

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 487 967**

51 Int. Cl.:

C07D 401/12	(2006.01)	A61K 31/435	(2006.01)
C07D 403/12	(2006.01)	A61K 31/495	(2006.01)
C07D 405/12	(2006.01)		
C07D 405/14	(2006.01)		
C07D 409/12	(2006.01)		
C07D 413/12	(2006.01)		
C07D 413/14	(2006.01)		
C07D 417/12	(2006.01)		
C07D 417/14	(2006.01)		
A61K 31/41	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.04.2007 E 12158318 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.06.2014 EP 2463283**

54 Título: **Compuestos amido heterocíclicos condensados con fenilo para la prevención y el tratamiento de enfermedades mediadas por la glucoquinasa**

30 Prioridad:

20.04.2006 US 793703 P

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

25.08.2014

73 Titular/es:

**PFIZER PRODUCTS INC. (100.0%)
Eastern Point Road
Groton, CT 06340, US**

72 Inventor/es:

**BAI, HAO;
NUKUI, SEIJI;
ZHOU, RU;
BAILEY, SIMON;
BHUMRALKAR, DILIP RAMAKANT;
BI, FENG;
GUO, FENGLI;
HE, MINGYING;
HUMPHRIES, PAUL STUART;
LING, ANTHONY LAI y
LOU, JIHONG**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 487 967 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

Compuestos amido heterocíclicos condensados con fenilo para la prevención y el tratamiento de enfermedades mediadas por la glucoquinasa

Campo de la invención

- 5 La presente invención se refiere a nuevos compuestos heterocíclicos amido condensados con fenilo de fórmula (I), a composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos, así como al uso de los compuestos en la preparación de un medicamento para su uso en el tratamiento o prevención de una enfermedad o afección mediada por la glucoquinasa (GK), lo que conduce a una disminución del umbral de la glucosa para la secreción de insulina. Además, se predice que los compuestos disminuyen la glucosa en sangre incrementando la captación de glucosa hepática.
- 10 Dichos compuestos pueden tener utilidad en el tratamiento de la diabetes de tipo 2 y la obesidad.

Antecedentes de la invención

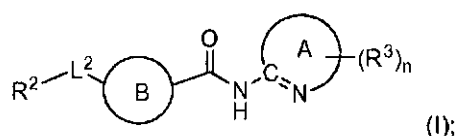
- En las células beta pancreáticas y las células parenquimatosas hepáticas, el principal transportador de la glucosa en la membrana plasmática es GLUT2. A concentraciones fisiológicas, la velocidad a la cual GLUT2 transporta la glucosa a través de la membrana no es limitante de la velocidad global de la captación de glucosa en estas células. La velocidad de la captación de glucosa está limitada por la velocidad de fosforilación de la glucosa en glucosa-6-fosfato (G-6-P), catalizado por la glucoquinasa (GK). La GK tiene una Km elevada (6-10 mM) por la glucosa y no es inhibida por concentraciones fisiológicas de G-6-P. La expresión de GK está limitada a unos pocos tejidos y tipos celulares, principalmente en las células beta pancreáticas y las células hepáticas (hepatocitos). En estas células, la actividad de GK es limitante de la velocidad para el uso de glucosa y, por tanto, regula la extensión de la secreción de insulina inducida por glucosa y la síntesis de glucógeno hepático. Estos procesos son críticos en el mantenimiento de la homeostasis de la glucosa del cuerpo y la función de ambos está alterada en la diabetes.

Los compuestos preferidos de la presente invención son agonistas de la GK y, por consiguiente, se cree que son útiles en el tratamiento de la diabetes, la obesidad, el glaucoma, la osteoporosis, los trastornos cognitivos, los trastornos inmunitarios, la depresión, la hipertensión y enfermedades metabólicas.

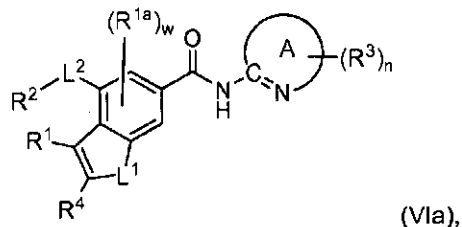
- 25 El documento WO-2004/046139 describe una clase de derivados de benzofurano que se dice que son útiles en el tratamiento o la prevención de una enfermedad o afección mediada por la glucoquinasa.

Sumario de la invención

La presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I):



- 30 que es un compuesto de fórmula (VIa):



o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

- el anillo A es pirazinilo; L¹ es-O-, -NR⁵, o -S-;
- 35 R¹, R^{1a}, y R⁴ se seleccionan independientemente de H, halo, ciano, nitro, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, trifluorometoxi, azido, hidroxilo, alcoxi (C₁-C₆), alquilo C₁-C₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, -(C=O)-R⁵, -(C=O)-O-R⁵, -O-(C=O)-R⁵, -NR⁵(C=O)-R⁷, -(C=O)-NR⁵R⁸, -NR⁵R⁶, -NR⁵OR⁶, -S(O)_kNR⁵R⁶, -S(O)_j(C₁-C₆)alquilo C₁-C₆, -O-SO₂-R⁵, -NR⁵-S(O)_k, -(CR⁵R⁶)_vcicloalquilo de (3-10) miembros, -(CR⁵R⁶)_varilo (C₆-C₁₀), -(CR⁵R⁶)_vheterociclilo de (4-10) miembros, -(CR⁵R⁶)_q(C=O)(CR⁵R⁶)_varilo (C₆-C₁₀), -(CR⁵R⁶)_q(C=O)(CR⁵R⁶)_vheterociclilo de (4-10) miembros, -(CR⁵R⁶)_vO(CR⁵R⁶)_qarilo (C₆-C₁₀), -(CR⁵R⁶)_vO(CR⁵R⁶)_qheterociclilo de (4-10) miembros, -(CR⁵R⁶)_qS(O)_j(CR⁵R⁶)_varilo (C₆-C₁₀), y -(CR⁵R⁶)_qS(O)_j(CR⁵R⁶)_vheterociclilo de (4-10) miembros; o R¹ y R⁴, si ambos están unidos en un átomo de carbono del anillo C, juntos forman opcionalmente un anillo cicloalquilo de (3-10) miembros o heterociclilo de (4-10) miembros;
- 40

- L^2 es $>C=O$, $>C=O-O-$, $-O-C=O-$, $-O-C=O-O-$, $-O-C=O-NR^5-$, $-NR^5-(C=O)-$, $-NR^5-(C=O)-O-$, $-NR^5-(C=O)-NR^6$, $-(C=O)-NR^5-$, $-O-$, $-NR^5$, $-S(O)_j-$, $-NR^5SO_2-$, $-SO_2NR^5-$, $-(C=O)NR^5SO_2-$, $-SO_2NR^5(C=O)-$, o $-CR^5R^6$; R^2 es H, alquilo C_1-C_6 , $-(CR^5R^6)$, cicloalquilo de (3-10) miembros, $-(CR^5R^6)$, arilo (C_6-C_{10}), o $-(CR^5R^6)$, cicloalquilo de (4-12) miembros; R^2 es H, alquilo C_1-C_6 , $-(CR^5R^6)$, cicloalquilo de (3-10) miembros, $-(CR^5R^6)$, arilo (C_6-C_{10}), $-(CR^5R^6)$, heterociclilo de (4-12) miembros;
- R^3 es H, halo, ciano, nitro, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, trifluorometoxi, azido, hidroxilo, alcoxi (C_1-C_6), alquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 , alquino C_2-C_6 , $-(C=O)-R^5$, $-(C=O)-O-R^5$, $-O-(C=O)-R^5$, $-NR^5(C=O)-R^7$, $-(C=O)-NR^5R^6$, $-NR^5R^6$, $-NR^5OR^6$, $-S(O)_kNR^5R^6$, $-S(O)_j(C_1-C_6)$ alquilo C_1-C_6 , $-O-SO_2-R^5$, $-NR^5-S(O)_k$, $-(CR^5R^6)$, cicloalquilo de (3-10) miembros, $-(CR^5R^6)$, arilo (C_6-C_{10}), $-(CR^5R^6)$, heterociclilo de (4-10) miembros, $-(CR^5R^6)_q(C=O)(CR^5R^6)$, arilo (C_6-C_{10}), $-(CR^5R^6)_q(C=O)(CR^5R^6)$, heterociclilo de (4-10) miembros, $-(CR^5R^6)_qO(CR^5R^6)$, arilo (C_6-C_{10}), $-(CR^5R^6)_qO(CR^5R^6)$, heterociclilo de (4-10) miembros, $-(CR^5R^6)_qS(O)_j$ (CR^5R^6), arilo (C_6-C_{10}), o $-(CR^5R^6)_qS(O)_j$ (CR^5R^6), heterociclilo de (4-10) miembros;
- cada uno de R^5 , R^6 y R^7 se seleccionan independientemente entre H, alquilo C_1-C_6 , $-(CR^8R^9)$, cicloalquilo de (3-10) miembros, $-(CR^8R^9)$, arilo (C_6-C_{10}), y $-(CR^8R^9)$, heterociclilo de (4-10) miembros;
- cualquier átomo de carbono del alquilo (C_1-C_6), el cicloalquilo de (3-10) miembros, el arilo (C_6-C_{10}) y el heterociclilo de (4-10) miembros del R^1 anterior, R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 y R^7 están opcionalmente sustituidos de forma independiente con de 1 a 3 R'' sustituyentes seleccionados cada uno de forma independiente de halo, ciano, nitro, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, trifluorometoxi, azido, hidroxilo, $-O-R^{12}$ alcoxi (C_1-C_6), alquilo (C_1-C_6), alqueno (C_2-C_6), alquino (C_2-C_6), $-(C=O)-R^8$, $-(C=O)-R^{12}$, $-(C=O)-O-R^8$, $-(C=O)-O-R^{12}$, $-O-(C=O)-R^8$, $-O-(C=O)-R^{12}$, $-NR^8(C=O)-R^{10}$, $-(C=O)-NR^8R^9$, $-(C=O)-NR^8R^{12}$, $-NR^8R^9$, $-NR^8R^{12}$, $-NR^8OR^9$, $-NR^8OR^{12}$, $-S(O)_kNR^8R^9$, $-S(O)_kNR^8R^{12}$, $-S(O)_j$ alquilo (C_1-C_6), $-S(O)_jR^{12}$, $-O-SO_2-R^8$, $-O-SO_2-R^{12}$, $-NR^8-S(O)_k$, $-NR^{12}-S(O)_k$, $-(CR^8R^9)$, cicloalquilo de (3-10) miembros, $-(CR^8R^9)$, arilo (C_6-C_{10}), $-(CR^8R^9)$, heterociclilo de (4-10) miembros, $-(CR^8R^9)_q(C=O)(CR^8R^9)$, arilo (C_6-C_{10}), $-(CR^8R^9)_q(C=O)(CR^8R^9)$, heterociclilo de (4-10) miembros, $-(CR^8R^9)_qO(CR^8R^9)$, arilo (C_6-C_{10}), $-(CR^8R^9)_qO(CR^8R^9)$, heterociclilo de (4-10) miembros, $-(CR^8R^9)_qS(O)_j$ (CR^8R^9), arilo (C_6-C_{10}), y $-(CR^8R^9)_qS(O)_j$ (CR^8R^9), heterociclilo de (4-10) miembros;
- cualquier átomo de carbono del alquilo (C_1-C_6), el cicloalquilo de (3-10) miembros, el arilo (C_6-C_{10}) y el heterociclilo de (4-10) miembros del R^{11} anterior están opcional e independientemente sustituidos con de 1 a 3 sustituyentes R^{13} seleccionados cada uno de forma independiente de halo, ciano, nitro, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, trifluorometoxi, azido, $(CH_2)_nOH$, alcoxi (C_1-C_6), alquilo C_1-C_6 , alqueno (C_2-C_6), alquino C_2-C_6 , $-(C=O)-R^8$, $-(C=O)-R^{12}$, $-(C=O)-O-R^8$, $-(C=O)-O-R^{12}$, $-O-(C=O)-R^8$, $-O-(C=O)-R^{12}$, $-NR^8(C=O)-R^{10}$, $-(C=O)-NR^8R^9$, $-NR^8R^9$, y $-NR^8R^{12}$;
- cualquier átomo de nitrógeno del heterociclilo de (4-10) miembros del R^1 anterior, R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^{11} y R^{12} están cada uno opcional e independientemente sustituidos con alquilo (C_1-C_6), alqueno (C_2-C_6), alquino (C_2-C_6), $-(C=O)-R^8$, $-(C=O)-O-R^8$, $-(C=O)-NR^8R^9$, $-(CR^8R^9)$, cicloalquilo de (3-10) miembros, $-(CR^8R^9)$, arilo (C_6-C_{10}), $-(CR^8R^9)$, heterociclilo de (4-10) miembros, $-(CR^8R^9)_q(C=O)(CR^8R^9)$, arilo (C_6-C_{10}), o $-(CR^8R^9)_q(C=O)(CR^8R^9)$, heterociclilo de (4-10) miembros, cada R^8 , R^9 , y R^{10} son de forma independiente, H o alquilo (C_1-C_6);
- R^{12} es $-(CR^8R^9)$, cicloalquilo de (3-10) miembros, $-(CR^8R^9)$, arilo (C_6-C_{10}), o $-(CR^8R^9)$, heterociclilo de (4-10) miembros; p, q, y v son cada uno de forma independiente 0, 1, 2, 3, 4, o 5; w, n y j son cada uno de forma independiente 0, 1, o 2;
- t y z son cada uno de forma independiente 1, 2, 3, o 4;
- el término "alqueno", salvo que se indique de otra forma, incluye restos de alquilo que tienen al menos un doble enlace carbono-carbono, incluyendo los isómeros E y Z de dicho resto alqueno;
- el término "alquino", salvo que se indique de otra forma, incluye restos de alquilo que tienen al menos un triple enlace carbono-carbono; el término "cicloalquilo", salvo que se indique de otra forma, se refiere a un hidrocarburo bicíclico o tricíclico no aromático, saturado o parcialmente saturado, monocíclico o condensado, espiro o sin condensar; y
- el término "heterociclilo", salvo que se indique de otra forma, incluye grupos heterocíclicos aromáticos y no aromáticos que contienen de uno a cuatro heteroátomos, cada uno seleccionado de O, S y N, con la condición de que el anillo de dicho grupo no contiene dos átomos de O o S adyacentes.
- 50 Preferentemente t es 1 o 2.
 Preferentemente z es 1 o 2.
- En otra realización, la invención se refiere a compuestos de la fórmula (I), en la que R_2 es alquilo (C_1-C_6), $-(CR^5R^6)$, arilo (C_6-C_{10}), o $-(CR^5R^6)$, heterociclilo de (4-12) miembros.
- En otra realización, la invención se refiere a compuestos de la fórmula (I), en la que R^3 es halo, ciano, CF_3 , alcoxi (C_1-C_6), alquilo C_1-C_6 , $-(C=O)-R^5$, $-(C=O)-O-R^5$, $-O-(C=O)-R^5$, $-NR^5(C=O)-R^7$, $-(C=O)-NR^5R^6$, $-NR^5R^6$, o $-NR^5OR^6$.
- En otra realización, la invención se refiere a compuestos de la fórmula (I), en la que cada uno de R^5 , R^6 y R^7 se seleccionan de forma independiente de H y alquilo (C_1-C_6).
- En otra realización, la invención se refiere a compuestos de la fórmula (I), en la que cualquier átomo de carbono del alquilo (C_1-C_6), el cicloalquilo de (3-10) miembros, el arilo (C_6-C_{10}) y el heterociclilo de (4-10) miembros del R^1 anterior, R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 y R^7 están opcionalmente sustituidos con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados cada uno de forma independiente de halo, hidroxilo, ciano, $-(C=O)-R^8$, alcoxi (C_1-C_6), y $-S(O)_j$ alquilo (C_1-C_6).

En otra realización, la invención se refiere a compuestos de cualquiera de las realizaciones anteriores, en la que L¹ es-O-.

En otra realización, la invención se refiere a compuestos de cualquiera de las realizaciones anteriores, en los que cada uno de R¹ y R⁴ se seleccionan de forma independiente de H y alquilo (C₁-C₆).

5 En otra realización, la invención se refiere a compuestos de cualquiera de las realizaciones anteriores, en los que cada uno de R¹ y R⁴ se seleccionan independientemente entre H, halo, -CHF₂, -CH₂F, alquilo (C₁-C₆), alquenilo (C₂-C₆), -(C=O)-R⁵, -(C=O)-NR⁵R⁶, -(CR⁵R⁶)_vcicloalquilo de (3-10) miembros, -(CR⁵R⁶)_varilo (C₆-C₁₀), y -(CR⁵R⁶)_vheterociclilo de (4-10) miembros.

10 En otra realización, la invención se refiere a compuestos de cualquiera de las realizaciones anteriores, en los que R³ es H, ciano, alcoxi (C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆), -(C=O)-R⁵, -(C=O)-O-R⁵, -O-(C=O)-R⁵, -NR⁵(C=O)-R⁶, -(C=O)-NR⁵R⁶, -NR⁵R⁶, -NR⁵OR⁶, o -(CR⁵R⁶)_vcicloalquilo de (3-10) miembros.

En otra realización, la invención se refiere a compuestos de cualquiera de las realizaciones anteriores, en los que cada uno de R⁵, R⁶ y R⁷ se seleccionan de forma independiente de H y alquilo (C₁-C₆).

15 En otra realización, la invención se refiere a compuestos de cualquiera de las realizaciones anteriores, en los que R¹¹ se selecciona de halo, ciano, -CHF₂, hidroxí, alcoxi (C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆), -(C=O)-R⁸, -(C=O)-R¹², -O-R¹², -(C=O)-NR⁸R⁹, -(C=O)-NR⁸R¹², -NR⁸R⁹, -NR⁸R¹², -S(O)_jalquilo (C₁-C₆), -S(O)_jR¹², -S(O)_kNR⁸R⁹, -S(O)_kNR⁸R¹², -(CR⁸R⁹)_vcicloalquilo de (3-10) miembros, -(CR⁸R⁹)_varilo (C₆-C₁₀), y -(CR⁸R⁹)_vheterociclilo de (4-10) miembros.

20 La presente invención también se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

La presente invención también se refiere a un compuesto de fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en un procedimiento de tratar una afección que está mediada por la modulación de GK.

25 La presente invención también se refiere a un compuesto de fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en un procedimiento de tratar la diabetes, el síndrome metabólico, el síndrome de resistencia a la insulina, la obesidad, el glaucoma, la hiperlipidemia, la hiperglucemia, la hiperinsulinemia, la osteoporosis, la tuberculosis, la aterosclerosis, la demencia, la depresión, enfermedades víricas, trastornos inflamatorios, enfermedades oftálmicos, retinopatía diabética, edema macular diabético o enfermedades en las que el hígado es un órgano diana.

30 Definiciones

Para los fines de la presente invención, como se ha descrito y reivindicado en el presente documento, los términos y expresiones siguientes se definen del siguiente modo:

Como se usa en el presente documento, las expresiones "que comprende", "que incluye", o "que tiene" se usan en su sentido amplio no limitante.

35 El término "halo", tal como se usa en el presente documento, salvo que se indique de otra forma, significa flúor, cloro, bromo o yodo.

El término "alquilo", tal como se usa en el presente documento, salvo que se indique de otra forma, incluye radicales hidrocarburo monovalentes saturados que tienen restos lineales o ramificados.

40 El término "alquenilo", tal como se usa en el presente documento, salvo que se indique de otra forma, incluye restos alquilo que tienen al menos un doble enlace carbono-carbono, en los que el alquilo es como se ha definido anteriormente e incluye los isómeros E y Z de dicho resto alquenilo.

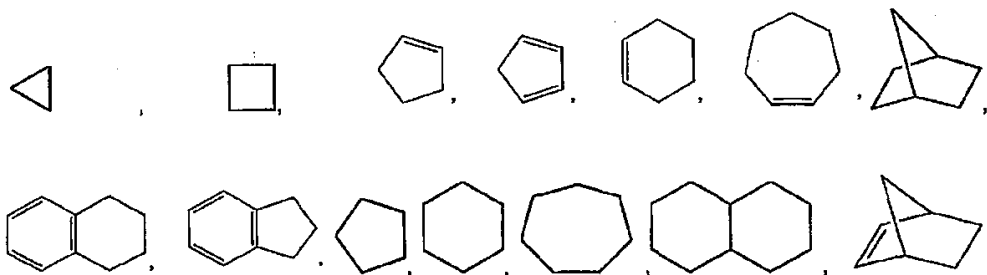
El término "alquinilo", tal como se usa en el presente documento, salvo que se indique de otra forma, incluye restos de alquilo que tienen al menos un triple enlace carbono-carbono; en los que alquilo es como se ha definido anteriormente.

45 El término "alcoxi", tal como se usa en el presente documento, salvo que se indique de otra forma, incluye grupos O-alquilo en los que alquilo es como se ha definido anteriormente.

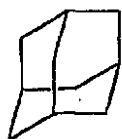
El término "Me" significa metilo, "Et" es etilo, y "Ac" significa acetilo.

50 El término "cicloalquilo", tal como se usa en el presente documento, salvo que se indique de otra forma, se refiere a un hidrocarburo bicíclico o tricíclico no aromático, saturado o parcialmente saturado, monocíclico o condensado, espiro o no condensado al que en el presente documento se hace referencia como que contiene un total de 3 a 10 átomos de carbono, preferentemente 5-8 átomos de carbono en el anillo. Ejemplos de cicloalquilo incluyen anillos monocíclicos que tienen de 3-10 átomos de carbono, tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, y

adamantilo. Ejemplos ilustrativos de cicloalquilo derivan de, a título enunciativo, los siguientes:

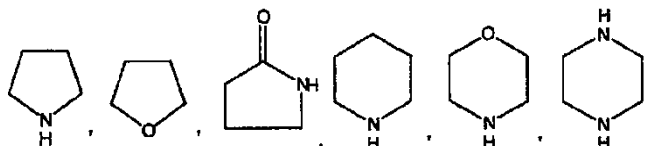


y



- 5 El término "arilo", tal como se usa en el presente documento, salvo que se indique de otra forma, incluye un radical orgánico derivado de un hidrocarburo aromático mediante la eliminación de un hidrógeno, tal como fenilo o naftilo.

