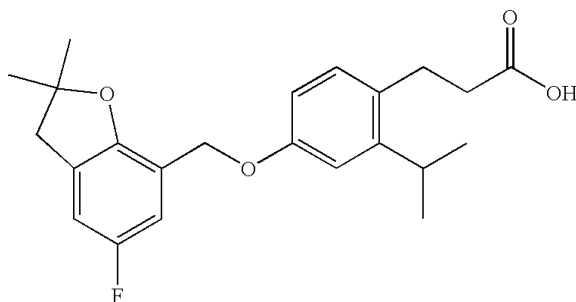
Ácido 3-(2-etil-4-((5-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurán-7-il)metoxi)fenil)propanoico (163)



5 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,05 (d, $J=8,3$ Hz, 1H), 6,98 (d, $J=9,9$ Hz, 1H), 6,80 (m, 3H), 4,97 (s, 2H), 2,99 (s, 2H), 2,90 (t, $J=7,7$ Hz, 2H), 2,67-2,59 (m, 4H), 1,47 (s, 6H), 1,21 (t, $J=7,4$ Hz, 3H).

Ejemplo 135

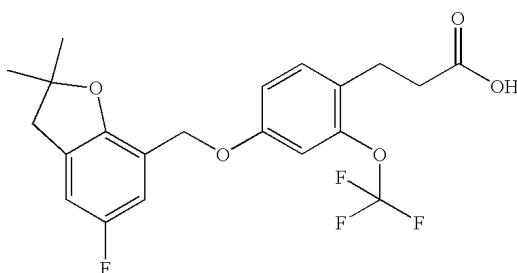
Ácido 3-(4-((5-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurán-7-il)metoxi)-2-isopropilfenil)propanoico (164)



10 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,05 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 6,98 (d, $J=9,3$ Hz, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,83-6,70 (m, 2H), 4,97 (s, 2H), 3,14-3,04 (m, 1H), 2,99 (s, 2H), 2,93 (t, $J=7,8$ Hz, 2H), 2,59 (t, $J=7,8$ Hz, 2H), 1,47 (s, 6H), 1,22 (d, $J=6,6$ Hz, 6H).

Ejemplo 136

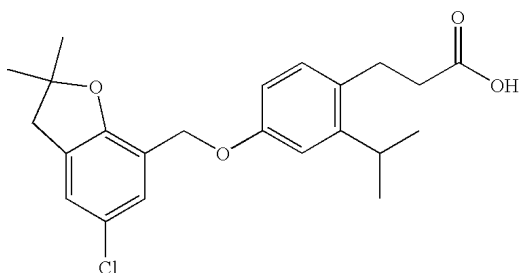
Ácido 3-(4-((5-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurán-7-il)metoxi)-2-(trifluorometoxi)fenil)propanoico (165)



15 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,16 (d, $J=7,6$ Hz, 1H), 6,93 (d, $J=9,9$ Hz, 1H), 6,87-6,77 (m, 3H), 4,97 (s, 2H), 3,00 (s, 2H), 2,91 (d, $J=7,4$ Hz, 2H), 2,62 (t, $J=7,3$ Hz, 2H), 1,47 (s, 6H).

Ejemplo 137

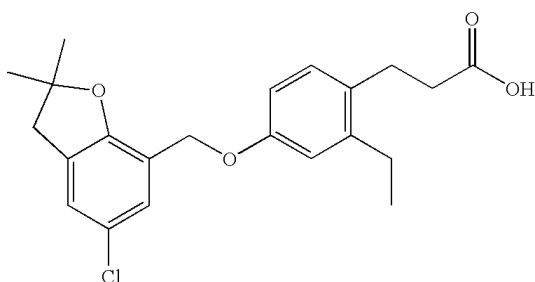
Ácido 3-(4-((5-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurán-7-il)metoxi)-2-isopropilfenil)propanoico (166)



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,25 (s, 1H), 7,1-7,0 (m, 2H), 6,89 (s, 1H), 6,76 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 4,95 (s, 2H), 3,15-3,05 (m, 1H), 2,99 (s, 2H), 2,94 (t, $J=7,4$ Hz, 2H), 2,60 (t, $J=7,5$ Hz, 2H), 1,47 (s, 6H), 1,22 (d, $J=6,5$ Hz, 6H).

Ejemplo 138

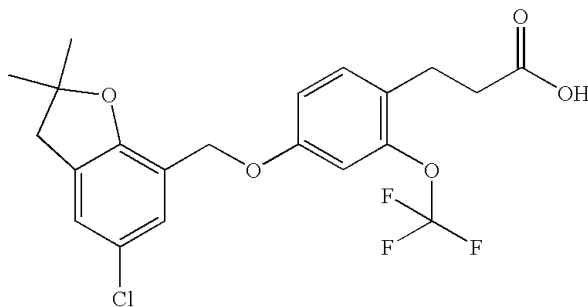
- 5 Ácido 3-(4-((5-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobencofurán-7-il)metoxi)-2-etilfenil)propanoico (167)



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,25 (s, 1H), 7,08-7,02 (m, 2H), 6,83 (s, 1H), 6,77 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 4,95 (s, 2H), 2,99 (s, 2H), 2,91 (t, $J=7,9$ Hz, 2H), 2,66-2,56 (m, 4H), 1,47 (s, 6H), 1,22 (t, $J=7,5$ Hz, 3H).

Ejemplo 139

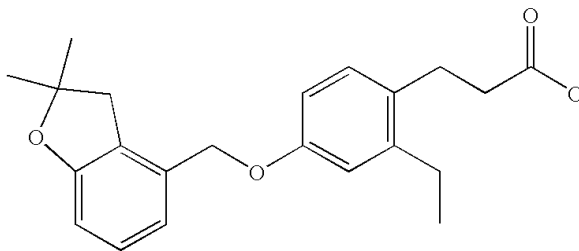
- 10 Ácido 3-(4-((5-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobencofurán-7-il)metoxi)-2-(trifluorometoxi)fenil)propanoico (168)



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,20 (s, 1H), 7,16 (d, $J=8,1$ Hz, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,90-6,82 (m, 2H), 4,95 (s, 2H), 3,00 (s, 2H), 2,92 (d, $J=7,9$ Hz, 2H), 2,63 (d, $J=7,6$ Hz, 2H), 1,47 (s, 6H).

Ejemplo 140

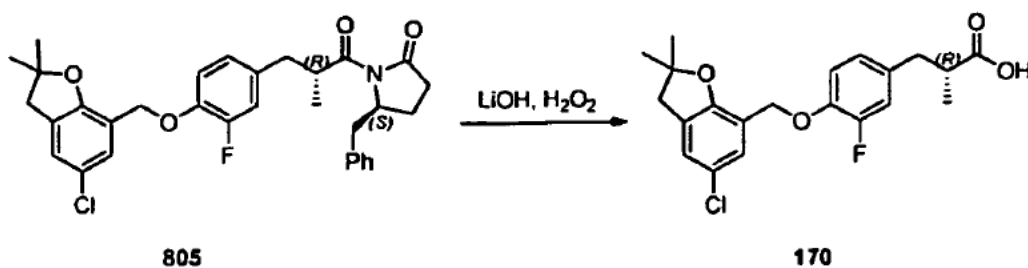
- 15 Ácido 3-(4-((2,2-dimetil-2,3-dihidrobencofurán-4-il)metoxi)-2-etilfenil)propanoico (169)



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,17-7,16 (m, 2H), 6,90 (d, $J=7,1$ Hz, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,79-6,70 (m, 2H), 4,95 (s, 2H), 3,06 (s, 2H), 2,93 (t, $J=6,1$ Hz, 2H), 2,7-2,58 (m, 4H), 1,49 (s, 6H), 1,23 (t, $J=6,1$ Hz, 3H).

Ejemplo 141

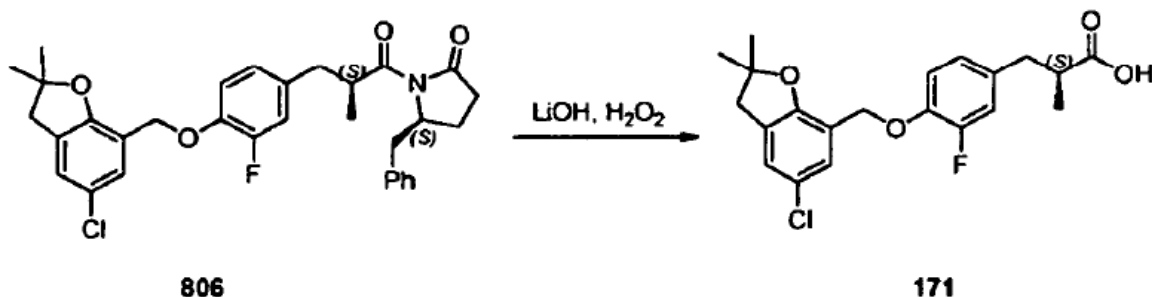
Ácido (R)-3-(4-((5-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurán-7-il)metoxi)-3-fluorofenil)-2-metilpropanoico (170)



El compuesto (170) se preparó de manera similar a la descrita para la síntesis de (94). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,24 (s, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,98-6,87 (m, 2H), 6,82 (d, $J=7,8$ Hz, 1H), 5,02 (s, 2H), 3,02-2,92 (m, 3H), 2,75-2,65 (m, 1H), 2,58 (dd, $J=12,8, 8,0$ Hz, 1H), 1,46 (s, 6H), 1,16 (d, $J=6,2$ Hz, 3H).

Ejemplo 142

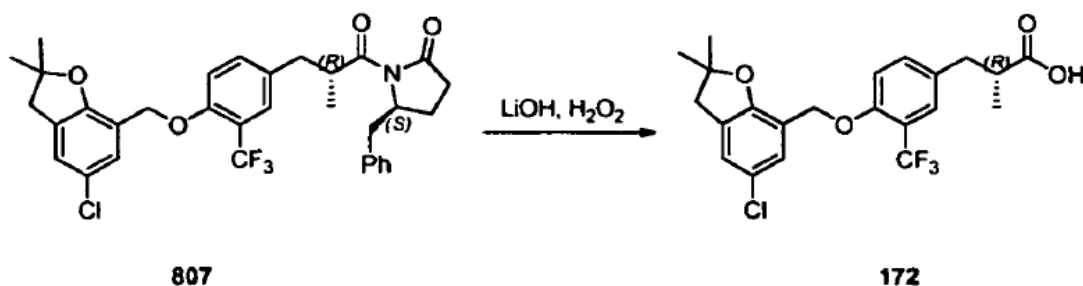
Ácido (S)-3-(4-((5-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurán-7-il)metoxi)-3-fluorofenil)-2-metilpropanoico (171)



El compuesto (171) se preparó de manera similar a la descrita para la síntesis de (94). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,24 (s, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,98-6,88 (m, 2H), 6,83 (s, 1H), 5,02 (s, 2H), 3,02-2,92 (m, 3H), 2,75-2,65 (m, 1H), 2,64-2,54 (m, 1H), 1,46 (s, 6H), 1,16 (d, $J=6,0$ Hz, 3H).

Ejemplo 143

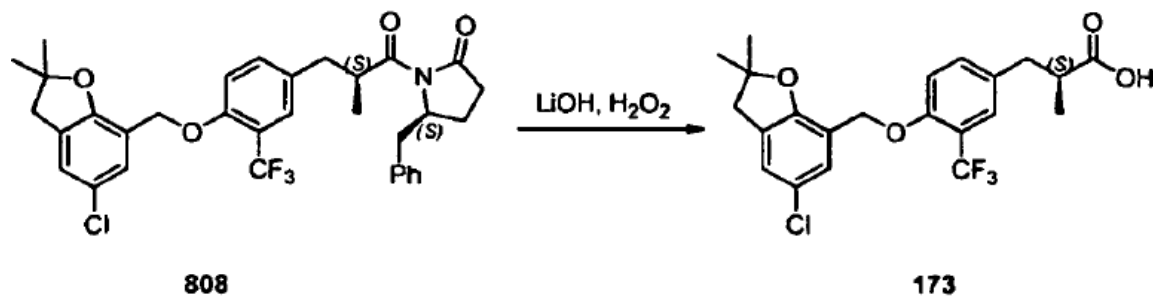
Ácido (R)-3-(4-((5-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurán-7-il)metoxi)-3-(trifluorometil)fenil)-2-metilpropanoico (172)



El compuesto (172) se preparó de manera similar a la descrita para la síntesis de (94). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,38 (s, 1H), 7,27-7,23 (m, 2H), 7,11-6,89 (m, 2H), 5,06 (s, 2H), 3,11-2,90 (m, 3H), 2,76-2,60 (m, 2H), 1,48 (s, 6H), 1,18 (d, $J=6,7$ Hz, 3H).

Ejemplo 144

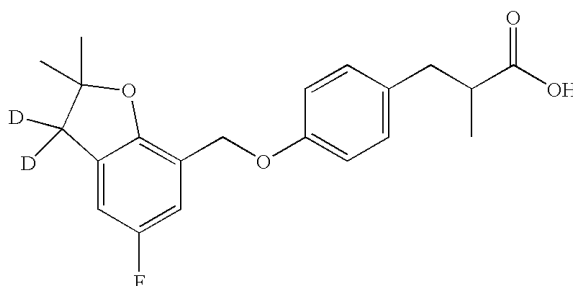
Ácido (S)-3-(4-((5-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurán-7-il)metoxi)-3-(trifluorometil)fenil)-2-metilpropanoico (173)



El compuesto (173) se preparó de manera similar a la descrita para la síntesis de (94). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,38 (s, 1H), 7,27-7,23 (m, 2H), 7,10-6,93 (m, 2H), 5,06 (s, 2H), 3,08-2,90 (m, 3H), 2,75-2,60 (m, 2H), 1,48 (s, 6H), 1,17 (d, $J=6,7$ Hz, 3H).

5 Ejemplo 145

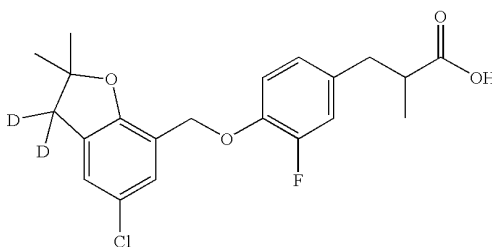
Ácido 3-(4-((3,3-didauterio-5-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurán-7-il)metoxi)fenil)-2-metilpropanoico (174)



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,09 (d, $J=8,4$ Hz, 2H), 6,97 (d, $J=9$ Hz, 1H), 6,91 (d, $J=8,6$ Hz, 2H), 6,78 (d, $J=9$ Hz, 1H), 4,97 (s, 2H), 3,13-2,93 (m, 1H), 2,81-2,55 (m, 2H), 1,47 (s, 6H), 1,17 (d, $J=6,9$ Hz, 3H).

10 Ejemplo 146

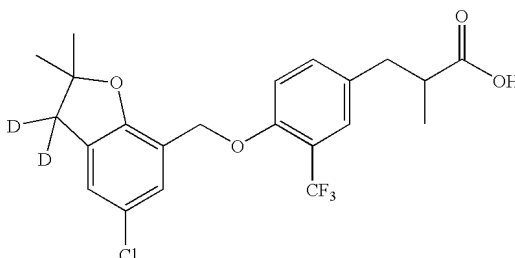
Ácido 3-(4-((3,3-didauterio-5-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurán-7-il)metoxi)-3-fluorofenil)-2-metilpropanoico (175)



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,26 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,98-6,88 (m, 2H), 6,82 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 5,03 (s, 2H), 2,98 (dd, $J=13,6, 6,6$ Hz, 1H), 2,76-2,65 (m, 1H), 2,60 (dd, $J=13,5, 7,7$ Hz, 1H), 1,47 (s, 6H), 1,17 (d, $J=6,9$ Hz, 3H).

Ejemplo 147

Ácido 3-(4-((3,3-didauterio-5-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurán-7-il)metoxi)-3-(trifluorometil)fenil)-2-metilpropanoico (176)

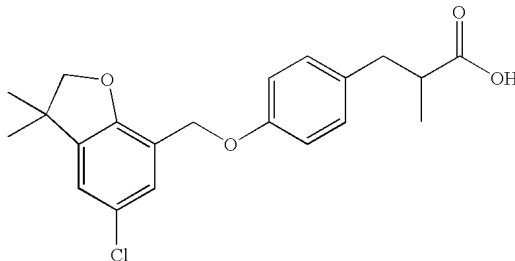


^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,40 (s, 1H), 7,3-7,24 (m, 2H), 7,10-6,97 (m, 2H), 5,08 (s, 2H), 3,03 (dd, $J=13,4, 6,3$ Hz,

1H), 2,8-2,62 (m, 2H), 1,49 (s, 6H), 1,20 (d, J=6,7 Hz, 3H).

Ejemplo 148

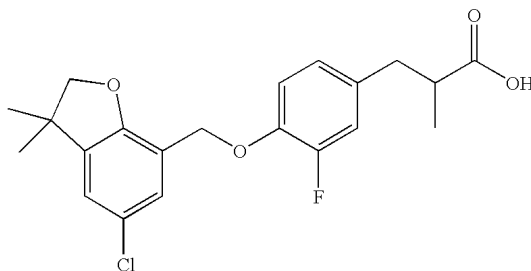
Ácido 3-(4-((5-cloro-3,3-dimetil-2,3-dihidrobenzofurán-7-il)metoxi)fenil)-2-metilpropanoico (177)



- 5 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,26 (s, 1H), 7,10 (d, J=7,3 Hz, 2H), 7,00 (s, 1H), 6,91 (d, J=8,2 Hz, 2H), 4,97 (s, 2H), 4,28 (s, 2H), 3,01 (dd, J=13,4, 6,3 Hz, 1H), 2,76-2,57 (m, 2H), 1,34 (s, 6H), 1,17 (d, J=6,8 Hz, 3H).

Ejemplo 149

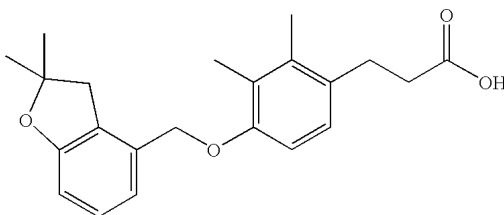
Ácido 3-(4-((5-cloro-3,3-dimetil-2,3-dihidrobenzofurán-7-il)metoxi)-3-fluorofenil)-2-metilpropanoico (178)



- 10 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,26 (s, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,97-6,90 (m, 2H), 6,84 (d, J=7,7 Hz, 1H), 5,04 (s, 2H), 4,28 (s, 2H), 2,98 (dd, J=13,4, 6,6 Hz, 1H), 2,76-2,65 (m, 1H), 2,61 (dd, J=13,5, 7,8 Hz, 1H), 1,33 (s, 6H), 1,18 (d, J=6,8 Hz, 3H).

Ejemplo 150

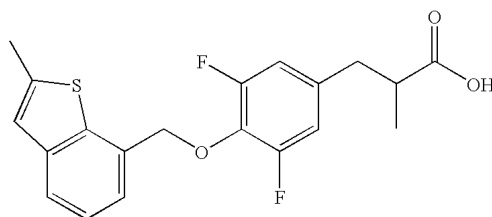
Ácido 3-(4-((2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurán-4-il)metoxi)-2,3-dimetilfenil)propanoico (179)



- 15 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,13 (t, J=7,8 Hz, 1H), 6,98 (d, J=8,4 Hz, 1H), 6,92 (d, J=7,5 Hz, 1H), 6,75-6,70 (m, 2H), 4,93 (s, 2H), 3,03 (s, 2H), 2,94 (t, J=8,0 Hz, 2H), 2,60 (t, J=8,0 Hz, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 1,48 (s, 6H).

Ejemplo 151

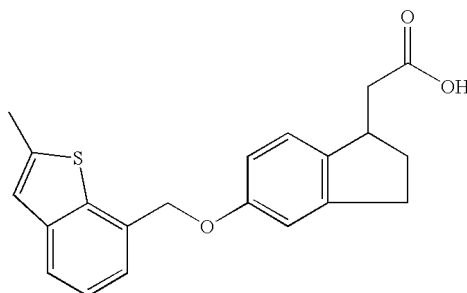
Ácido 3-(3,5-difluoro-4-((2-metilbenzo[b]thiofen-7-il)metoxi)fenil)-2-metilpropanoico (180)



- 20 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,63 (d, J=7,6 Hz, 1H), 7,37-7,28 (m, 2H), 7,01 (s, 1H), 6,74 (d, J=8,7 Hz, 2H), 5,33 (s, 2H), 3,01-2,93 (m, 1H), 2,75-2,69 (m, 1H), 2,64-2,56 (m, 4H), 1,19 (d, J=6,9 Hz, 3H). LC-MS ESI m/z: encontrados 375,0 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

Ejemplo 152

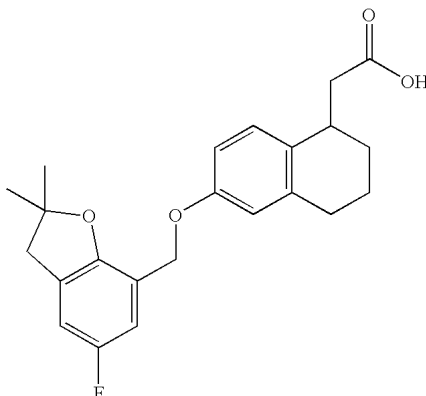
Ácido 2-(5-((2-metilbenzo[b]tiofen-7-il)metoxi)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)acético (181)



5 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,67-7,58 (m, 1H), 7,32 (d, $J=4,8$ Hz, 2H), 7,11 (d, $J=8,3$ Hz, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,86 (d, $J=8,2$ Hz, 1H), 5,25 (s, 2H), 3,62-3,47 (m, 1H), 2,96-2,77 (m, 3H), 2,60 (s, 3H), 2,51-2,38 (m, 2H), 1,84-1,72 (m, 1H).

Ejemplo 153

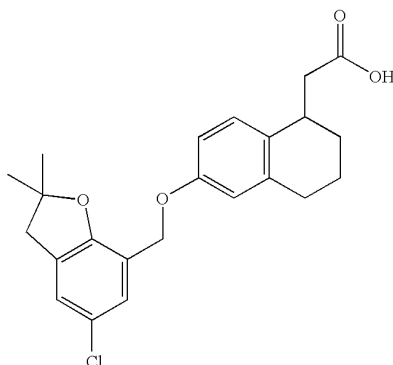
Ácido 2-(6-((5-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurán-7-il)metoxi)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)acético (182)



10 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,08 (d, $J=8,5$ Hz, 1H), 6,97 (d, $J=9,9$ Hz, 1H), 6,79 (d, $J=8,3$ Hz, 2H), 6,70 (s, 1H), 4,96 (s, 2H), 3,37-3,23 (m, 1H), 3,00 (s, 2H), 2,79-2,67 (m, 3H), 2,59-2,50 (m, 1H), 1,98-1,64 (m, 4H), 1,48 (s, 6H). LC-MS ESI m/z : encontrados 385,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 154

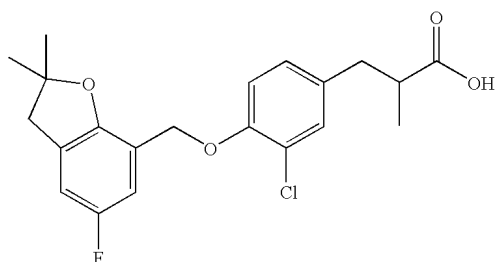
Ácido 2-(6-((5-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurán-7-il)metoxi)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)acético (183)



15 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,24 (s, 1H), 7,09 (d, $J=8,5$ Hz, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,79 (dd, $J=8,6$, 2,6 Hz, 1H), 6,70 (d, $J=2,5$ Hz, 1H), 4,95 (s, 2H), 3,40-3,23 (m, 1H), 3,00 (s, 2H), 2,81-2,69 (m, 3H), 2,61-2,50 (m, 1H), 2,01-1,64 (m, 4H), 1,48 (s, 6H). LC-MS ESI m/z : encontrados 401,0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 155

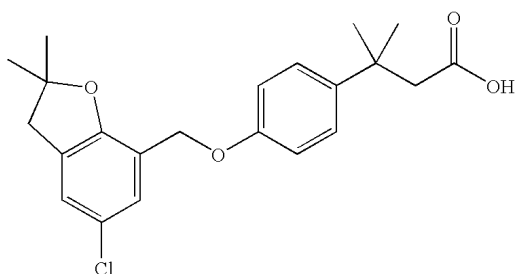
20 Ácido 3-(3-cloro-4-((5-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurán-7-il)metoxi)fenil)-2-metilpropanoico (184)



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,21 (s, 1H), 7,08-6,90 (m, 3H), 6,80 (d, $J=7,2$ Hz, 1H), 5,06 (s, 2H), 3,04-2,91 (m, 3H), 2,76-2,66 (m, 1H), 2,63-2,54 (m, 1H), 1,48 (s, 6H), 1,17 (d, $J=6,9$ Hz, 3H). LC-MS: 393,0 ($\text{M}+\text{H}^+$). LC-MS ESI m/z : encontrados 393,0 ($\text{M}+\text{H}^+$).

5 Ejemplo 156

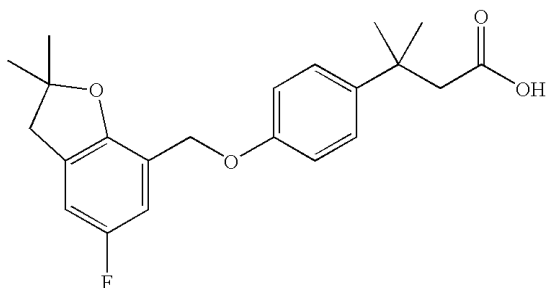
Ácido 3-(4-((5-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobencofurán-7-il)metoxi)fenil)-3-metilbutanoico (185)



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,32-7,20 (m, 3H), 7,04 (s, 1H), 6,93 (d, $J=8,8$ Hz, 2H), 4,96 (s, 2H), 3,00 (s, 2H), 2,63 (s, 2H), 1,47 (s, 6H), 1,44 (s, 6H).