La expresión "heterociclo de (4-12) miembros" o "heterociclilo de (4-10) miembros", tal como se usa en el presente documento, salvo que se indique de otra forma, incluye grupos heterocíclicos aromáticos y no aromáticos que contienen de uno a cuatro heteroátomos, cada uno seleccionado de O, S y N, en los que cada grupo heterocíclico tiene de 3-7, 6-10, o 4-10 átomos, respectivamente, en su sistema de anillo, y con la condición de que el anillo de dicho grupo no contiene dos átomos de O o S adyacentes. Los grupos heterocíclicos no aromáticos incluyen grupos que tienen únicamente 3 átomos en su sistema de anillo, pero los grupos heterocíclicos aromáticos deben tener al menos 5 átomos en su sistema de anillo. Los grupos heterocíclicos incluyen sistemas de anillo condensado con benzo. Un ejemplo de un grupo heterocíclico de 3 miembros es aziridina, un ejemplo de un grupo heterocíclico de 4 miembros es azetidino (derivado de azetidina). Un ejemplo de un grupo heterocíclico de 5 miembros es tiazolilo, un ejemplo de un anillo de 7 miembros es azepinilo, y un ejemplo de un grupo heterocíclico de 10 miembros es quinolinilo. Ejemplos de grupos heterocíclicos no aromáticos son pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, dihidrofuranilo, tetrahidrotienilo, tetrahidropiranilo, dihidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, piperidino, morfolino, tiomorfolino, tiofanilo, piperazinilo, azetidino, oxetanilo, tietanilo, homopiperidinilo, oxepanilo, tiepanilo, oxazepinilo, diazepinilo, tiazepinilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, 2-pirrolinilo, 3-pirrolinilo, indolinilo, 2H-piranilo, 4H-piranilo, dioxanilo, 1,3-dioxolanilo, pirazolinilo, ditanilo, ditiolanilo, dihidropiranilo, dihidrotienilo, dihidrofuranilo, pirazolidinilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, 3-azabicyclo[3.1.0]hexanilo, 3-azabicyclo[4.1.0]heptanilo, 3H-indolilo y quinolizinilo. Ejemplos de grupos heterocíclicos aromáticos son piridinilo, imidazolilo, pirimidinilo, pirazolilo, triazolilo, pirazinilo, tetrazolilo, furilo, tienilo, isoxazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isotiazolilo, pirrolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, indolilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, cinolinilo, indazolilo, indolizino, ftalazinilo, piridazinilo, triazinilo, isoindolilo, pteridinilo, purinilo, ozadiazolilo, tiadiazolilo, furazanilo, benzofurazanilo, benzotiofenilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, naftiridinilo, y furopiridinilo. Los grupos anteriores, derivados de los grupos indicados anteriormente, pueden estar unidos a C o unidos a N, cuando esto es posible. Por ejemplo, un grupo derivado de pirrol puede ser pirrol-1-ilo (unido a N) o pirrol-3-ilo (unido a C). Además, un grupo derivado de imidazol puede ser imidazol-1-ilo (unido a N) o imidazol-3-ilo (unido a C). El heterocíclico de 4-7 miembros puede estar opcionalmente sustituido en cualquier carbono del anillo, azufre, o átomo(s) de nitrógeno por uno o dos oxo, por anillo. Un ejemplo de un grupo heterocíclico en el que 2 átomos de carbono del anillo están sustituidos con restos oxo es 1,1-dioxo-tiomorfolinilo. Otros ejemplos ilustrativos de heterocíclico de 4-7 miembros derivan de, a título enunciativo, los siguientes:



iguales $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, o $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)-$, o cualquier número de restos similares que entran dentro del alcance de las definiciones de R^5 , R^6 , R^8 y R^9 .

5 El término "que trata", tal como se usa en el presente documento, salvo que se indique de otra forma, significa invertir, aliviar, inhibir el progreso, o prevenir el trastorno o afección al que se aplica el término, o uno o más síntomas de dicho trastorno o afección. El término "tratamiento", tal como se usa en el presente documento, salvo que se indique de otra forma, se refiere al acto de tratar, tal y como se ha definido "tratar" inmediatamente antes.

10 El término "modular" o "que modula", tal como se usa en el presente documento, se refiere a la capacidad de un modulador para que un miembro de la superfamilia de esteroides/tiroides, directa (uniéndose al receptor como ligando) o indirectamente (como precursor de un ligando o un inductor que estimule la producción de ligando de un precursor) induzca la expresión del o los genes mantenidos bajo el control de expresión hormonal, o que reprima la expresión de uno o los genes mantenidos bajo dicho control.

15 El término "obesidad" u "obeso", tal como se usa en el presente documento, se refiere en general a individuos que están al menos aproximadamente un 20-30 % por encima del peso promedio para su edad, sexo y altura. Técnicamente, "obeso" se define, para varones, como los individuos cuyo índice de masa corporal es superior a 27,8 kg/m^2 , y para mujeres, como los individuos cuyo índice de masa corporal es superior a 27,3 kg/m^2 . Los expertos en la técnica reconocen fácilmente que el procedimiento de la invención no está limitado a los que entran dentro de los criterios anteriores. Así, el procedimiento de la invención también se puede poner en práctica de forma ventajosa con individuos que se salen fuera de estos criterios tradicionales, por ejemplo, con aquellos que pueden ser propensos a obesidad.

20 La expresión "trastornos inflamatorios", tal como se usa en el presente documento, se refiere a trastornos tales como artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, artritis psoriásica, psoriasis, condrocalcinosis, gota, enfermedad inflamatoria del intestino, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, fibromialgia y caquexia,

25 La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz", tal como se usa en el presente documento, se refiere a la cantidad de fármaco o agente farmacéutico que provocará la respuesta biológica o médica de un tejido, sistema, animal, o ser humano que está buscando un investigador, veterinario, médico u otro profesional.

30 La frase "cantidad eficaz para disminuir los niveles de glucosa en sangre", tal como se usa en el presente documento, se refiere a los niveles del compuesto suficientes para proporcionar concentraciones circulantes lo bastante altas para conseguir el efecto deseado. Dicha concentración normalmente entra dentro del intervalo de aproximadamente 10 nM a 2 mM; prefiriéndose las concentraciones en el intervalo de aproximadamente 100 nM hasta 500 nM. Como se ha indicado anteriormente, dado que la actividad de diferentes compuestos que entran dentro de la definición de fórmula (I) como se ha indicado anteriormente puede variar considerablemente, y dado que sujetos individuales pueden presentar una amplia variación de la gravedad de los síntomas, será el profesional encargado el que determine la respuesta de un sujeto al tratamiento y que varíe las dosis de acuerdo con la misma.

35 La expresión "resistencia a la insulina", tal como se usa en el presente documento, se refiere a la sensibilidad reducida a las acciones de la insulina en todo el cuerpo o en tejidos individuales, tales como tejido muscular esquelético, tejido miocárdico, tejido graso o tejido hepático. La resistencia a la insulina se produce en muchos individuos con o sin diabetes mellitus.

40 La frase "síndrome de resistencia a la insulina", tal como se usa en el presente documento, se refiere al grupo de manifestaciones que incluyen resistencia a la insulina, hiperinsulinemia, diabetes mellitus no insulino dependiente (DMNID), hipertensión arterial, obesidad central (visceral) y dislipidemia.

45 Determinados compuestos de fórmula (I) pueden tener centros asimétricos y, por lo tanto, existen en diferentes formas enantioméricas. Todos los isómeros y estereoisómeros de los compuestos de fórmula (I), y mezclas de los mismos, se consideran dentro del alcance de la invención. Con respecto a los compuestos de fórmula (I), la invención incluye el uso de un racemato, una o más formas enantioméricas, una o más formas diaestereoméricas, o mezclas de los mismos. Los compuestos de fórmula (I) también pueden existir como tautómeros. La presente invención se refiere al uso de dichos tautómeros y mezclas de los mismos.

50 Determinados grupos funcionales contenidos dentro de los compuestos de la presente invención pueden estar sustituidos por grupos bioisostéricos, es decir, grupos que tienen requisitos espaciales o electrónicos similares a los del grupo parental, pero que exhiben propiedades fisicoquímicas o de otro tipo diferentes o mejoradas. Ejemplos adecuados son bien conocidos para los expertos en la técnica, e incluyen, a título enunciativo, restos descritos en Patini et al., Chem. Rev., 1996, 96, 3147-3176 y las referencias citadas en él.

55 La invención sujeto también incluye compuestos marcados isotópicamente, que son idénticos a los citados en la fórmula (I), salvo por el hecho de que uno o más átomos están sustituidos por un átomo que tiene una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico que se encuentra habitualmente en la naturaleza. Ejemplos de isótopos que se pueden incorporar a los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro, tales como ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{36}S , ^{18}F , y ^{36}Cl , respectivamente. Los compuestos de la presente invención y sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de

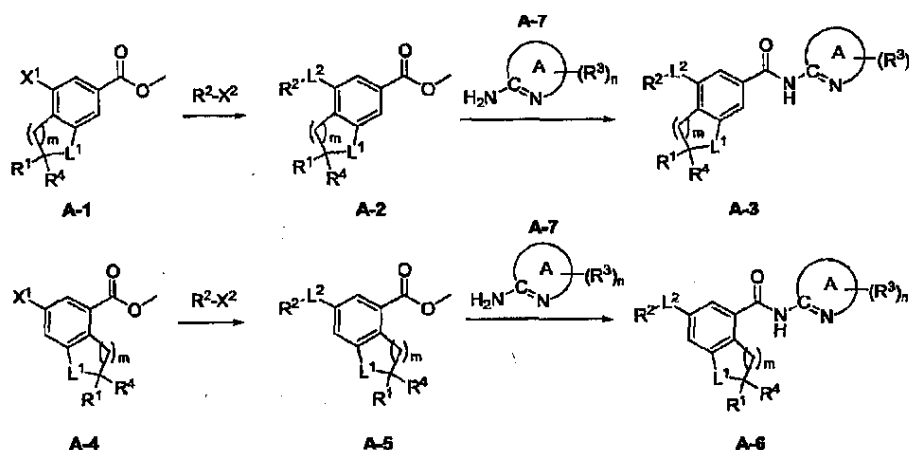
dichos compuestos que contienen los isótopos mencionados anteriormente y/u otros isótopos de otros átomos entran dentro del alcance de la presente invención. Determinados compuestos de la presente invención marcados isotópicamente, por ejemplo aquellos en los que se incorporan isótopos radiactivos, tales como ^3H y ^{14}C , son útiles en análisis de la distribución en tejidos del fármaco o sustrato. Los isótopos tritados, es decir, ^3H , y carbono-14, es decir, ^{14}C , son particularmente preferidos por su facilidad de preparación y detectabilidad. Además, la sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio, es decir, ^2H , puede proporcionar determinadas ventajas terapéuticas que dan como resultado mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, una mayor semivida in vivo o necesidad de una dosificación inferior y, por tanto, se puede preferir en algunas circunstancias. Los compuestos marcados isotópicamente de fórmula (I) de la presente invención puede prepararse, generalmente, llevando a cabo los procedimientos divulgados en los esquemas y/o en los ejemplos siguientes, sustituyendo un reactivo marcado isotópicamente disponible fácilmente por un reactivo no marcado isotópicamente.

Otros aspectos, ventajas, y características de la invención se harán evidentes a partir de la siguiente descripción detallada.

Descripción detallada y formas de realización de la invención

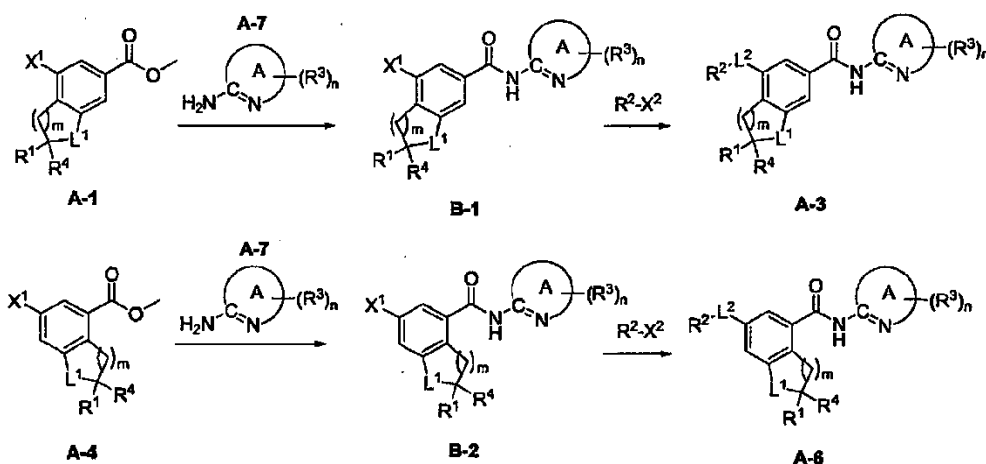
Los esquemas siguientes describen y representan vías generales para preparar ejemplos específicos de la presente invención de fórmula (I), en los que las definiciones son las proporcionadas en el sumario de la invención.

Esquema A



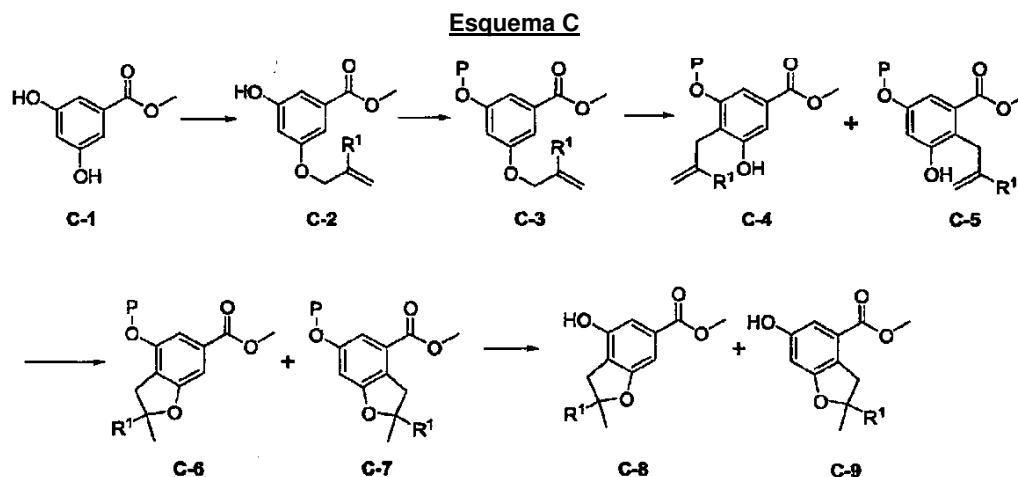
Como se representa en el Esquema A, siguiendo los procedimientos descritos en otros lugares y conocidos por los expertos en la técnica, las reacciones del éster **A-1** o **A-4** u otros derivados éster de los mismos con $\text{R}^2\text{-X}^2$, en los que X^2 es un grupo saliente que podía ser desplazado por X^1 o X^1 es un grupo saliente que podía ser desplazado por X^2 proporcionan el éster **A-2** o **A-5** u otros derivados éster de los mismos. Las reacciones del éster **A-2** or **A-5** u otros derivados éster de los mismos con heteroarylamina **A-7** y cloruro de dimetilaluminio en diclorometano podrían generar directamente las correspondientes amidas **A-3** o **A-6**. **A-3** o **A-6** también podrían obtenerse mediante hidrólisis del éster **A-2** o **A-5** u otros derivados éster de los mismos en ácidos, y seguido de la formación de amida mediante procedimientos conocidos por los expertos en la técnica.

Esquema B

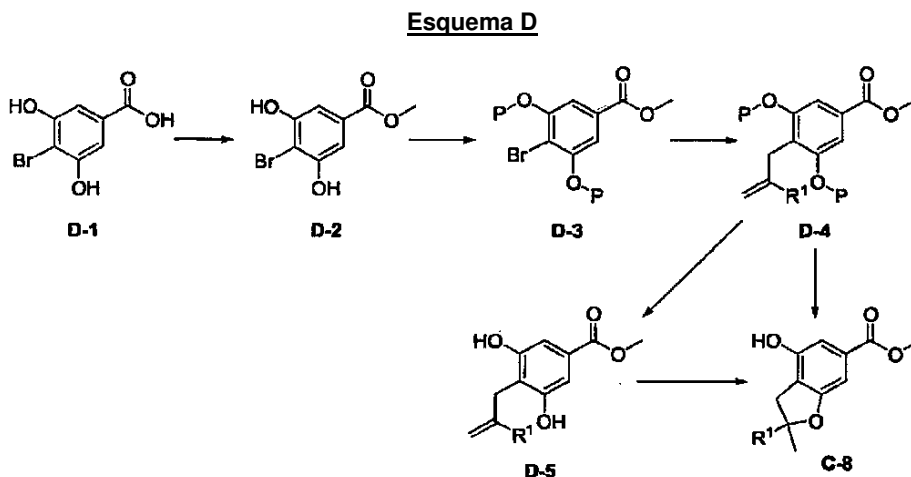


Como alternativa, como se representa en el Esquema B, el éster **A-1** o **A-4** u otros derivados éster de los mismos podrían acoplarse a la heteroarilamina **A-7** para generar las amidas **B-1** o **B-2**. A continuación, se podría hacer reaccionar **B-1** o **B-2** con R^2-X^2 , sustituyendo grupos salientes adecuados para proporcionar **A-3** y **A-6**, siguiendo procedimientos conocidos por los expertos en la materia.

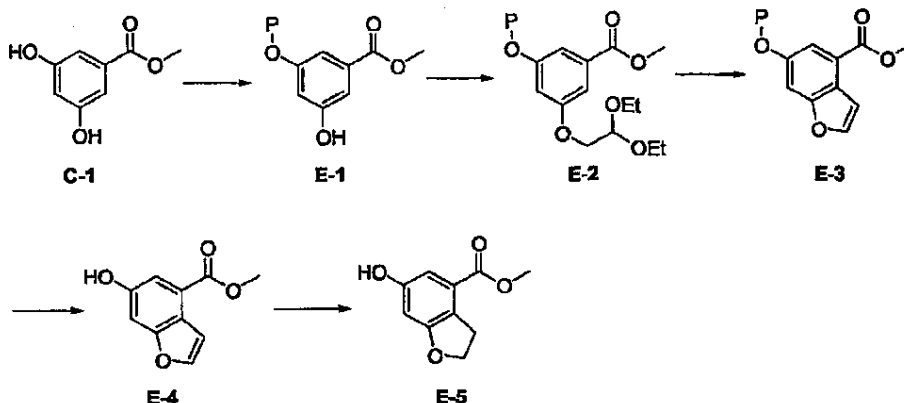
- 5 Ejemplos específicos del intermedio **A-1** y **A-4** como se describen en los Esquemas A y B anteriores se pueden preparar usando los procedimientos tal como se describen en los esquemas siguientes:



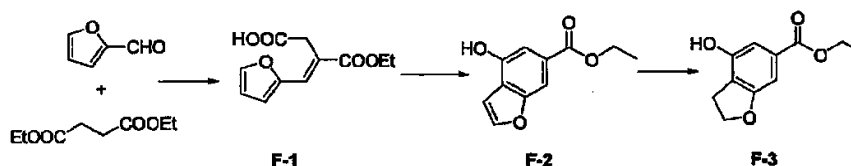
- 10 Como se representa en el Esquema C, los intermedios de dihidrobenzofurano **C-8** o **C-9** se podrían preparar a partir de 3,5-dihidroxibenzoato de metilo disponible comercialmente (**C-1**). Siguiendo procedimientos conocidos por los expertos en la materia, la alquilación de **C-1** con haluros de alquilo adecuados en condiciones básicas tales como K_2CO_3 or Cs_2CO_3 en DMF, proporciona **C-2**; el grupo fenol en **C-2** podría protegerse mediante grupos protectores adecuados, tales como MOM o éter metílico, para proporcionar **C-3** (véase Protective Groups in Organic Synthesis. Greene & Wuts, Wiley Interscience, Nueva York, 3ª edición, 1999). Reorganizaciones de **C-3** en condiciones tales como calentamiento en dimetilalanilina dan **C-4** o **C-5**. El tratamiento de **C-4** o **C-5** con ácido de Lewis tales como cloruro de circonio (IV) da dihidrobenzofurano intermedio **C-6** o **C-7**. Siguiendo procedimientos conocidos por los expertos en la materia, los grupos protectores en **C-6** o **C-7** pudieran eliminarse, dando el fenol intermedio **C-8** o **C-9**.



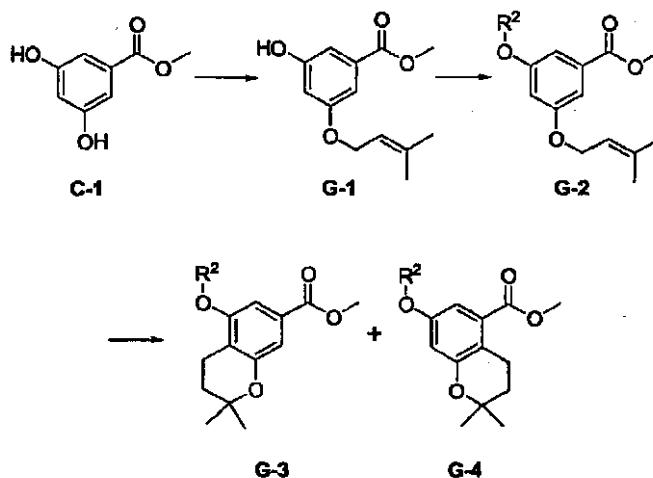
- 20 Como alternativa, como se representa en el Esquema D el dihidrobenzofurano intermedio **C-8** podría prepararse a partir de ácido 4-bromo-3,5-dihidroxibenzoico (**D-1**) disponible comercialmente. Siguiendo procedimientos conocidos por los expertos en la materia, **D-1** podría convertirse en su éster metílico **D-2**, tal como reflujo en metanol con H_2SO_4 catalítico. Los grupos fenol en **D-2** podrían protegerse mediante grupos protectores adecuados, tales como MOM o éter metílico, para proporcionar **D-3**. **D-3** podría acoplarse a aliltributilestaños con catalizadores adecuados tales como $PdCl_2$ con ligando de fosfina adecuado y CuI para generar **D-4**. **D-4** podría convertirse en **C-8** en condiciones ácidas, tales como reflujo en $MeOH/HCl$ o podría convertirse en **D-5** mediante un procedimiento de eliminación del grupo protector, seguido de cierre del anillo, dando **C-8**.
- 25

Esquema E

Como se representa en el Esquema E, los intermedios de dihidrobenzofurano E-5 podrían prepararse a partir de 3,5-dihidroxibenzoato de metilo disponible comercialmente (C-1). Siguiendo procedimientos conocidos por los expertos en la materia, uno de los grupos fenol en C-1 podrían protegerse mediante grupos protectores adecuados, tales como MOM o éter metílico, para proporcionar E-1. La alquilación de E-1 con bromoacetaldehído dietilacetal en condiciones básicas tales como NaH en DMF, proporciona E-2. El calentamiento de E-2 en ácido polifosfórico y benceno genera el intermedio benzofurano E-3. El grupo protector en E-3 se podría eliminar en condiciones estándar conocidas por los expertos en la técnica para proporcionar E-4. E-4 podría someterse a condiciones de hidrogenación para proporcionar dihidrobenzofurano E-5.

Esquema F

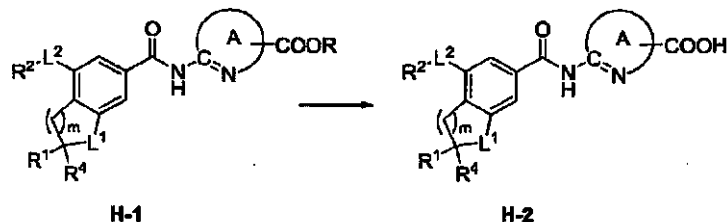
Como se representa en el Esquema F, el dihidrobenzofurano intermedio F-3 podría prepararse a partir de 2-furaldehído y succinato de dietilo disponibles comercialmente. El tratamiento de 2-furaldehído y succinato de dietilo con t-butoxido potásico en reflujo con t-butanol proporciona el intermedio F-1. El tratamiento de F-1 con acetato sódico en anhídrido acético a reflujo, seguido de procesamiento acuoso y, después, sometiendo a reflujo al residuo en EtOH en presencia de K_2CO_3 , proporciona benzofurano F-2. F-2 podría someterse a condiciones de hidrogenación para proporcionar dihidrobenzofurano F-3.

Esquema G

Como se representa en el Esquema G, los intermedios de tetrahydrobenzopyrano G-3 y G-4 se podrían preparar a partir de 3,5-dihidroxibenzoato de metilo disponible comercialmente (C-1). La alquilación de C-1 con 1-bromo-3-metil-but-2-eno en condiciones básicas tales como carbonato potásico en DMF, proporciona G-1. En

condiciones conocidas para los expertos en la materia, **G-1** podría hacerse reaccionar con R^2-X^2 , en la que X^2 es un grupo saliente que podría ser desplazado por fenol en **G-1**, para dar **G-2**. El tratamiento de **G-2** con montarrillonita K10 proporciona los intermedios de tetrahydrobenzopirano **G-3** y **G-4**.

Esquema H



5

Quando R_3 en cualquier ejemplo específico es un ácido carboxílico, como se representa en el Esquema H, **H-2** podría prepararse a partir de la hidrólisis de los correspondientes ésteres en condiciones básicas tales como el tratamiento de **H-1** con NaOH acuoso en THF. **H-1** podría prepararse siguiendo los Esquemas A-G.

10 Cualquiera de los compuestos anteriores descritos en los esquemas A-H se pueden convertir en otro compuesto análogo mediante manipulaciones químicas estándar. Estas manipulaciones químicas estándar son conocidas por los expertos en la técnica e incluyen a) eliminación de un grupo protector mediante procedimientos indicados en Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, Segunda edición, John Wiley And Sons, Nueva York, 1991; b) desplazamiento de un grupo saliente (haluro, mesilato, tosilato, etc.) con una amina primaria o secundaria, tiol o alcohol para formar una amina secundaria o terciaria, tioéter o éter, respectivamente, c) tratamiento de carbamatos de fenilo (o fenilo sustituido) con aminas primarias o secundarias, para formar las correspondientes ureas como en Thavonekham, B., *et al.*, Synthesis (1997), 10.189; d) reducción de alcoholes propargílico u homopropargílico o N-BOC protegido las aminas primarias en los correspondientes derivados de E-álilico o E-homoálilico mediante tratamiento con hidruro bis(2-metoxietoxi)aluminio sódico (Red-Ai) como en Denmark, S. E.; Jones, T. K. J., Org. Chem. (1982) 47, 4595-4597 o van Benthem, R. A. T. M.; Michels, J. J.; Speckamp, W. N. Synlett (1994), 368-370). e) reducción de alquinos en los correspondientes derivados de Z-alqueno mediante tratamiento con gas hidrógeno y un catalizador de Pd como en Tomassy, B., *et al.*, Synth. Commun. (1998), 28, 1201 f) tratamiento de las aminas primarias y secundarias con un isocianato, cloruro ácido (u otro derivado de ácido carboxílico activado), cloroformiato de alquilo/arilo o cloruro de sulfonilo para proporcionar la correspondiente urea, amida, carbamato o sulfonamida; g) aminación reductora de una amina primaria o secundaria usando $R^1CH(O)$; y h) tratamiento de alcoholes con un isocianato, cloruro ácido (u otro derivado de ácido carboxílico activado), cloroformiato de alquilo/arilo o cloruro de sulfonilo para proporcionar los correspondientes carbamato, éster, carbonato o éster de ácido sulfónico.

Los compuestos de la presente invención pueden tener átomos de carbono asimétricos. Las mezclas diastereoméricas pueden separarse en sus diastereoisómeros individuales basándose en sus diferencias fisicoquímicas por métodos bien conocidos de los expertos en la técnica, por ejemplo, mediante cromatografía o cristalización fraccional. Los enantiómeros pueden separarse convirtiendo la mezcla enantiomérica en una mezcla diastereomérica por reacción con un compuesto ópticamente activo adecuado (por ejemplo, alcohol), separando los diastereómeros y convirtiendo (por ejemplo, hidrolizando) los diastereoisómeros en los enantiómeros puros correspondientes. Todos estos isómeros, incluyendo las mezclas diastereoméricas y los enantiómeros puros se consideran parte de la invención.

Los compuestos de fórmulas (I) que son de naturaleza básica son capaces de formar una amplia variedad de sales diferentes con varios ácidos inorgánicos y orgánicos. Aunque dichas sales deben ser farmacéuticamente aceptables para su administración a animales, a menudo es deseable, en la práctica, aislar inicialmente el compuesto de fórmula (I) de la mezcla de reacción como una sal farmacéuticamente aceptable y, después, convertir simplemente esto último en el compuesto de base libre mediante tratamiento con un reactivo alcalino y, posteriormente, convertir la última base libre en una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable. Las sales de adición de ácido de los compuestos base de la presente invención se preparan fácilmente mediante tratamiento del compuesto base con una cantidad sustancialmente equivalente al ácido orgánico o mineral elegido en un medio de disolvente acuoso o en un disolvente orgánico adecuado, tal como metanol o etanol. Tras la cuidadosa evaporación del disolvente, la sal sólida deseada se obtiene fácilmente. La sal de ácido deseada se puede precipitar en una solución de la base libre en un disolvente orgánico añadiendo a la solución un ácido orgánico o mineral adecuado.

Los compuestos de fórmula (I) que son de naturaleza ácida son capaces de formar sales de bases con varios cationes farmacológicamente aceptables. Ejemplos de dichas sales incluyen las sales de metales alcalinos o alcalinos térreos y, en particular, las sales de sodio y potasio. Estas sales se preparan todas mediante técnicas convencionales. Las bases químicas que se usan como reactivos para preparar las sales de bases farmacéuticamente aceptables de la presente invención son aquellas que forman sales de bases no tóxicas con los compuestos ácidos de fórmula (I). Dichas sales de bases no tóxicas incluyen las derivadas de dichos cationes farmacológicamente aceptables, como sodio, potasio, calcio y magnesio, etc. Estas sales se pueden preparar fácilmente tratando los correspondientes compuestos ácidos con una solución acuosa que contiene los cationes farmacológicamente aceptables deseados y evapora después la solución resultante hasta sequedad, preferentemente a presión reducida. Como alternativa,

también se pueden preparar mezclando soluciones alcanólicas inferiores de los compuestos ácidos y el alcóxido de metal alcalino deseado juntos y después evaporar la solución resultante hasta sequedad del mismo modo que antes. En cualquiera de los casos, preferentemente se usan cantidades estequiométricas de reactivos con el fin de asegurar que la reacción finaliza y los rendimientos máximos del producto final deseado.

- 5 Los compuestos de la presente invención también pueden ser útiles en el tratamiento de otros trastornos metabólicos asociados con una alteración del uso de glucosa y la resistencia a insulina incluyen complicaciones tardías importantes de la DMNID, tal como angiopatía diabética, aterosclerosis, nefropatía diabética, neuropatía diabética, y complicaciones oculares diabéticas, tales como retinopatía, formación de cataratas y glaucoma, y muchas otras afecciones relacionadas con la DMNID, incluyendo resistencia a la insulina inducida por dislipidemia glucocorticoides, dislipidemia, síndrome del ovario poliquístico, obesidad, hiperglucemia, hiperlipidemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, hiperinsulinemia, e hipertensión. En cualquier diccionario médico se dispone de breves definiciones de estas afecciones, por ejemplo, en Stedman's Medical Dictionary (10^a ed.).

Formulaciones/Composiciones farmacéuticas Dosificaciones y Modos de administración

- 15 Se conocen procedimientos para preparar diversas composiciones farmacéuticas con una cantidad específica de compuesto activo, o serán evidentes para los expertos en la técnica. Además, los expertos en la técnica están familiarizados con las técnicas de formulación y administración. Dichos temas se tratarán en, por ejemplo, Goodman and Gilman's The Pharmaceutical Basis of Therapeutics, edición actual, Pergamon Press; y Remington's Pharmaceutical Sciences, edición actual, Mack Publishing, Co., Easton, Pa. Estas técnicas se pueden usar en aspectos y realizaciones adecuados de los procedimientos y composiciones descritos en el presente documento. Los ejemplos siguientes se proporcionan para fines ilustrativos y no están destinados a servir como limitaciones de la presente invención.

- 25 Los compuestos amino heterociclilo de fórmula (I) se pueden proporcionar en formulaciones farmacéuticas tópicas, orales y parenterales adecuadas para su uso en el tratamiento de enfermedades mediadas por la GK. Los compuestos de la invención se pueden administrar por vía oral como comprimidos o cápsulas, como suspensiones oleosas o acuosas, pastillas, trociscos, polvos, gránulos, emulsiones, jarabes o elixires. Las composiciones para uso oral pueden incluir uno o más agentes aromatizantes, edulcorantes, colorantes y conservantes con el fin de producir preparaciones farmacéuticamente elegantes y agradables al gusto. Los comprimidos pueden contener excipientes farmacéuticamente aceptables como auxiliar a la fabricación de dichos comprimidos. Como es convencional en la técnica, estos comprimidos pueden estar recubiertos con un recubrimiento entérico farmacéuticamente aceptable, tales como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo, para retrasar la disgregación y la absorción en el tracto gastrointestinal, de modo que se proporciona una acción sostenida durante un periodo más prolongado.

- 35 Las formulaciones de uso oral pueden estar en forma de cápsulas de gelatina dura en las que el ingrediente activo se mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato cálcico, fosfato cálcico o caolín. También pueden estar en forma decápsulas de gelatina blanda en las que el ingrediente activo se mezcla con agua o un medio oleoso, tal como aceite de cacahuete, parafina líquida o aceite de oliva.

- 40 Las suspensiones acuosas contienen normalmente ingredientes activos mezclados con excipientes adecuados para la fabricación de una suspensión acuosa. Dichos excipientes pueden ser un agente de suspensión, tal como carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato sódico, polivinilpirrolidona, goma tragacanto y goma arábiga, un agente de dispersión o humectante que puede ser una fosfatida de origen natural, tal como lecitina, un producto de condensación de óxido de etileno y ácido graso de cadena larga, por ejemplo estearato de polioxietileno, un producto de condensación de óxido de etileno y alcohol alifático de cadena larga, tal como heptadecaetilenoxicetanol, un producto de condensación de óxido de etileno y un éster parcial derivado de un ácido graso y hexitol, tal como monooleato de polioxietilensorbitol o anhídridos de ácido graso hexitol tales como monooleato de polioxietuilensorbitano.

- 45 Las composiciones farmacéuticas pueden estar en forma de una suspensión acuosa u oleaginosa inyectable estéril. Esta suspensión se puede formular de acuerdo de acuerdo con procedimientos conocidos usando agentes dispersantes o humectantes adecuados y agentes de suspensión que se han mencionado anteriormente. La preparación inyectable estéril también puede formularse como una suspensión en un diluyente o disolvente no tóxico parenteralmente aceptable, por ejemplo en forma de una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que se pueden emplear están agua,, solución de Ringer y solución isotónica de cloruro sódico. Para este fin se puede emplear cualquier aceite fijo suave incluyendo mono- o diglicéridos sintéticos. Además, pueden usarse aceites grasos tales como ácido oleico en la preparación de sustancias inyectables.

- 55 Los compuestos de amino heterociclilo de fórmula (I) también se pueden administrar en forma de supositorios para administración rectal del fármaco. Estas composiciones se pueden preparar mezclando el fármaco con un excipiente no irritante adecuado que sea sólido a aproximadamente 25°C pero líquido a la temperatura rectal y que, por lo tanto, se funda en el recto liberando el fármaco. Dichos materiales incluyen manteca de cacao y otros glicéridos.

Para preparaciones de uso tópico se usan, por ejemplo, cremas, pomadas, soluciones o suspensiones de gelatina que contienen los compuestos e la presente invención son agonistas de la GK

Los compuestos de amino heterociclilo de fórmula (I) también se pueden administrar en forma de sistemas de liberación en liposomas, tales como vesículas unilamelares pequeñas, vesículas unilamelares grandes y vesículas multilamelares. Los liposomas se pueden formar a partir de varios de fosfolípicos, tales como colesterol, estearilamina o fosfatidilcolinas.

5 Los niveles de dosis de los compuestos de la presente invención son del orden de aproximadamente 0,5 mg/kg de peso corporal a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal. Una tasa de dosificación preferida es entre 30 mg/kg de peso corporal a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal. Se entenderá, sin embargo, el nivel de dosis específica para cualquier paciente dependerá de una serie de factores, incluyendo la actividad del compuesto concreto que se esté administrando, la edad, el peso corporal, el estado de salud general, el sexo, la dieta, el momento de administración, la ruta de administración, la tasa de excreción, la combinación de fármacos y la gravedad de la enfermedad concreta que se está tratando. Para potenciar la actividad terapéutica de los presentes compuestos, se pueden administrar de forma concomitante con otros compuestos antidiabéticos oralmente activos, tales como sulfonilureas, por ejemplo, tolbutamida y similares.

10 Los ejemplos y preparaciones que se priorizan a continuación ilustran y ejemplifican adicionalmente los compuestos de la presente invención y procedimientos de preparar dichos compuestos. Debe entenderse que el alcance de la presente invención no está limitada de ningún modo por el alcance de los ejemplos y preparaciones siguientes. En los ejemplos siguientes, las moléculas con un único centro quiral, a menos que se indique de otra manera, existen como una mezcla racémica. Las moléculas con dos o más centros quirales, a menos que se indique de otra manera, existen como una mezcla racémica de diaestereómeros. Pueden obtenerse enantiómeros / diaestereómeros mediante procedimientos conocidos por los expertos en la materia.

La invención se describirá a continuación con referencia a los ejemplos siguientes. Estos ejemplos no deben considerarse como limitantes del alcance de la presente invención, pero servirán de modo ilustrativo.

Ejemplos

25 En los ejemplos descritos a continuación, salvo que se indique de otra forma, todas las temperaturas se expresan en grados centígrados y las partes y porcentajes están en peso. Los reactivos se pueden adquirir de proveedores comerciales, tales como Sigma- Aldrich Chemical Company, Acros Organics, o Lancaster Synthesis Ltd. y se pueden usar sin purificación adicional a menos que se indique lo contrario. El tetrahidrofurano (THF), el cloruro de metileno (CH_2Cl_2) y la N,N-dimetilformamida (DMF) se pueden adquirir en Aldrich en frascos con cierre seguro y se pueden usar como se reciban. Todos los disolventes se pueden purificar usando procedimientos convencionales conocidos para los expertos en la técnica, salvo que se indique de otra forma.

30 Las reacciones definidas a continuación se llevaron a cabo generalmente bajo presión positiva de nitrógeno o argón, o con un tubo desecador, a temperatura ambiente (a menos que se indique de otra forma), en disolventes anhidros, y los matraces de reacción estaban provistos de septos de caucho para la introducción de sustratos y reactivos mediante una jeringa. El material de vidrio se secó en un horno y/o se secó térmicamente. Se realizó cromatografía en capa fina (TLC) usando placas recubiertas previamente con gel de sílice revestido con vidrio 60 F 254 (Merck Art 5719) y la elución se realizó con las proporciones adecuadas del disolvente (v/v). Las reacciones se analizaron mediante TLC o CLEM y se finalizaron según el consumo del material de partida. La visualización de las placas de TLC se realizó con luz UV (longitud de onda 254 nm) o con un disolvente de visualización para TLC adecuado y se activaron con calor. La cromatografía en columna ultrarrápida (Still et al., J. Org. Chem. (1978) 43, 2923) se realizó usando gel de sílice 60 (Merck Art 9385) o varios sistemas de MPLC, tales como Biotage o sistemas de purificación ISCO.

35 Las estructuras de los compuestos de los ejemplos siguientes se confirmaron mediante uno o más de los procedimientos siguientes: espectroscopia con resonancia magnética de protones, espectroscopia de masas, y microanálisis elemental. Los espectros de resonancia magnética de protones (RMN de ^1H) se determinaron usando un espectrómetro que funciona con una fuerza de campo de 300 o 400 megahertzios (MHz). Los desplazamientos químicos se indican en partes por millón (ppm, δ) campo abajo de un patrón interno de tetrametilsilano. Como alternativa, Los espectros de RMN de ^1H se indicaron con referencia a las señales de protones residuales en disolventes deuterados del siguiente modo: $\text{CDCl}_3 = 7,5$ ppm; $\text{DMSO-d}_6 = 2,49$ ppm; $\text{C}_6\text{D}_6 = 7,16$ ppm; $\text{CD}_3\text{OD} = 3,30$ ppm. Las multiplicidades se designan del siguiente modo: s, singlete, d, doblete, dd, doblete de dobletes; t, triplete; dt, doblete de tripletes; c, cuatriplete; a, ancho, m, multiplete. Las constantes de acoplamiento se expresan en hertzios (Hz). Los datos de espectros de masas (EM) se obtuvieron usando un espectrómetro de masas Agilent con ionización química APCI o ESI. Se realizaron microanálisis elementales en Atlantic Microlab Inc. y proporcionaron los resultados para los elementos indicados dentro del $\pm 0,4$ % de los valores teóricos.

Los compuestos preferidos de acuerdo con la invención se pueden preparar de formas análogas a las descritas específicamente más adelante.

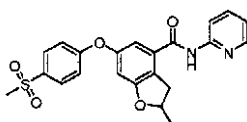
55 Los ejemplos y preparaciones que se proporcionan a continuación ilustran y ejemplifican adicionalmente los compuestos de la presente invención y procedimientos de preparar dichos compuestos. Debe entenderse que el alcance de la presente invención no está limitada de ningún modo por el alcance de los ejemplos y preparaciones siguientes. Los expertos en la técnica reconocerán que diferentes ácidos, aminos, haluros de alquilo, haluros de arilo,

reactivos de acoplamiento y heterociclos se pueden sustituir en las descripciones siguientes para adaptar las preparaciones de una realización deseada. Los procedimientos siguientes se pueden escalar hacia arriba o hacia abajo para adecuar la cantidad del material deseado.

5 En los ejemplos y la memoria descriptiva, "Et" significa etilo, "Ac" significa acetilo, "Me" significa metilo, "ETOAC" o "EtOAc" significa acetato de etilo, THF significa tetrahidrofurano, y "Bu" significa butilo. Et₂O significa éter dietílico. DMF se refiere a N,N-dimetilformamida. DMSO se refiere a dimetilsulfóxido. MTBE se refiere a metiléter terc-butílico. Otras abreviaturas incluyen: CH₃OH o MeOH (metanol), EtOH (etanol), DME (dimetil éter de etilenglicol), DCM o CH₂Cl₂ (diclorometano o cloruro de metileno), CHCl₃ (cloroformo), 1,2-DCE (1,2-dicloroetano), Ph (fenilo), TFA (ácido trifluoroacético), DIEA (N,N-diisopropiletilamina), TEA o Et₃N (triethylamina), NMM (4-metilmorfolina), HOBt (1-hidroxibenzotriazol hidrato), HATU [hexafluorofosfato de O(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N,N-tetrametiluronio], EDCI [1-(3-Dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida clorhidrato], DCC (diciclohexil carbodiimida), DMAP (4-dimetilaminopiridina), NaOH (hidróxido sódico), KOH (hidróxido potásico), HCl (ácido clorhídrico), MgSO₄ (sulfato de magnesio), Na₂SO₄ (sulfato sódico), NH₄Cl (cloruro amónico), y NaHCO₃ (bicarbonato sódico).

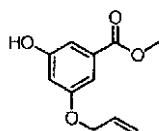
15 Todos los ejemplos que no entran dentro del alcance de la invención como se ha definido anteriormente y en las reivindicaciones se proporcionan únicamente como referencia.