10 Ejemplo 157

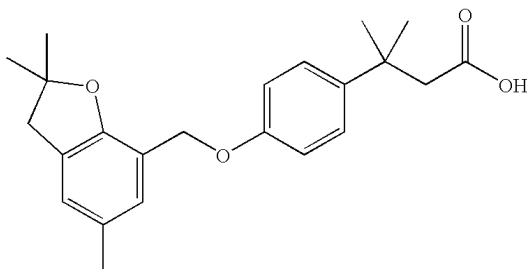
Ácido 3-(4-((5-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobencofurán-7-il)metoxi)fenil)-3-metilbutanoico (186)



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,27 (d, $J=9,6$ Hz, 2H), 6,97 (d, $J=7,1$ Hz, 1H), 6,93 (d, $J=9,6$ Hz, 2H), 6,79 (d, $J=7,1$ Hz, 1H), 4,97 (s, 2H), 3,00 (s, 2H), 2,62 (s, 2H), 1,48 (s, 6H), 1,44 (s, 6H).

15 Ejemplo 158

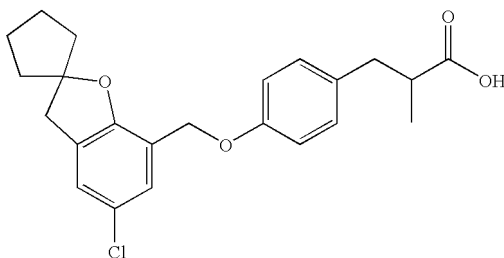
Ácido 3-metil-3-(4-((2,2,5-trimetil-2,3-dihidrobencofurán-7-il)metoxi)fenil)butanoico (187)



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,27 (d, $J=8,8$ Hz, 2H), 7,05 (s, 1H), 6,95 (d, $J=8,8$ Hz, 2H), 6,90 (s, 1H), 4,98 (s, 2H), 2,98 (s, 2H), 2,63 (s, 2H), 2,26 (s, 3H), 1,46 (s, 6H), 1,44 (s, 6H). LC-MS ESI m/z : encontrados 369,0 ($\text{M}+\text{H}^+$).

20 Ejemplo 159

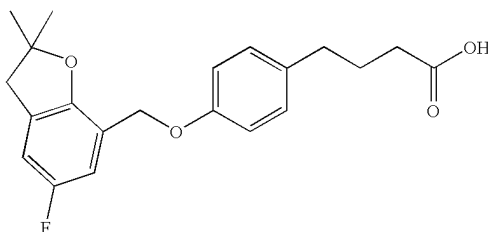
Ácido 3-(4-((5-cloro-3H-spiro[benzofurán-2,1'-ciclopentano]-7-il)metoxi)fenil)-2-metilpropanoico (188)



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,22 (s, 1H), 7,09 (d, J=8,3 Hz, 2H), 7,04 (s, 1H), 6,91 (d, J=8,3 Hz, 2H), 4,94 (s, 2H), 3,15 (s, 2H), 3,10-2,90 (m, 1H), 2,77-2,66 (m, 1H), 2,65-2,53 (m, 1H), 2,11-2,04 (m, 2H), 1,94-1,82 (m, 2H), 1,80-1,62 (m, 4H), 1,16 (d, J=6,9 Hz, 3H). LC-MS ESI m/z: encontrados 399,3 (M-H)⁻.

Ejemplo 160

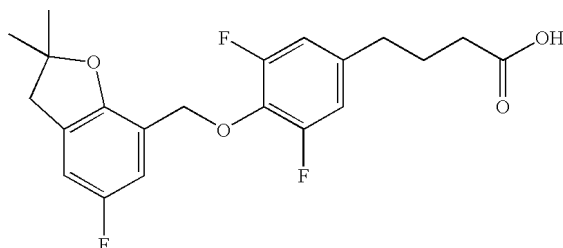
Ácido 4-(4-((5-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurán-7-il)metoxi)fenil)butanoico (189)



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,08 (d, J=8,1, 2H), 6,97 (d, 1H), 6,90 (d, J=8,1 Hz, 2H), 6,79 (d, 1H), 4,97 (s, 2H), 2,99 (s, 2H), 2,60 (t, J=7,5 Hz, 2H), 2,36 (t, J=7,4 Hz, 2H), 1,98-1,83 (m, 2H), 1,48 (s, 6H). LC-MS ESI m/z: encontrados 357,3 (M-H)⁻.

Ejemplo 161

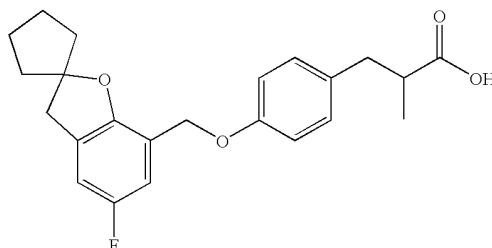
Ácido 4-(3,5-difluoro-4-((5-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurán-7-il)metoxi)fenil)butanoico (190)



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6,98 (d, 1H), 6,80 (d, 1H), 6,69 (d, 2H), 5,07 (s, 2H), 2,96 (s, 2H), 2,58 (t, J=7,6 Hz, 2H), 2,36 (t, J=7,3 Hz, 2H), 1,98-1,82 (m, 2H), 1,41 (s, 6H). LC-MS ESI m/z: encontrados 393,1 (M-H)⁻.

Ejemplo 162

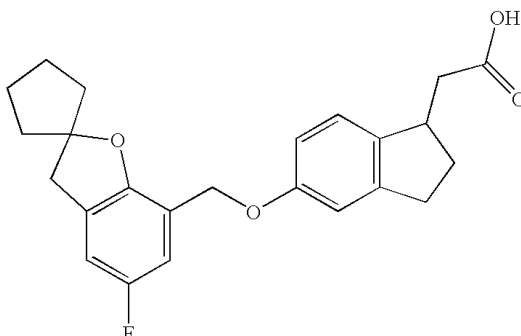
Ácido 3-(4-((5-fluoro-3H-spiro[benzofurán-2,1'-ciclopentano]-7-il)metoxi)fenil)-2-metilpropanoico (191)



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,08 (d, J=8,3, 2H), 6,98-6,87 (m, 3H), 6,79 (d, J=7,7 Hz, 1H), 4,96 (s, 2H), 3,15 (s, 2H), 3,10-2,90 (m, 1H), 2,78-2,66 (m, 1H), 2,66-2,53 (m, 1H), 2,13-2,01 (m, 2H), 1,95-1,84 (m, 2H), 1,80-1,65 (m, 4H), 1,16 (d, J=6,8 Hz, 3H). LC-MS ESI m/z: encontrados 383,2 (M-H)⁻.

Ejemplo 163

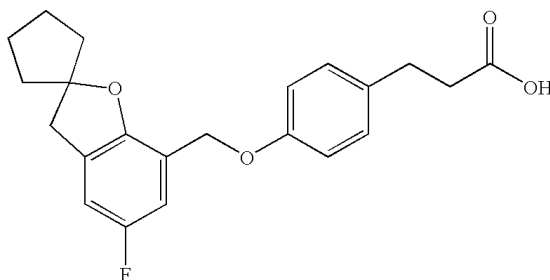
Ácido 2-(5-((5-fluoro-3H-spiro[benzofurán-2,1'-ciclopentano]-7-il)metoxi)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)acético (192)



¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12,16 (s, 1H), 7,06 (d, J=8,3 Hz, 1H), 7,00 (d, 1H), 6,92 (d, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,72 (d, J=8,2 Hz, 1H), 4,88 (s, 2H), 3,31-3,23 (m, 1H), 3,17 (s, 2H), 2,84-2,57 (m, 3H), 2,30-2,15 (m, 2H), 1,94 (s, 2H), 1,83-1,51 (m, 7H). LC-MS ESI m/z: encontrados 395,3 (M-H)⁻.

Ejemplo 164

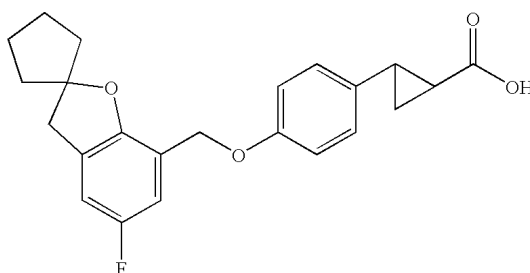
Ácido 3-(4-((5-fluoro-3H-spiro[benzofurán-2,1'-ciclopentano]-7-il)metoxi)fenil)propanoico (193)



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,11 (d, J=8,1 Hz, 2H), 6,98-6,86 (m, 3H), 6,79 (d, J=7,5 Hz, 1H), 4,96 (s, 2H), 3,15 (s, 2H), 2,89 (t, J=7,7 Hz, 2H), 2,64 (t, J=7,8 Hz, 2H), 2,14-2,01 (m, 2H), 1,96-1,80 (m, 2H), 1,81-1,63 (m, 4H). LC-MS ESI m/z: encontrados 369,1 (M-H)⁻.

Ejemplo 165

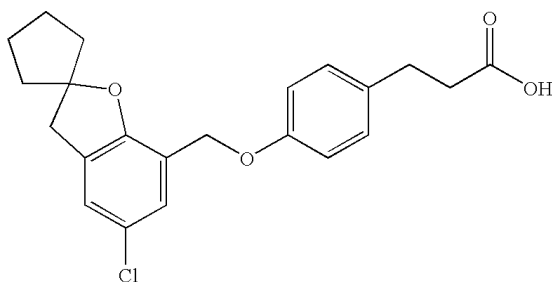
Ácido 2-(4-((5-fluoro-3H-spiro[benzofurán-2,1'-ciclopentano]-7-il)metoxi)fenil)ciclopropanocarboxílico (194)



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,02 (d, J=8,3 Hz, 2H), 6,96-6,87 (m, 3H), 6,79 (d, J=8,5 Hz, 1H), 4,96 (s, 2H), 3,15 (s, 2H), 2,62-2,48 (m, 1H), 2,12-2,02 (m, 2H), 1,93-1,56 (m, 8H), 1,39-1,29 (m, 1H). LC-MS ESI m/z: encontrados 318,0 (M-H)⁻.

Ejemplo 166

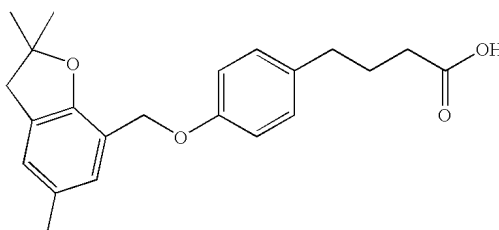
Ácido 3-(4-((5-cloro-3H-spiro[benzofurán-2,1'-ciclopentano]-7-il)metoxi)fenil)propanoico (195)



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,22 (s, 1H), 7,11 (d, $J=8,2$ Hz, 2H), 7,04 (s, 1H), 6,91 (d, $J=8,2$ Hz, 2H), 4,94 (s, 2H), 3,15 (s, 2H), 2,89 (t, $J=7,3$ Hz, 2H), 2,64 (t, $J=7,9$ Hz, 2H), 2,15-2,00 (m, 2H), 1,96-1,84 (m, 2H), 1,81-1,65 (m, 4H). LC-MS ESI m/z : encontrados 385,1 (M-H^-).

5 Ejemplo 167

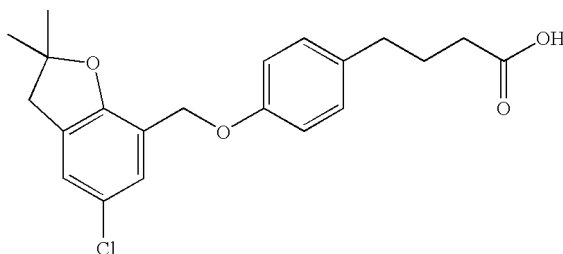
Ácido 4-(4-((2,2,5-trimetil-2,3-dihidrobenzofurán-7-il)metoxi)fenil)butanoico (196)



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,10-7,00 (m, 3H), 6,96-6,87 (m, 3H), 4,97 (s, 2H), 2,97 (s, 2H), 2,60 (t, $J=7,3$ Hz, 2H), 2,35 (t, $J=7,3$ Hz, 2H), 2,26 (s, 3H), 1,98-1,85 (m, 2H), 1,46 (s, 6H). LC-MS ESI m/z : encontrados 353,1 (M-H^-).

10 Ejemplo 168

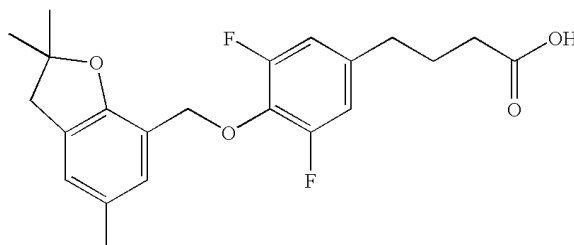
Ácido 4-(4-((5-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurán-7-il)metoxi)fenil)butanoico (197)



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,24 (s, 1H), 7,10-7,01 (m, 3H), 6,91 (d, $J=7,9$ Hz, 2H), 4,95 (s, 2H), 2,99 (s, 2H), 2,60 (t, $J=7,6$ Hz, 2H), 2,36 (t, $J=7,4$ Hz, 2H), 1,95-1,85 (m, 2H), 1,47 (s, 6H). LC-MS ESI m/z : encontrados 373,4 (M-H^-).

15 Ejemplo 169

Ácido 4-(3,5-difluoro-4-((2,2,5-trimetil-2,3-dihidrobenzofurán-7-il)metoxi)fenil)butanoico (198)

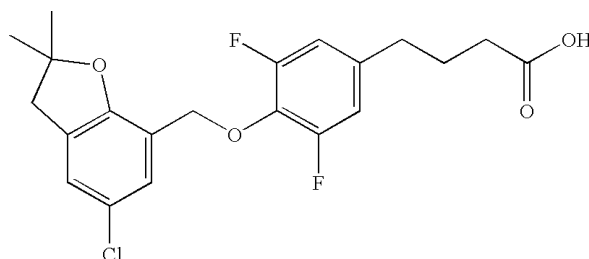


^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,03 (s, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,67 (d, $J=8,6$ Hz, 2H), 5,08 (s, 2H), 2,93 (s, 2H), 2,57 (t, $J=7,6$ Hz, 2H), 2,36 (t, $J=7,3$ Hz, 2H), 2,25 (s, 3H), 1,98-1,81 (m, 2H), 1,39 (s, 6H). LC-MS ESI m/z : encontrados 389,2 (M-H^-).

20

Ejemplo 170

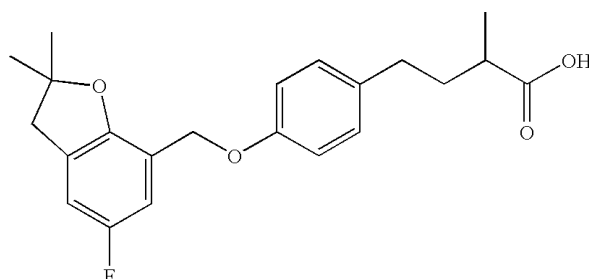
Ácido 4-(4-((5-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurán-7-il)metoxi)-3,5-difluorofenil)butanoico (199)



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,22 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,69 (d, $J=8,5$ Hz, 2H), 5,05 (s, 2H), 2,96 (s, 2H), 2,58 (t, $J=7,6$ Hz, 2H), 2,36 (t, $J=7,3$ Hz, 2H), 1,95-1,83 (m, 2H), 1,41 (s, 6H). LC-MS ESI m/z : encontrados 409,1 (M-H^-).

Ejemplo 171

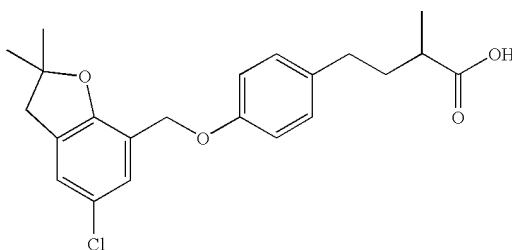
- 5 Ácido 4-(4-((5-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobencofurán-7-il)metoxi)fenil)-2-metilbutanoico (200)



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,08 (d, $J=8,5$ Hz, 2H), 6,97 (d, 1H), 6,90 (d, $J=8,5$ Hz, 2H), 6,78 (d, 1H), 4,97 (s, 2H), 2,99 (s, 2H), 2,59 (t, $J=7,9$ Hz, 2H), 2,55-2,44 (m, 1H), 2,08-1,94 (m, 1H), 1,76-1,61 (m, 1H), 1,47 (s, 6H), 1,22 (d, $J=7,0$ Hz, 3H). LC-MS ESI m/z : encontrados 371,1 (M-H^-).

- 10 Ejemplo 172

Ácido 4-(4-((5-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobencofurán-7-il)metoxi)fenil)-2-metilbutanoico (201)

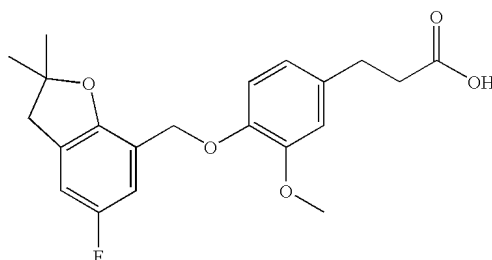


^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,24 (s, 1H), 7,09 (d, $J=7,7$ Hz, 2H), 7,03 (s, 1H), 6,90 (d, $J=7,7$ Hz, 2H), 4,95 (s, 2H), 2,99 (s, 2H), 2,60 (t, $J=7,9$ Hz, 2H), 2,55-2,43 (m, 1H), 2,08-1,93 (m, 1H), 1,79-1,63 (m, 1H), 1,47 (s, 6H), 1,22 (d, $J=6,9$ Hz, 3H). LC-MS ESI m/z : encontrados 387,5 (M-H^-).

- 15

Ejemplo 173

Ácido 3-(4-((5-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobencofurán-7-il)metoxi)-3-metoxifenil)propanoico (202)

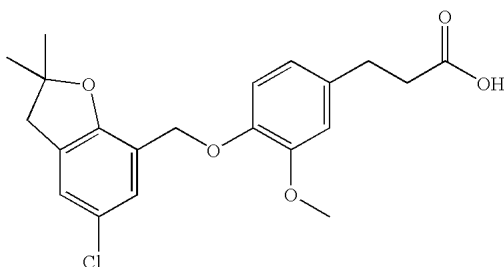


^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6,99 (d, 1H), 6,83 (d, $J=8,3$ Hz, 1H), 6,80-6,75 (m, 2H), 6,66 (d, $J=8,3$ Hz, 1H), 5,06 (s, 2H), 3,87 (s, 3H), 2,98 (s, 2H), 2,88 (t, $J=7,8$ Hz, 2H), 2,65 (t, $J=7,7$ Hz, 2H), 1,47 (s, 6H). LC-MS ESI m/z : encontrados 373,0 (M-H^-).

- 20

Ejemplo 174

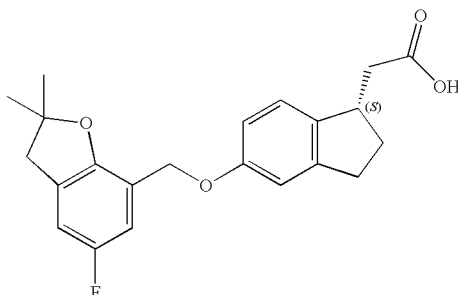
Ácido 3-(4-((5-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurán-7-il)metoxi)-3-metoxifenil)propanoico (203)



5 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,26 (s, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,84 (d, $J=8,1$ Hz, 1H), 6,73 (s, 1H), 6,66 (d, $J=8,1$ Hz, 1H), 5,04 (s, 2H), 3,87 (s, 3H), 2,98 (s, 2H), 2,88 (t, $J=7,6$ Hz, 2H), 2,65 (t, $J=7,6$ Hz, 2H), 1,47 (s, 6H). LC-MS ESI m/z : encontrados 389,2 (M-H^-).

Ejemplo 175

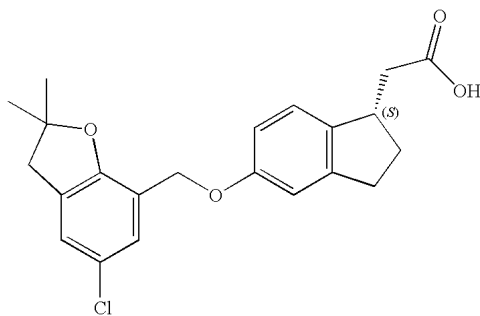
Ácido (S)-2-(5-((5-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurán-7-il)metoxi)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)acético (204)



10 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,08 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 6,97 (d, $J=9,6$ Hz, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,83-6,77 (m, 2H), 4,97 (s, 2H), 3,63-3,41 (m, 1H), 2,99 (s, 2H), 2,97-2,72 (m, 3H), 2,51-2,34 (m, 2H), 1,83-1,71 (m, 1H), 1,48 (s, 6H). LC-MS ESI m/z : encontrados 369,2 (M-H^-).

Ejemplo 176

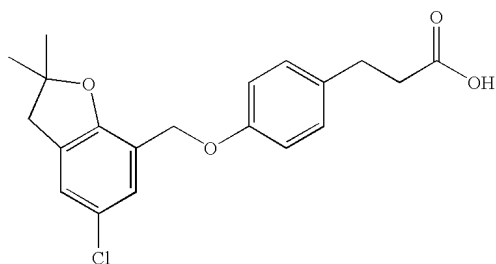
Ácido (S)-2-(5-((5-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurán-7-il)metoxi)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)acético (205)



15 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,24 (s, 1H), 7,09 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,80 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 4,95 (s, 2H), 3,63-3,41 (m, 1H), 3,00 (s, 2H), 2,95-2,73 (m, 3H), 2,54-2,33 (m, 2H), 1,85-1,68 (m, 1H), 1,48 (s, 6H). LC-MS ESI m/z : encontrados 385,1 (M-H^-).

Ejemplo 177

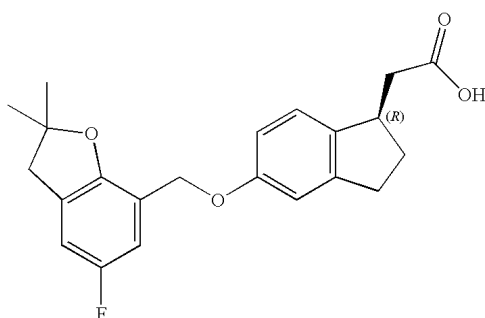
Ácido 3-(4-((5-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurán-7-il)metoxi)fenil)propanoico (206)



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,24 (s, 1H), 7,11 (d, $J=7,7$ Hz, 2H), 7,04 (s, 1H), 6,91 (d, $J=7,7$ Hz, 2H), 4,96 (s, 2H), 2,99 (s, 2H), 2,89 (t, $J=7,7$ Hz, 2H), 2,64 (t, $J=7,8$ Hz, 2H), 1,47 (s, 6H). LC-MS ESI m/z : encontrados 359,1 (M-H^-).

Ejemplo 178

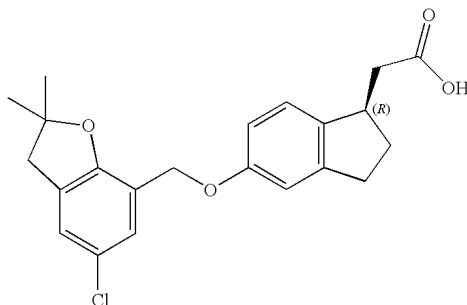
- 5 Ácido (R)-2-(5-((5-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurán-7-il)metoxi)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)acético (207)



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,08 (d, $J=8,2$ Hz, 1H), 6,97 (d, $J=9,9$ Hz, 1H), 6,87 (s, 1H), 7,80-7,75 (m, 2H), 4,97 (s, 2H), 3,63-3,41 (m, 1H), 3,00 (s, 2H), 2,95-2,73 (m, 3H), 2,53-2,34 (m, 2H), 1,85-1,70 (m, 1H), 1,48 (s, 6H). LC-MS ESI m/z : encontrados 369,1 (M-H^-).

10 Ejemplo 179

- Ácido (R)-2-(5-((5-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurán-7-il)metoxi)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)acético (208)

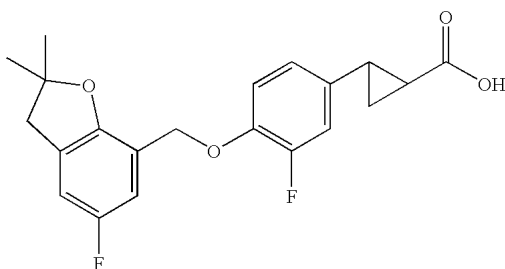


^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,25 (s, 1H), 7,09 (d, $J=8,2$ Hz, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,81 (d, $J=8,2$, 1H), 4,96 (s, 2H), 3,60-3,42 (m, 1H), 3,00 (s, 2H), 2,95-2,74 (m, 3H), 2,54-2,32 (m, 2H), 1,86-1,71 (m, 1H), 1,48 (s, 6H). LC-MS ESI m/z : encontrados 384,9 (M-H^-).

15

Ejemplo 180

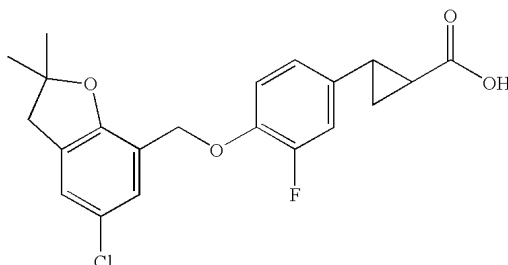
- Ácido 2-(3-fluoro-4-((5-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurán-7-il)metoxi)fenil)ciclopropanocarboxílico (209)



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,00-6,88 (m, 2H), 6,85-6,71 (m, 3H), 5,04 (s, 2H), 2,99 (s, 2H), 2,59-2,43 (m, 1H), 1,86-1,74 (m, 1H), 1,69-1,54 (m, 1H), 1,47 (s, 6H), 1,38-1,27 (s, 1H). LC-MS ESI m/z: encontrados 373,1 (M-H^-).

Ejemplo 181

Ácido 2-(4-((5-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurán-7-il)metoxi)-3-fluorofenil)ciclopropanocarboxílico (210)

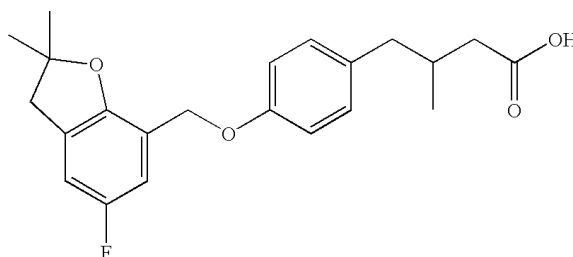


5

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,23 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,94 (t, J=8,6 Hz, 1H), 6,80 (t, J=11,7 Hz, 2H), 5,03 (s, 2H), 2,99 (s, 2H), 2,57-2,42 (m, 1H), 1,86-1,72 (m, 1H), 1,68-1,54 (m, 1H), 1,47 (s, 6H), 1,36-1,27 (m, 1H). LC-MS ESI m/z: encontrados 389,2 (M-H^-).

Ejemplo 182

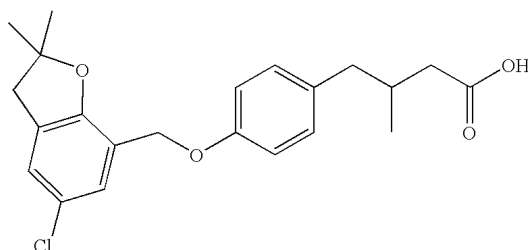
10 Ácido 4-(4-((5-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurán-7-il)metoxi)fenil)-3-metilbutanoico (211)



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,05 (d, J=7,7 Hz, 2H), 6,97 (d, J=9,5 Hz, 1H), 6,90 (d, J=7,4 Hz, 2H), 6,79 (d, J=7,9 Hz, 1H), 4,97 (s, 2H), 2,99 (s, 2H), 2,61-2,51 (m, 1H), 2,50-2,30 (m, 2H), 2,27-2,09 (m, 2H), 1,47 (s, 6H), 0,96 (d, J=6,2 Hz, 3H). LC-MS ESI m/z: encontrados 371,2 (M-H^-).

15 Ejemplo 183

Ácido 4-(4-((5-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurán-7-il)metoxi)fenil)-3-metilbutanoico (212)

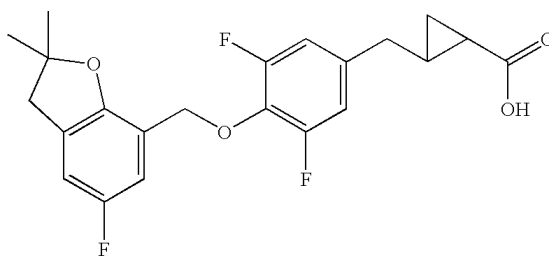


20

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,25 (s, 1H), 7,06 (d, J=8,6 Hz, 3H), 6,90 (d, J=7,9 Hz, 2H), 4,96 (s, 2H), 2,99 (s, 2H), 2,63-2,30 (m, 3H), 2,29-2,08 (m, 2H), 1,48 (s, 6H), 0,96 (d, J=6,2 Hz, 3H). LC-MS ESI m/z: encontrados 387,3 (M-H^-).

Ejemplos 184A y 184B

Ácido 2-(3,5-difluoro-4-((5-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurán-7-il)metoxi)bencil)ciclopropanocarboxílico (213)



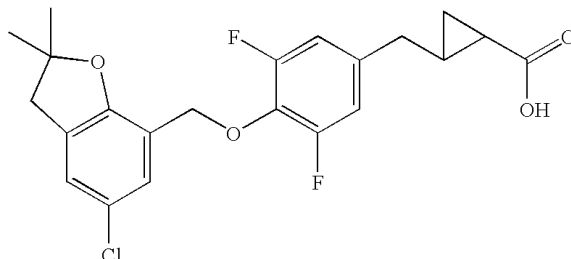
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6,97 (d, $J=9,5$ Hz, 1H), 6,79 (d, $J=7,5$ Hz, 1H), 6,60 (d, $J=8,9$ Hz, 2H), 5,05 (s, 2H), 2,95 (s, 2H), 2,43 (t, $J=6,9$ Hz, 2H), 1,75-1,63 (m, 1H), 1,39 (s, 6H), 1,35-1,25 (m, 1H), 1,01-0,82 (m, 2H). LC-MS ESI m/z : encontrados 405,5 (M-H^-).

5 La separación quiral de (213), utilizando Pirkle Covalent preparativo (R,R) Whelk-O® 2, 10/100, 250 x 21,1 mm, tasa de flujo 30 mL/min, sistema solvente 2:98:0,1 de iso-Propanol:Hexanos:ácido acético, proporcionó (213A) (RT=12,0 minutos) y (213B) (RT=14,0 minutos). (213A): ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6,97 (d, $J=9,6$ Hz, 1H), 6,79 (d, $J=8,1$ Hz, 1H), 6,60 (d, $J=9,0$ Hz, 2H), 5,05 (s, 2H), 2,95 (s, 2H), 2,43 (t, $J=7,7$ Hz, 2H), 1,75-1,63 (m, 1H), 1,39 (s, 6H), 1,35-1,25 (m, 1H), 0,98-0,83 (m, 2H).

10 La separación quiral de (213), utilizando Pirkle Covalent preparativo (R,R) Whelk-O® 2, 10/100, 250x21,1 mm, tasa de flujo 30 mL/min, sistema solvente 2:98:0,1 de iso-Propanol:Hexanos:ácido acético, proporcionó (213A) (RT=12,0 minutos) y (213B) (RT=14,0 minutos). (213B): ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6,97 (d, $J=9,9$ Hz, 1H), 6,79 (d, $J=7,1$ Hz, 1H), 6,60 (d, $J=8,5$ Hz, 2H), 5,05 (s, 2H), 2,95 (s, 2H), 2,51-2,30 (m, 2H), 1,75-1,64 (m, 1H), 1,39 (s, 6H), 1,35-1,26 (m, 1H), 0,91 (ddd, $J=11,9, 6,7, 2,0$ Hz, 2H).

15 Ejemplo 185

Ácido 2-(4-((5-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurán-7-il)metoxi)-3,5-difluorobencil)ciclopropanocarboxílico (214)

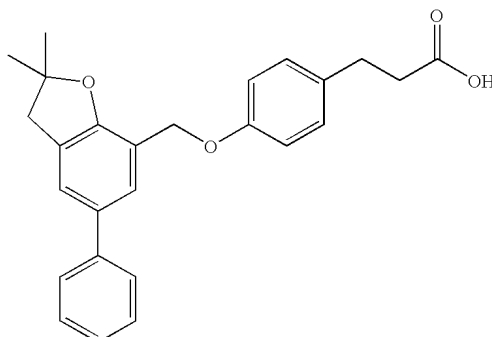


^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,23 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,60 (d, $J=9,0$ Hz, 2H), 5,03 (s, 2H), 2,95 (s, 2H), 2,43 (t, $J=7,5$ Hz, 2H), 1,74-1,66 (m, 1H), 1,40 (s, 6H), 1,36-1,26 (s, 1H), 1,00-0,84 (m, 2H). LC-MS ESI m/z : encontrados 421,3 (M-H^-).

20

Ejemplo 186

Ácido 3-(4-((2,2-dimetil-5-fenil-2,3-dihidrobenzofurán-7-il)metoxi)fenil)propanoico (215)

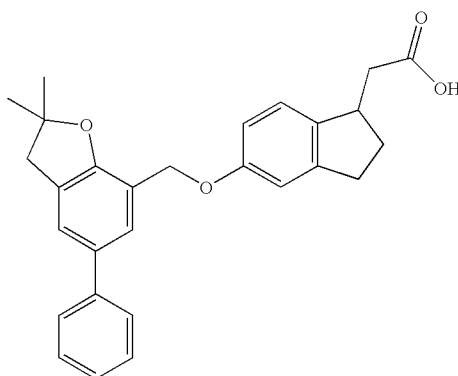


^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,55-7,46 (m, 3H), 7,38 (t, $J=7,5$ Hz, 2H), 7,33-7,26 (m, 2H), 7,11 (d, $J=8,2$ Hz, 2H), 6,95 (d, $J=8,4$ Hz, 2H), 5,06 (s, 2H), 3,08 (s, 2H), 2,89 (t, $J=7,6$ Hz, 2H), 2,64 (t, $J=7,7$ Hz, 2H), 1,51 (s, 6H). LC-MS ESI m/z : encontrados 401,2 (M-H^-).

25

Ejemplo 187

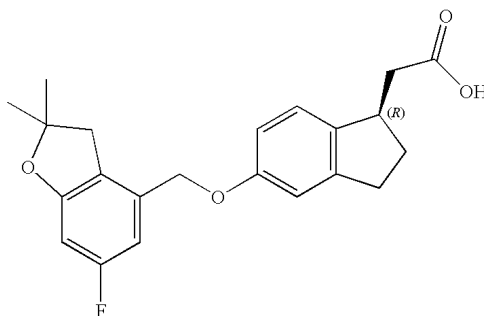
Ácido 2-(5-((2,2-dimetil-5-fenil-2,3-dihidrobenzofurán-7-il)metoxi)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)acético (216)



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,54-7,47 (m, 3H), 7,39 (t, $J=7,3$ Hz, 2H), 7,33-7,26 (m, 2H), 7,08 (d, $J=8,2$ Hz, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,84 (d, $J=8,6$ Hz, 1H), 5,06 (s, 2H), 3,62-3,44 (m, 1H), 3,08 (s, 2H), 2,96-2,76 (m, 3H), 2,51-2,35 (m, 2H), 1,85-1,70 (m, 1H), 1,52 (s, 6H). LC-MS ESI m/z : encontrados 427,2 (M-H^-).

5 Ejemplo 188

Ácido (R)-2-(5-((6-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurán-4-il)metoxi)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)acético (217)

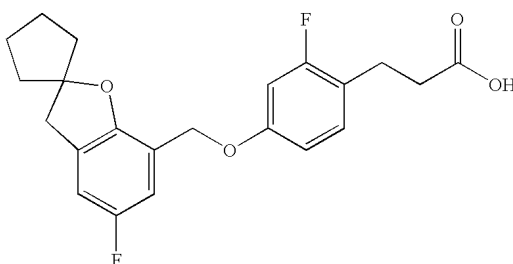


^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,11 (d, $J=7,7$ Hz, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,76 (d, $J=8,3$ Hz, 1H), 6,62 (d, $J=9,7$ Hz, 1H), 6,42 (d, $J=9,0$ Hz, 1H), 4,92 (s, 2H), 3,65-3,44 (m, 1H), 2,97 (s, 2H), 2,93-2,74 (m, 3H), 2,54-2,36 (m, 2H), 1,87-1,71 (m, 1H), 1,48 (d, $J=5,9$ Hz, 6H). LC-MS ESI m/z : encontrados 369,0 (M-H^-).

10

Ejemplo 189

Ácido 3-(2-fluoro-4-((5-fluoro-3H-spiro[benzofurán-2,1'-ciclopentano]-7-il)metoxi)fenil)propanoico (218)

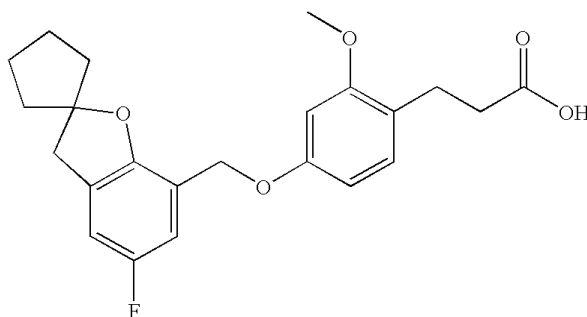


^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,08 (t, $J=8,4$ Hz, 1H), 6,92 (d, $J=9,3$ Hz, 1H), 6,80 (d, $J=7,3$ Hz, 1H), 6,69 (d, $J=9,7$ Hz, 2H), 4,95 (s, 2H), 3,15 (s, 2H), 2,89 (t, $J=7,4$ Hz, 2H), 2,64 (t, $J=7,6$ Hz, 2H), 2,16-2,01 (m, 2H), 1,95-1,85 (m, 2H), 1,78-1,65 (m, 4H). (M-H^+). LC-MS ESI m/z : encontrados 387,2 (M-H^-).

15

Ejemplo 190

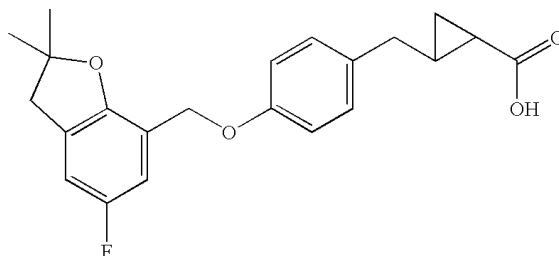
Ácido 3-(4-((5-fluoro-3H-spiro[benzofurán-2,1'-ciclopentano]-7-il)metoxi)-2-metoxifenil)propanoico (219)



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,02 (d, $J=8,3$ Hz, 1H), 6,95 (d, $J=9,4$ Hz, 1H), 6,80 (d, $J=7,9$ Hz, 1H), 6,49 (d, $J=9,2$ Hz, 2H), 4,96 (s, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,15 (s, 2H), 2,86 (t, $J=7,7$ Hz, 2H), 2,62 (t, $J=7,7$ Hz, 2H), 2,17-2,00 (m, 2H), 1,97-1,84 (m, 2H), 1,80-1,62 (m, 4H). LC-MS ESI m/z : encontrados 399,3 (M-H^-).

5 Ejemplo 191

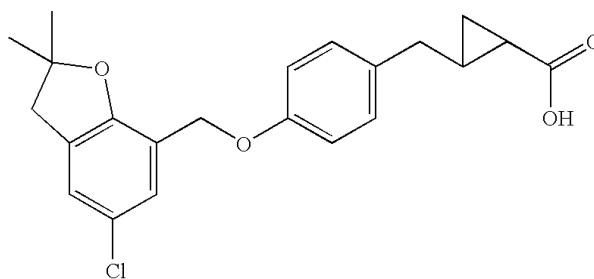
Ácido 2-(4-((5-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobencofurán-7-il)metoxi)bencil)ciclopropanocarboxílico (220)



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,10 (d, $J=7,7$ Hz, 2H), 6,97 (d, $J=9,9$ Hz, 1H), 6,91 (d, $J=7,3$ Hz, 2H), 6,78 (d, $J=7,7$ Hz, 1H), 4,97 (s, 2H), 2,99 (s, 2H), 2,75-2,46 (m, 2H), 1,80-1,61 (m, 1H), 1,47 (s, 6H), 1,34-1,18 (m, 2H), 0,98-0,80 (m, 1H). LC-MS ESI m/z : encontrados 369,1 (M-H^-).

Ejemplo 192

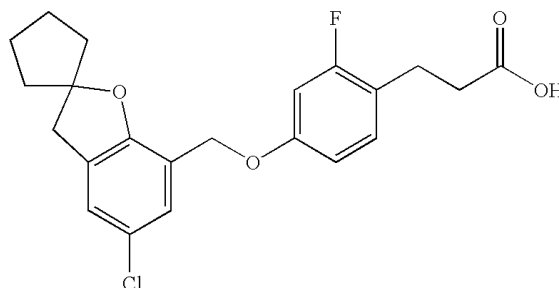
Ácido 2-(4-((5-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobencofurán-7-il)metoxi)bencil)ciclopropanocarboxílico (221)



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,25 (s, 1H), 7,10 (d, $J=7,4$ Hz, 2H), 7,03 (s, 1H), 6,92 (d, $J=7,1$ Hz, 2H), 4,96 (s, 2H), 2,99 (s, 2H), 2,75-2,46 (m, 2H), 1,78-1,65 (m, 1H), 1,47 (s, 6H), 1,34-1,20 (m, 2H), 0,94-0,82 (m, 1H). LC-MS ESI m/z : encontrados 385,0 (M-H^-).

Ejemplo 193

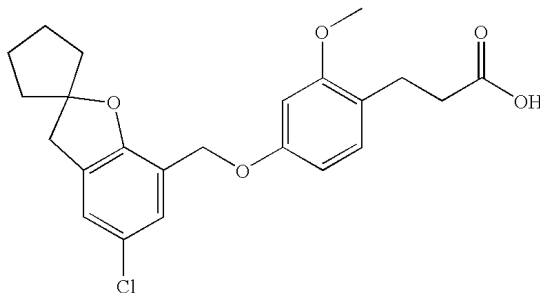
Ácido 3-(4-((5-cloro-3H-spiro[bencofurán-2,1'-ciclopentano]-7-il)metoxi)-2-fluorofenil)propanoico (222)



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,19 (s, 1H), 7,13-7,02 (m, 2H), 6,69 (d, $J=10,0$ Hz, 2H), 4,93 (s, 2H), 3,15 (s, 2H), 2,90 (t, $J=7,5$ Hz, 2H), 2,64 (t, $J=7,4$ Hz, 2H), 2,14-2,02 (m, 2H), 1,98-1,64 (m, 6H). LC-MS ESI m/z : encontrados 403,4 (M-H^-).

Ejemplo 194

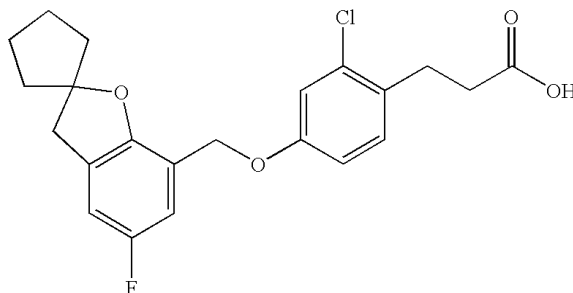
- 5 Ácido 3-(4-((5-cloro-3H-spiro[benzofurán-2,1'-ciclopentano]-7-il)metoxi)-2-metoxifenil)propanoico (223)



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,23 (s, 1H), 7,03 (d, $J=9,4$ Hz, 2H), 6,50 (d, $J=10,3$ Hz, 2H), 4,94 (s, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,15 (s, 2H), 2,87 (t, $J=7,5$ Hz, 2H), 2,62 (t, $J=7,6$ Hz, 2H), 2,13-2,00 (m, 2H), 1,98-1,60 (m, 6H). LC-MS ESI m/z : encontrados 415,0 (M-H^-).

10 Ejemplo 195

- Ácido 3-(2-cloro-4-((5-fluoro-3H-spiro[benzofurán-2,1'-ciclopentano]-7-il)metoxi)fenil)propanoico (224)

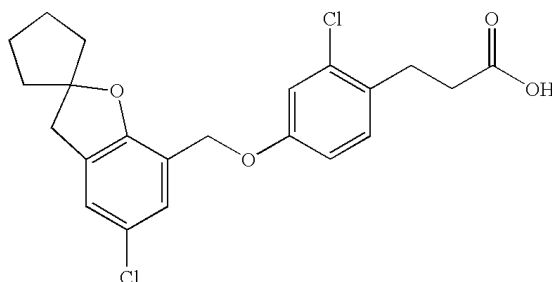


^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,13 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,92 (d, $J=9,6$ Hz, 1H), 6,81 (t, $J=7,4$ Hz, 2H), 4,95 (s, 2H), 3,15 (s, 2H), 2,98 (t, $J=7,7$ Hz, 2H), 2,66 (t, $J=7,5$ Hz, 2H), 2,19-2,04 (m, 2H), 1,99-1,85 (m, 2H), 1,80-1,66 (m, 4H). LC-MS ESI m/z : encontrados 402,9 (M-H^-).

15

Ejemplo 196

- Ácido 3-(2-cloro-4-((5-cloro-3H-spiro[benzofurán-2,1'-ciclopentano]-7-il)metoxi)fenil)propanoico (225)

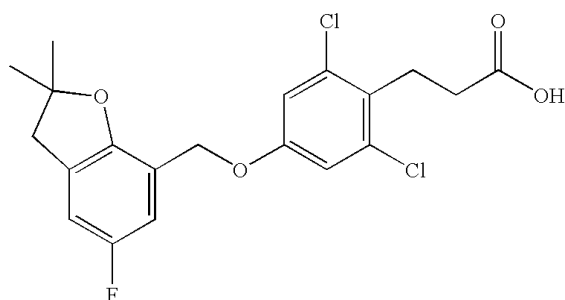


^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,19 (s, 1H), 7,13 (d, $J=8,2$ Hz, 1H), 7,05 (s, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,82 (d, $J=8,1$ Hz, 1H), 4,93 (s, 2H), 3,15 (s, 2H), 2,98 (t, $J=7,1$ Hz, 2H), 2,66 (t, $J=7,3$ Hz, 2H), 2,21-1,95 (m, 2H), 1,95-1,82 (m, 2H), 1,82-1,62 (m, 4H). LC-MS ESI m/z : encontrados 419,2 (M-H^-).

20

Ejemplo 197

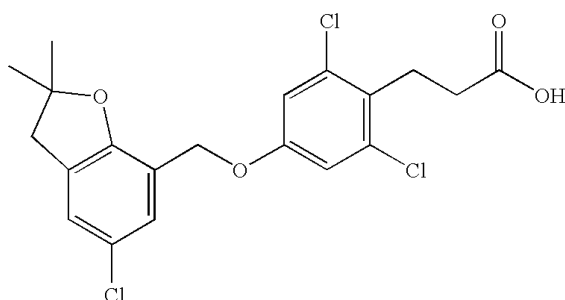
- Ácido 3-(2,6-dicloro-4-((5-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurán-7-il)metoxi)fenil)propanoico (226)



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6,95 (s, 2H), 6,90 (d, $J=9,1$ Hz, 1H), 6,81 (d, $J=7,6$ Hz, 1H), 4,95 (s, 2H), 3,26-3,12 (m, 2H), 3,01 (s, 2H), 2,65-2,51 (m, 2H), 1,50 (s, 6H). LC-MS ESI m/z : encontrados 411,2 ($\text{M}-\text{H}$) $^-$.

Ejemplo 198

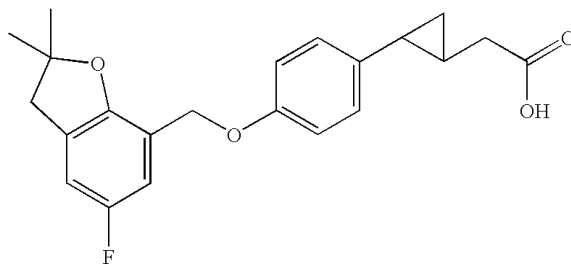
- 5 Ácido 3-(2,6-dicloro-4-((5-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobencofurán-7-il)metoxi)fenil)propanoico (227)



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,18 (s, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,95 (s, 2H), 4,94 (s, 2H), 3,26-3,09 (m, 2H), 3,01 (s, 2H), 2,66-2,50 (m, 2H), 1,50 (s, 6H). LC-MS ESI m/z : encontrados 430,8 ($\text{M}-\text{H}$) $^-$.

Ejemplo 199

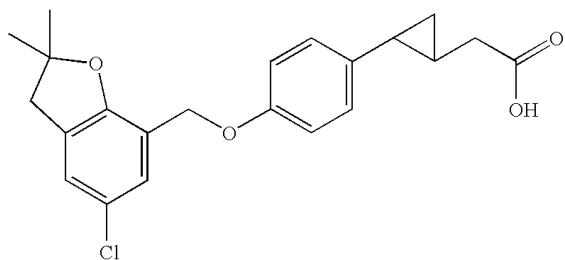
- 10 Ácido 2-(2-(4-((5-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobencofurán-7-il)metoxi)fenil)ciclopropil)acético (228)



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6,98 (dd, $J=21,4$, 8,8 Hz, 3H), 6,88 (d, $J=7,1$ Hz, 2H), 6,78 (d, $J=7,1$ Hz, 1H), 4,96 (s, 2H), 2,99 (s, 2H), 2,43 (d, $J=6,9$ Hz, 2H), 1,77-1,69 (m, 1H), 1,47 (s, 6H), 1,36-1,22 (m, 1H), 0,99-0,90 (m, 1H), 0,85-0,77 (m, 1H). LC-MS ESI m/z : encontrados 368,9 ($\text{M}-\text{H}$) $^-$.

- 15 Ejemplo 200

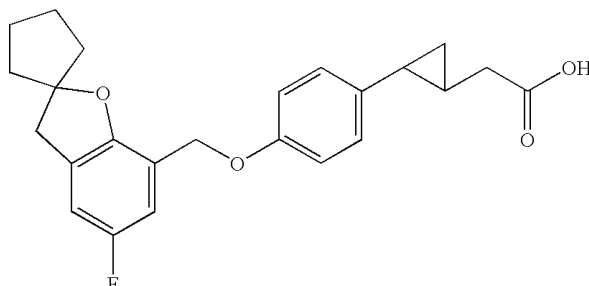
Ácido 2-(2-(4-((5-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobencofurán-7-il)metoxi)fenil)ciclopropil)acético (229)



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,23 (s, 1H), 7,01 (d, $J=8,6$ Hz, 3H), 6,88 (d, $J=6,9$ Hz, 2H), 4,94 (s, 2H), 2,99 (s, 2H), 2,43 (d, $J=6,2$ Hz, 2H), 1,81-1,68 (m, 1H), 1,47 (s, 6H), 1,38-1,26 (m, 1H), 1,01-0,89 (m, 1H), 0,87-0,76 (m, 1H). LC-MS ESI m/z : encontrados 384,8 ($\text{M}-\text{H}$) $^-$.