Ejemplo 1: Ácido 6-(4-metanosulfonil-fenoxi)-2-metil-2,3-dihidrobenzofuran-4-carboxílico piridin-2-ilamida



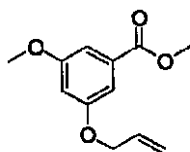
20 Se añadió cloruro de dimetilaluminio (solución 1,0M en hexanos, 3 ml, 3,0 mmol) a una solución de 2-aminopiridina (282 mg, 3, mmol) en 1,2-diclorometano a 0°C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos y, después, se añadió éster metílico de ácido 6-(4-metanosulfonil-fenoxi)-2-metil-2,3-dihidro-benzofuran-4-carboxílico (1f) (108 mg, 0,30 mmol) en 1,2-diclorometano (3 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche, y cuidadosamente se inactivó con 20 % de tratato sódico potásico tetrahidrato acuoso (5 ml), se diluyó con H₂O (30 ml), se extrajo con CH₂Cl₂ (2x50 ml) y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida eluyendo con 50 % de EtOAc en hexano, para dar un sólido blanco (67 mg, rendimiento del 53 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) 8,39 (a s., 1H) 8,21 - 8,34 (m, 2H) 7,87 - 7,96 (m, 2H) 7,70 - 7,81 (m, 1H) 7,04 - 7,17 (m, 3 H) 6,94 (d, J = 2,02 Hz, 1 H) 6,67 (d, J = 1,77 Hz, 1H) 4,97 - 5,18 (m, 1 H) 3,71 (dd, J = 16,67, 8,84 Hz, 1 H) 3,19 (dd, J = 16,67, 7,58 Hz, 1 H) 3,07 (s, 3 H) 1,53 (d, J = 6,32 Hz, 3 H); CLEM para C₂₂H₂₀N₂O₅S m/z 425,10 (M+H)⁺; Anal. Calcd. para C₂₂H₂₀N₂O₅S • 0.2 H₂O: C, 61,73; H, 4,80; N, 6,54; Hallado: C, 61,71; H, 4,81; N, 6,41.

Preparación del intermedio 1a: Éster metílico de ácido 3-aliloxi-5-hidroxi-benzoico



30 3,5-dihidroxibenzoato de metilo (20,9 g, 124 mmol) se disolvió en DMF (30 ml). Se añadió carbonato potásico (34,4 g, 249 mmol), seguido de bromuro de alilo (10,5 ml, 124 mmol). La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche en atmósfera de argón. La mezcla de reacción se inactivó con H₂O, se extrajo con EtOAc (2 x 150 ml). Las capas orgánicas se lavaron con H₂O (2 x 200 ml), se secaron con MgSO₄ y se concentraron *al vacío*, dando un aceite amarillo que se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida eluyendo con 20 % de EtOAc en hexano, para dar un sólido amarillo claro (10,25 g, rendimiento del 40 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,08 - 7,22 (m, 2 H) 6,65 (t, J = 2,40 Hz, 1H) 5,94 - 6,21 (m, 1 H) 5,73 (s, 1 H) 5,42 (dd, J = 17,18, 1,52 Hz, 1 H) 5,31 (dd, J = 10,48, 1,39 Hz, 1 H) 4,55 (d, J = 5,05 Hz, 2 H) 3,91 (s, 3 H); CLEM para C₁₄H₁₂O₄ m/z 209,0 (M+H)⁺

Preparación del intermedio 1b Éster metílico de ácido 3-aliloxi-5-metoxi-benzoico

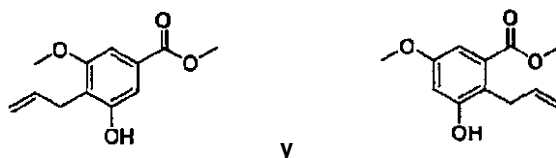


40 A una solución de éster metílico del ácido 3-aliloxi-5-hidroxi-benzoico (1a) (10,25 g, 49,2 mmol) en DMF (30 ml) se añadió yoduro de metilo (3,67 ml, 59,1 mmol) y K₂CO₃ (13,6 g, 98,5 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 2 horas se enfrió hasta temperatura ambiente. La mezcla se inactivó H₂O (150 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x

150 ml). Las capas orgánicas se lavaron con H₂O (2 x 150 ml), se secaron con MgSO₄ y se concentraron dando un aceite amarillo que se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida eluyendo con 10 % de EtOAc en hexano, para dar un aceite incoloro (9,63 g, rendimiento del 88 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,11 - 7,24 (m, 2 H) 6,68 (t, J = 2,40 Hz, 1H) 5,91 - 6,17 (m, 1H) 5,38 - 5,51 (m, 1 H) 5,31 (dd, J = 10,48, 1,39 Hz, 1H) 4,52 - 4,61 (m, 2 H) 3,91 (s, 3 H) 3,83 (s, 3 H); CLEM para C₁₂H₁₄O₄ m/z 223,0 (M+H)⁺

5

Preparación del intermedio 1c: Mezcla de éster metílico de ácido 2-alil-3-hidroxi-5-metoxi-benzoico y éster metílico de ácido 4-alil-3-hidroxi-5-metoxi-benzoico



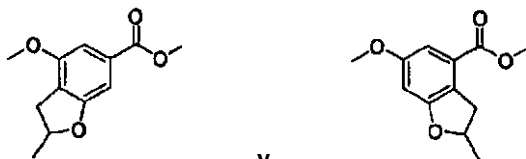
y

Se añadió éster metílico de ácido 3-aliloxi-5-metoxi-benzoico (**1b**) (8,63 g, 38,8 mmol) a dimetilaniolina (20 ml). La mezcla se calentó hasta reflujo durante la noche. La mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente, se inactivó con HCl 1N (200 ml), se extrajo con EtOAc (2 x 200 ml), se secó sobre MgSO₄ y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida eluyendo con 5-20 % de EtOAc en hexanos, dando una mezcla de éster metílico de ácido 2-alil-3-hidroxi-5-metoxi-benzoico y éster metílico de 4-alil-3-hidroxi-5-metoxibenzoico como un sólido amarillo claro (5,1 g, rendimiento del 50 %) RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,21 (s, 1 H) 7,17 (s, 1H) 6,98 (d, J=2,53 Hz) 6,60 (d, J=2,53 Hz) 5,85 - 6,13 (m) 5,58 (s) 5,66 (s), 5,11 (s, 5,07 - 5,09 (m) 3,91 (s) 3,88 (s) 3,86 (s) 3,79 (s) 3,68 (d, J=5,81 Hz) 3,48 (d, J = 5,81 Hz), CLEM para C₁₂H₁₄O₄ m/z 223,0 (M+H)⁺

10

15

Preparación del intermedio 1d: Mezcla de éster metílico de ácido 6-metoxi-2-metil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico y éster metílico de ácido 6-metoxi-2-metil-2,3-dihidro-benzofuran-4-carboxílico



y

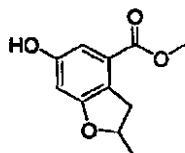
cloruro de circonio (IV) (4,83 g, 20, mmol) se añadió a una mezcla de éster metílico de ácido 2-alil-3-hidroxi-5-metoxi-benzoico y éster metílico de 4-alil-3-hidroxi-5-metoxi-benzoico (**1c**) (3,84 g, 17.3 mmol) en CH₂Cl₂ (60 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C y se calentó hasta la temperatura ambiente durante la noche, se inactivó con H₂O (100 ml) y se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 100 ml). se secó sobre MgSO₄ y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida eluyendo con 5-10 % de EtOAc en hexanos, dando una mezcla de 6-metoxi-2-metil-2,3-dihidrobzofuran-4-carboxilato de metilo y 4-metoxil-2-metil-2,3-dihidrobzofuran-6-carboxilato de metilo (1:1) como un aceite incoloro (1,91 g, rendimiento del 22 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,11 (d, J=16,17 Hz) 7,03 (d, J=2,53 Hz) 6,54 (d, J=2,27 Hz) 4,92 - 5,03 (m) 3,86 - 3,91 (m) 3,81 (s) 3,59 (dd, J = 16,93, J=8,84 Hz) 3,30 (dd, J = 16,29, J=8,97 Hz) 3,05 (dd, J = 16,80, J=7,45 Hz) 2,77 (dd, J = 16,17, 7,33 Hz) 1,59 (s) 1,47 (d, J = 6,32 Hz), CLEM para C₁₂H₁₄O₄ m/z 223,0 (M+H)⁺

20

25

30

Preparación del intermedio 1e: Éster metílico de ácido 6--hidroxi-2-metil-2,3-dihidro-benzofuran-4-carboxílico

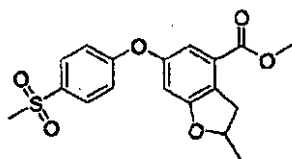


2,6-Lutidina (2.64 ml, 22,7 mmol) y BBr₃ (22,7 ml, 22,7 mmol, solución 1,0 M en CH₂Cl₂) se añadió a una mezcla de éster metílico de ácido 4-metoxi-2-metil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico y éster metílico de ácido 6-metoxi-2-metil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico (**1d**) (1,68 g, 7,58 mmol) en CH₂Cl₂ (30 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C y se calentó hasta la temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se inactivó H₂O (80 ml) y se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 80 ml). Las capas orgánicas se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida eluyendo con 20-30 % de EtOAc en hexano, para dar un sólido marrón claro (366 mg, rendimiento del 23 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 6,99 (d, J = 2,27 Hz, 1 H) 6,49 (d, J = 2,27 Hz, 1 H) 5,46 (s, 1H) 4,86 - 5,07 (m, 1 H) 3,89 (s, 3 H) 3,57 (dd, J = 16,93, 8,84 Hz, 1 H) 3,03 (dd, J = 16,93, 7,33 Hz, 1 H) 1,46 (d, J = 6,32 Hz, 3 H); CLEM para C₁₁H₁₂O₄ m/z 209,0 (M+H)⁺

35

40

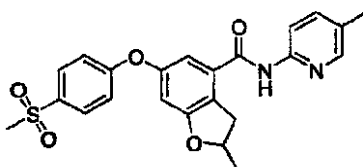
Preparación del intermedio 1f: Éster metílico de ácido 6-(4-metanosulfonyl-fenoxi)-2-metil-2,3-dihidro-benzofuran-4-carboxílico



5 4-fluorofenil metilsulfona (307 mg, 1,76 mmol) y Cs_2CO_3 (1,15 g, 3,52 mmol) se añadieron a una solución de éster metílico del ácido 6-hidroxil-2-metil-2,3-dihidro-benzofuran-4-carboxílico (1e) (366 mg, 1,76 mmol) en DMF (8 ml). La mezcla se calentó hasta 120°C durante 1 hora, se enfrió a temperatura ambiente, se inactivó con H_2O (50 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). Las capas orgánicas se lavaron con H_2O (2 x 80 ml), se secaron sobre MgSO_4 y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida eluyendo con 40 % de EtOAc en hexano, para dar un sólido marrón claro (360 mg, rendimiento del 55 %). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,84 - 7,93 (m, 2 H) 7,18 (d, J = 2,02 Hz, 1H) 7,04 - 7,14 (m, 2 H) 6,67 (d, J = 2,27 Hz, 1H) 4,94 - 5,17 (m, 1 H) 3,89 (s, 3 H) 3,68 (dd, J = 17,43, 8,84 Hz, 1 H) 3,13 (dd, J = 17,43, 7,58 Hz, 1 H) 3,07 (s, 3 H) 1,51 (d, J = 6,32 Hz, 3 H); CLEM para $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{O}_6$ m/z 363,0 (M+H)⁺

10

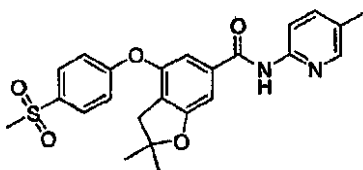
Ejemplo 2: Ácido 6-(4-metanosulfonyl-fenoxi)-2-metil-2,3-dihidrobenzofuran-4-carboxílico (5-metil-piridin-2-il)amida



15 El compuesto del título se preparó de un modo similar al descrito en el Ejemplo 1, a partir del éster metílico de ácido 6-(4-metanosulfonyl-fenoxi)-2-metil-2,3-dihidro-benzofuran-4-carboxílico (1f), dando un sólido blanco (92 mg, rendimiento del 46 %). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,33 (a. s., 1 H) 8,20 (d, J = 8,34 Hz, 1 H) 8,10 (d, J = 2,27 Hz, 1H) 7,86 - 7,96 (m, 2 H) 7,57 (dd, J = 8,59, 2,27 Hz, 1H) 7,09 - 7,14 (m, 2 H) 6,93 (d, J = 2,02 Hz, 1 H) 6,66 (d, J = 2,02 Hz, 1H) 4,93 - 5,19 (m, 1 H) 3,70 (dd, J = 16,80, 8,97 Hz, 1 H) 3,18 (dd, J = 16,93, 7,58 Hz, 1 H) 3,07 (s, 3 H) 2,32 (s, 3 H) 1,52 (d, J = 6,32 Hz, 3 H); CLEM para $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$ m/z 439,1 (M+H)⁺; Anal. Calcd. para $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$: C, 63,09; H, 5,06; N, 6,39; Hallado: C, 62,90; H, 5,06; N, 6,32.

20

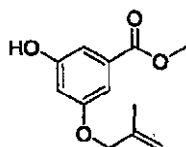
Ejemplo 3: Ácido 4-(4-metanosulfonyl-fenoxi)-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-6-carboxílico (5-metil-piridin-2-il)amida



25 El compuesto del título se preparó de un modo similar al descrito en el Ejemplo 1, a partir del éster metílico de ácido 4-(4-metanosulfonyl-fenoxi)-2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico (3f), dando un sólido blanco (71 mg, rendimiento del 65 %). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,42 (s, 1 H) 8,22 (d, J = 8,34 Hz, 1 H) 8,11 (s, 1 H) 7,93 (d, J = 8,59 Hz, 2 H) 7,57 (d, J = 8,34 Hz, 1 H) 7,13 (d, J = 8,84 Hz, 2 H) 7,10 (s, 2 H) 3,09 (s, 3 H) 2,91 (s, 2 H) 2,32 (s, 3 H) 1,51 (s, 6 H); CLEM para $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$ m/z 453,10 (M+H)⁺; Anal. Calcd. para $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$ 0.3 CH_2Cl_2 : C, 61,06; H, 5,19; N, 5,86; Hallado: C, 60,97; H, 5,07; N, 5,94.

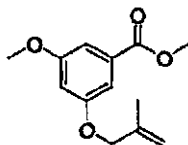
30

Preparación del intermedio 3a: Éster metílico de ácido 3-hidroxi-5-(2-metil-aliloxi)benzoico



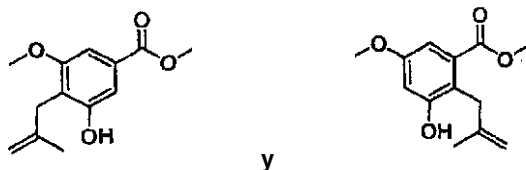
El compuesto del título se preparó de un modo similar al descrito para el intermedio 1a, a partir de 3,5-dihidroxibenzoato (15,0 g, 89,2 mmol), se añadió carbonato potásico (24,7 g, 178,4 mmol) y 3-bromo-2-metil-propeno (9,0 ml, 89,2 mmol). La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida eluyendo con 15 % de EtOAc en hexanos, dando un sólido amarillo claro (7,80 g, rendimiento del 39 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,13 - 7,22 (m, 2 H) 6,66 (t, J = 2,27 Hz, 1 H) 5,81 (s, 1H) 5,06 - 5,16 (m, 1H) 4,93 - 5,04 (m, 1 H) 4,44 (s, 2 H) 3,91 (s, 3H) 1,68 - 1,94 (m, 3 H); CLEM para C₁₂H₁₄O₄ m/z 223,10 (M+H)⁺

Preparación del intermedio 3b: **Éster metílico de ácido 3-metoxi-5-(2-metil-aliloxi)benzoico**



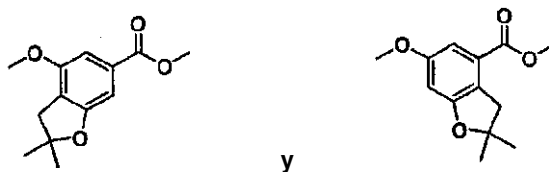
El compuesto del título se preparó de un modo similar al descrito para el intermedio 1b, a partir de éster metílico de ácido 3-metoxi-5-(2-metil-aliloxi)benzoico (**3a**) (7,80 g, 35,0 mmol), yoduro de metilo (2,60 ml, 42,0 mmol) y K₂CO₃ (9,67 g, 70,0 mmol). La purificación mediante cromatografía en columna eluyendo con 10 % de EtOAc en hexanos dio un aceite incoloro (7,54 g, rendimiento del 91 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,20 - 7,22 (m, 1H) 7,18 - 7,20 (m, 1 H) 6,68 (t, J = 2,27 Hz, 1 H) 5,11 (s, 1 H) 5,01 (s, 1 H) 4,46 (s, 2 H) 3,91 (s, 3 H) 3,83 (s, 3 H) 1,84 (s, 3 H); CLEM para C₁₃H₁₆O₄ m/z 237,10 (M+H)⁺

Preparación del intermedio 3c: **Mezcla de éster metílico de ácido 3-hidroxi-5-metoxi-2(2-metilalil)-benzoico y éster metílico de ácido 3-hidroxi-5-metoxi-4-(2-metil-alil)-benzoico**



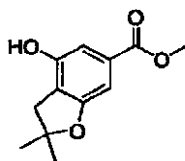
El compuesto del título se preparó de un modo similar al descrito para el intermedio 1c, a partir de éster metílico de ácido 3-metoxi-5-(2-metil-aliloxi)benzoico (**3b**) (7,54 g, 32,0 mmol). La purificación mediante cromatografía en columna eluyendo con 5-20 % de EtOAc en hexanos dio una mezcla de éster metílico de ácido 3-hidroxi-5-metoxi-2-(2-metil-alil)-benzoico y éster metílico del ácido 3-hidroxi-5-metoxi-4-(2-metil-alil)-benzoico como un aceite incoloro (4,80 g, rendimiento del 64 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,11 - 7,24 (m) 7,02 (d, J=2,27 Hz) 6,68 (t, J=2,40 Hz) 6,51 (d, J=2,27 Hz) 5,10 (s) 5,00 (s) 3,91 (s) 3,88 (s) 3,83 (s) 3,80 (s) 3,26 (s) 1,83 (s) 1,47 (s); CLEM para C₁₃H₁₆O₄ m/z 237,10 (M+H)⁺

Preparación del intermedio 3d: **Mezcla de éster metílico de ácido 3-metoxi-2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico y éster metílico de ácido 6-metoxi-2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-4-carboxílico**



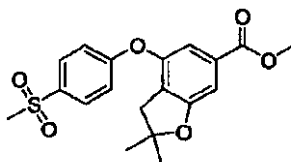
El compuesto del título se preparó de un modo similar al descrito para el intermedio 1d, a partir de cloruro de circonio (IV) (3,03 g, 11,0 mmol) y una mezcla de 2-alil-3-hidroxi-5-metoxi-benzoato de metilo y 2-alil-3-hidroxi-5-metoxibenzoato de metilo (3c) (2,5 g, 13,0 mmol). La purificación mediante cromatografía en columna eluyendo con 5-10 % de EtOAc en hexanos dio una mezcla de éster metílico de ácido 4-metoxi-2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico y éster metílico de ácido 6-metoxi-2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico (2:1) como un aceite incoloro (1,74 g, rendimiento del 70 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,12 - 7,07 (m) 7,03 (d, J=2,27 Hz) 6,52 (d, J=2,27 Hz) 3,90 (s) 3,87 (s) 3,81 (s) 3,27 (s) 2,97 (s) 1,49 (s) 1,48 (s); CLEM para C₁₃H₁₆O₄ m/z 237,10 (M+H)⁺

Preparación del intermedio 3e: Éster metílico de ácido 4-hidroxi-2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico



5 A la mezcla de éster metílico de ácido metoxi-2,2-dimetil-2,3-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico y éster metílico de ácido 6-metoxi-2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-4-carboxílico (**3d**) (1,74 g, 7,36 mmol) en CH₂Cl₂ (10 ml) se añadió BBr₃ (22,0 ml, 22 mmol, solución 1,0M en CH₂Cl₂). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 6 horas se inactivó con H₂O (100 ml), se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 100 ml), se secó con MgSO₄, y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida eluyendo con 10 % de EtOAc en hexanos, dando un sólido amarillo (171 mg, rendimiento del 10 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,15 (s, 1 H) 6,99 (s, 1 H) 5,87 (s, 1 H) 3,89 (s, 3 H) 3,00 (s, 2 H) 1,50 (s, 6 H); CLEM para C₁₂H₁₄O₄ m/z 223,0 (M+H)⁺

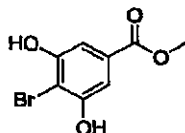
10 Preparación del intermedio 3f: Éster metílico de ácido 4-(4-metanosulfonyl-fenoxi)-2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico



15 El compuesto del título se preparó de un modo similar al descrito para el intermedio **1f**, a partir de 4-fluorofenil metilsulfona (115 mg, 0,77 mmol), Cs₂CO₃ (507 mg, 1,54 mmol), y 6-hidroxil-2-metil-2,3-dihidrobenzofuran-4-carboxilato de metilo (**3e**) (171 mg, 0,77 mmol). La purificación mediante cromatografía en columna eluyendo con 15-40 % de EtOAc en hexanos dio un sólido marrón claro (230 mg, rendimiento del 79 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,88 - 7,94 (m, 2 H) 7,09 (d, J = 2,53 Hz, 1 H) 7,05 (d, J = 8,84 Hz, 2 H) 6,66 (d, J = 2,53 Hz, 1 H) 3,81 (s, 3 H) 3,07 (s, 3 H) 2,92 (s, 2 H) 1,33 (s, 6 H); CLEM para C₁₉H₂₀O₆ m/z 377,10 (M+H)⁺

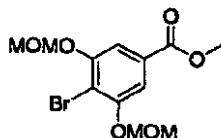
20 Procedimiento alternativo para preparar el intermedio 3e:

Preparación del intermedio 3g: Éster metílico de ácido 4-bromo-dihidroxibenzoico



25 A una solución de ácido 4-bromo-3,5-dihidroxibenzoico (13,89g, 59,6 mmol) en metanol (50 ml) se añadió H₂SO₄ (concentrado, 1 mL). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante la noche. La mezcla se inactivó con H₂O (500 ml) y se extrajo con 10 % de MeOH en CH₂Cl₂ (5 x 500 ml), se secó sobre MgSO₄ y se concentró al vacío, dando un sólido blanco (14,8 g, rendimiento del 100 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,47 (s, 2 H) 7,00 (s, 2 H) 3,80 (s, 3 H); CLEM para C₈H₇O₄ m/z 249,10 (M+H)⁺.