Ejemplo 201

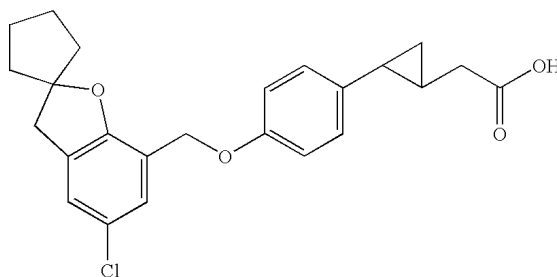
Ácido 2-(2-(4-((5-fluoro-3H-spiro[benzofurán-2,1'-ciclopentano]-7-il)metoxi)fenil)ciclopropil)acético (230)



5 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,01 (d, $J=6,8$ Hz, 2H), 6,94 (d, $J=10,3$ Hz, 1H), 6,88 (d, $J=7,0$ Hz, 2H), 6,78 (d, $J=7,6$ Hz, 1H), 4,95 (s, 2H), 3,14 (s, 2H), 2,43 (d, $J=5,5$ Hz, 2H), 2,16-2,02 (m, 2H), 1,97-1,83 (m, 2H), 1,80-1,62 (s, 5H), 1,37-1,22 (m, 1H), 0,99-0,89 (m, 1H), 0,86-0,75 (m, 1H). LC-MS ESI m/z : encontrados 395,2 (M-H^-).

Ejemplo 202

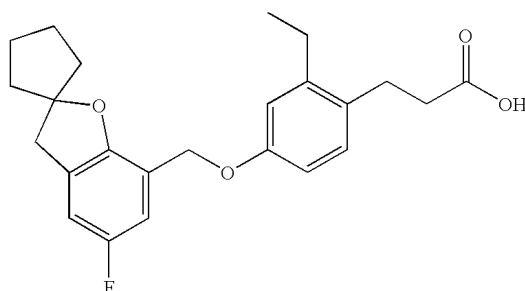
Ácido 2-(2-(4-((5-cloro-3H-spiro[benzofurán-2,1'-ciclopentano]-7-il)metoxi)fenil)ciclopropil)acético (231)



10 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6,82 (s, 1H), 6,62 (d, $J=9,4$ Hz, 3H), 6,49 (d, $J=7,3$ Hz, 2H), 4,54 (s, 2H), 2,75 (s, 2H), 2,17-1,95 (m, 2H), 1,79-1,62 (m, 2H), 1,57-1,42 (m, 2H), 1,40-1,24 (m, 5H), 0,99-0,87 (m, 1H), 0,61-0,50 (m, 1H), 0,49-0,36 (m, 1H). LC-MS ESI m/z : encontrados 411,1 (M-H^-).

Ejemplo 203

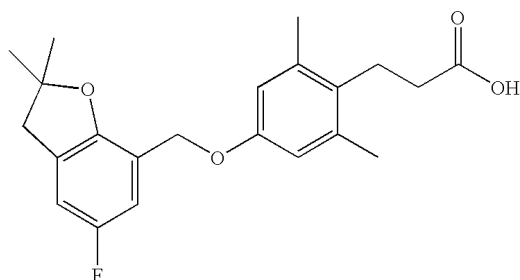
Ácido 3-(2-etil-4-((5-fluoro-3H-spiro[benzofurán-2,1'-ciclopentano]-7-il)metoxi)fenil)propanoico (232)



15 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,05 (d, $J=8,3$ Hz, 1H), 6,96 (d, $J=9,7$ Hz, 1H), 6,84-6,73 (m, 3H), 4,96 (s, 2H), 3,15 (s, 2H), 2,91 (t, $J=7,8$ Hz, 2H), 2,71-2,50 (m, 4H), 2,15-2,00 (m, 2H), 1,98-1,82 (m, 2H), 1,81-1,61 (m, 4H), 1,21 (t, $J=7,3$ Hz, 3H). LC-MS ESI m/z : encontrados 397,0 (M-H^-).

Ejemplo 204

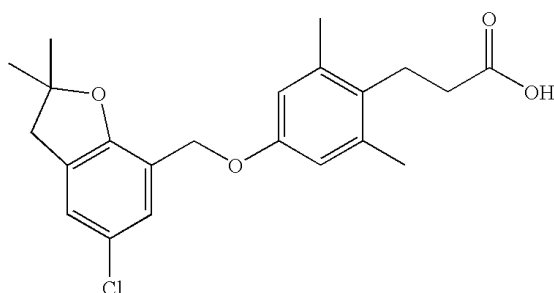
20 Ácido 3-(4-((5-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurán-7-il)metoxi)-2,6-dimetilfenil)propanoico (233)



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6,97 (d, $J=9,7$ Hz, 1H), 6,79 (s, 1H), 6,67 (s, 2H), 4,95 (s, 2H), 3,00 (s, 2H), 2,92 (s, 2H), 2,47 (d, $J=8,4$ Hz, 2H), 2,30 (s, 6H), 1,48 (s, 6H). LC-MS ESI m/z : encontrados 371,3 (M-H^-).

Ejemplo 205

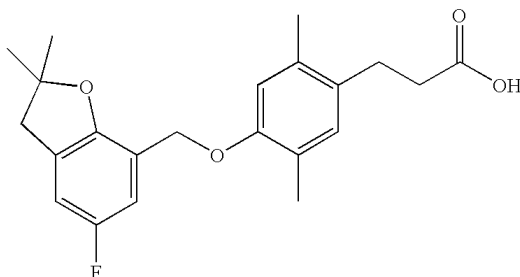
- 5 Ácido 3-(4-((5-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobencofurán-7-il)metoxi)-2,6-dimetilfenil)propanoico (234)



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,03 (s, 1H), 6,67 (s, 2H), 4,93 (s, 2H), 3,00 (s, 2H), 2,92 (s, 2H), 2,47 (s, 2H), 2,30 (s, 6H), 1,48 (s, 6H). LC-MS ESI m/z : encontrados 387,3 (M-H^-).

Ejemplo 206

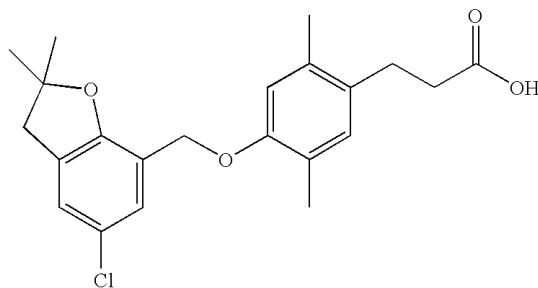
- 10 Ácido 3-(4-((5-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobencofurán-7-il)metoxi)-2,5-dimetilfenil)propanoico (235)



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,00 (d, $J=8,5$ Hz, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,79 (s, 1H), 6,72 (s, 1H), 4,97 (s, 2H), 3,00 (s, 2H), 2,90-2,81 (m, 2H), 2,63-2,53 (m, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 1,48 (s, 6H). LC-MS ESI m/z : encontrados 371,0 (M-H^-).

- 15 Ejemplo 207

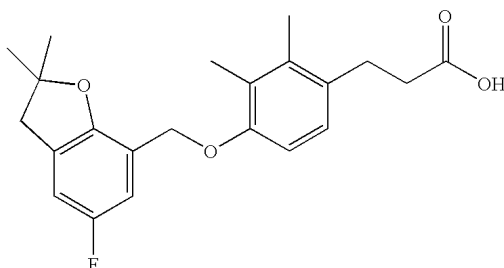
Ácido 3-(4-((5-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobencofurán-7-il)metoxi)-2,5-dimetilfenil)propanoico (236)



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,26 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,71 (s, 1H), 4,95 (s, 2H), 3,00 (s, 2H), 2,86 (s, 2H), 2,60 (d, $J=6,6$ Hz, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 1,48 (s, 6H). LC-MS ESI m/z : encontrados 387,3 (M-H^-).

Ejemplo 208

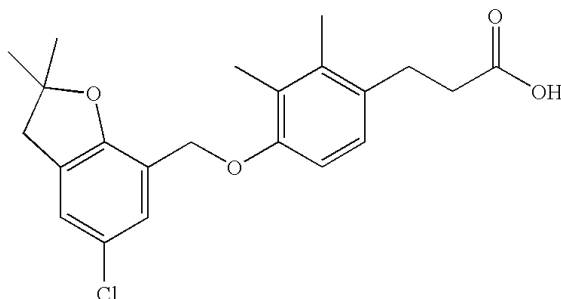
Ácido 3-(4-((5-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurán-7-il)metoxi)-2,3-dimetilfenil)propanoico (237)



5 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6,99-6,95 (m, 2H), 6,75 (d, $J=9,8$ Hz, 2H), 4,97 (s, 2H), 2,99 (s, 2H), 2,93 (s, 2H), 2,59 (d, $J=7,5$ Hz, 2H), 2,23 (s, 6H), 1,47 (s, 6H). LC-MS ESI m/z : encontrados 371,3 (M-H^-).

Ejemplo 209

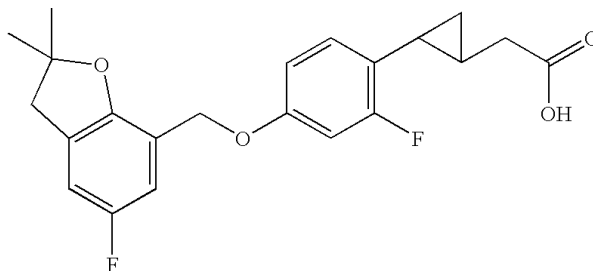
Ácido 3-(4-((5-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurán-7-il)metoxi)-2,3-dimetilfenil)propanoico (238)



10 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,25 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,94 (d, $J=8,3$ Hz, 1H), 6,75 (d, $J=8,1$ Hz, 1H), 4,95 (s, 2H), 2,99 (s, 2H), 2,94 (d, $J=4,5$ Hz, 2H), 2,59 (s, 2H), 2,23 (s, 6H), 1,47 (s, 6H). LC-MS ESI m/z : encontrados 387,3 (M-H^-).

Ejemplo 210

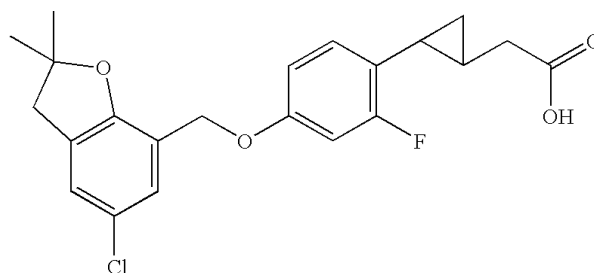
Ácido 2-(2-(2-fluoro-4-((5-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurán-7-il)metoxi)fenil)ciclopropil)acético (239)



15 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6,97-6,74 (m, 3H), 6,66 (s, 2H), 4,94 (s, 2H), 2,99 (s, 2H), 2,61-2,32 (m, 2H), 1,90-1,76 (m, 1H), 1,48 (s, 6H), 1,40-1,28 (m, 1H), 1,01-0,90 (m, 1H), 0,90-0,79 (m, 1H). LC-MS ESI m/z : encontrados 387,0 (M-H^-).

Ejemplo 211

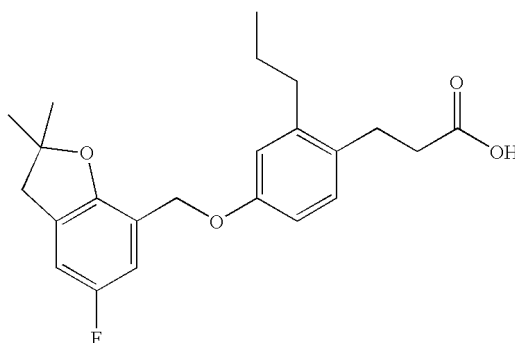
Ácido 2-(2-(4-((5-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurán-7-il)metoxi)-2-fluorofenil)ciclopropil)acético (240)



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,20 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,91-6,79 (m, 1H), 6,67 (s, 2H), 4,93 (s, 2H), 2,99 (s, 2H), 2,61-2,30 (m, 2H), 1,90-1,73 (m, 1H), 1,48 (s, 6H), 1,41-1,28 (m, 1H), 1,01-0,90 (m, 1H), 0,90-0,77 (m, 1H). LC-MS ESI m/z: encontrados 403,1 (M-H^-).

5 Ejemplo 212

Ácido 3-(4-((5-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurán-7-il)metoxi)-2-propilfenil)propanoico (241)

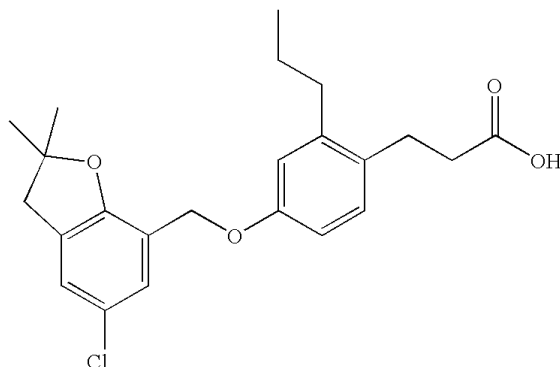


^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,05 (d, $J=8,3$ Hz, 1H), 6,97 (d, $J=9,5$ Hz, 1H), 6,79 (s, 3H), 4,96 (s, 2H), 2,99 (s, 2H), 2,95-2,83 (m, 2H), 2,66-2,50 (m, 4H), 1,67-1,53 (m, 2H), 1,47 (s, 6H), 1,02-0,89 (m, 3H). LC-MS ESI m/z: encontrados 385,0 (M-H^-).

10

Ejemplo 213

Ácido 3-(4-((5-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurán-7-il)metoxi)-2-propilfenil)propanoico (242)

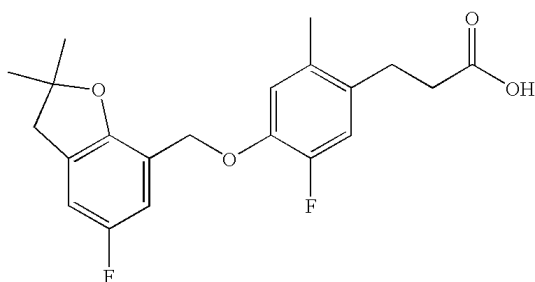


^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,25 (s, 1H), 7,16-6,96 (m, 2H), 6,90-6,68 (m, 2H), 4,94 (s, 2H), 2,99 (s, 2H), 2,94-2,84 (m, 2H), 2,68-2,43 (m, 4H), 1,75-1,55 (m, 2H), 1,47 (s, 6H), 1,04-0,91 (m, 3H). LC-MS ESI m/z: encontrados 401,2 (M-H^-).

15

Ejemplo 214

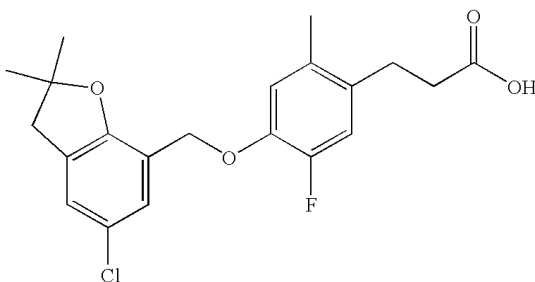
Ácido 3-(5-fluoro-4-((5-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurán-7-il)metoxi)-2-metilfenil)propanoico (243)



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6,99 (d, $J=9,3$ Hz, 1H), 6,90-6,73 (m, 3H), 5,03 (s, 2H), 2,99 (s, 2H), 2,84 (t, $J=7,5$ Hz, 2H), 2,59 (t, $J=7,5$ Hz, 2H), 2,23 (s, 3H), 1,48 (s, 6H). LC-MS ESI m/z : encontrados 375,0 ($\text{M}-\text{H}$) $^-$.

Ejemplo 215

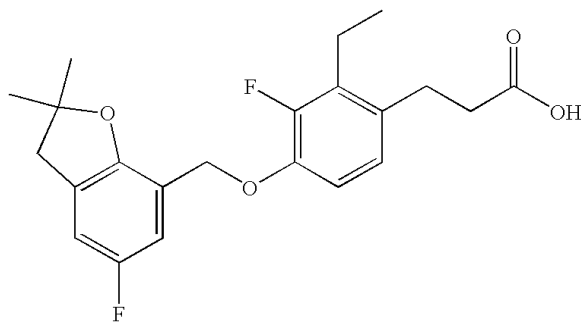
- 5 Ácido 3-(4-((5-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobencofurán-7-il)metoxi)-5-fluoro-2-metilfenil)propanoico (244)



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,26 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,87-6,84 (m, 2H), 5,01 (s, 2H), 2,99 (s, 2H), 2,84 (t, $J=7,8$ Hz, 2H), 2,59 (t, $J=7,7$ Hz, 2H), 2,23 (s, 3H), 1,48 (s, 6H). LC-MS ESI m/z : encontrados 391,3 ($\text{M}-\text{H}$) $^-$.

Ejemplo 216

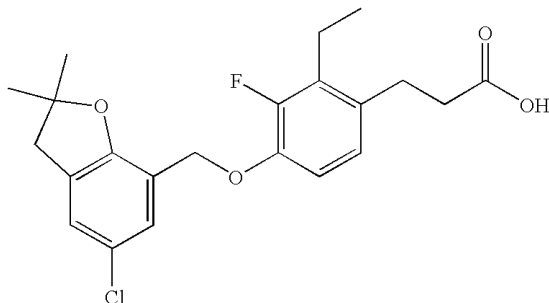
- 10 Ácido 3-(2-etil-3-fluoro-4-((5-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobencofurán-7-il)metoxi)fenil)propanoico (245)



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,00 (d, $J=9,5$ Hz, 1H), 6,86-6,71 (m, 3H), 5,03 (s, 2H), 2,99 (s, 2H), 2,90 (t, $J=6,7$ Hz, 2H), 2,73-2,56 (m, 4H), 1,47 (s, 6H), 1,18 (t, $J=6,6$ Hz, 3H). LC-MS ESI m/z : encontrados 389,4 ($\text{M}-\text{H}$) $^-$.

Ejemplo 217

- 15 Ácido 3-(4-((5-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobencofurán-7-il)metoxi)-2-etil-3-fluorofenil)propanoico (246)

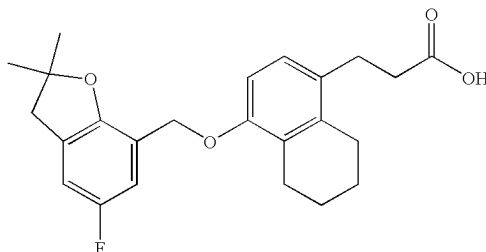


^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,26 (s, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,81 (s, 2H), 5,01 (s, 2H), 2,99 (s, 2H), 2,90 (t, $J=7,6$ Hz, 2H),

2,76-2,53 (m, 4H), 1,47 (d, J=1,3 Hz, 6H), 1,18 (t, J=6,9 Hz, 3H). LC-MS ESI m/z: encontrados 405,3 (M-H)⁻.

Ejemplo 218

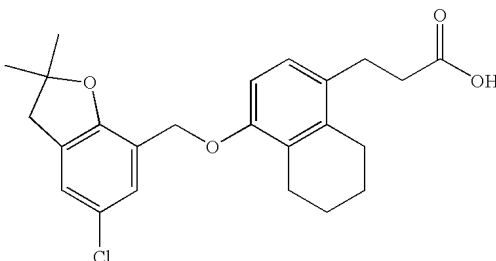
Ácido 3-(4-((5-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurán-7-il)metoxi)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-il)propanoico (247)



- 5 ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12,11 (s, 1H), 7,09-6,65 (m, 4H), 4,87 (s, 2H), 3,00 (s, 2H), 2,81-2,26 (m, 9H), 2,17 (s, 1H), 1,66 (s, 2H), 1,39 (s, 6H). LC-MS ESI m/z: encontrados 397,3 (M-H)⁻.

Ejemplo 219

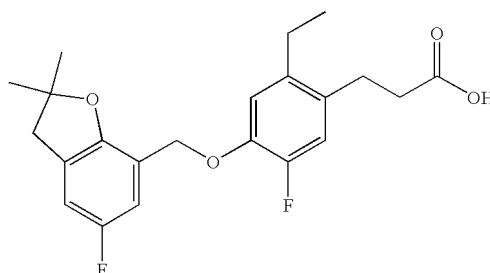
Ácido 3-(4-((5-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurán-7-il)metoxi)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-il)propanoico (248)



- 10 ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12,08 (s, 1H), 7,17 (s, 2H), 7,05-6,64 (m, 2H), 4,88 (s, 2H), 3,01 (s, 2H), 2,81-2,30 (m, 9H), 2,22-2,08 (m, 1H), 1,65 (s, 2H), 1,40 (s, 6H). LC-MS ESI m/z: encontrados 413,2 (M-H)⁻.

Ejemplo 220

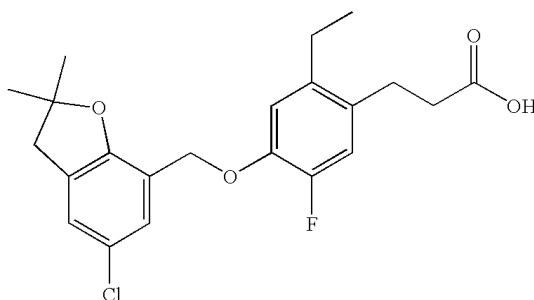
Ácido 3-(2-etil-5-fluoro-4-((5-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurán-7-il)metoxi)fenil)propanoico (249)



- 15 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,00 (d, J=9,6 Hz, 1H), 6,93-6,71 (m, 3H), 5,04 (s, 2H), 2,99 (s, 2H), 2,87 (t, J=7,8 Hz, 2H), 2,68-2,45 (m, 4H), 1,47 (s, 6H), 1,16 (dd, J=8,4, 6,6 Hz, 3H). LC-MS ESI m/z: encontrados 389,4 (M-H)⁻.

Ejemplo 221

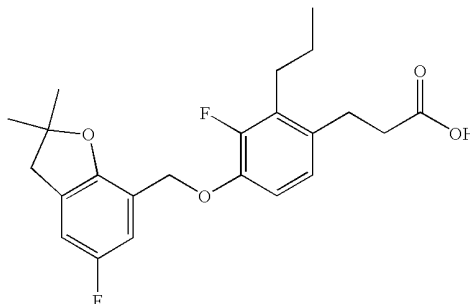
Ácido 3-(4-((5-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurán-7-il)metoxi)-2-etil-5-fluorofenil)propanoico (250)



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,25 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,85 (dd, $J=18,8$ Hz, 10,4, 2H), 5,03 (s, 2H), 2,99 (s, 2H), 2,87 (t, $J=7,6$ Hz, 2H), 2,67-2,45 (m, 4H), 1,47 (s, 6H), 1,17 (t, $J=7,5$ Hz, 3H). LC-MS ESI m/z : encontrados 405,4 (M-H^-).

Ejemplo 222

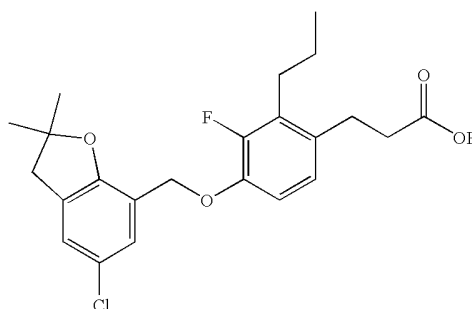
- 5 Ácido 3-(3-fluoro-4-((5-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurán-7-il)metoxi)-2-propilfenil)propanoico (251)



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6,99 (d, $J=9,7$ Hz, 1H), 6,87-6,73 (m, 3H), 5,03 (s, 2H), 2,99 (s, 2H), 2,89 (t, $J=7,2$ Hz, 2H), 2,67-2,53 (m, 4H), 1,57 (dd, $J=15,1$, 8,1 Hz, 2H), 1,47 (d, $J=1,6$ Hz, 6H), 0,98 (t, $J=7,0$ Hz, 3H). LC-MS ESI m/z : encontrados 403,0 (M-H^-).

10 Ejemplo 223

- Ácido 3-(4-((5-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurán-7-il)metoxi)-3-fluoro-2-propilfenil)propanoico (252)

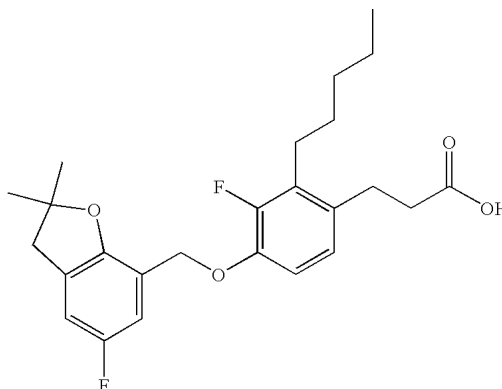


^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,25 (d, $J=2,2$ Hz, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,81 (s, 2H), 5,01 (s, 2H), 2,98 (s, 2H), 2,89 (t, $J=7,0$ Hz, 2H), 2,82-2,36 (m, 4H), 1,57 (d, $J=6,7$ Hz, 2H), 1,47 (s, 6H), 0,98 (t, $J=7,2$ Hz, 3H). LC-MS ESI m/z : encontrados 419,4 (M-H^-).