Preparación del intermedio 3h: Éster metílico de ácido 4-bromo-3,4-bis-metoximetoxi-benzoico

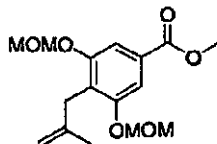


30 A una solución de éster metílico del ácido 4-bromo-3,5-dihidroxi-benzoico (**3g**) (3,05 g, 12,3 mmol) en DMF (60 ml) se añadió NaH (1,47g, 40 mmol, 60 % en aceite mineral). La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 minutos y después se añadió éter clorometilmetílico (2,80 ml, 36,9 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C y después se calentó hasta la temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla se inactivó H₂O (150 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). Las capas orgánicas se lavaron con H₂O (2 x 150 ml), se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida eluyendo con 5 % de EtOAc en hexano, para dar un sólido blanco

35

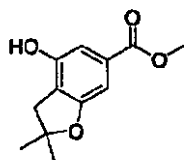
(2,76 g, rendimiento del 67 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,49 (s, 2 H) 5,32 (s, 4 H) 3,91 (s, 3 H) 3,54 (s, 6 H); CLEM para C₁₂H₁₅O₆ m/z 335,0 (M+H)⁺.

Preparación del intermedio 3i: **Éster metílico de ácido 3,5-bis-metoximetoxi-4-(2-metil-alil)-benzoico**



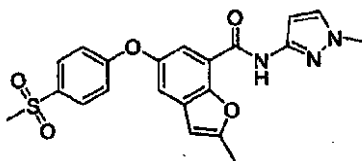
- 5 A una solución de éster metílico del ácido 4-bromo-3,5-bis-metoximetoxibenzoico (**3h**) (3,10 g, 9,25 mmol) en DMF (2 ml) se añadió CsF (2,80 g, 18,4 mmol), CuI (200 mg, 1,05 mmol), PdCl₂ (200 mg, 1,12 mmol), 2-metilaliltributylestaño (3,80, 11,0 mmol) y PtBu₃ (220 mg, 1,09 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó y se calentó hasta 45°C durante la noche. La mezcla se filtró a través de Celite, se inactivó con H₂O (100 ml), se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). Las capas orgánicas se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida eluyendo con 5 % de EtOAc en hexano, para dar el producto deseado como un aceite marrón (3,6 g) que contenía impurezas de estaño. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,44 - 7,46 (m, 2 H) 5,22 (s, 1 H) 4,61 - 4,76 (m, 1 H) 4,38 - 4,55 (m, 1 H) 3,90 (s, 3 H) 3,47 (s, 1 H) 3,42 - 3,45 (m, 2 H) 1,80 (s, 3 H); CLEM para C₆H₂₂O₆ m/z 311,10 (M+H)⁺

Preparación del intermedio 3e: **Éster metílico de ácido 4-hidroxi-2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico**



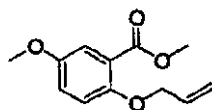
- 15 A una solución de éster metílico del ácido 3,5-bis-metoximetoxi-4-(2-metil-alil)-benzoico (**3l**) (3,6 g, 9,02 mmol) en metanol (5 ml) se añadieron 1,3 ml de HCl acuoso concentrado. La mezcla de reacción se calentó hasta reflujo durante 1 hora, se inactivó con H₂O (100 ml), se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml), se secó sobre MgSO₄ y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida eluyendo con 5 % de EtOAc en hexanos, dando un sólido amarillo claro (1,08 g, rendimiento del 54 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,12 (d, J = 1,26 Hz, 1 H) 7,00 (d, J = 1,01 Hz, 1 H) 5,63 (s, 1 H) 3,89 (s, 3 H) 3,00 (s, 2 H) 1,50 (s, 6 H); CLEM para C₁₂H₁₄O₄ m/z 223,10 (M+H)⁺

Ejemplo 4: Ácido 5-(4-metanosulfonil-fenoxi)-2-metil-benzofuran-6-carboxílico (1-metil-1H-pirazol-3-il)amida



- El compuesto del título se preparó de un modo similar al descrito en el Ejemplo 1, a partir de éster metílico del ácido 5-(4-metanosulfonil-fenoxi)-2-metil-benzofuran-7-carboxílico (**4e**). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 9,63 (s, 1 H) 7,88 (d, J = 8,84 Hz, 2 H) 7,81 (d, J = 2,53 Hz, 1 H) 7,38 (d, J = 2,53 Hz, 1 H) 7,33 (d, J = 2,27 Hz, 1 H) 7,08 (d, J = 8,84 Hz, 2 H) 6,86 (d, J = 2,27 Hz, 1 H) 6,52 (s, 1 H) 3,88 (s, 3 H) 3,06 (s, 3 H) 2,62 (s, 3 H); CLEM para C₂₁H₁₉N₃O₅S m/z 426,00 (M+H)⁺; Anal. Calcd. para C₂₁H₁₉N₃O₅S: C, 59,28; H, 4,50; N, 9,88; Hallado: C, 59,11; H, 4,38; N, 9,80.

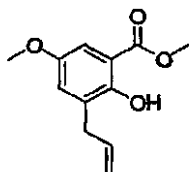
Preparación del intermedio 4a: **Éster metílico de ácido 2-aliloxi-5-metoxi-benzoico**



- 30 K₂CO₃ (4,64 g, 33,6 mmol) y bromuro de alilo (1,56 ml, 18,5 mmol) se añadieron a una solución del 2-hidroxi-5-metoxibenzoato de metilo (2,5 ml, 16,8 mmol) en DMF (400 ml). La mezcla de reacción se calentó hasta 60°C durante 1 hora, y después se inactivó con H₂O (80 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 80 ml). Las capas orgánicas se lavaron con H₂O (150 ml), se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida eluyendo con 5-10 % de EtOAc/hexano, para dar un aceite incoloro (3,07 g, 82 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,34 (d, J = 3,28 Hz, 1 H) 6,98 - 7,03 (m, 1 H) 6,90 - 6,94 (m, 1 H) 6,01 - 6,11 (m, 1 H) 5,44 - 5,51 (m,

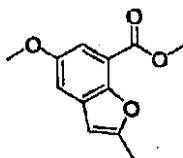
1H) 5,25 - 5,31 (m, 1 H) 4,57 (td, J = 3,28, 1,52 Hz, 2 H) 3,91 (s, 3 H) 3,80 (s, 3 H),

Preparación del intermedio 4b: **Éster metílico de ácido 3-alil-2-hidroxi-5-metoxi-benzoico**



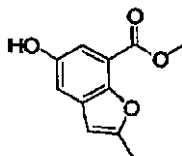
5 La solución de éster metílico del ácido 2-aliloxi-5-metoxi-benzoico (**4a**) (3,07 g, 13,8 mmol) en DMF (1 ml) se calentó hasta 200°C durante la noche. La mezcla se inactivó con H₂O (80 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 80 ml). Las capas orgánicas se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna eluyendo con 10 % de EtOAc/hexano, para dar un aceite de color amarillo claro (1,48 g, 48 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,18 (d, J = 3,28 Hz, 1 H) 6,99 (d, J = 3,28 Hz, 1H) 5,95 - 6,06 (m, 1H) 5,04 - 5,16 (m, 2 H) 3,95 (s, 3 H) 3,78 (s, 3H) 3,38 - 3,45 (m, 2 H)

10 Preparación del intermedio 4c: **Éster metílico de ácido 5-metoxi-2-metil-benzofuran-7-carboxílico**



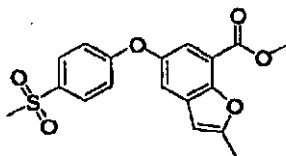
15 A una solución de éster metílico del ácido 3-alil-2-hidroxi-5-metoxi-benzoico (**4b**) (1,48 g, 6,66 mmol) en DMF (30 ml) se añadió Cu(OAc)₂ (3,63 g, 19,98 mmol), LiCl (847 mg, 19,98 mmol) en H₂O (1 ml) y PdCl₂ (24 mg, 0,133 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 3 h, se inactivó con H₂O (100 ml) y NH₄OH (5 ml) y se extrajo con EtOAc (100 ml). La capa orgánica se lavó con H₂O (100 ml), se secó sobre MgSO₄ y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida eluyendo con 10-15 % de EtOAc/hexano, para dar un aceite incoloro (1,48 g, 48 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,43 (d, J = 2,53 Hz, 1 H) 7,17 (d, J = 2,53 Hz, 1 H) 6,36 (s, 1 H) 4,00 (s, 3 H) 3,87 (s, 3 H) 2,51 (s, 3 H)

Preparación del intermedio 4d: **Éster metílico de ácido 5-hidroxi-2-metil-benzofuran-7-carboxílico**



20 BBr₃ (10 ml, 10,08 mmol, 1,0 M en CH₂Cl₂) se añadió gota a gota a una solución de éster metílico de ácido 5-metoxi-2-metil-benzo-furan-7-carboxílico (**4c**) (951 mg, 4,31 mmol) y 2,6-lutidina (1,17 ml, 10,08 mmol) en CH₂Cl₂ (20 ml) a 0°C. La mezcla se agitó y se calentó hasta TA durante la noche. La mezcla se inactivó con H₂O (60 ml) y se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 60 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida eluyendo con 5 % de CH₃OH/CH₂Cl₂, dando un sólido blanco (746 mg, 83 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,40 (d, J = 2,53 Hz, 1 H) 7,13 (d, J = 2,53 Hz, 1 H) 6,33 (d, J = 1,01 Hz, 1 H) 5,50 (s, 1 H) 4,00 (s, 3 H) 2,49 (d, J = 1,01 Hz, 3 H).

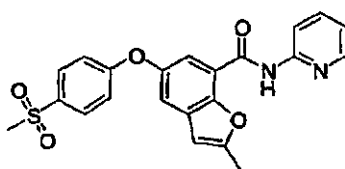
Preparación del intermedio 4e: **Éster metílico de ácido 5-(4-metanosulfonyl-fenoxi)-2-metil-benzofuran-7-carboxílico**



30 Cs₂CO₃ (2,36 g, 7,24 mmol) y 4-fluorofenilsulfona (631 mg, 3,62 mmol) se añadieron a una solución de éster metílico del ácido 5-hidroxi-2-metil-benzofuran-7-carboxílico (4d) (746 mg, 3,62 mmol) en DMF (5 ml). La solución se calentó

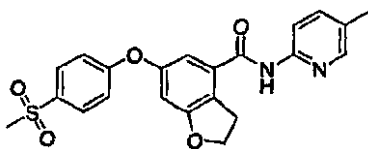
5 hasta 120°C durante la noche y después se enfrió hasta la TA. Después, la mezcla se inactivó con H₂O (80 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida eluyendo con 4 % de CH₃OH/CH₂Cl₂, dando un aceite de color marrón (1,2 g, 92 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,02 (s, 2H) 7,86 - 7,90 (m, 1 H) 7,58 (d, J = 2,53 Hz, 1 H) 7,38 (d, J = 2,53 Hz, 1 H) 7,05 (d, J = 8,84 Hz, 1 H) 6,44 (s, 1 H) 3,99 (s, 3 H) 3,05 (s, 3 H) 2,56 (s, 3 H); CLEM para C₁₆H₁₆O₆ m/z 361,00 (M+H)⁺

Ejemplo 5: 5-(4-metanosulfonil-fenoxi)-2-metil-benzofuran-7-carboxílico piridin-2-ilamida



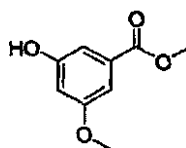
10 El compuesto del título se preparó de un modo similar al descrito en el Ejemplo 1, a partir de éster metílico del ácido 5-(4-metanosulfonil-fenoxi)-2-metil-benzofuran-7-carboxílico (**4e**). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 9,85 (s, 1H) 8,38 - 8,45 (m, 2H) 7,87 - 7,92 (m, 2 H) 7,82 (d, J = 2,53 Hz, 1H) 7,75 - 7,81 (m, 1 H) 7,41 (d, J = 2,53 Hz, 1H) 7,07 - 7,14 (m, 3 H) 6,54 (d, J = 1,01 Hz, 1 H) 3,07 (s, 3 H) 2,66 (s, 3 H); CLEM para C₂₂H₁₈N₂O₅S m/z 423,00 (M+H)⁺; Anal. Calcd. para C₂₂H₁₈N₂O₅S · 0,15 H₂O: C, 62,15; H, 4,34; N, 6,59; Hallado: C, 62,02; H, 4,15; N, 6,69.

Ejemplo 6: Ácido 6-(4-metanosulfonil-fenoxi)-2,3-dihidrobenzofuran-4-carboxílico (5-metil-piridin-2-il)amida



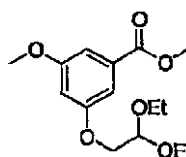
15 El compuesto del título se preparó de un modo similar al descrito en el Ejemplo 1, a partir de una mezcla de éster metílico de ácido 6-(4-metanosulfonil-fenoxi)-2,3-dihidro-benzofuran-4-carboxílico y éster metílico de ácido 6-(4-metanosulfonil-fenoxi)-benzofuran-4-carboxílico (**6f**), dando un sólido blanco (66 mg, rendimiento del 16 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 9,05 (s, 1 H) 8,25 (d, J = 8,59 Hz, 1 H) 8,06 (d, J = 1,52 Hz, 1 H) 7,91 (m, 2 H) 7,60 (dd, J = 8,59, 2,27 Hz, 1H) 7,11 - 7,17 (m, 2 H) 7,00 (d, J = 1,77 Hz, 1 H) 6,69 (d, J = 1,77 Hz, 1 H) 4,71 (t, J = 8,72 Hz, 2 H) 3,58 (t, J = 8,72 Hz, 2H) 3,06 - 3,09 (m, 3 H) 2,32 (s, 3 H); CLEM para C₂₂H₂₀N₂O₅S m/z 425,10 (M+H)⁺; Anal. Calcd. para C₂₂H₂₀N₂O₅S · 0,5AcOH C, 60,38; H, 4,91; N, 6,04; Hallado: C, 60,28; H, 4,90; N, 6,12.

Preparación del intermedio 6a: Éster metílico de ácido 3-hidroxi-5-metoxi-benzoico



25 El compuesto del título se preparó de un modo similar al descrito para el intermedio **1a**, a partir de yoduro de metilo (6,44 ml, 104 mmol), K₂CO₃ (28,8g, 208,15 mmol), y 3,5-hidroxibenzoato de metilo (17,5 g, 64 mmol). La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida eluyendo con 15 % de EtOAc en hexanos, dando un sólido amarillo claro (7,51 g, rendimiento del 40 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,16 (dd, J = 4,80, 2,27 Hz, 2 H) 6,63 (t, J = 2,27 Hz, 1 H) 5,36 (s, 1 H) 3,92 (s, 3 H) 3,83 (s, 3 H).

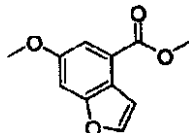
30 **Preparación del intermedio 6b: Éster metílico de ácido 3-(2,2-dietoxietoxi)-5-metoxi-benzoico**



35 A una suspensión de hidruro sódico (708 mg, 17,7 mmol, 60 % en aceite mineral) en DMF anhidro (10 ml) se añadió 3-hidroxi-5-metoxi-benzoato de metilo (**6a**) (2,15 g, 11,8 mmol) a 0 °C. Una vez cesada la evolución de hidrógeno, se añadió bromoacetaldehído dietilacetal (2,22 ml, 14,75 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 160 °C durante una noche. La mezcla se vertió en hielo/agua, se extrajo con EtOAc (2 x 80 ml), se secó con MgSO₄, y se concentró. La purificación mediante cromatografía en columna (10 % de EtOAc en hexanos), dando un aceite amarillo claro (1,95 g,

rendimiento del 55 %). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,18 - 7,23 (m, 2H) 6,66 - 6,71 (m, 1H) 4,80 - 4,86 (m, 1 H) 4,03 (dd, $J = 5,05, 1,52$ Hz, 2 H) 3,91 (s, 3 H) 3,82 (s, 3H) 3,73 - 3,80 (m, 2H) 3,59 - 3,69 (m, 2H) 1,21 - 1,28 (m, 6 H); CLEM para $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}_6$ m/z 299,10 (M+H) $^+$

Preparación del intermedio 6c: **Éster metílico de ácido 6-metoxi-benzofuran-4-carboxílico**

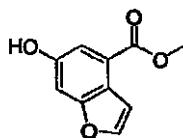


5

El éster metílico de ácido 3-(2,2-dietoxietoxi)-5-metoxi-benzoico (1,95 g, 6,53 mmol) se añadió a una solución de ácido polifosfórico (1,47 g) en benceno (10 ml). La mezcla de reacción se calentó hasta reflujo durante 2 hora, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (5 % de EtOAc en hexanos), dando un sólido amarillo claro (840 mg, rendimiento del 62 %). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,64 (d, $J = 2,27$ Hz, 1 H) 7,61 (d, $J = 2,27$ Hz, 1 H) 7,26 (d, $J = 2,02$ Hz, 1 H) 7,25 (d, $J = 2,27$ Hz, 1 H) 3,99 (s, 3 H) 3,90 (s, 3 H).

10

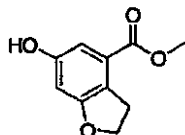
Preparación del intermedio 6d: **Éster metílico de ácido 6-hidroxi-benzofuran-4-carboxílico**



El compuesto del título se preparó de un modo similar al descrito para el intermedio 1e, a partir de 2,6-Lutidina (1,42 ml, 12,2 mmol), BBr_3 (12,2 ml, 12,2 mmol, 1,0 M en CH_2Cl_2) y éster metílico de ácido 6-metoxi-benzofuran-4-carboxílico (6c) (840 mg, 4,07 mmol). La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida (10-15 % de EtOAc en hexanos) dando un sólido amarillo claro (350 mg, rendimiento del 45 %). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,64 (d, $J = 2,27$ Hz, 1 H) 7,61 (d, $J = 2,02$ Hz, 1 H) 7,24 (dd, $J = 3,28, 2,27$ Hz, 2 H) 5,66 (s, 1 H) 4,00 (s, 3 H).

15

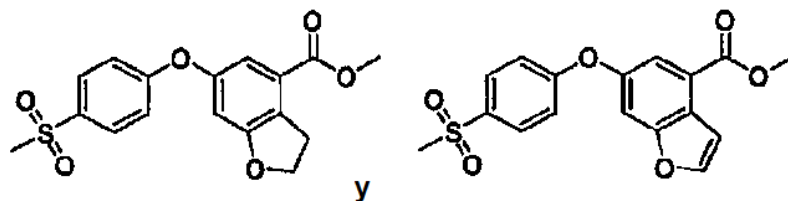
Preparación del intermedio 6e: **Éster metílico de ácido 6-hidroxi-2,3-dihidrobenzofuran-4-carboxílico**



A una solución de éster metílico del ácido 6-hidroxi-benzofuran-4-carboxílico (6d) (354 mg, 1,82 mmol) in EtOAc se añadió ácido acético (1 ml) y Pd sobre carbono (40 mg). La mezcla de reacción se agitó en gas hidrógeno con globo durante la noche. La mezcla se filtró a través de Celite y se concentró, dando un sólido amarillo claro que se usó sin purificación adicional. La CLEM y la RMN mostraron que era una mezcla de éster metílico de ácido 6-hidroxi-benzofuran-4-carboxílico y éster metílico de ácido 6-hidroxi-2,3-dihidro-benzofuran-4-carboxílico (2:1). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,02 (d, $J = 2,27$ Hz, 2 H) 6,53 (d, $J = 2,27$ Hz, 1 H) 4,61 (t, $J = 8,72$ Hz, 2 H) 3,90 (s, 3 H) 3,44 (t, $J = 8,72$ Hz, 2 H).

25

Preparación del intermedio 6f: **Mezcla de éster metílico de ácido 6-(4-metanosulfonyl-fenoxi)-2,3-dihidro-benzofuran-4-carboxílico y éster metílico de ácido 6-(4-metanosulfonyl-fenoxi)-benzofuran-4-carboxílico**

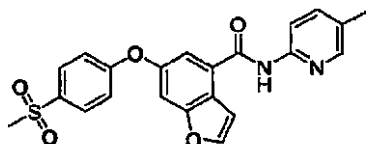


30

El compuesto del título se preparó de un modo similar al descrito para el intermedio 1f, a partir de 4-fluorofenil metilsulfona (269 mg, 1,55 mmol), Cs_2CO_3 (1,01 g, 3,01 mmol), y una mezcla de éster metílico de ácido 6-hidroxi-2,3-dihidrobenzofuran-4-carboxílico (6e) y éster metílico de ácido 6-hidroxi-benzofuran-4-carboxílico (6d) (mezcla 2:1, 300 mg, 1,55 mmol). La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida eluyendo con 30 %

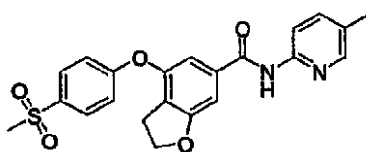
de EtOAc en hexanos, dando un sólido amarillo claro (230 mg, rendimiento del 79 %) como mezcla de éster metílico de ácido 6-(4-metanosulfonil-fenoxi)-2,3-dihidro-benzofuran-4-carboxílico y éster metílico de ácido 6-(4-metanosulfonil-fenoxi)-benzofuran-4-carboxílico (1:4:!). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,87 - 7,94 (m) 7,76 (dd, J = 14,53, CDCl₃) δ 7,44 - 7,53 (m) 7,39 (d, J=1,52 Hz) 7,18 - 7,22 (m) 7,07 - 7,13 (m) 6,67 - 6,72 (m) 4,69 (t, J=8,84 Hz) 3,95 - 4,01 (m) 3,87 - 3,92 (m) 3,56 (t, J=8,84 Hz) 3,05 - 3,09 (m).