15

Ejemplo 224

- Ácido 3-(3-fluoro-4-((5-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurán-7-il)metoxi)-2-pentilfenil)propanoico (253)

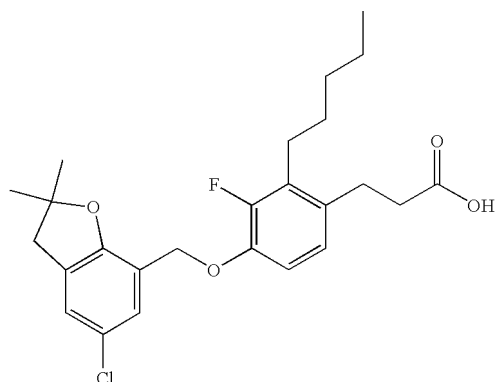


^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6,99 (d, $J=9,7$ Hz, 1H), 6,85-6,70 (m, 3H), 5,02 (s, 2H), 2,98 (s, 2H), 2,90-2,85 (m, 2H), 2,68-2,53 (m, 4H), 1,64-1,42 (m, 8H), 1,35 (s, 4H), 0,89 (s, 3H). LC-MS ESI m/z : encontrados 431,1 (M-H^-).

20

Ejemplo 225

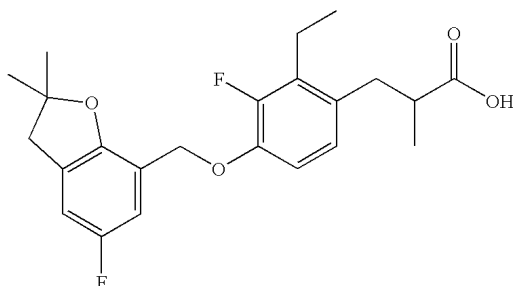
- Ácido 3-(4-((5-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurán-7-il)metoxi)-3-fluoro-2-pentilfenil)propanoico (254)



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,26 (s, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,83-6,80 (m, 2H), 5,01 (s, 2H), 2,98 (s, 2H), 2,89 (t, $J=7,7$ Hz, 2H), 2,67-2,51 (m, 4H), 1,65-1,42 (m, 8H), 1,36 (s, 4H), 0,89 (s, 3H). LC-MS ESI m/z : encontrados 447,1 (M-H^-).

Ejemplo 226

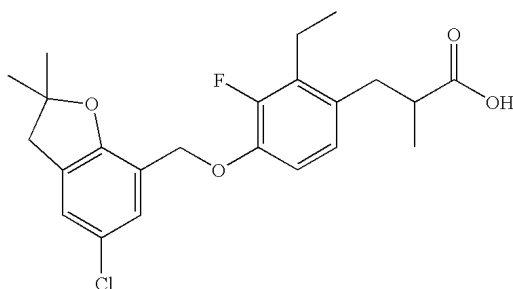
- 5 Ácido 3-(2-etil-3-fluoro-4-((5-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurán-7-il)metoxi)fenil)-2-metilpropanoico (255)



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,00 (d, $J=8,2$ Hz, 1H), 6,88-6,71 (m, 3H), 5,03 (s, 2H), 3,10-2,95 (m, 3H), 2,78-2,52 (m, 4H), 1,47 (s, 6H), 1,17 (t, $J=7,2$ Hz, 6H). LC-MS ESI m/z : encontrados 403,4 (M-H^-).

Ejemplo 227

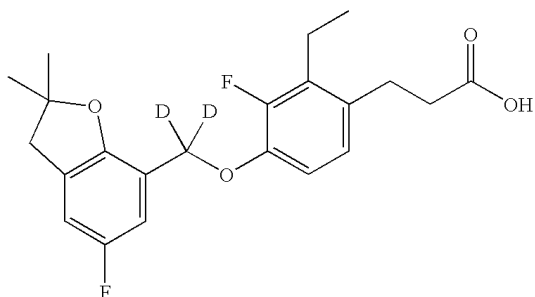
- 10 Ácido 3-(4-((5-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurán-7-il)metoxi)-2-etil-3-fluorofenil)-2-metilpropanoico (256)



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,26 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,83-6,78 (m, 2H), 5,01 (s, 2H), 3,12-2,88 (m, 3H), 2,82-2,48 (m, 4H), 1,47 (s, 6H), 1,17 (t, $J=7,3$ Hz, 6H). LC-MS ESI m/z : encontrados 419,4 (M-H^-).

Ejemplo 228

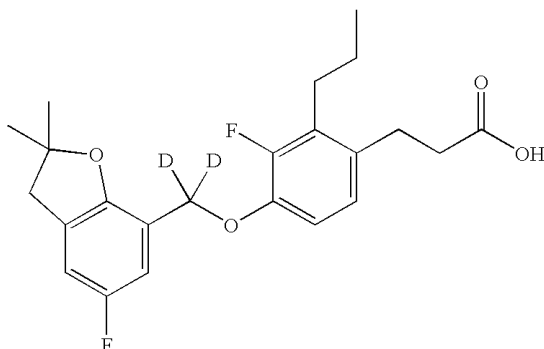
- 15 Ácido 3-(4-(didauterio(5-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurán-7-il)metoxi)-3-fluoro-2-etilfenil)propanoico (257)



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,00 (d, $J=9,6$ Hz, 1H), 6,88-6,73 (m, 3H), 2,99 (s, 2H), 2,90 (t, $J=7,9$ Hz, 2H), 2,75-2,55 (m, 4H), 1,47 (s, 6H), 1,18 (t, $J=7,5$ Hz, 3H). LC-MS ESI m/z : encontrados 391,3 (M-H^-).

Ejemplo 229

Ácido 3-(4-(didauterio(5-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurán-7-il)metoxi)-3-fluoro-2-propilfenil)propanoico (258)

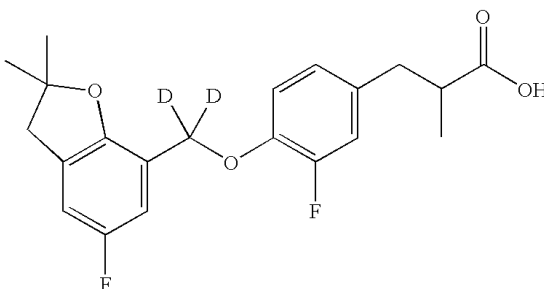


5

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6,99 (d, $J=9,5$ Hz, 1H), 6,87-6,73 (m, 3H), 2,99 (s, 2H), 2,89 (t, $J=8,0$ Hz, 2H), 2,70-2,52 (m, 4H), 1,57 (dd, $J=15,1, 7,4$ Hz, 2H), 1,47 (s, 6H), 0,99 (t, $J=7,3$ Hz, 3H). LC-MS ESI m/z : encontrados 405,4 (M-H^-).

Ejemplo 230

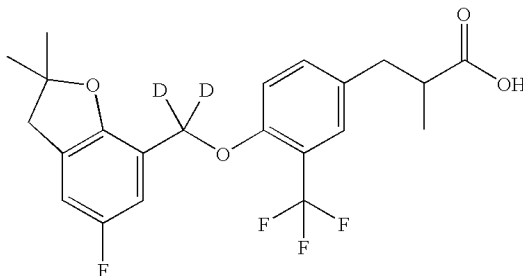
10 Ácido 3-(4-(didauterio(5-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurán-7-il)metoxi)-3-fluorofenil)-2-metilpropanoico (259)



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,04-6,88 (m, 3H), 6,80 (t, $J=8,7$ Hz, 2H), 3,05-2,91 (m, 3H), 2,70 (dd, $J=14,0, 7,0$ Hz, 1H), 2,61-2,57 (m, 1H), 1,47 (s, 6H), 1,16 (d, $J=6,9$ Hz, 3H). LC-MS ESI m/z : encontrados 377,2 (M-H^-).

Ejemplo 231

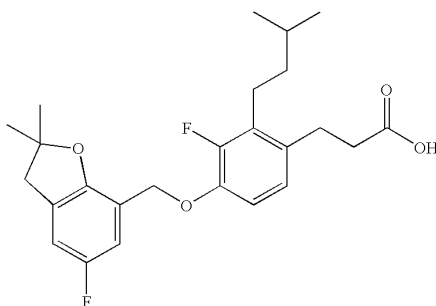
15 Ácido 3-(4-(didauterio(5-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurán-7-il)metoxi)-3-(trifluorometil)fenil)-2-metilpropanoico (260)



20 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,38 (s, 1H), 7,25 (d, $J=6,3$ Hz, 1H), 7,06-6,95 (m, 2H), 6,79 (d, $J=7,8$ Hz, 1H), 3,10-2,93 (m, 3H), 2,68 (d, $J=7,3$ Hz, 2H), 1,48 (s, 6H), 1,18 (d, $J=6,8$ Hz, 3H). LC-MS ESI m/z : encontrados 427,1 (M-H^-).

Ejemplo 232

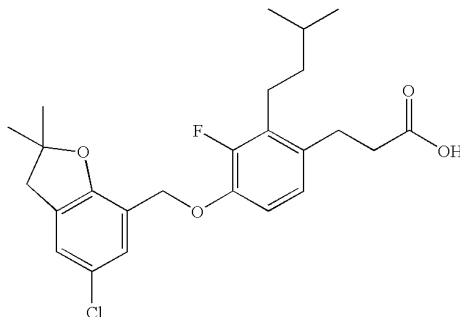
Ácido 3-(3-fluoro-4-((5-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurán-7-il)metoxi)-2-isopentilfenil)propanoico (261)



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,00 (d, $J=9,5$ Hz, 1H), 6,87-6,72 (m, 3H), 5,03 (s, 2H), 2,99 (s, 2H), 2,89 (t, $J=7,9$ Hz, 2H), 2,65-2,58 (m, 4H), 1,74-1,57 (m, 1H), 1,47 (s, 6H), 1,44-1,34 (m, 2H), 0,96 (d, $J=6,6$ Hz, 6H). LC-MS ESI m/z : encontrados 431,3 ($\text{M}-\text{H}^-$).

5 Ejemplo 233

Ácido 3-(4-((5-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobencofurán-7-il)metoxi)-3-fluoro-2-isopentilfenil)propanoico (262)

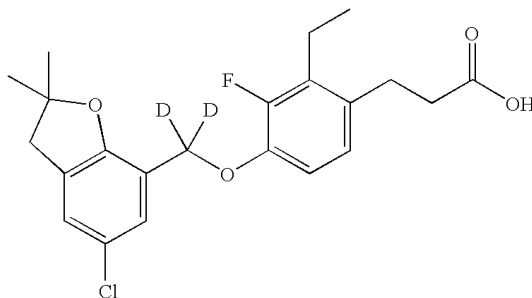


^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,26 (s, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,81 (s, 2H), 5,01 (s, 2H), 2,99 (s, 2H), 2,89 (t, $J=7,9$ Hz, 2H), 2,64-2,59 (m, 4H), 1,68-1,62 (m, 1H), 1,47 (s, 6H), 1,44-1,33 (m, 2H), 0,96 (d, $J=6,6$ Hz, 6H). LC-MS ESI m/z : encontrados 447,1 ($\text{M}-\text{H}^-$).

10

Ejemplo 234

Ácido 3-(4-(didauterio(5-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobencofurán-7-il)metoxi)-3-fluoro-2-etilfenil)propanoico (263)

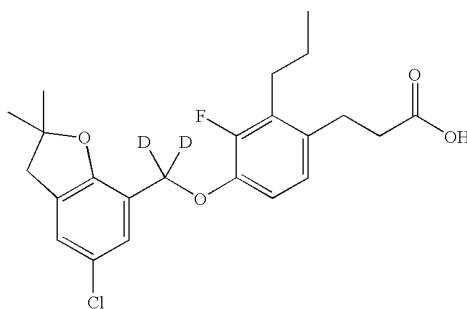


^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,26 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,81 (s, 2H), 2,99 (s, 2H), 2,90 (t, $J=7,9$ Hz, 2H), 2,75-2,54 (m, 4H), 1,47 (s, 6H), 1,18 (t, $J=7,5$ Hz, 3H). LC-MS ESI m/z : encontrados 407,2 ($\text{M}-\text{H}^-$).

15

Ejemplo 235

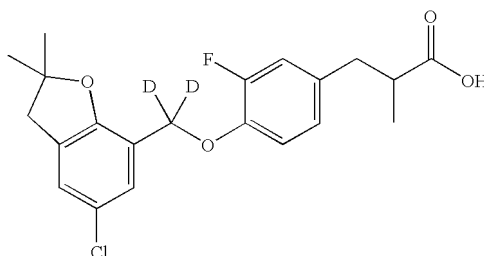
Ácido 3-(4-(didauterio(5-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobencofurán-7-il)metoxi)-3-fluoro-2-propilfenil)propanoico (264)



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,26 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,86-6,77 (m, 2H), 2,99 (s, 2H), 2,90 (t, $J=7,9$ Hz, 2H), 2,69-2,53 (m, 4H), 1,57 (dd, $J=15,4$, 7,8 Hz, 2H), 1,47 (s, 6H), 0,99 (t, $J=7,3$ Hz, 3H). LC-MS ESI m/z : encontrados 421,4 (M-H^-).

5 Ejemplo 236

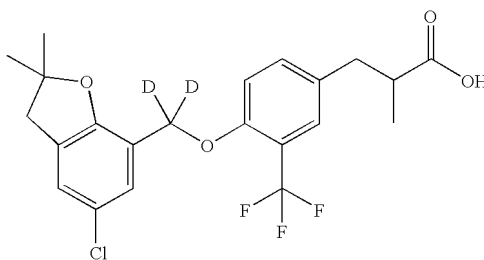
Ácido 3-(4-(didauterio(5-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurán-7-il)metoxi)-3-fluorofenil)-2-metilpropanoico (265)



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,24 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,97-6,87 (m, 2H), 6,82 (d, $J=7,9$ Hz, 1H), 3,04-2,92 (m, 3H), 2,79-2,50 (m, 2H), 1,47 (s, 6H), 1,17 (d, $J=6,9$ Hz, 3H). LC-MS ESI m/z : encontrados 393,2 (M-H^-).

10 Ejemplo 237

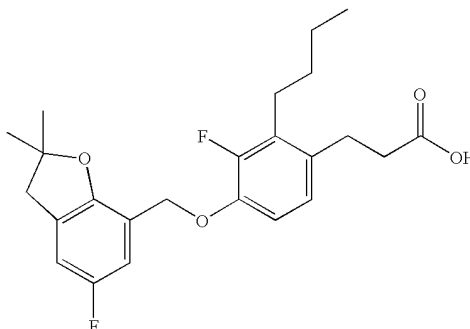
Ácido 3-(4-(didauterio(5-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurán-7-il)metoxi)-3-(trifluorometil)fenil)-2-metilpropanoico (266)



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,38 (s, 1H), 7,25-7,21 (m, 2H), 7,07-6,97 (m, 2H), 3,06-2,93 (m, 3H), 2,68 (d, $J=7,5$ Hz, 2H), 1,48 (s, 6H), 1,18 (d, $J=6,6$ Hz, 3H). LC-MS ESI m/z : encontrados 443,1 (M-H^-).

Ejemplo 238

Ácido 3-(2-butil-3-fluoro-4-((5-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurán-7-il)metoxi)fenil)propanoico (267)

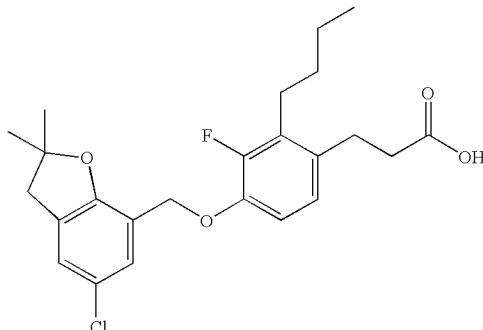


^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,00 (d, $J=9,7$ Hz, 1H), 6,89-6,74 (m, 3H), 5,03 (s, 2H), 2,99 (s, 2H), 2,96-2,84 (m, 2H),

2,71-2,54 (m, 4H), 1,61-1,33 (m, 10H), 0,94 (t, J=7,2 Hz, 3H). LC-MS ESI m/z: encontrados 417,3 (M-H)⁻.

Ejemplo 239

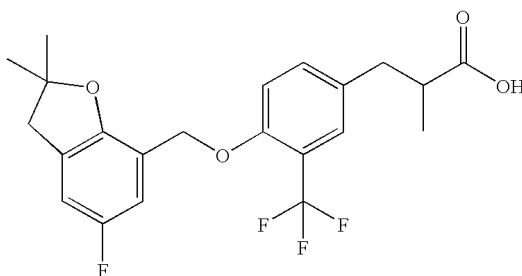
Ácido 3-(2-butil-4-((5-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurán-7-il)metoxi)-3-fluorofenil)propanoico (268)



- 5 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,26 (s, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,86-6,77 (m, 2H), 5,01 (s, 2H), 2,99 (s, 2H), 2,90 (t, J=8,0 Hz, 2H), 2,72-2,54 (m, 4H), 1,61-1,31 (m, 10H), 0,94 (t, J=7,2 Hz, 3H). LC-MS ESI m/z: encontrados 433,3 (M-H)⁻.

Ejemplo 240

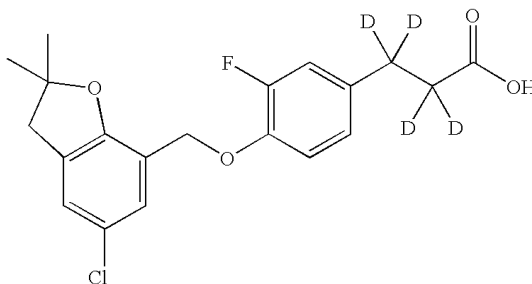
Ácido 3-(4-((5-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurán-7-il)metoxi)-3-(trifluorometil)fenil)-2-metilpropanoico (269)



- 10 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,38 (s, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,01 (d, J=7,8 Hz, 2H), 6,79 (d, J=8,1 Hz, 1H), 5,08 (s, 2H), 3,04-2,91 (m, 3H), 2,80-2,55 (m, 2H), 1,48 (s, 6H), 1,18 (d, J=6,8 Hz, 3H). LC-MS ESI m/z: encontrados 425,0 (M-H)⁻.

Ejemplo 241

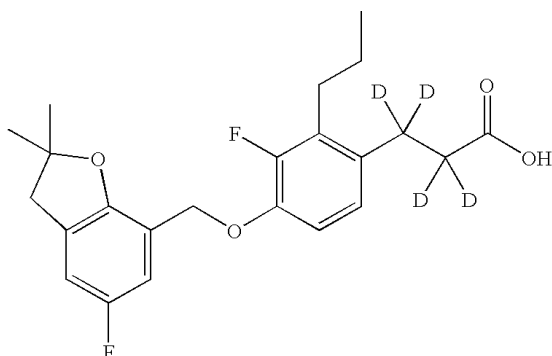
Ácido 3-(4-((5-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurán-7-il)metoxi)-3-fluorofenil)-2,2,3,3-tetradeuteriopropanoico (270)



- 15 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,24 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,99-6,78 (m, 3H), 5,03 (s, 2H), 2,99 (s, 2H), 1,47 (s, 6H). LC-MS: 399,3 (M-H)⁺. LC-MS ESI m/z: encontrados 381,2 (M-H)⁻.

Ejemplo 242

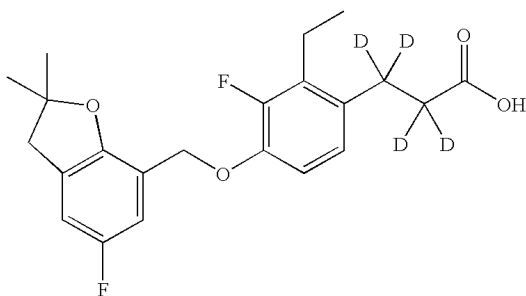
- 20 Ácido 3-(3-fluoro-4-((5-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurán-7-il)metoxi)-2-propilfenil)-2,2,3,3-tetradeuteriopropanoico (271)



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6,99 (d, $J=10,0$ Hz, 1H), 6,87-6,71 (m, 3H), 5,03 (s, 2H), 2,99 (s, 2H), 2,62 (t, $J=7,3$ Hz, 2H), 1,59-1,53 (m, 2H), 1,47 (s, 6H), 0,99 (t, $J=7,3$ Hz, 3H). LC-MS ESI m/z : encontrados 407,4 (M-H^-).

Ejemplo 243

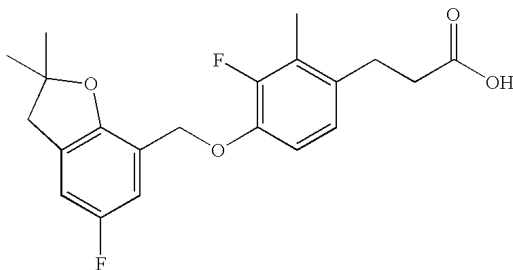
- 5 Ácido 3-(2-etil-3-fluoro-4-((5-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobencofurán-7-il)metoxi)fenil)-2,2,3,3-tetradeuteriopropanoico (272)



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,00 (d, $J=10,3$ Hz, 1H), 6,87-6,73 (m, 3H), 5,03 (s, 2H), 2,99 (s, 2H), 2,75-2,61 (m, 2H), 1,47 (s, 6H), 1,18 (t, $J=7,5$ Hz, 3H). LC-MS ESI m/z : encontrados 393,3 (M-H^-).

- 10 Ejemplo 244

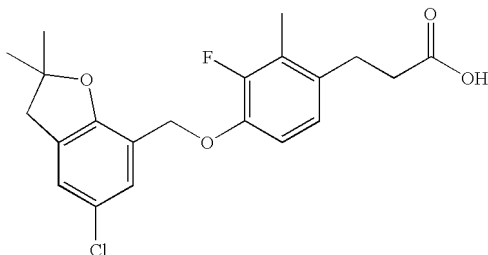
Ácido 3-(3-fluoro-4-((5-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobencofurán-7-il)metoxi)-2-metilfenil)propanoico (273)



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6,98 (d, $J=9,6$ Hz, 1H), 6,85-6,71 (m, 3H), 5,04 (s, 2H), 2,99 (s, 2H), 2,88 (t, $J=7,9$ Hz, 2H), 2,58 (t, $J=7,8$ Hz, 2H), 2,23 (s, 3H), 1,47 (s, 6H). LC-MS ESI m/z : encontrados 375,3 (M-H^-).

- 15 Ejemplo 245

Ácido 3-(4-((5-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobencofurán-7-il)metoxi)-3-fluoro-2-metilfenil)propanoico (274)

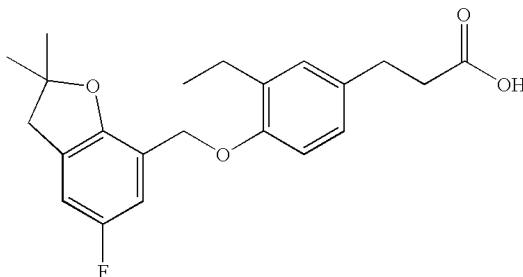


^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,25 (s, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,80 (s, 2H), 5,02 (s, 2H), 2,99 (s, 2H), 2,88 (t, $J=7,8$ Hz, 2H),

2,59 (t, J=7,8 Hz, 2H), 2,23 (s, 3H), 1,47 (s, 6H). LC-MS ESI m/z: encontrados 391,4 (M-H)⁻.

Ejemplo 246

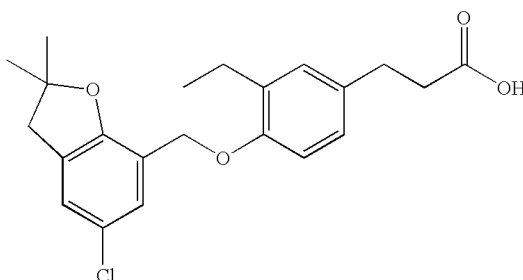
Ácido 3-(3-etil-4-((5-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurán-7-il)metoxi)fenil)propanoico (275)



5 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,00-6,90 (m, 3H), 6,83 (d, J=8,4 Hz, 1H), 6,77 (d, J=6,9 Hz, 1H), 4,96 (s, 2H), 2,98 (s, 2H), 2,87 (t, J=7,9 Hz, 2H), 2,72-2,55 (m, 4H), 1,46 (s, 6H), 1,20 (t, J=7,5 Hz, 3H). LC-MS ESI m/z: encontrados 371,2 (M-H)⁻.

Ejemplo 247

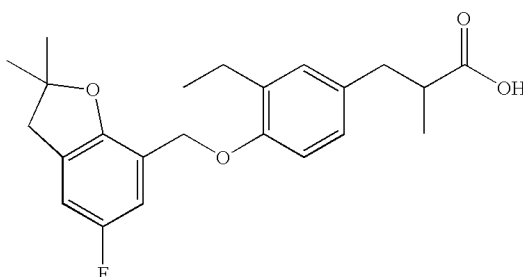
Ácido 3-(4-((5-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurán-7-il)metoxi)-3-etilfenil)propanoico (276)



10 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,17 (s, 1H), 6,97-6,89 (m, 3H), 6,78 (d, J=8,2 Hz, 1H), 4,89 (s, 2H), 2,93 (s, 2H), 2,82 (t, J=7,6 Hz, 2H), 2,67-2,51 (m, 4H), 1,41 (s, 6H), 1,14 (t, J=7,5 Hz, 3H). LC-MS ESI m/z: encontrados 387,2 (M-H)⁻.

Ejemplo 248

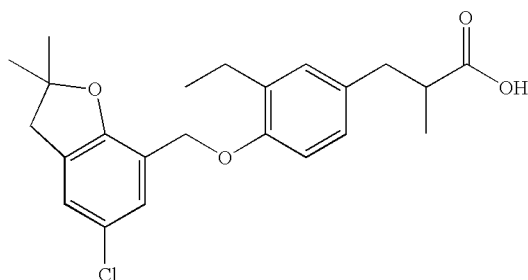
Ácido 3-(3-etil-4-((5-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurán-7-il)metoxi)fenil)-2-metilpropanoico (277)



15 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6,98-6,93 (m, 3H), 6,82-6,79 (m, 2H), 4,96 (s, 2H), 3,05-2,89 (m, 3H), 2,79-2,49 (m, 4H), 1,46 (s, 6H), 1,25-1,08 (m, 6H). LC-MS ESI m/z: encontrados 385,3 (M-H)⁻.