Ejemplo 7: Ácido 6-(4-metanosulfonil-fenoxi)-benzofuran-4-carboxílico (5-metil-piridin-2-il)amida



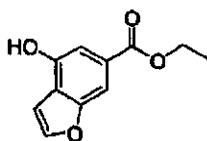
El compuesto del título se preparó de un modo similar al descrito en el Ejemplo 1, a partir de una mezcla de éster metílico de ácido 6-(4-metanosulfonil-fenoxi)-2,3-dihidro-benzofuran-4-carboxílico y éster metílico de ácido 6-(4-metanosulfonil-fenoxi)-benzofuran-4-carboxílico (6f), dando un sólido blanco (6 f). La purificación mediante cromatografía en fase inversa dio ácido 6-(4-metanosulfonil-fenoxi)benzofuran-4-carboxílico (5-metil-piridin-2-il)amida (21 mg, 6 % yield) as a white solid. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 9,25 (s, 1 H) 8,33 (d, J = 8,34 Hz, 1 H) 8,09 (s, 1 H) 7,93 (ddd, J = 9,22, 2,78, 2,40 Hz, 2 H) 7,80 (d, J = 2,27 Hz, 1 H) 7,64 (dd, J = 8,59, 2,27 Hz, 1 H) 7,57 (d, J = 2,02 Hz, 1H) 7,44 - 7,47 (m, 1H) 7,35 - 7,42 (m, 1H) 7,12 - 7,17 (m, 2 H) 3,08 (s, 3 H) 2,34 (s, 3 H); CLEM para C₂₂H₁₈N₂O₅S m/z 423,10 (M+H)⁺; Anal. Calcd. for C₂₂H₁₈N₂O₅S • 1.0 AcOH: C, 59,62; H, 4,54; N, 5,93; Found: C, 59,62; H, 4,54; N, 5,93.

Ejemplo 8: Ácido 4-(4-metanosulfonil-fenoxi)-2,3-dihidobenzofuran-4-carboxílico (5-metil-piridin-2-il)amida

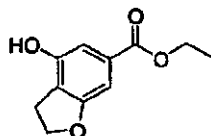


El compuesto del título se preparó de un modo similar al descrito en el Ejemplo 1, from 4-(4-methanesulfonylphenoxy)-2,3-dihydro-benzo-furan-6-carboxylic acid ethyl ester (8c) (130 mg, 0,36 mmol). Purification by flash column chromatography gave a white solid (105 mg, rendimiento del 69 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,40 (s, 1 H) 8,22 (d, J = 8,34 Hz, 1 H) 8,11 (d, J = 2,02 Hz, 1H) 7,91 - 7,96 (m, 2 H) 7,57 (dd, J = 8,46, 2,15 Hz, 1 H) 7,19 (d, J = 1,26 Hz, 1H) 7,10 - 7,14 (m, 3 H) 4,70 (t, J = 8,84 Hz, 2 H) 3,14 (t, J = 8,84 Hz, 2 H) 3,09 (s, 3 H) 2,32 (s, 3 H); CLEM para C₂₂H₂₀N₂O₅S m/z 425,10 (M+H)⁺; Anal. Anal. Calcd. para C₂₂H₂₀N₂O₅S • 0.10 H₂O: C, 62,09; H, 4,84; N, 6,47; Found: C, 62,02; H, 4,84; N, 6,47.

25 Preparación del intermedio 8a: Éster etílico de ácido 4-hidroxi-benzofuran-6-carboxílico

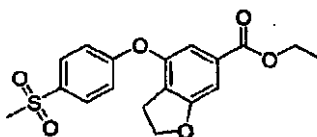


Se añadió t-butoxido (1,7 g 15 mmol) a una solución de 2-furaldehído (2,5 ml, 30,2 mmol) y succinato de dietilo (3,2 ml, 19 mmol) en t-butanol (20 ml). La mezcla se sometió a refluxo durante 2 horas, se enfrió a la temperatura ambiente y se acidificó con HCl acuoso (20 % v/v) hasta pH ~2. La mezcla se diluyó con HCl 5 % (100 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). Las capas orgánicas se extrajeron después con 10 % de solución acuosa de Na₂CO₃ (2x100 ml). La solución acuosa se lavó con EtOAc y después se acidificó con 20 % de HCl hasta pH ~2. La capa acuosa se extrajo finalmente con EtOAc (3 c 100ml), se secó con MgSO₄ y se concentró para dar un aceite marrón. El producto bruto se disolvió en Ac₂O (10 ml) y se añadió NaOAc (1,6 g, 19 mmol). La mezcla se calentó hasta refluxo durante 5 horas, se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró. El residuo se suspendió en 1/2 de Na₂CO₃, saturado, se extrajo con EtOAc (2 x 150 ml), se secó con MgSO₄ y se concentró para dar un sólido marrón. El sólido se disolvió después en EtOAc (10 ml). A la solución se añadió K₂CO₃ (2,5g, 18 mmol). La mezcla de reacción resultante se calentó hasta refluxo durante la noche y el disolvente se eliminó al vacío. El residuo marrón se trató después con H₂O (50 ml) y se acidificó con HCl 6N hasta pH 6. La solución se extrajo después en EtOAc (2 x 50 ml), y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron. El material bruto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida, dando un sólido amarillo (532 mg, rendimiento del 9 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,83 (s, 1 H) 7,68 (d, J = 2,02 Hz, 1 H) 7,51 (s, 1H) 6,92 - 7,00 (m, 1 H) 4,42 (s, J = 7,24 Hz, 2 H) 1,42 (t, J = 7,20 Hz, 3 H).

Preparación del intermedio 8b: Éster etílico de ácido 4--hidroxi-2-metil-2,3-dihidro-benzofuran-4-carboxílico

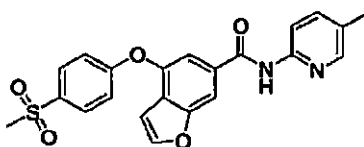
Se añadió Pd sobre carbono (100 mg) a una solución de éster etílico de ácido 4-hidroxi-benzofuran-6-carboxílico (8a) (333 mg, 1.61 mmol) en ácido acético. La mezcla se agitó en H₂ (50 psi) durante 48 horas. La mezcla se filtró a través de Celite y se concentró. El residuo se suspendió en NaHCO₃ acuoso saturado y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida eluyendo con 15 % de EtOAc en hexanos, dando un sólido amarillo claro (315 mg, rendimiento del 94 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,16 (d, J = 1,26 Hz, 1 H) 7,05 (s, 1 H) 4,65 (t, J = 8,72 Hz, 2 H) 4,35 (s, J = 7,07 Hz, 2 H) 3,21 (t, J = 8,72 Hz, 2 H) 1,38 (t, J = 7,07 Hz, 3 H); CLEM para C₁₁H₁₂O₄ m/z 209,10 (M+H)⁺

10 **Preparación del intermedio 8c: Éster etílico de ácido 4-(4-metanosulfonyl-fenoxi)-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico**



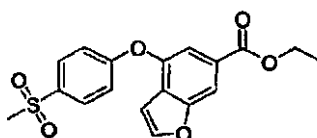
15 El compuesto del título se preparó de un modo similar al descrito para el intermedio **1f**, a partir de 4-fluorofenil metilsulfona (285 mg, 1.64 mmol), Cs₂CO₃ (997 mg, 3.06 mmol), y éster etílico de ácido 4-hidroxi-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico (**8b**) (315 mg, 1.51 mmol). La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida eluyendo con 10-20 % de EtOAc en hexanos, dando un sólido amarillo claro (199 mg, rendimiento del 36 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,90 - 7,97 (m, 2 H) 7,34 (d, J = 4,29 Hz, 1 H) 7,24 - 7,29 (m, 1 H) 7,07 - 7,13 (m, 2 H) 4,67 (m, 2 H) 4,32 - 4,39 (m, 2 H) 3,09 - 3,14 (m, 2 H) 3,06 - 3,09 (m, 3 H) 1,34 - 1,42 (m, 3 H); CLEM para C₁₈H₁₈O₆ m/z 385,00 (M+H)⁺

20 **Ejemplo 9: Ácido 4-(4-metanosulfonyl-fenoxi)-benzofuran-4-carboxílico (5-metil-piridin-2-il)amida**



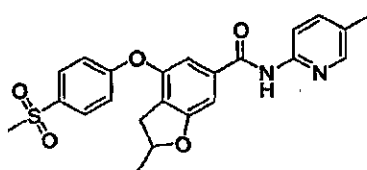
25 El compuesto del título se preparó de un modo similar al descrito en el Ejemplo **1**, a partir de éster etílico de ácido 4-(4-metanosulfonyl-fenoxi)-benzofuran-6-carboxílico (**9a**) (153 mg, 0.43 mmol). La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida eluyendo con 15-20 % de EtOAc en hexanos dio un sólido blanco (100 mg, rendimiento del 50 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,65 (s, 1 H) 8,26 (d, J = 8,34 Hz, 1 H) 8,11 (s, 1 H) 7,99 (s, 1 H) 7,94 (d, J = 7,58 Hz, 2 H) 7,75 (s, 1 H) 7,59 (d, J = 8,34 Hz, 1 H) 7,52 (s, 1 H) 7,16 (d, J = 7,33 Hz, 2 H) 6,69 (s, 1 H) 3,09 (s, 3 H) 2,32 (s, 3 H); CLEM para C₂₂H₁₈N₂O₅S m/z 423,00 (M+H)⁺; Anal. Calcd. para C₂₂H₁₈N₂O₅S. 0,35,EtOAc: C, 62,00; H, 4,63; N, 6,18; Hallado: C, 61,70; H, 4,56; N, 6,18.

Preparación del intermedio 9a: Éster etílico de ácido 4-(4-metanosulfonyl-fenoxi)-benzofuran-6-carboxílico



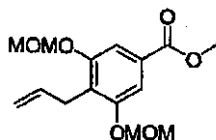
30 El compuesto del título se preparó de un modo similar al descrito para el intermedio **1f**, a partir de 4-fluorofenil metilsulfona (180 mg, 1.03 mmol), Cs₂CO₃ (630 mg, 1.93 mmol), y éster etílico de ácido 4-hidroxi-benzofuran-6-carboxílico (**8a**) (199 mg, 0.97 mmol). La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida eluyendo con 15 % de EtOAc en hexanos dio un aceite amarillo claro (261 mg, rendimiento del 75 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,13 (s, 1 H) 7,91 (s, 2 H) 7,74 (s, 1 H) 7,65 (s, 1 H) 7,13 (s, 2 H) 6,66 (s, 1 H) 4,41 (s, 2 H) 3,08 (s, 3 H) 1,42 (s, 3 H); CLEM para C₁₈H₁₆O₆ m/z 383,00 (M+H)⁺

Ejemplo 10: Ácido 4-(4-metanosulfonil-fenoxi)-2-metil-2,3-dihidrobenzofuran-6-carboxílico (5-metil-piridin-2-il)amida



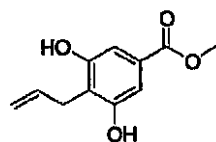
5 El compuesto del título se preparó de un modo similar al descrito en el Ejemplo 1, a partir de éster metílico del ácido 4-(4-metanosulfonil-fenoxi)-2-metil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico (**10d**) (65 mg, 0,18 mmol). La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida eluyendo con 15-25 % de EtOAc en hexanos dio un sólido blanco (34 mg, rendimiento del 43 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,36 (s, 1 H) 8,22 (d, J = 8,34 Hz, 1 H) 8,12 (s, 1 H) 7,93 (d, J = 8,84 Hz, 2 H) 7,57 (dd, J = 8,21, 1,64 Hz, 1 H) 7,14 (d, J = 10,86 Hz, 2 H) 7,10 (s, 2H) 5,01 - 5,10 (m, 1 H) 3,23 (dd, J = 16,42, 8,84 Hz, 1 H) 3,09 (s, 3 H) 2,72 (dd, J = 16,42, 7,33 Hz, 1 H) 2,32 (s, 3 H) 1,50 (d, J = 6,06 Hz, 3 H); CLEM para C₂₃H₂₂N₂O₅S m/z 439,10 (M+H)⁺; Anal. Anal. Calcd. para C₂₃H₂₂N₂O₅S. 0,70, H₂O: C, 61,24; H, 5,23; N, 6,21; Hallado: C, 61,21; H, 5,19; N, 6,14.

Preparación del intermedio 10a: Éster metílico de ácido 4-alil-3,5-bis-metoximetoxi-benzoico



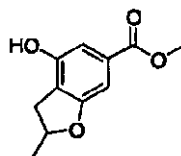
15 El compuesto del título se preparó de un modo similar al descrito para el intermedio **3i**, a partir de éster metílico de ácido 4-bromo-3,5-bis-metoximetoxi-5-benzoico (**3h**) (0,93 g, 2,78 mmol), CsF (0,84 g, 5,53 mmol), CuI (50,0 mg, 0,26 mmol PdCl₂ (50,0 mg, 0,28 mmol), aliltributilestaño (1,10 ml, 3,55 mmol) y PtBu₃ (65,0 mg, 0,32 mmol). La purificación mediante cromatografía en columna eluyendo con 15-25 % de EtOAc en hexanos dio un aceite amarillo (3,6 g, que contenía el residuo del subproducto de estaño). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,45 (s, 2H) 5,74 - 6,23 (m, 1 H) 5,25 (s, 1H) 4,94 - 5,02 (m, 2 H) 3,90 (s, 3H) 3,49 - 3,50 (m, 2 H) 3,48 (s, 6 H); CLEM para C₁₅H₂₀O₆ m/z 297,10 (M+H)⁺

20 Preparación del intermedio 10b: Éster metílico de ácido 4-alil-3,5-dihidroxi-benzoico



25 A una solución de éster metílico del ácido 4-alil-3,5-bis-metoximetoxi-benzoico (**10a**) (513 mg, 1,73 mmol) en MeOH (4 ml) se añadió HCl 4N (4 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se inactivó con H₂O (80 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 80 ml). Las capas orgánicas se secaron con MgSO₄ y se concentraron dando un aceite amarillo que se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida eluyendo con 15-25 % de EtOAc en hexanos, para dar un sólido amarillo claro (285 mg, rendimiento del 79 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,20 (s, 2H) 5,95 - 6,06 (m, J = 5,31, 5,31 Hz, 1H) 5,76 - 5,82 (m, 2H) 5,15 - 5,20 (m, 1H) 5,12 - 5,15 (m, 1 H) 3,90 (s, 3H) 3,50 - 3,55 (m, 2 H); CLEM para C₁₁H₁₂O₄ m/z 209,10 (M+H)⁺

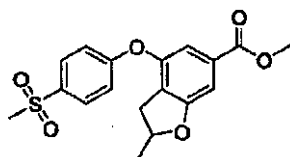
Preparación del intermedio 10c: Éster metílico de ácido 4-hidroxi-2-metil-2,3-dihidro-benzofuran-4-carboxílico



30 El compuesto del título se preparó de un modo similar al descrito para el intermedio **1d**, a partir de cloruro de circonio (IV) y éster metílico de ácido 4-alil-3,5-dihidroxi-benzoico (**10b**) (85 mg, 0,41 mmol). La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida eluyendo con 15-25 % de EtOAc en hexanos, dando un sólido amarillo claro (58 mg, rendimiento del 68 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,17 - 7,21 (m, 2 H) 5,76 (s, 1H) 4,42 - 4,51 (m, 1 H) 3,91 (s, 3H) 3,11 - 3,21 (m, 2 H) 1,60 (d, J = 6,57 Hz, 3 H).

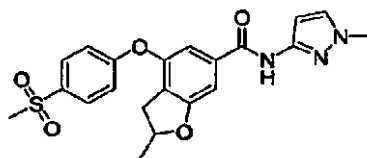
35

Preparación del intermedio 10d: Éster metílico de ácido
4-(4-metanosulfonyl-fenoxi)-2-metil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico



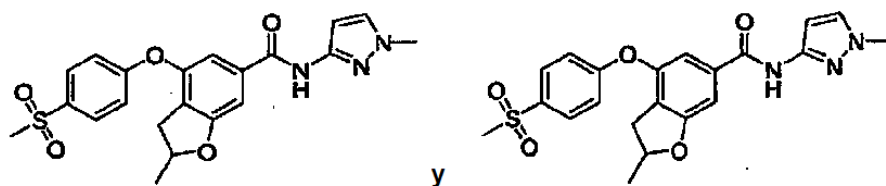
- 5 El compuesto del título se preparó de un modo similar al descrito para el intermedio **1f**, a partir de éster metílico de ácido 4-hidroxi-2-metil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico (**10c**) (58 mg, 0,29 mmol). La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida eluyendo con -25 % de EtOAc en hexanos, dando un sólido amarillo claro (65 mg, rendimiento del 64 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,90 - 7,93 (m, 2H) 7,23 - 7,26 (m, 2 H) 7,10 (s, 1 H) 7,07 (s, 1H) 4,98 - 5,07 (m, 1 H) 3,89 (s, 3 H) 3,21 (dd, J = 16,67, 8,84 Hz, 1 H) 3,07 (s, 3 H) 2,70 (dd, J = 16,55, 7,45 Hz, 1 H) 1,48 (d, J = 6,32 Hz, 3 H); CLEM para C₁₈H₁₈O₆ m/z 385,10 (M+H)⁺

10 **Ejemplo 11: Ácido 4-(4-metanosulfonyl-fenoxi)-2-metil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico (1-metil-1H-pirazol-3-il)amida**



- 15 El compuesto del título se preparó de un modo similar al descrito en el Ejemplo 1, a partir de éster metílico del ácido 4-(4-metanosulfonyl-fenoxi)-2-metil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico (**10d**). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,29 (s, 1 H) 7,93 (d, J = 8,84 Hz, 2 H) 7,29 (d, J = 2,27 Hz, 1 H) 7,12 (d, J = 8,84 Hz, 2 H) 7,10 (s, 1 H) 7,06 (s, 1 H) 6,78 (d, J = 2,27 Hz, 1H) 5,01 - 5,09 (m, 1 H) 3,82 (s, 3 H) 3,24 (dd, J = 16,42, 8,84 Hz, 1 H) 3,09 (s, 3 H) 2,73 (dd, J = 16,29, 7,45 Hz, 1 H) 1,49 (d, J = 6,32 Hz, 3 H); CLEM para C₂₁H₂₁N₃O₅S m/z 428,10 (M+H)⁺; Anal. Calcd. para C₂₁H₂₁N₃O₅S • 0,23 H₂O: C, 58,44; H, 5,01; N, 9,74; Hallado: C, 58,43; H, 4,92; N, 9,68.

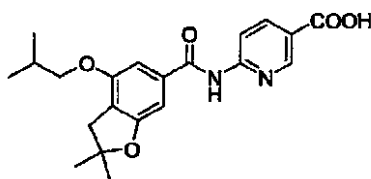
20 **Ejemplo 12: Ácido (-)-4-(4-metanosulfonyl-fenoxi)-2-metil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico (1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida** y **Ejemplo 13: Ácido (+)-4-(4-metanosulfonyl-fenoxi)-2-metil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico (1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida**



Los compuestos del título se prepararon en cromatografía en columna quiral del Ejemplo 11

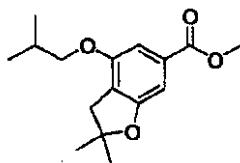
- 25 **Ejemplo 12:** [α]_D = -21,49; 100 %ee; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,35 (s, 1H) 7,90 - 8,01 (m, 2 H) 7,29 (d, J = 2,27 Hz, 1 H) 7,11 (d, J = 8,59 Hz, 2 H) 7,10 (s, 1 H) 7,06 (s, 1 H) 6,78 (d, J = 2,27 Hz, 1H) 5,00 - 5,12 (m, 1 H) 3,81 (s, 3 H) 3,24 (dd, J = 16,42, 8,84 Hz, 1 H) 3,09 (s, 3 H) 2,73 (dd, J = 16,29, 7,45 Hz, 1 H) 1,49 (d, J = 6,32 Hz, 3 H); CLEM para C₂₁H₂₁N₃O₅S m/z 428,10 (M+H)⁺; Anal. Calcd. para C₂₁H₂₁N₃O₅S: C, 59,00; H, 4,95; N, 9,83; Hallado: C, 58,82; H, 4,96; N, 9,70.

- 30 **Ejemplo 13:** [α]_D = +19,13; 100 %ee; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,38 (s, 1 H) 7,92 (d, J = 8,84 Hz, 2 H) 7,29 (d, J = 2,02 Hz, 1 H) 7,11 (d, J = 8,59 Hz, 2 H) 7,10 (s, 1 H) 7,06 (s, 1 H) 6,78 (d, J = 2,02 Hz, 1H) 5,00 - 5,12 (m, 1 H) 3,81 (s, 3 H) 3,23 (dd, J = 16,42, 8,84 Hz, 1 H) 3,09 (s, 3 H) 2,72 (dd, J = 16,42, 7,58 Hz, 1 H) 1,49 (d, J = 6,32 Hz, 3 H); CLEM para C₂₁H₂₁N₃O₅S m/z 428,10 (M+H)⁺; Anal. Calcd. para C₂₁H₂₁N₃O₅S • 0,23 H₂O: C, 58,44; H, 5,01; N, 9,74; Hallado: C, 58,44; H, 4,99; N, 9,68.