Ejemplo 249

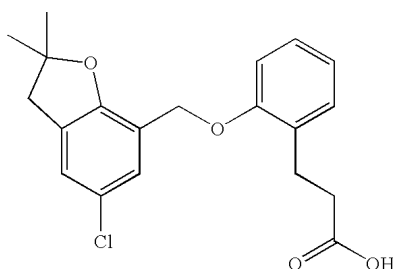
Ácido 3-(4-((5-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurán-7-il)metoxi)-3-etilfenil)-2-metilpropanoico (278)



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,17 (s, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,92-6,84 (m, 2H), 6,77 (d, $J=8,2$ Hz, 1H), 4,89 (s, 2H), 3,00-2,84 (m, 3H), 2,74-2,43 (m, 4H), 1,40 (s, 6H), 1,17-0,99 (m, 6H). LC-MS ESI m/z : encontrados 401,2 ($\text{M}-\text{H}$) $^-$.

Ejemplo 250

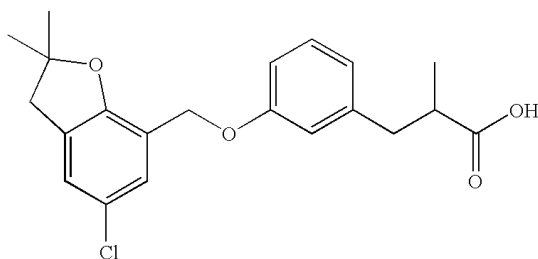
- 5 Ácido 3-(2-((5-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurán-7-il)metoxi)fenil)propanoico (279)



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,22 (s, 1H), 7,18 (t, $J=6,6$ Hz, 2H), 7,06 (s, 1H), 6,94 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 6,89 (t, $J=7,4$ Hz, 1H), 4,99 (s, 2H), 3,05-2,93 (m, 4H), 2,70 (t, $J=7,7$ Hz, 2H), 1,48 (s, 6H).

Ejemplo 251

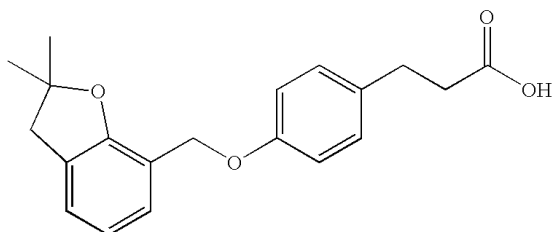
- 10 Ácido 3-(3-((5-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurán-7-il)metoxi)fenil)-2-metilpropanoico (280)



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,25-7,22 (m, 1H), 7,19 (t, $J=7,8$ Hz, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,88-6,75 (m, 3H), 4,97 (s, 2H), 3,05 (dd, $J=13,5, 6,1$ Hz, 1H), 3,00 (s, 2H), 2,81-2,77 (m, 1H), 2,66-2,63 (m, 1H), 1,48 (s, 6H), 1,18 (d, $J=6,9$ Hz, 3H).

Ejemplo 252

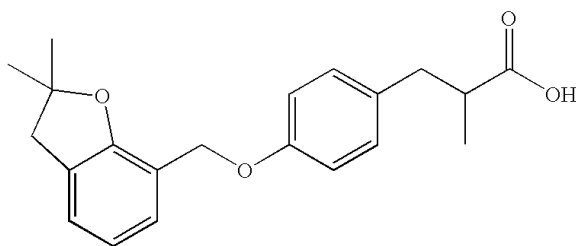
- 15 Ácido 3-(4-((2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurán-7-il)metoxi)fenil)propanoico (281)



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,28-7,20 (m, 1H), 7,09 (t, $J=8,4$ Hz, 3H), 6,93 (d, $J=8,6$ Hz, 2H), 6,82 (t, $J=7,5$ Hz, 1H), 5,02 (s, 2H), 3,02 (s, 2H), 2,89 (t, $J=7,8$ Hz, 2H), 2,64 (t, $J=7,8$ Hz, 2H), 1,48 (s, 6H).

Ejemplo 253

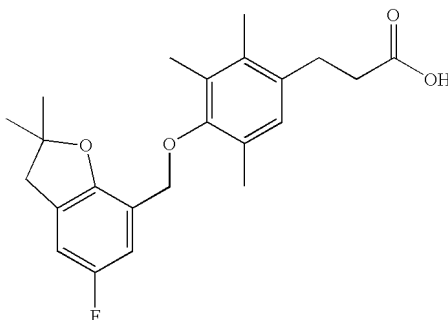
- 20 Ácido 3-(4-((2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurán-7-il)metoxi)fenil)-2-metilpropanoico (282)



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,25 (d, $J=11,0$ Hz, 1H), 7,08 (d, $J=8,4$ Hz, 3H), 6,93 (d, $J=8,5$ Hz, 2H), 6,83 (t, $J=7,5$ Hz, 1H), 5,02 (s, 2H), 3,06-2,94 (m, 3H), 2,75-2,69 (m, 1H), 2,63-2,58 (m, 1H), 1,48 (s, 6H), 1,16 (d, $J=6,9$ Hz, 3H).

Ejemplo 254

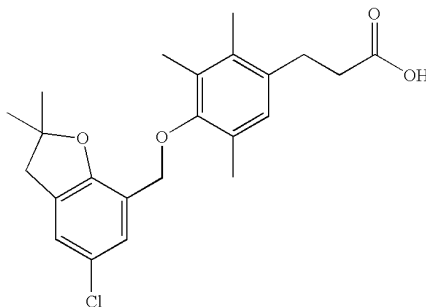
- 5 Ácido 3-(4-((5-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurán-7-il)metoxi)-2,3,5-trimetilfenil) propanoico (283)



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,06 (d, $J=9,7$ Hz, 1H), 6,89-6,75 (m, 2H), 4,66 (s, 2H), 3,00 (s, 2H), 2,97-2,87 (m, 2H), 2,60 (t, $J=8,0$ Hz, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 1,45 (s, 6H). LC-MS ESI m/z : encontrados 385,0 ($\text{M}-\text{H}$) $^-$.

- 10 Ejemplo 255

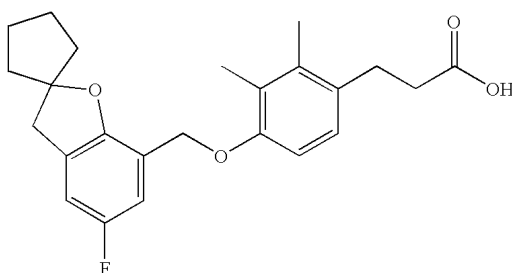
Ácido 3-(4-((5-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurán-7-il)metoxi)-2,3,5-trimetilfenil)propanoico (284)



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,32 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 4,64 (s, 2H), 3,00 (s, 2H), 2,98-2,84 (m, 2H), 2,66-2,53 (m, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 1,45 (s, 6H). LC-MS ESI m/z : encontrados 401,3 ($\text{M}-\text{H}$) $^-$.

- 15 Ejemplo 256

Ácido 3-(4-((5-fluoro-3H-spiro[benzofurán-2,1'-ciclopentan]-7-il)metoxi)-2,3-dimetilfenil)propanoico (285)

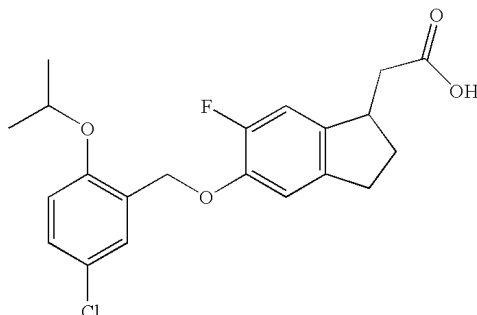


^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,05-6,90 (m, 2H), 6,79-6,75 (m, 2H), 4,96 (s, 2H), 3,15 (s, 2H), 2,98-2,87 (m, 2H), 2,64-2,53 (m, 2H), 2,23 (s, 6H), 2,12-2,04 (m, 2H), 1,96-1,84 (m, 2H), 1,81-1,63 (m, 4H). LC-MS ESI m/z :

encontrados 397,4 (M-H)⁻.

Ejemplo 257

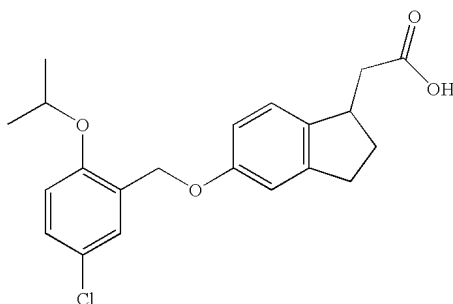
Ácido 2-(5-((5-cloro-2-isopropoxibencil)oxi)-6-fluoro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)acético (286)



- 5 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,48 (s, 1H), 7,22-7,19 (m, 1H), 6,97-6,94 (m, 1H), 6,88-6,86 (m, 1H), 6,83-6,81 (m, 1H), 5,08 (s, 2H), 4,59-4,53 (m, 1H), 3,58-3,51 (m, 1H), 2,92-2,74 (m, 3H), 2,52-2,39 (m, 2H), 1,84-1,75 (m, 1H), 1,34 (d, 6H).

Ejemplo 258

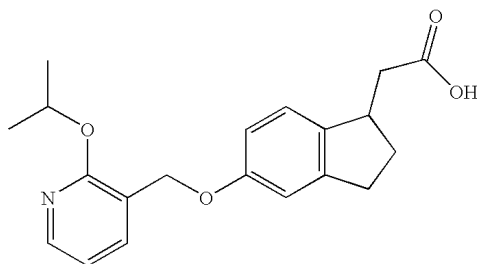
Ácido 2-(5-((5-cloro-2-isopropoxibencil)oxi)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)acético (287)



- 10 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,45 (s, 1H), 7,20-7,18 (m, 1H), 7,11-7,09 (m, 1H), 6,87-6,79 (m, 3H), 5,02 (s, 2H), 4,59-4,53 (m, 1H), 3,56-3,53 (m, 1H), 2,93-2,79 (m, 3H), 2,51-2,41 (m, 2H), 1,81-1,74 (m, 1H), 1,34 (d, 6H).

Ejemplo 259

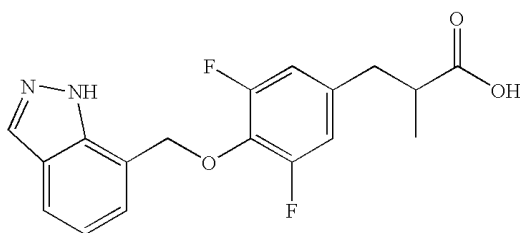
Ácido 2-(5-((2-isopropoxipiridin-3-il)metoxi)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)acético (288)



- 15 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,18 (br, 1H), 8,10 (d, J=4,4 Hz, 1H), 7,73 (d, J=6,4 Hz, 1H), 7,10 (d, J=8,4 Hz, 1H), 6,97-6,94 (m, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,75 (d, J=8,4 Hz, 1H), 5,32-5,29 (m, 1H), 4,96 (s, 2H), 2,82-2,79 (m, 1H), 2,76-2,62 (m, 3H), 2,30-2,24 (m, 2H), 1,66-1,61 (m, 1H), 1,28 (d, J=7,1 Hz, 6H). LC-MS ESI m/z: encontrados 340,2 (M-H)⁻.

20 Ejemplo 260

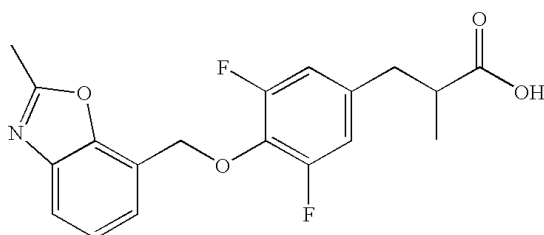
Ácido 3-(4-((1H-indazol-7-il)metoxi)-3,5-difluorofenil)-2-metilpropanoico (289)



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8,14 (s, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,15 (m, 1H), 6,82-6,78 (m, 1H), 5,45 (s, 2H), 2,98-2,93 (m, 1H), 2,78-2,73 (m, 1H), 2,67-2,63 (m, 1H), 1,22 (d, 3H). LC-MS ESI m/z: encontrados 347,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

5 Ejemplo 261

Ácido 3-(3,5-difluoro-4-((2-metilbenzo[d]oxazol-7-il)metoxi)fenil)-2-metilpropanoico (290)

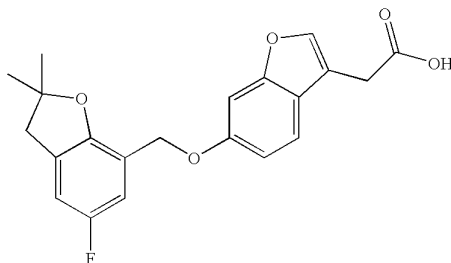


^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,62 (d, J=7,6 Hz, 1H), 7,38 (d, J=7,2 Hz, 1H), 7,29 (d, J=7,6 Hz, 1H), 6,72 (d, J=9,2 Hz, 2H), 5,41 (s, 2H), 2,99-2,93 (m, 1H), 2,73-2,71 (m, 1H), 2,65 (s, 3H), 2,63-2,58 (m, 1H), 1,18 (d, J=7,2 Hz, 3H). LC-MS ESI m/z: encontrados 361,7 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

10

Ejemplo 262

Ácido 2-(6-((5-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurán-7-il)metoxi)benzofurán-3-il)acético (291)

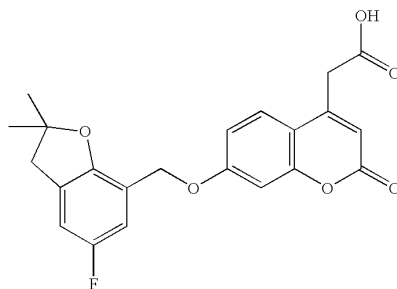


^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 12,46 (br, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,04-7,00 (m, 2H), 6,93 (d, 1H), 4,99 (s, 2H), 3,63 (s, 2H), 3,04 (s, 2H), 2,50 (s, 3H), 1,45 (s, 6H). LC-MS ESI m/z: encontrados 369,0 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

15

Ejemplo 263

Ácido 2-(7-((5-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurán-7-il)metoxi)-2-oxo-2H-cromeno-4-il)acético (292)

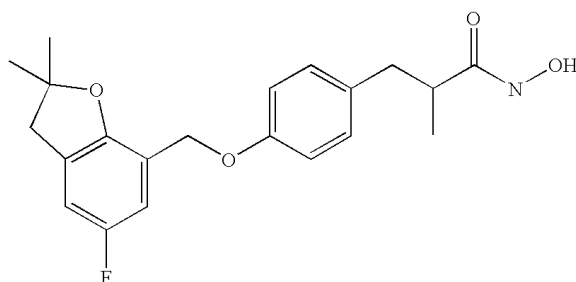


^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 6,93 (d, 3H), 6,82 (m, 1H), 6,64 (m, 1H), 6,34 (s, 1H), 5,06 (d, 2H), 3,15 (m, 1H), 3,08-3,01 (m, 2H), 2,95 (m, 2H), 1,51-1,44 (m, 6H). LC-MS ESI m/z: encontrados 398,8 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

20

Ejemplo 264

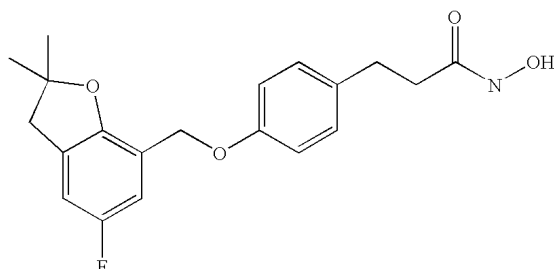
3-(4-((5-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurán-7-il)metoxi)fenil)-N-hidroxi-2-metilpropanamida (293)



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,03 (d, $J=8,1$ Hz, 2H), 6,95 (d, $J=10,4$ Hz, 1H), 6,89 (d, $J=8,1$ Hz, 2H), 6,79 (d, $J=7,8$ Hz, 1H), 4,96 (s, 2H), 2,99 (s, 2H), 2,91-2,84 (m, 1H), 2,79 (s, 1H), 2,67-2,58 (m, 1H), 2,41-2,29 (m, 1H), 1,47 (s, 6H), 1,19 (d, $J=6,7$ Hz, 3H). LC-MS ESI m/z : encontrados 372,4 ($\text{M}-\text{H}$) $^-$.

5 Ejemplo 265

3-(4-((5-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurán-7-il)metoxi)fenil)-N-hidroxiopropanamida (294)

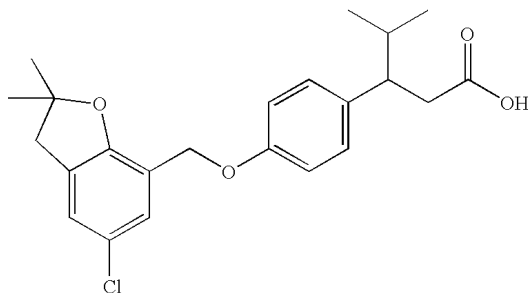


^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,07 (d, $J=7,8$ Hz, 2H), 6,98-6,88 (m, 3H), 6,79 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 4,97 (s, 2H), 2,99 (s, 2H), 2,91 (t, $J=7,5$ Hz, 2H), 2,80 (s, 1H), 2,41 (t, $J=10,4$ Hz, 2H), 1,47 (s, 6H). LC-MS ESI m/z : encontrados 358,4 ($\text{M}-\text{H}$) $^-$.

10

Ejemplo 266

Ácido 3-(4-((5-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurán-7-il)metoxi)fenil)-4-metilpentanoico (295)

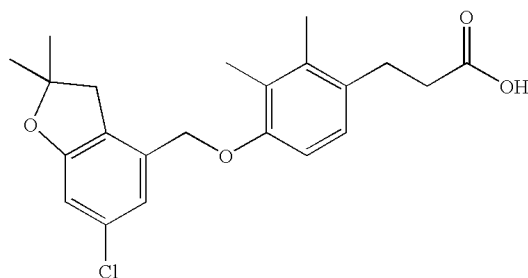


^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,25 (s, 1H), 7,06-7,03 (m, 3H), 6,90 (d, $J=8,0$ Hz, 2H), 4,95 (s, 2H), 2,99 (s, 2H), 2,89-2,70 (m, 2H), 2,59-2,54 (m, 1H), 1,88-1,74 (m, 1H), 0,91 (d, $J=6,6$ Hz, 3H), 0,74 (d, $J=6,6$ Hz, 3H).

15

Ejemplo 267

Ácido 3-(4-((6-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurán-4-il)metoxi)-2,3-dimetilfenil)propanoico (296)

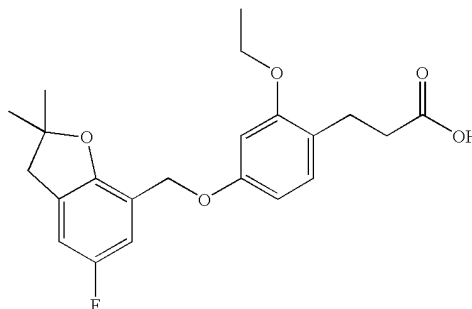


^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6,97 (d, $J=8,1$ Hz, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,70-6,66 (m, 2H), 4,87 (s, 2H), 2,99-2,88 (m, 4H), 2,60 (t, $J=8,4$ Hz, 2H), 2,23 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 1,47 (s, 6H).

20

Ejemplo 268

Ácido 3-(2-etoxi-4-((5-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurán-7-il)metoxi)fenil)propanoico (297)



¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,00 (br, s), 7,01-6,94 (m, 3H), 6,53 (s, 1H), 6,45-6,43 (m, 1H), 4,87 (s, 2H), 3,98-3,96 (m, 2H), 3,00 (s, 2H), 2,68-2,66 (m, 2H), 2,37-2,35 (m, 2H), 1,40 (s, 6H), 1,28-1,26 (m, 3H). LC-MS ESI m/z: encontrados 387,3 [M-H]⁻.

Ejemplos Biológicos

Ejemplo biológico 1

Línea celular estable de GPR120

- 10 La línea celular estable de GPR120 humano se compró a Multispan Inc (26219 Eden Landing Road, Hayward, California 94545). Esta línea celular de GPR120 se generó en células HEK293 que coexpresan Gqi5. En esta línea celular, la etiqueta del epítipo FLAG (DYKDDDDK) se fusionó a los términos amino de la proteína GPR120 humana.

Ensayo

- 15 La concentración de Ca²⁺ intracelular se midió como se describe a continuación. Las células de GPR120 humano se colocaron en placas de 96 pocillos (placa negra/transparente recubierta con Poli-D-Lisina, Greiner Bio-One) a 70.000 células por pocillo y se cultivaron durante la noche en condiciones de 37° C y CO₂ al 5%. Se preparó una solución concentrada de tinte de ensayo mediante la adición de 10 mL de tampón de ensayo (HBSS/20 mM HEPES, pH 7,4) a un kit FLIPR Calcium 4 Assay Bulk (Molecular Devices). La solución de tinte de ensayo de Ca²⁺ se preparó mediante la dilución adicional de 0,5 mL de una solución concentrada de tinte de ensayo de Ca²⁺ con 10 mL de tampón de ensayo. El medio de las células se eliminó e inmediatamente se dispensaron 100 µL de solución de tinte de ensayo de Ca²⁺ en cada pocillo y a continuación se incubó a 37° C y con CO₂ al 5% durante 50 minutos para incorporar el tinte de Ca²⁺ en las células. La placa de células a continuación se colocó en la estación Flex (Molecular Devices) durante 20 minutos a 37° C. Los compuestos se disolvieron en DMSO al 100% y se diluyeron a concentraciones deseadas con tampón de ensayo y se colocaron en la estación Flex simultáneamente con la placa de células para una incubación de 20 minutos a 37° C antes de la lectura. La intensidad de fluorescencia se midió inmediatamente después de la adición del compuesto (25 µL/pocillo) a la estación Flex a una longitud de onda de excitación de 485 nm y una longitud de onda de emisión de 525 nm con una desconexión automática a 515 nm. El aumento resultante en las intensidades de fluorescencia corresponde a aumentos en los niveles de Ca²⁺ intracelular.

Determinación de la actividad de los compuestos

- 30 Los compuestos se disolvieron en DMSO al 100% a una concentración de 20 mM para proporcionar soluciones concentradas. Para determinar la actividad contra el GPR120 humano, los compuestos se agregaron con GPR120 humano que expresa células de forma estable (descrito anteriormente) a ocho concentraciones deseadas que variaron de 0,00001 a 20 µM, en placas de 96 pocillos y las intensidades de fluorescencia se midieron durante 90 segundos con intervalos de 2 segundos. Se calculó el valor de EC₅₀ (concentración del agonista de GPR120 donde se observó un 50% de la actividad máxima del agonista) mediante el uso de cambios de intensidad de fluorescencia (Máx-Min).

- 40 Para determinar la actividad porcentual para un compuesto probado, el valor de intensidad de fluorescencia obtenido a una concentración particular se comparó con el valor de intensidad de fluorescencia máximo obtenido para el compuesto de referencia GW9508 ácido (4-[[[(3-fenoxifenil)metil]amino]benceno propanoico; *British Journal of Pharmacology* 2006 148, 619-628) o el compuesto del ejemplo 25. Cuando el GW9508 se utilizó como el compuesto de referencia, la actividad máxima de GW9508 a 2,5 µM se designó como una actividad al 100%. Cuando el compuesto del ejemplo 25 se utilizó como el compuesto de referencia, la actividad máxima del compuesto del ejemplo 25 a 2,5 µM se designó como una actividad al 100%. Típicamente, la actividad de GW9508 alcanzó un máximo a una concentración de aproximadamente 6,7 µM y típicamente el compuesto del ejemplo 25 alcanzó una actividad máxima a aproximadamente 2,5 µM. Las actividades de los compuestos que se probaron de conformidad con este procedimiento se muestran en la tabla 1 a continuación. La tabla 1 muestra la actividad expresada como el

ES 2 416 980 T3

% de actividad a 5 μ M en comparación con la actividad máxima de GW9508 a 6,7 μ M o el % de actividad a 2,5 μ M, en comparación con la actividad máxima del compuesto de referencia del ejemplo 25.