Ejemplo 14: Ácido 6-[(4-isobutoxi-2,2,-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran.6-carbonil)-amino]-nicotínico

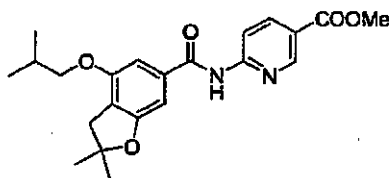
5 A una solución de éster metílico del ácido 6-[(4-isobutoxi-2,2,-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran.6-carbonil)-amino]-nicotínico (**14b**) (125 mg, 0,31 mmol) en THF (4 ml) se añadió NaOH 1N acuoso (300 ul, 0,3 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche, se diluyó con H₂O (15 ml) y se lavó con EtOAc (15 ml). La fase acuosa se acidificó con HCl 1 N hasta pH ~5,. se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 15 ml), se secó sobre MgSO₄ y se concentró, dando un sólido blanco (36 mg, rendimiento del 30 %).
 10 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13,17 (a. s., 1 H) 11,04 (s, 1 H) 8,88 (s, 1H) 8,28 - 8,35 (m, 2 H) 7,20 (s, 1 H) 6,98 (s, 1 H) 3,88 (d, J = 6,57 Hz, 2 H) 2,96 (s, 2H) 1,99 - 2,09 (m, 1 H) 1,43 (s, 6 H) 1,00 (d, J = 6,57 Hz, 6 H); CLEM para C₂₁H₂₄N₂O₅ m/z 385,10 (M+H)⁺; Anal. Calcd. para C₂₁H₂₄N₂O₅S. 0,10,EtOAc: C, 65,36; H, 6,36; N, 7,12; Hallado: C, 65,26; H, 6,21; N, 6,91.

Preparación del intermedio 14a: Éster metílico de ácido 4-isobutoxi-2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico



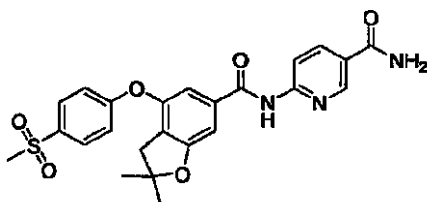
15 A una solución de éster metílico del ácido 4-hidroxi-2,2,-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-6-carboxílico (**3e**) (167 mg, 0,75 mmol) en DMF (3 ml) se añadió 1-bromo-2-metilpropano (0,090 ml, 0,83 mmol) y carbonato de cesio (520 mg, 1,6 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 85 °C durante 1 hora y se enfrió a la temperatura ambiente. La mezcla se inactivó con H₂O (10 ml), se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml), se secó sobre MgSO₄ y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida eluyendo con 5 % de EtOAc en hexanos, para dar un aceite incoloro (193 mg, rendimiento del 92 %).
 20 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,09 (s, 1 H) 7,05 (s, 1 H) 3,89 (s, 3 H) 3,80 (d, J = 6,57 Hz, 2 H) 2,99 (s, 2H) 2,02 - 2,16 (m, 1 H) 1,49 (s, 6 H) 1,04 (s, 3 H) 1,02 (s, 3 H); CLEM para C₁₆H₂₂O₄ m/z 279,10 (M+H)⁺

25 *Preparación del intermedio 14b: Éster metílico de ácido 6-[(4-isobutoxi-2,2,-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carbonil)-amino]nicotínico*



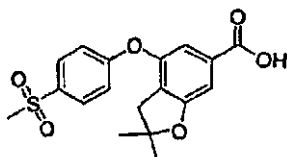
30 El compuesto del título se preparó de un modo similar al descrito en el Ejemplo 1, a partir de éster metílico de ácido 6-aminonicotínico (1,0 g, 6,57 mmol) y éster metílico de ácido 4-isobutoxi-2,2,-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico (**14a**) (185 mg, 0,66 mmol). La purificación mediante cromatografía en columna eluyendo con 15-25 % de EtOAc en hexanos, dio un sólido amarillo claro (127 mg, rendimiento del 48 %).
 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,93 (d, J = 1,52 Hz, 1 H) 8,69 (s, 1H) 8,42 - 8,48 (m, 1 H) 8,35 (dd, J = 8,72, 2,15 Hz, 1 H) 6,96 (s, 1 H) 6,87 (s, 1 H) 3,95 (s, 3 H) 3,82 (d, J = 6,32 Hz, 2 H) 3,01 (s, 2H) 2,06 - 2,14 (m, J = 13,33, 6,60, 6,60 Hz, 1 H) 1,51 (s, 6 H) 1,04 (d, J = 6,82 Hz, 6 H); CLEM para C₂₂H₂₆N₂O₅ m/z 399,10 (M+H)⁺.

35

Ejemplo 15:**6-[[4-(4-Metanosulfonil-fenoxi)-2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carbonil]-amino]-nicotinamida**

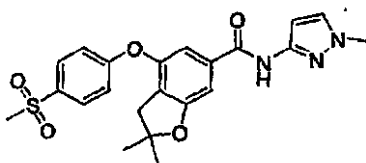
- 5 A una solución de ácido 4-(4-metanosulfonil-fenoxi)-2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico (15a) (77 mg, 0,21 mmol) en DMF (3 ml) se añadió Et₃N (90,0 ul, 0,65 mmol), amida 4-aminonicotínica (60,0 mg, 0,44 mmol) y HATU (250 mg, 0,66 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, La mezcla se inactivó con H₂O (10 ml), se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml), Las capas orgánicas se lavaron con H₂O (2 x 20 ml), se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida eluyendo con 15-30 % de EtOAc/hexano, para dar un aceite incoloro (39 mg, rendimiento del 38 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,74 (dd, J = 4,42, 1,39 Hz, 1 H) 8,46 (dd, J = 8,34, 1,26 Hz, 1 H) 7,96 (d, J = 8,84 Hz, 2 H) 7,52 (s, 1H) 7,42 - 7,50 (m, 2 H) 7,15 (d, J = 8,84 Hz, 2 H) 3,08 (s, 3 H) 2,99 (s, 2 H) 1,54 (s, 6 H); CLEM para C₂₄H₂₃N₃O₆S m/z 482,00 (M+H)⁺; Anal.
- 10

Preparación del intermedio 15a: **Ácido 4-(4-metanosulfonil-fenoxi)-2,2-metil-2,3-dihidrobzofuran-6-carboxílico**

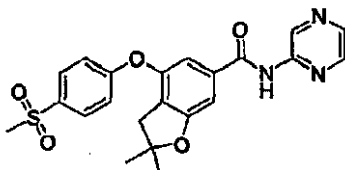


- 15 A una solución de éster metílico de ácido 4-(4-metanosulfonil-fenoxi)-2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico (3f) (76 mg, 0,20 mmol) en MeOH (5 ml) se añadió NaOH 3N acuoso (0,20 ml, 0,60 mmol). La mezcla se calentó a 60°C durante la noche, y se concentró. El residuo se diluyó con H₂O (10 ml) , se extrajo con EtOAc (10 ml). La fase acuosa se acidificó con HCl 1N hasta pH ~1, se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 10 ml), Las capas orgánicas se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron un sólido blanquecino (77 mg). rendimiento del 100 %). CLEM para C₂₄H₂₃FN₃O₆ S m/z 385,00 (M+Na)⁺
- 20 Los ejemplos **16-21** se prepararon de un modo similar al descrito para el Ejemplo **1** a partir del éster metílico de ácido 4-(4-metanosulfonil-fenoxi)-2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico (**3f**) y los aminoheterociclos adecuados.

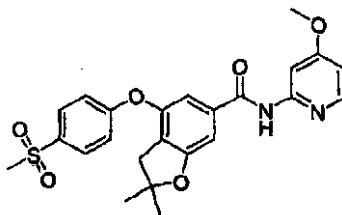
Ejemplo 16: Ácido 4-(4-metanosulfonil-fenoxi)-2,2-metil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico (1-metil-1N-pirazol.3-il)amida



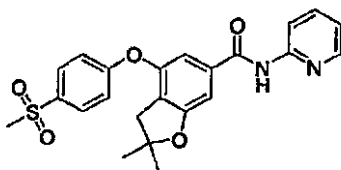
- 25 **Ejemplo 17: Ácido 4-(4-metanosulfonil-fenoxi)-2,2-metil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico pirazin-2-ilamida**



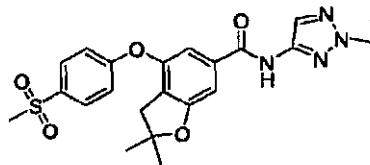
Ejemplo 18: Ácido 4-(4-metanosulfonil-fenoxi)-2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico (4-metil-piridin-2-il)amida



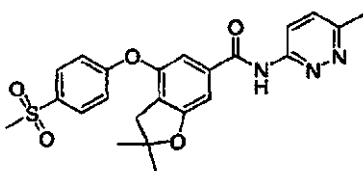
5 Ejemplo 19: Ácido 4-(4-metanosulfonil-fenoxi)-2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico pirazin-2-ilamida



Ejemplo 20: Ácido 4-(4-metanosulfonil-fenoxi)-2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico (2-metil-2H-[1,2,3]triazol-4-il)amida



10 Ejemplo 21: Ácido 4-(4-metanosulfonil-fenoxi)-2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-4-carboxílico (6-metil-piridizacin-3-il)amida

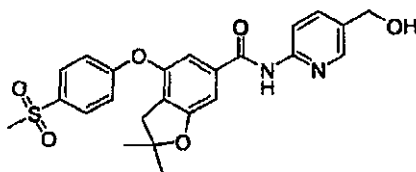


Ejemplo	PM	MF	RMN	m/z	Análisis Elemental
16	441,5	C22 H23 N3 O5 S	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,55 (s, 1 H) 7,91 (d, J = 8,34 Hz, 2 H) 7,07 (dd, J = 16,67, 8,34 Hz, 4 H) 6,78 (s, 1 H) 3,78 (s, 3 H) 3,08 (s, 3 H) 2,90 (s, 2 H) 1,50 (s, 6 H);	442,10 (M+H ⁺)	Calcd. para C ₂₂ H ₂₃ N ₃ O ₅ S. 0,07,EtOAc: C, 59,78; H, 5,30; N, 9,39; Hallado: C, 59,78; H, 5,24; N, 9,28
17	439,5	C22 H21 N3 O5 S	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 9,66 (s, 1 H) 8,41 (d, J = 13,64 Hz, 2 H) 8,27 (s, 1 H) 7,93 (d, J = 8,59 Hz, 2H) 7,09 - 7,18 (m, 4 H) 3,09 (s, 3 H) 2,92 (s, 2 H) 1,51 (s, 6 H);	440,10 (M+H ⁺)	Calcd. para C ₂₂ H ₂₁ N ₃ O ₅ S • 0.20 H ₂ O: C, 59,64; H, 4,87; N, 9,48; Hallado: C, 59,72; H, 5,07; N, 9,47
18	468,5	C24 H24 N2 O6 S	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,56 (s, 1 H) 8,05 (d, J = 4,80 Hz, 1 H) 7,95 (d, J = 14,91 Hz, 2 H) 7,91 (s, 1H) 7,07 - 7,18 (m, 4 H) 6,63 (s, 1 H) 3,90 (s, 3 H) 3,08 (s, 3 H) 2,91 (s, 2 H) 1,51 (s, 6 H);	469,10 (M+H ⁺)	Calcd. para C ₂₄ H ₂₄ N ₂ O ₆ S • 0.10 H ₂ O: C, 61,29; H, 5,19; N, 5,96; Hallado: C, 61,24; H, 5,24; N, 6,05.

(continuación)

Ejemplo	PM	MF	RMN	m/z	Análisis Elemental
19	438,5	C23 H22 N2 O5 S	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,56 (s, 1 H) 8,34 (d, J = 8,59 Hz, 1 H) 8,30 (d, J = 4,04 Hz, 1H) 7,89 - 7,97 (m, 2H) 7,72 - 7,83 (m, 1 H) 7,16 (s, 1H) 7,07 - 7,14 (m, 4 H) 3,09 (s, 3 H) 2,91 (s, 2 H) 1,51 (s, 6 H);	439,10 (M+H ⁺)	Calcd. para C ₂₃ H ₂₂ N ₂ O ₅ S • 0.30 H ₂ O: C, 62,23; H, 5,13; N, 6,31; Hallado: C, 62,18; H, 5,19; N, 6,14.
20	442,5	C21 H22 N4 O5 S	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,31 (s, 1 H) 8,08 (s, 1 H) 7,93 (d, J = 8,84 Hz, 2 H) 7,11 (d, J = 8,84 Hz, 2 H) 7,07 (d, J = 1,26 Hz, 2 H) 4,14 (s, 3 H) 3,09 (s, 3 H) 2,92 (s, 2 H) 1,51 (s, 6 H);	443,10 (M+H ⁺)	Calcd. para C ₂₁ H ₂₂ N ₄ O ₅ S • 0.55 H ₂ O: C, 55,75; H, 5,15; N, 12,38; Hallado: C, 55,89; H, 5,09; N, 12,20.
21	453,5	C23 H23 N3 O5 S	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,92 (s, 1 H) 8,46 (d, J = 9,09 Hz, 1 H) 7,94 (d, J = 8,59 Hz, 2 H) 7,39 (d, J = 9,09 Hz, 1 H) 7,18 (s, 1 H) 7,11 - 7,15 (m, 2 H) 7,11 (s, 1 H) 3,09 (s, 3 H) 2,92 (s, 2 H) 2,68 (s, 3 H) 1,52 (s, 6 H);	454,10 (M+H) ⁺	

Ejemplo 22: 4-(4-metanosulfonyl-fenoxi)-2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico (5-hidroximetil-piridin-2-il)amida

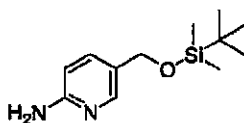


5

A una solución de ácido 4-(4-metanosulfonyl-fenoxi)-2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico [5-(terc-butil-dimetil-silaniloximetil)-piridin-2-il]-amida (**22b**) (85 mg, 0,15 mmol) en CH₂Cl₂ (10 ml) se añadió TBAF en THF (220 ul, 0,22 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, se inactivó con H₂O (20 ml), y se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 20 ml). Las capas orgánicas se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida eluyendo con 50 % de EtOAc en hexanos, para dar un sólido blanco (23 mg, rendimiento del 34 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,48 (s, 1 H) 8,34 (d, J = 8,34 Hz, 1 H) 8,30 (s, 1 H) 7,93 (d, J = 8,84 Hz, 2H) 7,74 - 7,83 (m, 1H) 7,08 - 7,17 (m, 4 H) 4,72 (s, 2 H) 3,09 (s, 3 H) 2,91 (s, 2 H) 1,51 (s, 6 H); CLEM para C₂₄H₂₄N₂O₆S m/z 469,10 (M+H)⁺; Anal.

10

Preparación del intermedio 22a: 5-(terc-butil-dimetil-silaniloximetil)-piridin-2-ilamina

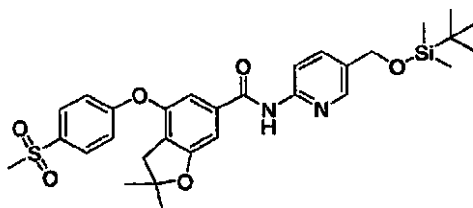


15

Una mezcla de (6-aminopiridin-3-il)metanol (1,76 g, 14,2 mmol), TBDMSCI (2,18 g, 14,5 mmol), e imidazol (2,90 g, 42,6 mmol) en 20 ml de DMF se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió H₂O, se extrajo con 3XEtOAc. La capa orgánica combinada se lavó con 2XH₂O, se secó con Na₂SO₄, y se concentró para dar un sólido blanquecino (2,57 g, rendimiento del 76 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,01 (d, J = 1,77 Hz, 1 H) 7,44 (dd, J = 8,34, 2,27 Hz, 1 H) 6,50 (d, J = 8,34 Hz, 1 H) 4,60 (s, 2 H) 4,38 (s, 2 H) 0,93 (s, 9 H) 0,11 (s, 6 H); CLEM para C₁₂H₂₂N₂O₂Si m/z 239,00 (M+H).

20

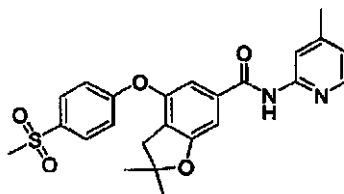
Preparación del intermedio 22b: Ácido
4-(4-metanosulfonyl-phenoxy)-2,2-dimethyl-2,3-dihydro-benzofuran-4-carboxylic acid (5-tert-butyl-dimethyl-silaniloxyethyl)-pyrimidin-2-yl-amide



5 A una solución de ácido 4-(4-metanosulfonyl-phenoxy)-2,2-dimethyl-2,3-dihydro-benzofuran-6-carboxylic acid (**15a**) (723 mg, 2,0 mmol) en DMF (3 ml) se añadió Et₃N (600 µl, 4,30 mmol), HATU (1,52 g, 4,00 mmol) y 5-(tert-butyl-dimethyl-silaniloxyethyl)-pyrimidin-2-ylamine (**22a**) (338 mg, 1,42 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 40°C durante la noche, se inactivó con H₂O (80 ml), se extrajo con EtOAc (2 x 80 ml), Las capas orgánicas se lavaron con H₂O (2 x 100 ml), se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron para dar un sólido marrón, que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida, dando un sólido blanquecino (91 mg-, rendimiento del 8 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,48 (s, 1 H) 8,30 (d, J = 8,59 Hz, 1 H) 8,25 (s, 1 H) 7,93 (d, J = 8,84 Hz, 2 H) 7,71 (dd, J = 8,59, 2,27 Hz, 1 H) 7,14 (d, J = 1,26 Hz, 1 H) 7,12 (s, 1 H) 7,10 (d, J = 1,77 Hz, 2 H) 4,73 (s, 2 H) 3,08 (s, 3 H) 2,91 (s, 2 H) 1,47 -1,53 (m, 6 H) 0,94 (s, 9 H) 0,11 (s, 6 H); CLEM para C₃₀H₃₈N₂O₆SSi m/z 582,20 (M+H)⁺.

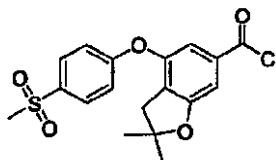
15 Los ejemplos 23 y 24 se prepararon en paralelo a partir de cloruro de 4-(4-metanosulfonyl-phenoxy)-2,2-dimethyl-2,3-dihydro-benzofuran-6-carboxylic acid (**23a**) y los aminoheterociclos adecuados: A los viales de 20 ml adecuados se introdujo la solución de amina (1,2 ml, 0,656 mmol, 0,5M en solución de DMA anhidra, 5 eq.) y piridina (0,032 ml, 0,394 mmol, 3 equiv). La solución madre de cloruro ácido (260 µl, 0,13 mmol, 1 equiv), 0,5M en solución de acetonitrilo anhidro se introdujo en cada vial. Los viales de reacción se transfirieron a un bloque de calentamiento que se había precalentado a 50°C y se agitaron durante 8 horas a dicha temperatura. Después, las mezclas de reacción se concentraron al vacío a 35-40 °C para eliminar los volátiles. Los residuos secos se disolvieron en DCM para su posterior análisis y purificación mediante cromatografía ultrarrápida. Las fracciones se recogieron en tubos previamente tarados y se liofilizaron hasta sequedad.

Ejemplo 23: Ácido 4-(4-metanosulfonyl-phenoxy)-2,2-dimethyl-2,3-dihydro-benzofuran-6-carboxylic acid (4-methyl-pyrimidin-2-yl)amide



25 Rendimiento: 10 mg (17 %). CLEM 453 (M+H)⁺; RMN ¹H (400 MHz, ACETONITRILLO-d₃) δ 1,46 (s, 6 H) 2,36 (s, 3 H) 2,87 (s, 2 H) 3,05 (s, 3 H) 6,94 (s, J = 4,53 Hz, 1H) 7,07 - 7,23 (m, 4 H) 7,89 (d, J = 8,81 Hz, 2H) 8,10 (2, 2H).

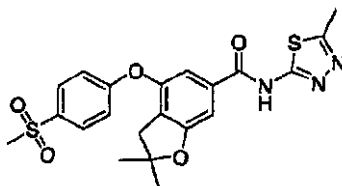
Preparación del intermedio 23a: Cloruro de 4-(4-metanosulfonyl-phenoxy)-2,2-dimethyl-2,3-dihydro-benzofuran-6-carboxylic acid



30 El ácido 4-(4-metanosulfonyl-phenoxy)-2,2-dimethyl-2,3-dihydro-benzofuran-6-carboxylic acid (**15a**) (3,35 g, 9,24 mmol) se disolvió en SOCl₂ (50 ml) y DCM (20 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Los volátiles se eliminaron, dando 3,3 g de un sólido amarillo (rendimiento del 94-5). RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 1,51 (s, 6 H) 2,91 (s, 2 H) 3,06 (s, 3 H) 7,10 (d, J = 8,56 Hz, 2 H) 7,30 (s, 1 H) 7,35 (s, 1 H) 7,93 (d, J = 8,56 Hz, 2 H).

35

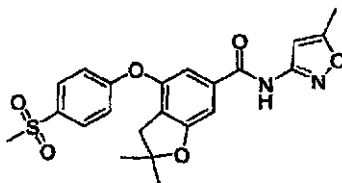
Ejemplo 24: Ácido 4-(4-metanosulfonil-fenoxi)-2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico (5-metil-[1,3,4]tiadiazol-2-il)amida



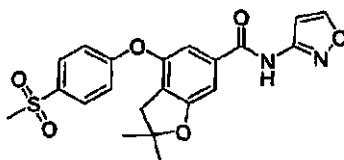
5 Rendimiento: 10 mg (17 %). CLEM 460 (M+H)⁺; RMN ¹H (400 MHz, ACETONITRILLO-d₃) δ 1,46 (s, 6 H) 2,63 (s, 3 H) 2,90 (s, 2 H) 3,06 (s, 3 H) 7,17 (d, J = 8 Hz, 2 H) 7,23 (s, 2 H) 7,91 (d, J = 12 Hz, 2H), 10,47 (s, 1 H).