TABLA 1

Ejemplo	% actividad (compuesto de referencia GW9508)	Ejemplo	% actividad (Compuesto de referencia del ejemplo 25)	Ejemplo	% actividad (Compuesto de referencia del ejemplo 25)	Ejemplo	% actividad (Compuesto de referencia del ejemplo 25)
2	134,6745	41	116,46	115	151,78	184	97,04
3	123,7995	42	140,94	116	145,6	184A	95,58
4	110,75072	44	157,14	120	104,49	184B	130,66
5	149,18855	45	79,58	122	3,58	188	104,04
6	147,28395	46	113,55	123	47,01	194	148,21
7	168,22715	47	111,18	124	131,64	197	151,44
8	135,3906	50	129,78	125	32,57	206	111,45
9	112,83125	53	143,19	126	47,02	208	147,47
10	106,7955	54	138,97	127	152,93	209	142,22
11	124,2119	56	108,51	130	103,85	214	143,21
12	116,1354	59	117,58	131A	103,75	216	144,23
13	119,0442	63	95,03	131B	105,8	218	114,48
14	84,491935	65	141,04	133	103,4	220	115,86
15	109,19585	67	141,82	134	151,44	228	119,11
16	110,8294	68	69,03	136	140,51	230	86,25
17	72,210235	69	78,46	140	146,18	231	101,01
18	130,0714	70	117,72	141	143,3	241	159,62
19	125,53955	71	133,8	143	90,56	243	155,23
20	138,03915	73	114,85	143	90,56	250	10,23
21	112,58335	77	109,62	145	143,69	251	61,14
22	126,02425	79	3,85	146	140,72	254	146,14
23	112,7429	80	86,25	147	138,65	257	124,62
24	100,346555	82	24	148	113,89	258	139,95
25	101,766095	86	5,23	151	117,38	259	118,5
26	163,71235	88	118,92	152	83,81	260	16,67
27	143,8489	89	82,28	153	106,81	261	108,78
28	109,58505	90	75,86	156	148,87	262	137,39
29	133,53445	91	121,29	159	164,79	263	5,98
30	176,57625	94	98,45	160	172,13	264	110,24
31	149,52665	96	124,82	162	154,48	266	42,73

Ejemplo	% actividad (compuesto de referencia GW9508)	Ejemplo	% actividad (Compuesto de referencia del ejemplo 25)	Ejemplo	% actividad (Compuesto de referencia del ejemplo 25)	Ejemplo	% actividad (Compuesto de referencia del ejemplo 25)
32	143,07365	99	101,53	165	158,08	267	140,82
33	142,9517	103	98,96	171	98,97		
34	117,88768	106	154,51	173	159,06		
35	60,108775	108	143,85	175	152,44		
36	122,91405	109	72,36	176	138,42		
37	124,67965	111	51,55	178	106		
38	83,43202	112	115,42	179	105,44		
40	95,33438	114	123,58	182	98,43		

Se encontró que los compuestos de los ejemplos 1 a 29, 35 a 39, 70 a 79, 81, 84 a 85, 92 a 110, 112 a 116, 118 a 121, 124, 127 a 129, 131 a 132, 134 a 163, 165 a 170, 172, 174 a 182, 184 a 249 y 252 a 266 tenían una EC₅₀ menor o igual a 1 µM. Se encontró que los compuestos de los ejemplos 30 a 33, 42, 44, 46 a 67, 80, 82, 86 a 91, 111, 123, 125 a 126, 130, 133, 171, 173, 183 y 251 tenían una EC₅₀ mayor que 1µM y menor o igual a 10 µM. Se encontró que los compuestos 34, 40 a 41, 43, 45, 68 a 69 y 250 tenían una EC₅₀ mayor que 10µM.

Ejemplo biológico 2

Captación de glucosa en adipocitos 3T3-L1

Los fibroblastos 3T3-L1 se colocaron en placas en un medio de cultivo (DMEM complementado con FBS al 10%, Penicilina-Estreptomicina al 1%) y se cultivaron para la confluencia durante 7 días, con cambios de medio cada 2 a 3 días. La diferenciación en adipocitos se indujo por la incubación de las células en DMEM complementado con FBS al 10%, Penicilina-Estreptomicina al 1%, 698 nM de insulina bovina, 518 µM de IBMX y 248 nM de dexametasona. La actividad de captación de glucosa se determinó mediante la medición de la captación de 2-deoxi-D-[³H]glucosa. En resumen, los adipocitos 3T3-L1 se lavaron dos veces con PBS, una vez con un tampón de células grasas (FCB: 125 mM de NaCl, 5 mM de KCl, 1,8 mM de CaCl₂, 2,6 mM de MgSO₄, 25 mM de Hepes, 2 mM de piruvato y BSA al 2%, 0,2 µM de filtrado estéril) y se incubaron con agonistas de GPR120 agonistas en FCB a 37 ° C durante 30 minutos. La insulina se preparó en las concentraciones indicadas de FCB, se agregó a las células y se incubó durante 20 minutos a 37° C. La captación de glucosa se inició mediante la adición de 2-deoxi-D-[³H]glucosa (0,083 µCi/mL y 1,1 mM de 2-deoxi-D-glucosa en FCB) y se incubó durante 10 minutos a 37° C. La captación de glucosa finalizó con la eliminación del contenido de los pocillos y el lavado de las células tres veces con PBS frío. Las células se lisaron con solución de centelleo y se contó la 2-deoxi-D-[³H] glucosa retenida por las células (MicroBeta TriLux 1450—Perkin Elmer). La viabilidad celular se evaluó de forma independiente con el kit de ensayo de viabilidad celular luminiscente CellTiter-Glo (Promega) según las instrucciones del fabricante. La captación de glucosa se cuantificó mediante la normalización de la medición de la captación de glucosa para cada tratamiento de compuesto para el valor de viabilidad celular correspondiente. La inducción de múltiplos de la captación de glucosa se calculó mediante la normalización de todos los valores contra el valor promedio del valor basal (tomado como 1 vez).

Ejemplo biológico 3

Secreción de insulina (Perifusión de islote)

Para determinar el efecto de los agonistas de GPR120 sobre la secreción de insulina de los islotes, los islotes de ratas Sprague Dawley se aislaron e incubaron *in vitro* con agonistas de GPR120 en la presencia de glucosa reducida y elevada. Se obtuvieron 200 a 250 g de ratas Sprague Dawley de los laboratorios de Charles River y se mantuvieron con alimentación regular (Purina 5001). Antes del procedimiento, las ratas se anestesiaron con inyección intraperitoneal de pentobarbital a 200 mg/kg. El ducto biliar se sujetó con grapas donde ingresa en el duodeno y a continuación se colocó un catéter en el ducto biliar entre el hígado y el páncreas. El páncreas se infundió a través del catéter con una solución de 0,75 mg/mL de collagenasa P (Roche) en tampón HBSS (Biowhitaker) complementado con glucosa al 0,1% y BSA al 0,02%. A continuación se extirpó el páncreas de la rata y se colocó en 5mL de la solución P de collagenasa en un baño de agua a 37° C durante 8 minutos. Después de 8 minutos el páncreas digerido se agitó vigorosamente de forma manual durante 30 segundos. El producto de digestión resultante se lavó cuatro veces en el tampón HBSS, después se aplicó a un gradiente Ficoll discontinuo.

Para preparar el gradiente, el producto de digestión se volvió a suspender en 7,5 mL de una solución DL400 de Ficoll (Sigma) con una densidad de 1,108, en un tubo de 15 mL. Las capas de 2 mL de solución de Ficoll de densidad decreciente (1,096; 1,069; 1,037) a continuación se agregaron al tubo para crear un gradiente de densidad. El gradiente se centrifugó a 1500 rpm durante 15 minutos después de lo cual se tomaron los islotes de las dos capas superiores. Los islotes se lavaron cuatro veces en tampón HBSS, después se cultivaron en un medio RPMI 1640 (Gibco) complementado con un 1% de suero bovino fetal. Al día siguiente, 25 islotes de tamaño coincidente se colocaron en una cámara de perfusión y se expusieron al tampón Krebs Ringer (KRB; 119 mM de NaCl, 4,7 mM de KCl, 25 mM de NaHCO₃, 2,5 mM de CaCl₂, 1,2 mM de MgSO₄, 1,2 mM de KH₂PO₄) a una velocidad de 1 mL/minuto, mediante el uso de un sistema de cultivo de perfusión Cellex Acu-Sys S. Los islotes se expusieron a glucosa que contenía KRB a 2 mM durante 30 minutos, seguida por un tampón que contenía 16 mM de glucosa durante 30 minutos, luego se volvió a 2 mM de glucosa durante unos 30 minutos adicionales, en la presencia de 0,1 a 100 μ M del agonista o vehículo de GPR120 (DMSO). El producto de la perfusión se recolectó en intervalos de 1 minuto mediante el uso de un recolector de fracciones y se analizó para detectar la insulina con el uso de un kit ELISA (Mercodia Ultrasensitive Rat Insulin ELISA Kit, ALPCO). Se graficó la velocidad de secreción de insulina en respuesta a la glucosa contra el tiempo, y se determinó la AUC de la curva para cuantificar la respuesta secretoria de insulina a 16 mM de glucosa durante la perfusión de 30 minutos. La importancia estadística de las diferencias en la AUC entre los islotes tratados y sin tratar se determinó mediante la prueba t-Student pareada.

Ejemplo biológico 4

Tolerancia a la glucosa oral

Ratones C57BL/6J macho de 8 a 10 semanas de edad se mantuvieron con una dieta de alimentación regular de Harlan (2018 Teklad Global). El día del experimento los ratones se mantuvieron en ayuno durante 6 horas, después se dispusieron de forma aleatoria en grupos (n=10 a 15) para recibir el agonista GPR120 probado en dosis que variaron de 100 mg/kg o el vehículo (CMC al 1%, TWEEN 80 al 2%). Los compuestos se administraron oralmente con una sonda a 10 mL/kg. Los niveles de glucosa en sangre se midieron con un glucómetro (Ascensia Elite XL, Bayer) en el tiempo -30 minutos antes de la administración del compuesto. La glucosa en sangre se midió nuevamente después de 30 minutos (en el tiempo 0) y después los ratones recibieron una dosis oral de 3 g/kg de glucosa a 10 mL/kg. Las mediciones de glucosa en sangre se tomaron 20, 40, 60, 90 y 120 minutos después de la administración de glucosa con un glucómetro (Ascensia Elite XL, Bayer).

Los niveles de glucosa se graficaron contra el tiempo y el área bajo la curva gradual (AUC) de la fluctuación de glucosa se determinó a partir del tiempo 0 mediante el uso de Graphpad Prism 5.01. Los valores atípicos se excluyeron mediante el uso de la identificación de valores atípicos de Tukey y la importancia estadística de las diferencias en la AUC del tratamiento del compuesto en comparación con el vehículo se determinó con la prueba no paramétrica de Kruskal-Wallis con la prueba posterior de Dunn.

Las tablas 2 y 3 a continuación muestran el porcentaje de inhibición promedio de la fluctuación de glucosa para quince animales probados en cada grupo. Los compuestos se probaron a 100 mg/kg y los niveles de glucosa en sangre se determinaron en la presencia y ausencia de los compuestos probados. Se informó el porcentaje de reducción de glucosa. Los compuestos probados se seleccionaron como ejemplos a partir de los compuestos ejemplificados. Estos resultados demuestran que los agonistas de GPR120 pueden disminuir la glucosa en sangre en respuesta a un desafío de glucosa oral.

TABLA 2

Compuesto	% de reducción de AUC de glucosa fluctuación a 100 mg/kg
Sitagliptina (1 mg/kg)	58,6
Ejemplo 10	58,1
Ejemplo 13	61,9

TABLA 3

Compuesto	% de reducción de AUC de glucosa fluctuación a 100 mg/kg
Sitagliptina (1 mg/kg)	48,6

Compuesto	% de reducción de AUC de glucosa fluctuación a 100 mg/kg
Ejemplo 35 (racémico)	27,7
Ejemplo 36	33,6
Ejemplo 16	52,4

Ejemplo biológico 5

Medición de la hormona incretina y enteroendócrina

El efecto de los agonistas de GPR120 sobre la secreción de insulina, del péptido 1 similar al glucagón (GLP-1), del péptido insulínico dependiente de la glucosa (GIP), de la colecistoquinina (CCK) y del péptido YY (PYY) en ratones C57BL/6J se determinó de la siguiente forma.

Ratones C57BL/6J macho de 8 a 10 semanas de edad (Harlan) se mantuvieron con una dieta de alimentación regular de Harlan (2018 Teklad Global). El día del experimento, los ratones se mantuvieron en ayuno durante 6 horas y después se designaron de forma aleatoria a los grupos de tratamiento (n=15). Todos los grupos se trataron con el inhibidor DPP-IV de sitagliptina a 1 mg/kg para evitar la degradación del GLP-1 activo. Los compuestos agonistas de GPR120 se dosificaron a concentraciones que variaron de 3 a 100 mg/kg en CMC al 1%, TWEEN 80 al 2% mediante sonda oral o inyección intraperitoneal (i.p.) a 30 minutos. La sitagliptina se administró en la misma solución de dosificación. La glucosa oral a 3 g/kg se administró a los 0 minutos. A los 3 minutos después de la administración de la glucosa, los animales se anestesiaron con pentobarbital (40 mg/mL en etanol al 10%) y a los 4 minutos la sangre recolectada por punción del corazón en tubos de BD Microtainer® con EDTA de potasio. Para los estudios de incretina independientes de la glucosa, se utilizó el mismo procedimiento pero en la ausencia de administración de glucosa oral. La dosificación de los compuestos agonistas de GPR120 y la recolección de sangre son como se describe anteriormente. Para el ensayo de GLP-1, los tubos de recolección también contienen un inhibidor de DPP-IV proporcionado en el kit de ensayo de GLP-1.

La insulina se midió mediante el uso del kit ELISA de insulina de ratón de Mercodia (ALPCO) de conformidad con las instrucciones del fabricante. Se midió el GLP-1 bioactivo mediante el uso del kit de ensayo ELISA de péptido 1 similar al glucagón (activo) (Linco) de conformidad con las instrucciones del fabricante. Se midió el GIP (bioactivo más inactivo) mediante el uso del kit de ensayo ELISA de GIP de rata/ratón total (Linco), de conformidad con las instrucciones del fabricante. Se midió el CCK (octapéptido de colecistoquinina no sulfatado, 26-33) mediante el uso del kit de ensayo ELISA de CCK humano, de rata, de ratón (Phoenix Pharmaceuticals), de conformidad con las instrucciones del fabricante. Se midió el PYY mediante el uso del kit de ensayo ELISA de PYY canino, de ratón, porcino, de rata (Peninsula Laboratories), de conformidad con las instrucciones del fabricante.

Ejemplo biológico 6

Vaciamiento gástrico

Para evaluar los efectos de los agonistas de GPR120 sobre el vaciamiento gástrico, ratones C57BL/6J macho de 8 a 10 semanas de edad (Harlan) se mantuvieron en ayuno durante 16 a 18 horas, después se trataron oralmente o mediante inyección intraperitoneal con agonistas (1 a 100 mg/kg) o vehículos (CMC al 1%, TWEEN 80 al 2%) 30 minutos antes de la iniciación del estudio de vaciamiento gástrico. Se administró fenol rojo (PR al 0.05% en agua desionizada) en solución acuosa o de glucosa (0,05% en glucosa al 20%). Inmediatamente después de la administración de fenol rojo (PR) (0 minutos), los animales del grupo de control se sacrificaron mediante dislocación cervical y la cantidad promedio de fenol rojo recuperado se midió como la retención de fenol rojo del 100%. El resto de los animales de cada grupo se sacrificaron en varios intervalos de tiempo después de la administración de fenol rojo. Los estómagos se aislaron después de la sujeción con grapas en el extremo pilórico y el cardíaco. Los estómagos sujetados con grapas se transfirieron a un tubo cónico de 50 mL que contenía 5 mL de agua desionizada. Las grapas se quitaron y cada estómago se cortó en piezas finas con tijeras y se extrajo el contenido del estómago mediante centrifugación a 3000 rpm durante 10 minutos y el sobrenadante se filtró para eliminar las partículas. Se agregó 1 mL de 1N NaOH cada 2 mL de sobrenadante filtrado para el desarrollo del color. La concentración de fenol leída se determinó mediante la medición de la absorbancia del material extraído a una longitud de onda de 558 nm y después se convirtió a una concentración mediante el uso del coeficiente de extinción de fenol rojo en la solución acuosa.

El vaciamiento gástrico se calculó mediante la fórmula:

% de vaciamiento gástrico = $((A-B)/A) \times 100$, donde A es la cantidad promedio (absorbancia) de fenol rojo recuperado inmediatamente después de la ingestión (el 100% del grupo retenido) y B es la cantidad (absorbancia) de fenol rojo

restante en el estómago en un tiempo dado después de la ingestión.

Ejemplo biológico 7

Mejora de los parámetros de diabetes en los modelos animales de diabetes

5 Se obtuvieron ratas ZDF hembra (Charles River laboratories) de 6 semanas de edad y se aclimataron durante 1 semana antes de administrársele una dieta alta en grasas (RD 13004, Research Diets). Los compuestos de GPR120 se administraron a las ratas mediante sonda diaria a concentraciones que variaron de 0,3 a 300 mg/kg en CMC al 1%, TWEEN 80 al 2%. El peso corporal y la ingestión de alimentos se controló diariamente. Después de 14 días de dosificación, se tomaron muestras de sangre de los animales que permanecieron en ayuno durante la noche para medir la glucosa y la insulina. Se midió la glucosa mediante el uso de un glucómetro (Ascensia Elite XL, Bayer) y la insulina se midió mediante el uso del kit ELISA de insulina de rata (ALPCO). Los niveles de insulina y glucosa se compararon con los de los animales tratados con vehículos para determinar la eficacia.

15 Los ratones macho a los que se les administró una dieta alta en grasas (Jackson) que se habían colocado en una dieta alta en grasas D12492 (Research diets, 60 kcal % grasa) a las 4 semanas de edad se obtuvieron a las 10 semanas de edad y se aclimataron durante 1 semana. Los compuestos de GPR120 se administraron mediante sonda diaria a concentraciones que variaron de 0,3 a 300 mg/kg en CMC al 1%, TWEEN 80 al 2%. El peso corporal y la ingestión de alimentos se controló diariamente. Después de 14 días de dosificación, se tomaron muestras de sangre de los animales que permanecieron en ayuno durante la noche para medir la glucosa y la insulina. Se midió la glucosa mediante el uso de un glucómetro (Ascensia Elite XL, Bayer) y la insulina se midió mediante el uso del kit ELISA de insulina de ratón (ALPCO). Los niveles de insulina y glucosa se compararon con los de los animales tratados con vehículos para determinar la eficacia.

20 Se obtuvieron ratones ob/ob (Jackson) a las 6 semanas de edad y se aclimataron durante 1 a 2 semanas. Los compuestos de GPR120 se administraron mediante sonda diaria a concentraciones que variaron de 0,3 a 300 mg/kg en CMC al 1%, TWEEN 80 al 2%. El peso corporal y la ingestión de alimentos se controló diariamente. Después de 14 días de dosificación, se tomaron muestras de sangre de los animales que permanecieron en ayuno durante la noche para medir la glucosa y la insulina. Se midió la glucosa mediante el uso de un glucómetro (Ascensia Elite XL, Bayer) y la insulina se midió mediante el uso del kit ELISA de insulina de ratón (ALPCO). Los niveles de insulina y glucosa se compararon con los de los animales tratados con vehículos para determinar la eficacia.

Ejemplo biológico 8

Prueba de tolerancia a la glucosa intraperitoneal

30 Ratones C57BL/6J macho de 8 a 10 semanas de edad (Harlan) se mantuvieron con una dieta de alimentación regular de Harlan (2018 Teklad Global). El día anterior al experimento los ratones se mantuvieron en ayuno durante la noche, después se dispusieron de forma aleatoria en grupos (n=10 a 15) para recibir el agonista GPR120 probado en dosis que variaron de 100 mg/kg o el vehículo (CMC al 1%, TWEEN 80 al 2%). Los compuestos se administraron oralmente con una sonda a 10 mL/kg. Los niveles de glucosa en sangre se midieron con un glucómetro (Ascensia Elite XL, Bayer) en el tiempo -30 minutos antes de la administración del compuesto. La glucosa en sangre se midió nuevamente después de 30 minutos (en el tiempo 0) y después los ratones recibieron una dosis intraperitoneal de 2 g/kg de glucosa a 10 mL/kg. Las mediciones de glucosa en sangre se tomaron 20, 40, 60, 90 y 120 minutos después de la administración de glucosa con un glucómetro (Ascensia Elite XL, Bayer).

40 Los niveles de glucosa se graficaron contra el tiempo y el área bajo la curva gradual (AUC) de la fluctuación de glucosa se determinó a partir del tiempo 0 mediante el uso de Graphpad Prism 5.01. Los valores atípicos se excluyeron mediante el uso de la identificación de valores atípicos de Tukey y la importancia estadística de las diferencias en la AUC del tratamiento del compuesto en comparación con el vehículo se determinó con la prueba no paramétrica de Kruskal-Wallis con la prueba posterior de Dunn.

45 Las tabla 4 a continuación muestra el porcentaje de inhibición promedio de la fluctuación de glucosa para diez animales probados en cada grupo. Los compuestos se probaron a 30 mg/kg y los niveles de glucosa en sangre se determinaron en la presencia y ausencia de los compuestos probados. Se informó el porcentaje de reducción de glucosa. Los compuestos probados se seleccionaron como ejemplos a partir de los compuestos ejemplificados. Estos resultados demuestran que los agonistas de GPR120 pueden disminuir la glucosa en sangre en respuesta a un desafío de glucosa intraperitoneal.

50

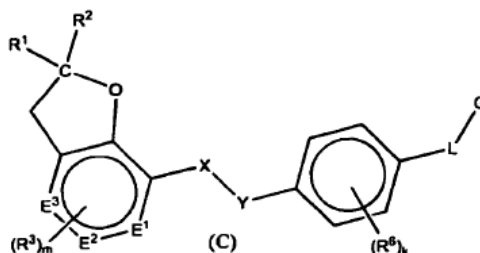
TABLA 4

Ejemplo	% de reducción de IPGTT a 30 mg/kg
Ejemplo 10	30,7
Ejemplo 142	36,2
Ejemplo 141	30,55
Ejemplo 65	22,2
Ejemplo 16	19,4
Ejemplo 132	6,5
Ejemplo 134	30,2
Ejemplo 208	41.7
Ejemplo 77	10.4
Ejemplo 13	31
Ejemplo 209	43.6
Ejemplo 268	23
Ejemplo 64	24.9
Ejemplo 131 (racémico)	23.1
Ejemplo 178	16.3
Ejemplo 9	19.8
Ejemplo 50	26.2

Cualquier conflicto entre cualquier referencia citada en la presente y las demostraciones de la presente memoria descriptiva se resolverán a favor de la última. De forma similar, cualquier conflicto entre una definición de una palabra o frase reconocida en la técnica y una definición de una palabra o frase como se establece en la presente memoria descriptiva se resolverá a favor de la última.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (C):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde:

5 E^1 , E^2 y E^3 are C;

X se selecciona del grupo que consiste de $-CH_2-$, $-CHD-$ y $-CD_2-$;

Y es $-O-$;

L es $-(CR^4R^5)_q$ -donde opcionalmente un $-(CR^4R^5)-$ está reemplazado con $-N-$, $-O-$, $-5-$, $-CR^4=CR^5-$, o $-fenil-$;

G se selecciona del grupo que consiste de $-C(O)OZ$ y $-C(O)NZ_2$;

10 cada Z se selecciona independientemente del grupo que consiste de H, alquilo y alquilo sustituido;

cada R^1 y R^2 se seleccionan independientemente del grupo que consiste de H, deuterio, halo, alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, alquino, alquino sustituido, oxo, alcoxi, alcoxi sustituido, CN, $-NR^aR^b$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-NR^aC(O)R^b$, $-SR^a$, $-S(O)R^a$ y $-S(O)_2R^a$, y opcionalmente R^1 y R^2 se pueden ciclar para formar un heterociclilo C_{3-7} , heterociclilo C_{3-7} sustituido, espiroheterociclilo C_{3-1} , espiroheterociclilo C_{3-7} sustituido, cicloalquilo C_{3-7} , cicloalquilo C_{3-7} sustituido, espiro C_{3-7} cicloalquilo o espirocicloalquilo C_{3-7} sustituido;

cada R^3 se selecciona independientemente del grupo que consiste de H, halo, alquilo, alquilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, $-C(O)NR^aR^b$, $-NR^aC(O)R^b$, $-NR^aR^b$, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, ariloxi, ariloxi sustituido y $-CN$;

20 cada R^4 y R^5 se selecciona independientemente del grupo que consiste de H, deuterio, fluoro, alquilo, alquilo sustituido, alcoxi y alcoxi sustituido, y opcionalmente R^4 y R^5 se pueden ciclar para formar un heterociclilo C_{3-7} , heterociclilo C_{3-7} sustituido, espiroheterociclilo C_{3-7} , espiroheterociclilo C_{3-7} sustituido, cicloalquilo C_{3-7} , cicloalquilo C_{3-7} sustituido, espirocicloalquilo C_{3-7} o espirocicloalquilo C_{3-7} sustituido;

25 cada R^6 se selecciona independientemente del grupo que consiste de H, halo, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, alquino, alquino sustituido, CN, $-OR^a$, $-NR^aR^b$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-NR^aC(O)R^b$, $-SR^a$, $-S(O)R^a$ y $-S(O)_2R^a$;

cada R^a y R^b se selecciona independientemente del grupo que consiste de H, alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, heterociclilo, sustituido heterociclilo, alqueno, alqueno, arilo, arilo sustituido, heteroarilo y heteroarilo sustituido;

30 el subíndice k es 0, 1, 2 o 3;

el subíndice m es 0, 1, 2 o 3; y

el subíndice q es 2 o 3,

2. El compuesto de la reivindicación 1, donde el subíndice q es 2,

3. El compuesto de la reivindicación 2, donde G es $-C(O)OZ$.

35 4. El compuesto de la reivindicación 3, donde Z es H.

5. El compuesto de la reivindicación 4, donde el subíndice m es 1 o 2, y cada R^3 se selecciona independientemente del grupo que consiste de halo, alquilo, alquilo sustituido, alcoxi y alcoxi sustituido.

6. El compuesto de la reivindicación 5, donde, cada R^3 se selecciona independientemente del grupo que consiste de F, Cl, $-CH_3$, $-CF_3$ y $-OCH_3$,

7. El compuesto de la reivindicación 6, donde R^1 y R^2 se seleccionan independiente del grupo que consiste de alquilo_{C1-3} y -CF₃,
8. El compuesto de la reivindicación 7, donde R^1 y R^2 son ambos -CH₃,
9. El compuesto de la reivindicación 8, donde el subíndice k es 0, 1 o 2,
- 5 10. El compuesto de la reivindicación 9, donde cada R^6 se selecciona independientemente del grupo que consiste de fluoro, cloro, -CH₃, -C₂H₅ y -CF₃,
11. Un compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo que se selecciona del grupo que consiste de:
- ácido 3-(4-((2,3-dihidrobenzofurán-7-il)metoxi)-3,5-difluorofenil)-2-metilpropanoico (32);
- 10 ácido 2-metil-3-(4-((2,2,5-trimetil-2,3-dihidrobenzofurán-7-il)metoxi)fenil)propanoico (33);
- ácido 3-(3,5-difluoro-4-((2,2,5-trimetil-2,3-dihidrobenzofurán-7-il)metoxi)fenil)-2-metilpropanoico (34);
- ácido 3-(4-((5-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurán-7-il)metoxi)-3-metilfenil)-2-metilpropanoico (35);
- ácido 3-(4-((5-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurán-7-il)metoxi)-3-metoxifenil)-2-metilpropanoico (36);
- ácido 3-(3-fluoro-4-((5-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurán-7-il)metoxi)fenil)-2-metilpropanoico (37);
- 15 ácido 3-(4-((5-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurán-7-il)metoxi)-3-(trifluorometil) fenil)-2-metilpropanoico (38);
- ácido 3-(4-((5-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurán-7-il)metoxi)-3-fluorofenil)-2-metilpropanoico (39);
- ácido 3-(4-((5-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurán-7-il)metoxi)-3-metilfenil)-2-metilpropanoico (40);
- ácido 3-(3-cloro-4-((5-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurán-7-il)metoxi)fenil)-2-metilpropanoico (41);
- ácido 3-(3,5-dicloro-4-((5-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurán-7-il)metoxi)fenil)-2-metilpropanoico (42);
- 20 ácido 3-(3,5-dicloro-4-((5-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurán-7-il)metoxi)fenil)-2-metilpropanoico (43);
- ácido 3-(4-((5-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurán-7-il)metoxi)-3-metoxifenil)-2-metilpropanoico (44);
- ácido 3-(4-((5-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurán-7-il)metoxi)fenil)-2-metilpropanoico (45);
- ácido 3-(4-((2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurán-4-il)metoxi)fenil)-2-metilpropanoico (46);
- ácido 3-(3,5-difluoro-4-((5-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurán-7-il)metoxi)fenil)-2-metilpropanoico (47);
- 25 ácido 2-(3,5-difluoro-4-((5-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurán-7-il)metoxi) fenil)ciclopropanocarboxílico (48);
- ácido 3-(3,5-difluoro-4-((2-metil-2,3-dihidrobenzofurán-7-il)metoxi)fenil)-2-metilpropanoico (49);
- ácido 3-(4-((2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurán-7-il)metoxi)-3,5-difluorofenil)-2-metilpropanoico (52);
- ácido 2-(4-((2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurán-7-il)metoxi)-3,5-difluorofenil)ciclopropanocarboxílico (53);
- ácido 3-(4-((2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurán-7-il)metoxi)-3,5-difluorofenil)propanoico (54);
- 30 ácido 3-(2-cloro-4-((5-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurán-7-il)metoxi)fenil)-2-metilpropanoico (55);
- ácido 2-(3,5-difluoro-4-((4-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurán-7-il)metoxi) fenil)ciclopropanocarboxílico (56);
- ácido 3-(3,5-difluoro-4-((4-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurán-7-il)metoxi)fenil)-2-metilpropanoico (57);
- ácido 3-(3-fluoro-4-((4-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurán-7-il)metoxi)fenil)-2-metilpropanoico (58);
- ácido 3-(4-((4-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurán-7-il)metoxi)fenil)-2-metilpropanoico (59);
- 35 ácido 2-(4-((2,2-dimetil-4-(trifluorometil)-2,3-dihidrobenzofurán-7-il)metoxi)-3,5-difluorofenil)ciclopropanocarboxílico (60);
- ácido 3-(4-((2,2-dimetil-4-(trifluorometil)-2,3-dihidrobenzofurán-7-il)metoxi)-3,5-difluorofenil)-2-metilpropanoico (61);
- ácido 3-(4-((2,2-dimetil-4-(trifluorometil)-2,3-dihidrobenzofurán-7-il)metoxi)-3-fluorofenil)-2-metilpropanoico (62);

- ácido 3-(4-((2,2-dimetil-4-(trifluorometil)-2,3-dihidrobenzofurán-7-il)metoxi)fenil)-2-metilpropanoico (63);
- ácido 2-(4-((5-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurán-7-il)metoxi)-3,5-difluorofenil)ciclopropanocarboxílico (64);
- ácido 3-(4-((5-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurán-7-il)metoxi)-3,5-difluorofenil)-2-metilpropanoico (67);
- ácido 3-(4-((5-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurán-7-il)metoxi)-2-metoxifenil)-2-metilpropanoico (68);
- 5 ácido 2-(2-(4-((5-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurán-7-il)metoxi)-3,5-difluorofenil)ciclopropil) acético (70);
- ácido 3-(4-((5,6-difluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurán-7-il)metoxi)-3,5-difluorofenil)-2-metilpropanoico (71);
- ácido 3-(4-((5,6-difluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurán-7-il)metoxi)fenil)-2-metilpropanoico (72);
- ácido 3-(4-(((2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurán-7-il)oxi)metil)-3-fluorofenil)-2-metilpropanoico (73);
- ácido 3-(4-((5-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurán-7-il)metoxi)-2-metilfenil)propanoico (75);
- 10 ácido 3-(2-cloro-4-((5-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurán-7-il)metoxi)fenil)propanoico (76);
- ácido 3-(2-fluoro-4-((5-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurán-7-il)metoxi)fenil)propanoico (77);
- ácido 3-(2,6-difluoro-4-((5-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurán-7-il)metoxi)fenil)propanoico (78);
- ácido 3-(4-((5-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurán-7-il)metoxi)-2-metoxifenil)propanoico (79);
- ácido 3-(4-((5-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurán-7-il)metoxi)-2-metilfenil)propanoico (80);
- 15 ácido 3-(2-cloro-4-((5-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurán-7-il)metoxi)fenil)-propanoico (81);
- ácido 3-(4-((5-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurán-7-il)metoxi)-2-fluorofenil)-propanoico (82);
- ácido 3-(4-((5-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurán-7-il)metoxi)-2,6-difluorofenil)propanoico (83);
- ácido 3-(4-((5-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurán-7-il)metoxi)-2-metoxifenil)propanoico (84);
- ácido 3-(2-bromo-4-((5-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurán-7-il)metoxi)-5-metoxifenil)propanoico (85);
- 20 ácido 3-(2-bromo-4-((5-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurán-7-il)metoxi)-5-metoxifenil)propanoico (86);
- ácido 2-(4-((5-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurán-7-il)metoxi)fenil)thio)-acético (87);
- ácido 2-(4-((5-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurán-7-il)metoxi)fenil)thio)-acético (88);
- ácido (E)-3-(2-etil-4-((5-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurán-7-il)metoxi)fenil)acrílico (89);
- ácido 3-(4-((5-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurán-7-il)metoxi)-2-(trifluorometil)fenil)propanoico (90);
- 25 ácido 3-(4-((5-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurán-7-il)metoxi)-2-(trifluorometil)fenil)propanoico (91);
- ácido (R)-3-(4-((5-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurán-7-il)metoxi)fenil)-2-metilpropanoico (94);
- ácido (S)-3-(4-((5-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurán-7-il)metoxi)fenil)-2-metilpropanoico (95);
- ácido 3-(4-(((5-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurán-7-il)metil)amino)fenil)-2-metilpropanoico (96);
- ácido 3-(3,5-difluoro-4-((5-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurán-7-il)metoxi)fenil)-2-etoxipropanoico (98);
- 30 ácido 3-(5-((5-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurán-7-il)metoxi)-[1,1'-bifenil]-2-il)propanoico (100);
- ácido 3-(5-((5-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurán-7-il)metoxi)-[1,1'-bifenil]-2-il)propanoico (101);
- ácido 3-(4-((5-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurán-7-il)metoxi)-5-fluoro-2-propilfenil)propanoico (102);
- ácido 3-(5-fluoro-4-((5-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurán-7-il)metoxi)-2-propilfenil)propanoico (103);
- ácido 3-(4-((5-bromo-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurán-7-il)metoxi)fenil)-2-metilpropanoico (110);
- 35 ácido 3-(4-((5-(4-clorofenil)-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurán-7-il)metoxi)fenil)-2-metilpropanoico (111);
- ácido 3-(4-((5-(4-fluorofenil)-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurán-7-il)metoxi)fenil)-2-metilpropanoico (112);
- ácido 3-(4-((5-(3-clorofenil)-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurán-7-il)metoxi)fenil)-2-metilpropanoico (113);

- ácido 3-(4-((5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurán-7-il)metoxi)fenil)-2-metilpropanoico (114);
- ácido 3-(4-((5-(3-metoxifenil)-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurán-7-il)metoxi)fenil)-2-metilpropanoico (115);
- ácido 3-(4-((2,2-dimetil-5-(3-(trifluorometil)fenil)-2,3-dihidrobenzofurán-7-il)metoxi)fenil)-2-metilpropanoico (116);
- 5 ácido 3-(4-((5-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurán-7-il)metoxi)-3-((dimetilamino)metil)fenil)-2-metilpropanoico (117);
- ácido 3-(4-((5-(dietilamino)-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurán-7-il)metoxi)fenil)-2-metilpropanoico (118);
- ácido 3-(4-((2,2-dimetil-5-(1H-tetrazol-1-il)-2,3-dihidrobenzofurán-7-il)metoxi)fenil)-2-metilpropanoico (119);
- ácido 3-(4-((5-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurán-7-il)metoxi)-2-metoxifenil)-2-metilpropanoico (127);
- ácido 2-(4-((5-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurán-7-il)metoxi)-3-metilfenoxi) acético (132);
- 10 ácido 2-(4-((4-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurán-7-il)metoxi)-2-metilfenoxi) acético (133);
- ácido 2-(4-((5-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurán-7-il)metoxi)fenoxi) acético (134);
- ácido 3-(4-((5-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurán-7-il)metoxi)-3,5-difluorofenil)butanoico (135);
- ácido 3-(3,5-difluoro-4-((5-metoxi-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurán-7-il)metoxi)fenil)-2-metilpropanoico (136);
- ácido 3-(4-((5-metoxi-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurán-7-il)metoxi)fenil)-2-metilpropanoico (137);
- 15 ácido 3-(4-((5-etoxi-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurán-7-il)metoxi)-3,5-difluorofenil)-2-metilpropanoico (139);
- ácido 3-(4-((5-(benciloxi)-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurán-7-il)metoxi)-3,5-difluorofenil)-2-metilpropanoico (140);
- ácido 3-(4-((5-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurán-7-il)metoxi)-2-isopropoxifenil)propanoico (144);
- ácido 3-(4-((5-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurán-7-il)metoxi)-2-isopropoxifenil)propanoico (145);
- ácido 3-(4-((5-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurán-7-il)metoxi)-2-etoxifenil)propanoico (146);
- 20 ácido 3-(2-etoxi-4-((5-metoxi-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurán-7-il)metoxi)fenil)propanoico (147);
- ácido 3-(2-((dimetilamino)metil)-4-((5-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurán-7-il)metoxi)fenil)propanoico (151);
- ácido 3-(4-((5-acetamido-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurán-7-il)metoxi)fenil)-2-metilpropanoico (152);
- ácido 3-(4-((2,2-dimetil-5-(trifluorometoxi)-2,3-dihidrobenzofurán-7-il)metoxi)fenil)-2-metilpropanoico (153);
- ácido 2-(4-((5-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurán-7-il)metoxi)fenil) ciclopropanocarboxílico (160);
- 25 ácido 3-(4-((5-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurán-7-il)metoxi)fenil)propanoico (161);
- ácido 3-(2-etil-4-((5-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurán-7-il)metoxi) fenil)propanoico (163);
- ácido 3-(4-((5-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurán-7-il)metoxi)-2-isopropilfenil)propanoico (164);
- ácido 3-(4-((5-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurán-7-il)metoxi)-2-(trifluorometoxi) fenil)propanoico (165);
- ácido 3-(4-((5-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurán-7-il)metoxi)-2-isopropilfenil)propanoico (166);
- 30 ácido 3-(4-((5-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurán-7-il)metoxi)-2-etilfenil)propanoico (167);
- ácido 3-(4-((5-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurán-7-il)metoxi)-2-(trifluorometoxi) fenil)propanoico (168);
- ácido (R)-3-(4-((5-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurán-7-il)metoxi)-3-fluorofenil)-2-metilpropanoico (170);
- ácido (S)-3-(4-((5-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurán-7-il)metoxi)-3-fluorofenil)-2-metilpropanoico (171);
- ácido (R)-3-(4-((5-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurán-7-il)metoxi)-3-(trifluorometil)fenil)-2-metilpropanoico (172)
- 35 ácido (S)-3-(4-((5-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurán-7-il)metoxi)-3-(trifluorometil)fenil)-2-metilpropanoico (173);
- ácido 3-(3-cloro-4-((5-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurán-7-il)metoxi)fenil)-2-metilpropanoico (184);
- ácido 3-(4-((5-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurán-7-il)metoxi)fenil)-3-metilbutanoico (185);

- ácido 3-(4-((5-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurán-7-il)metoxi)fenil)-3-metilbutanoico (186);
 ácido 3-metil-3-(4-((2,2,5-trimetil-2,3-dihidrobenzofurán-7-il)metoxi)fenil)butanoico (187);
 ácido 3-(4-((5-cloro-3H-spiro[benzofurán-2,1'-ciclopentano]-7-il)metoxi)fenil)-2-metilpropanoico (188);
 ácido 4-(4-((5-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurán-7-il)metoxi)fenil)butanoico (189);
- 5 ácido 4-(3,5-difluoro-4-((5-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurán-7-il)metoxi)fenil)butanoico (190);
 ácido 3-(4-((5-fluoro-3H-spiro[benzofurán-2,r-ciclopentano]-7-il)metoxi)fenil)-2-metilpropanoico (191);
 ácido 2-(5-((5-fluoro-3H-spiro[benzofurán-2,r-ciclopentano]-7-il)metoxi)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il) acético (192);
 ácido 3-(4-((5-fluoro-3H-spiro[benzofurán-2,1'-ciclopentano]-7-il)metoxi)fenil)propanoico (193);
 ácido 2-(4-((5-fluoro-3H-spiro[benzofurán-2,1'-ciclopentano]-7-il)metoxi)fenil)ciclopropanocarboxílico (194);
- 10 ácido 3-(4-((5-cloro-3H-spiro[benzofurán-2,1'-ciclopentano]-7-il)metoxi)fenil)propanoico (195);
 ácido 4-(4-((5-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurán-7-il)metoxi)fenil)butanoico (197);
 ácido 4-(3,5-difluoro-4-((2,2,5-trimetil-2,3-dihidrobenzofurán-7-il)metoxi)fenil)butanoico (198);
 ácido 4-(4-((5-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurán-7-il)metoxi)-3,5-difluorofenil)butanoico (199);
 ácido 4-(4-((5-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurán-7-il)metoxi)fenil)-2-metilbutanoico (200);
- 15 ácido 4-(4-((5-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurán-7-il)metoxi)fenil)-2-metilbutanoico (201);
 ácido 3-(4-((5-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurán-7-il)metoxi)-3-metoxifenil)propanoico (202);
 ácido 3-(4-((5-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurán-7-il)metoxi)-3-metoxifenil)propanoico (203);
 ácido 3-(4-((5-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurán-7-il)metoxi)fenil)propanoico (206);
 ácido 2-(3-fluoro-4-((5-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurán-7-il)metoxi)fenil)ciclopropanocarboxílico (209);
- 20 ácido 2-(4-((5-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurán-7-il)metoxi)-3-fluorofenil)ciclopropanocarboxílico (210);
 ácido 4-(4-((5-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurán-7-il)metoxi)fenil)-3-metilbutanoico (211);
 ácido 4-(4-((5-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurán-7-il)metoxi)fenil)-3-metilbutanoico (212);
 ácido 2-(3,5-difluoro-4-((5-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurán-7-il)metoxi)bencil)ciclopropanocarboxílico (213);
 ácido 2-(4-((5-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurán-7-il)metoxi)-3,5-difluorobencil)ciclopropanocarboxílico (214);
- 25 ácido 3-(4-((2,2-dimetil-5-fenil-2,3-dihidrobenzofurán-7-il)metoxi)fenil)propanoico (215);
 ácido 3-(2-fluoro-4-((5-fluoro-3H-spiro[benzofurán-2,r-ciclopentano]-7-il)metoxi)fenil)propanoico (218);
 ácido 3-(4-((5-fluoro-3H-spiro[benzofurán-2,r-ciclopentano]-7-il)metoxi)-2-metoxifenil)propanoico (219);
 ácido 2-(4-((5-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurán-7-il)metoxi)bencil) ciclopropanocarboxílico (220);
 ácido 2-(4-((5-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurán-7-il)metoxi)bencil) ciclopropanocarboxílico (221);
- 30 ácido 3-(4-((5-cloro-3H-spiro[benzofurán-2,1'-ciclopentano]-7-il)metoxi)-2-fluorofenil)propanoico (222);
 ácido 3-(4-((5-cloro-3H-spiro[benzofurán-2,1'-ciclopentano]-7-il)metoxi)-2-metoxifenil)propanoico (223);
 ácido 3-(2-cloro-4-((5-fluoro-3H-spiro[benzofurán-2,1'-ciclopentano]-7-il)metoxi)fenil)propanoico (224);
 ácido 3-(2-cloro-4-((5-cloro-3H-spiro[benzofurán-2,1'-ciclopentano]-7-il)metoxi)fenil)propanoico (225);
 ácido 3-(2,6-dicloro-4-((5-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurán-7-il)metoxi)fenil)propanoico (226);
- 35 ácido 3-(2,6-dicloro-4-((5-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurán-7-il)metoxi)fenil)propanoico (227);
 ácido 2-(2-(4-((5-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurán-7-il)metoxi)fenil)ciclopropil) acético (228);
 ácido 2-(2-(4-((5-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurán-7-il)metoxi)fenil)ciclopropil) acético (229);

- ácido 2-(2-(4-((5-fluoro-3H-spiro[benzofurán-2,1'-ciclopentano]-7-il)metoxi)fenil)ciclopropil) acético (230);
 ácido 2-(2-(4-((5-cloro-3H-spiro[benzofurán-2,1'-ciclopentano]-7-il)metoxi)fenil)ciclopropil) acético (231);
 ácido 3-(2-etil-4-((5-fluoro-3H-spiro[benzofurán-2, -ciclopentano]-7-il)metoxi)fenil)propanoico (232);
 ácido 3-(4-((5-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobencofurán-7-il)metoxi)-2,6-dimetilfenil)propanoico (233);
 5 ácido 3-(4-((5-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobencofurán-7-il)metoxi)-2,6-dimetilfenil)propanoico (234);
 ácido 3-(4-((5-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobencofurán-7-il)metoxi)-2,5-dimetilfenil)propanoico (235);
 ácido 3-(4-((5-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobencofurán-7-il)metoxi)-2,5-dimetilfenil)propanoico (236);
 ácido 3-(4-((5-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobencofurán-7-il)metoxi)-2,3-dimetilfenil)propanoico (237);
 ácido 3-(4-((5-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobencofurán-7-il)metoxi)-2,3-dimetilfenil)propanoico (238);
 10 ácido 2-(2-(2-fluoro-4-((5-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobencofurán-7-il)metoxi)fenil)ciclopropil) acético (239);
 ácido 2-(2-(4-((5-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobencofurán-7-il)metoxi)-2-fluorofenil)ciclopropil) acético (240);
 ácido 3-(4-((5-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobencofurán-7-il)metoxi)-2-propilfenil)propanoico (241);
 ácido 3-(4-((5-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobencofurán-7-il)metoxi)-2-propilfenil)propanoico (242);
 ácido 3-(5-fluoro-4-((5-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobencofurán-7-il)metoxi)-2-metilfenil)propanoico (243);
 15 ácido 3-(4-((5-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobencofurán-7-il)metoxi)-5-fluoro-2-metilfenil)propanoico (244);
 ácido 3-(2-etil-3-fluoro-4-((5-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobencofurán-7-il)metoxi)fenil)propanoico (245);
 ácido 3-(4-((5-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobencofurán-7-il)metoxi)-2-etil-3-fluorofenil)propanoico (246);
 ácido 3-(2-etil-5-fluoro-4-((5-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobencofurán-7-il)metoxi)fenil)propanoico (249);
 ácido 3-(4-((5-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobencofurán-7-il)metoxi)-2-etil-5-fluorofenil)propanoico (250);
 20 ácido 3-(3-fluoro-4-((5-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobencofurán-7-il)metoxi)-2-propilfenil)propanoico (251);
 ácido 3-(4-((5-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobencofurán-7-il)metoxi)-3-fluoro-2-propilfenil)propanoico (252);
 ácido 3-(3-fluoro-4-((5-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobencofurán-7-il)metoxi)-2-pentilfenil)propanoico (253);
 ácido 3-(4-((5-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobencofurán-7-il)metoxi)-3-fluoro-2-pentilfenil)propanoico (254);
 ácido 3-(2-etil-3-fluoro-4-((5-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobencofurán-7-il)metoxi)fenil)-2-metilpropanoico (255);
 25 ácido 3-(4-((5-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobencofurán-7-il)metoxi)-2-etil-3-fluorofenil)-2-metilpropanoico (256);
 ácido 3-(4-(didauterio(5-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobencofurán-7-il)metoxi)-3-fluoro-2-etilfenil)propanoico (257);
 ácido 3-(4-(didauterio(5-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobencofurán-7-il)metoxi)-3-fluoro-2-propilfenil)propanoico (258);
 ácido 3-(4-(didauterio(5-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobencofurán-7-il)metoxi)-3-fluorofenil)-2-metilpropanoico (259);
 30 ácido 3-(4-(didauterio(5-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobencofurán-7-il)metoxi)-3-(trifluorometil)fenil)-2-metilpropanoico (260);
 ácido 3-(3-fluoro-4-((5-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobencofurán-7-il)metoxi)-2-isopentilfenil)propanoico (261);
 ácido 3-(4-((5-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobencofurán-7-il)metoxi)-3-fluoro-2-isopentilfenil)propanoico (262);
 ácido 3-(4-(didauterio(5-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobencofurán-7-il)metoxi)-3-fluoro-2-etilfenil)propanoico (263);
 ácido 3-(4-(didauterio(5-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobencofurán-7-il)metoxi)-3-fluoro-2-propilfenil)propanoico (264);
 35 ácido 3-(4-(didauterio(5-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobencofurán-7-il)metoxi)-3-fluorofenil)-2-metilpropanoico (265);
 ácido 3-(4-(didauterio(5-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobencofurán-7-il)metoxi)-3-(trifluorometil)fenil)-2-metilpropanoico (266);

- ácido 3-(2-butil-3-fluoro-4-((5-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurán-7-il)metoxi)fenil)propanoico (267);
- ácido 3-(2-butil-4-((5-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurán-7-il)metoxi)-3-fluorofenil)propanoico (268);
- ácido 3-(4-((5-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurán-7-il)metoxi)-3-(trifluorometil)fenil)-2-metilpropanoico (269);
- ácido 3-(4-((5-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurán-7-il)metoxi)-3-fluorofenil)-2,2,3,3-tetradeuteriopropanoico (270);
- 5 ácido 3-(3-fluoro-4-((5-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurán-7-il)metoxi)-2-propilfenil)-2,2,3,3-tetradeuteriopropanoico (271);
- ácido 3-(2-etil-3-fluoro-4-((5-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurán-7-il)metoxi)fenil)-2,2,3,3-tetradeuteriopropanoico (272);
- ácido 3-(3-fluoro-4-((5-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurán-7-il)metoxi)-2-metilfenil)propanoico (273);
- 10 ácido 3-(4-((5-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurán-7-il)metoxi)-3-fluoro-2-metilfenil)propanoico (274);
- ácido 3-(3-etil-4-((5-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurán-7-il)metoxi)fenil)propanoico (275);
- ácido 3-(4-((5-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurán-7-il)metoxi)-3-etilfenil)propanoico (276);
- ácido 3-(3-etil-4-((5-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurán-7-il)metoxi)fenil)-2-metilpropanoico (277);
- ácido 3-(4-((5-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurán-7-il)metoxi)-3-etilfenil)-2-metilpropanoico (278);
- 15 ácido 3-(3-((5-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurán-7-il)metoxi)fenil)-2-metilpropanoico (280);
- ácido 3-(4-((2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurán-7-il)metoxi)fenil)propanoico (281);
- ácido 3-(4-((2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurán-7-il)metoxi)fenil)-2-metilpropanoico (282);
- ácido 3-(4-((5-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurán-7-il)metoxi)-2,3,5-trimetilfenil)propanoico (283);
- ácido 3-(4-((5-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurán-7-il)metoxi)-2,3,5-trimetilfenil)propanoico (284);
- 20 ácido 3-(4-((5-fluoro-3H-spiro[benzofurán-2,r-ciclopentan]-7-il)metoxi)-2,3-dimetilfenil)propanoico (285);
- ácido 3-(4-((5-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurán-7-il)metoxi)fenil)-4-metilpentanoico (295); y
- ácido 3-(2-etoxi-4-((5-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurán-7-il)metoxi)fenil)propanoico (297);
12. Una composición que comprende un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 25 13. El uso de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o afección que se selecciona del grupo que consiste de diabetes Tipo I, diabetes Tipo II y síndrome metabólico.
14. El uso de la reivindicación 13, donde dicha enfermedad es diabetes Tipo II.
- 30 15. El uso de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 en la fabricación de un medicamento para reducir la glucosa en sangre.
16. El uso de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 en la fabricación de un medicamento para la modulación de la actividad de GPR120 en una célula.