10 Los ejemplos **25 -30** se prepararon en paralelo a partir de cloruro de 4-(4-metanosulfonil-fenoxi)-2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carbonilo (**23a**) y los aminoheterociclos adecuados: En los tubos de ensayo adecuados se introdujo la solución madre de amina (700 µl, 0,35 mmol, 0,5M en solución de DMA anhidra, 5 equiv.) y piridina 2,5 M en DMA (84 µl, 0,21 mmol, 3 equiv). La solución madre de cloruro ácido (200 µl, 0,07 mmol, 1 equiv), 0,5M en solución de acetonitrilo anhidro se introdujo en cada tubo de ensayo. Los tubos se transfirieron desde la gradilla a un bloque reactor que se había precalentado a 50°C y se agitaron durante 8 horas a dicha temperatura. Después, las mezclas de reacción se concentraron al vacío a 35-40 °C para eliminar los volátiles. Los residuos secos se disolvieron en DMSO para su posterior análisis y purificación mediante HPLC preparativa. Las fracciones se recogieron en tubos previamente tarados y se liofilizaron hasta sequedad.

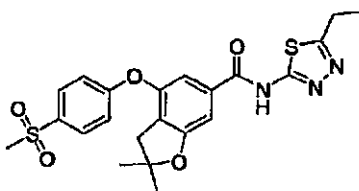
15 **Ejemplo 25: Ácido 4-(4-metanosulfonil-fenoxi)-2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico (5-metil-isoxazol-3-il)amida**



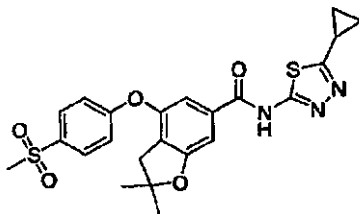
Ejemplo 26: 4-(4-metanosulfonil-fenoxi)-2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico isoxazol-3-ilamida



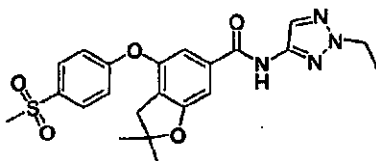
20 **Ejemplo 27: Ácido 4-(4-metanosulfonil-fenoxi)-2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico (5-etil-[1,3,4]tiadiazol-2-il)amida**



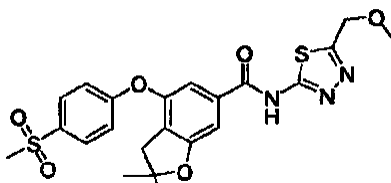
Ejemplo 28: Ácido 4-(4-metanosulfonil-fenoxi)-2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico (5-ciclopropil-[1,3,4]tiadiazol-2-il)amida



5 **Ejemplo 29:** Ácido 4-(4-metanosulfonil-fenoxi)-2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico (2-etil-2H-[1,2,3]triazol-4-il)amida



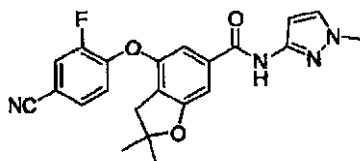
Ejemplo 30: Ácido 4-(4-metanosulfonil-fenoxi)-2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico (5-metoximetil-[1,3,4]tiadiazol-2-il)amida



10

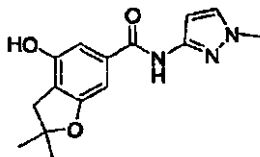
Ejemplo	PM	MF	RMN	m/z
25	442,5	C22 H22 N2O6S	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆ , [ppm] = 1,37 (s, 6H), 2,32 (s, 3H), 2,60-2,85 (m, 2H), 3,12 (s, 3H), 6,61 (s, 1H), 7,10-7,20 (m, 4H), 7,83-7,90 (m, 2H).	443,1 (M+H ⁺)
26	428,5	C21 H20 N2 O6 S	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆ , [ppm] = 1,38 (s, 6H), 2,85 (s, 2H), 3,14 (s, 3H), 6,90-6,95 (m, 1H), 7,15-7,21 (m, 4H), 7,85-7,90 (m, 2H), 8,72 (s, 1H).	429,1 (M+H ⁺)
27	473,6	C22 H23 N3 O5 S2	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) δ 1,23-1,28 (m, 3H), 1,39 (s, 6H), 2,84-2,88 (m, 2H), 2,90-2,97 (m, 2H), 3,13 (s, 3H), 7,15-7,20 (m, 2H), 7,25-7,30 (m, 2H), 7,86-7,91 (m, 2H).	474,1 (M+H ⁺)
28	485,6	C23 H23 N3 O5 S2	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) δ 0,9-0,95 (m, 2H), 1,07-1,16 (m, 2H), 1,34,-1,41 (s, 7H), 2,84-2,88 (m, 2H), 3,13 (s, 3H), 7,15-7,20 (m, 2H), 7,24-7,28 (m, 2H), 7,86-7,91 (m, 2H).	486,1 (M+H ⁺)
29	456,5	C22 H24 N4 O5 S	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) δ 1,36-1,41 (m, 9H), 2,83-2,88 (m, 2H), 3,34 (s, 3H), 4,26-4,35 (m, 2H), 7,15-7,25 (m, 4H), 7,85-7,93 (m, 2H).	457,1 (M+H ⁺)
30	489,6	C22 H23 N3 O6 S2	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆ , [ppm] = 1,41 (s, 6H), 2,60-2,90 (m, 2H), 3,30-3,36 (m, 6H), 4,70-4,75 (m, 2H), 7,16-7,18 (m, 2H), 7,30-7,34 (m, 2H), 7,87-7,94 (m, 2H).	490,1 (M+H ⁺)

Ejemplo 31: Ácido 4-(4-ciano-2-fluoro-fenoxi)-2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico (1-metil-1H-pirazol-3-il)amida



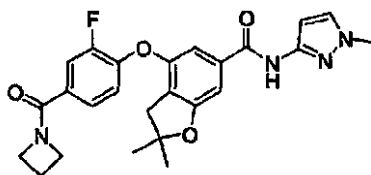
El compuesto del título se preparó de un modo similar al descrito para el intermedio **1f**, a partir de 3,4-difluorobenzonitrilo (11 mg, 0,080 mmol) y ácido 4-hidroxi-2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico (1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida (**31a**) (23 mg, 0,080 mmol), dando un aceite incoloro (8 mg, rendimiento del 20 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,49 (s, 1 H) 7,50 (dd, J = 10,11, 1,77 Hz, 1 H) 7,42 (d, J = 8,59 Hz, 1 H) 7,28 (d, J = 2,02 Hz, 1H) 7,00 - 7,08 (m, 2 H) 6,95 (s, 1 H) 6,77 (d, J = 1,77 Hz, 1 H) 3,78 (s, 3 H) 2,97 (s, 2 H) 1,51 (s, 6 H); CLEM para C₂₂H₁₉FN₄O₃ m/z (M+H)⁺ 407,10.

10 **Preparación del intermedio 31a: Ácido 4-hidroxi-2,2-dimetil-2,3-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico (1-metil-1H-pirazol-3-il)amida**



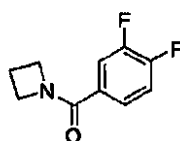
El compuesto del título se preparó de un modo similar al descrito en el Ejemplo 1, a partir de 3-amino-1-metilpirazol (201 mg, 2,07 mmol) y éster metílico de ácido 4-hidroxi-2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico (3e) (45 mg, 0,22 mmol), dando un sólido blanco (28 mg, rendimiento del 48 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,53 (s, 1 H) 7,30 (d, J = 1,77 Hz, 1H) 7,05 - 7,12 (m, 1 H) 7,00 (s, 1 H) 6,80 (d, J = 2,02 Hz, 1 H) 3,81 (s, 3 H) 3,00 (s, 2 H) 1,50 (s, 6 H); CLEM para C₁₅H₁₇N₃O₃ m/z 288,10 (M+H)⁺.

Ejemplo 32: Ácido 4-[4-(azetidín-1-carbonil)-2-fluoro-fenoxi]-2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico (1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida



El compuesto del título se preparó de un modo similar al descrito en el Ejemplo 1, a partir de 3-amino-1-metilpirazol (250 mg, 2,57 mmol) y 4-[4-(azetidín-1-carbonil)-2-fluoro-fenoxi]-2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico (1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida (**32b**) (103 mg, 0,26 mmol). La purificación mediante cromatografía en columna en fase inversa dio un sólido blanco (50 mg, rendimiento del 42 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,36 (s, 1H) 7,49 - 7,58 (m, 1 H) 7,40 (dd, J = 8,46, 1,14 Hz, 1H) 6,98 - 7,05 (m, 2 H) 6,93 (s, 1 H) 6,77 (d, J = 2,02 Hz, 1H) 4,32 - 4,43 (m, 2H) 4,21 - 4,32 (m, 2H) 3,78 - 3,82 (m, 3 H) 2,98 (s, 2H) 2,34 - 2,43 (m, 2 H) 1,51 (s, 6 H); CLEM para C₂₅H₂₅FN₄O₄ m/z 465,10 (M+H)⁺; Anal. Calcd. para C₂₅H₂₅FN₄O₄: C, 64,65; H, 5,43; N, 12,06; Hallado: C, 64,36; H, 5,31; N, 11,78.

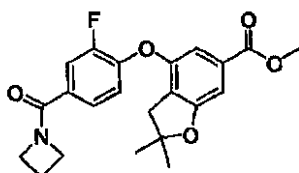
Preparación del intermedio 32a: Azetidín-1-il-(3,4-difluoro-fenil)-metanona



30 A ácido 3,4-difluorobenzoico (1,03 g), 6,51 mmol) en CH₂Cl₂ (10 ml) se añadió SOCl₂ (600 ul, 8,26 mmol) y DMF (3 gotas). La mezcla de reacción se calentó hasta reflujo durante 3 horas. La mezcla se evaporó al vacío y se secó. La mezcla de aceite/sólido se suspendió en CH₂Cl₂ (20 ml) y se añadió azetidín clorhidrato (731 mg, 7,82 mmol) y

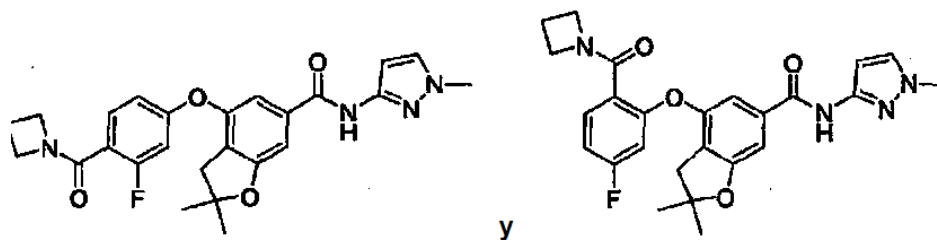
5 trietilamina (2,75 ml, 19,7 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 hora, se inactivó con HCl 1N (60 ml) y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron dando un aceite amarillo que se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida eluyendo con 30 % de EtOAc en hexanos, para dar un sólido blanco (553 mg, rendimiento del 48 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,50 (m, 1 H) 7,40 (m 1 H) 7,16 - 7,25 (m, 1 H) 4,32 (d, J = 6,82 Hz, 2 H) 4,24 (d, J = 7,07 Hz, 2 H) 2,33 - 2,42 (m" 2 H).

Preparación del intermedio 32b: Éster metílico de ácido 4-[4-(azetidín-1-carbonil)-2-fluoro-fenoxi]-2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico



10 El compuesto del título se preparó de un modo similar al descrito para el intermedio **1f**, a partir de azetidín-1-il-(3,4-difluoro-fenil)-metanona (**32a**) (90 mg, 0,46 mmol) y éster metílico de ácido 4-hidroxi-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-6-carboxílico (**3e**) (117 mg, 0,53 mmol), dando un aceite amarillo claro (106 mg, rendimiento del 59 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,51 (dd, J = 10,86, 2,02 Hz, 1H) 7,38 - 7,42 (m, 1 H) 7,21 (d, J = 1,01 Hz, 1 H) 7,09 (d, J = 1,01 Hz, 1 H) 6,99 (t, J = 8,21 Hz, 1H) 4,30 - 4,40 (m, 2H) 4,20 - 4,29 (m, 2 H) 3,86 (s, 3 H) 2,97 (s, 2H) 2,33 - 2,43 (m, 2 H) 1,50 (s, 6 H).

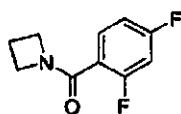
15 **Ejemplo 33: Ácido 4-azetidín-1-carbonil-3-fluoro-fenoxi]-2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico (1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida** y **Ejemplo 34: Ácido 4-[2-(azetidín-1-carbonil)-5-fluoro-fenoxi]-2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico (1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida**



20 Ácido 4-Hidroxi-2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico (1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida (**31a**) (421 mg, 1,47 mmol) y Cs₂CO₃ (965 mg, 2,96 mmol) se añadió a una solución de azetidín-1-il(2,4-difluorofenil)metanona (**33a**) (292 mg, 1,48 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta 160°C durante 2 horas en un microondas. La mezcla se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía SFC para dar ácido 4-[4-(azetidín-1-carbonil)-3-fluoro-fenoxi]-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-6-carboxílico (1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida (315 mg, rendimiento del 46 %) y ácido 4-[2-(azetidín-1-carbonil)-5-fluoro-fenoxi]-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-6-carboxílico (1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida (**34**) (34 mg, rendimiento del 5 %) como un sólido blanco.

30 **Ejemplo 33:** RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,36 (s, 1H) 7,50 - 7,57 (m, 1 H) 7,29 (d, J = 2,53 Hz, 1 H) 7,05 (d, J = 2,27 Hz, 2H) 6,76 - 6,85 (m, 2 H) 6,67 (dd, J = 11,12, 2,53 Hz, 1H) 4,13 - 4,24 (m, 4 H) 3,81 (s, 3 H) 2,89 (s, 2H) 2,30 - 2,39 (m, 2 H) 1,49 (s, 6 H); CLEM para C₂₅H₂₅FN₄O₄ m/z 465,20 (M+H)⁺. **Ejemplo 34:** RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,48 (s, 1 H) 7,46 (dd, J = 8,46, 6,44 Hz, 1 H) 7,29 (d, J = 2,02 Hz, 1 H) 7,04 (d, J = 2,02 Hz, 2 H) 6,87 (td, J = 8,15, 2,40 Hz, 1 H) 6,78 (d, J = 2,02 Hz, 1 H) 6,58 (dd, J = 9,85, 2,27 Hz, 1H) 4,07 - 4,16 (m, 4 H) 3,82 (s, 3 H) 2,91 (s, 2H) 2,23 - 2,33 (m, 2 H) 1,49 (s, 6 H); CLEM para C₂₅H₂₅FN₄O₄ m/z 465,20 (M+H)⁺.

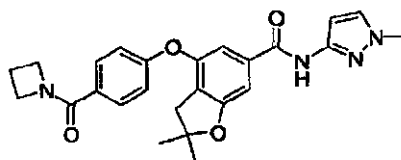
Preparación del intermedio 33a: Azetidín-1-il-(2,4-difluoro-fenil)-metanona



35 A una solución de cloruro de 2,4-difluorobenoilo (1,14 g, 6,46 mmol) en CH₂Cl₂ se añadió clorhidrato de azetidina (1,46 g, 15,6 mmol) y Et₃N (2,70 ml, 19,4 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, se inactivó con H₂O (100 ml), y se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 100 ml). Las capas orgánicas se secaron sobre MgSO₄

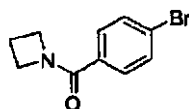
y se concentraron un sólido blanquecino (896 mg). rendimiento del 76 %) que se usó sin purificación adicional. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,52 - 7,59 (m, 1H) 6,91 - 6,98 (m, 1H) 6,81 - 6,87 (m, 1 H) 4,21 (t, J = 7,71 Hz, 2 H) 4,11 (t, J = 7,71 Hz, 2H) 2,30 - 2,38 (m, 2 H).

5 **Ejemplo 35: Ácido 4-[4-(azetidín-1-carbonil)-fenoxi]-2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico (1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida**



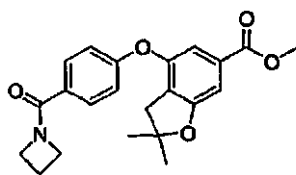
10 El compuesto del título se preparó de un modo similar al descrito en el Ejemplo 15, a partir de ácido 4-[4-azetidín-1-carbonil)-fenoxi]-2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico (35c) (598 mg, 1,63 mmol) y 1-metil-3-aminopirazol (236 mg, 2,43 mmol), dando un sólido blanco (315 mg, rendimiento del 41 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,31 (s, 1 H) 7,65 (ddd, J = 9,22, 2,78, 2,40 Hz, 2 H) 7,28 (d, J = 2,27 Hz, 1 H) 7,02 (dd, J = 9,85, 1,26 Hz, 2 H) 6,98 (ddd, J = 9,22, 2,78, 2,40 Hz, 2 H) 6,78 (d, J = 2,02 Hz, 1H) 4,30 - 4,40 (m, 2H) 4,19 - 4,30 (m, 2 H) 3,81 (s, 3 H) 2,89 (s, 2H) 2,32 - 2,40 (m, 2 H) 1,49 (s, 6 H); CLEM para C₂₅H₂₆N₄O₄S m/z 447,20 (M+H)⁺; Anal. Calcd. para C₂₅H₂₆N₄O₄ 031, H₂O: C, 65,38; H, 6,02; N, 12,20; Hallado: C, 65,37; H, 5,85; N, 12,38.

Preparación del intermedio 35a: Azetidín-1-il-(4-bromo-fenil)-metanona



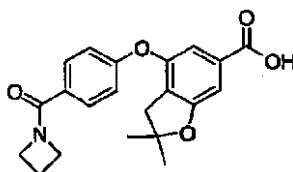
15 Et₃N (2,00 ml, 14,3 mmol) y clorhidrato de azetidina (462 mg, 4,94 mmol) se añadieron a una solución de cloruro de 4-bromobenzóilo (1,07 g, 4,88 mmol) en CH₂Cl₂ (20 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, se diluyó con CH₂Cl₂ (100 ml), y se lavó con HCl acuoso 1N (100 ml), H₂O (100 ml), y salmuera (100 ml). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄ y se concentró para dar un aceite incoloro (1,10 g, rendimiento del 94 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,53 (ddd, J = 17,43, 6,57, 2,27 Hz, 1H) 4,21 - 4,32 (m, 1H) 2,32 - 2,40 (m, 2 H); CLEM para C₁₀H₁₀BrNO m/z 241,00 (M+H)⁺

Preparación del intermedio 35b: Éster metílico de ácido 4-[4-(azetidín-1-carbonil)-fenoxi]-2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico



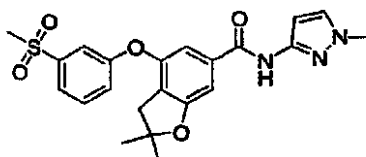
25 K₃PO₄ (1,23 g, 5,79 mmol), Pd(OAc)₂ (41 mg), 0,81 mmol) y 2-di-t-butilfosfino-2',4'6'-tri-i-propil-1,1'-bifenilo (68 mg, 0,16 mmol) se añadieron a una solución de éster metílico del ácido 4-hidroxi-2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-4-carboxílico (3e) (646 mg, 2,91 mmol) y azetidín-1-il-(4-bromo-fenil)-metanona (35a) (697 mg, 2,90 mmol) en tolueno (10 ml). La mezcla de reacción se calentó a 110 °C durante la noche. La mezcla se filtró, se lavó con EtOAc, y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida eluyendo con 10-25 % de EtOAc en hexanos, para dar un sólido blanco (802 mg, rendimiento del 72 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,64 (d, J = 6,82 Hz, 2 H) 7,23 (s, 1 H) 7,20 (s, 1 H) 6,97 (d, J = 7,33 Hz, 2H) 4,24 - 4,34 (m, 4 H) 3,87 (s, 3 H) 2,88 (s, 2H) 2,50 - 2,61 (m, 1H) 2,32 - 2,42 (m, 1 H) 1,47 (s, 6 H); CLEM para C₂₂H₂₃O₅ m/z 382,00 (M+H)⁺

Preparación del intermedio 35c: **Ácido 4-[4-(azetidín-1-carbonil)-fenoxi]-2,2,-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico**



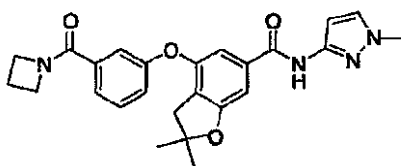
5 NaOH acuoso (3N, 2,1 ml, 6,3 mmol) se añadió a una solución de éster metílico de ácido 4-[4-(azetidín-1-carbonil)-fenoxi]-2,2,-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico (**35b**) (802 mg, 2,10 mmol) en 10 ml de CH₃OH. La mezcla se calentó hasta 60 °C durante 3 horas, se concentró, se diluyó con H₂O (60 ml) y se acidificó con HCl acuoso 1N hasta un pH de ~1. La fase acuosa se extrajo con H₂Cl₂ (60 ml), se secó sobre MgSO₄ y se concentró, dando un sólido blanco (598 mg, rendimiento del 74 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,99 (s, 1 H) 7,67 (d, J = 7,33 Hz, 2H) 7,02 - 7,10 (m, 3 H) 6,99 (s, 1 H) 4,32 (s, 2 H) 4,03 (s, 2 H) 2,89 (s, 2H) 2,21 - 2,30 (m, 2 H) 1,42 (s, 6 H); CLEM para C₂₁H₂₁O₅ m/z 468,00 (M+H)⁺

Ejemplo 36: Ácido 4-(3-metanosulfonil-fenoxi)-2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico (1-metil-1H-pirazol-3-il)amida



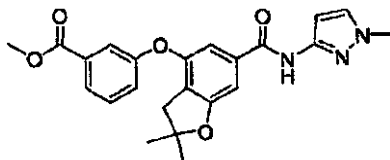
15 A una solución de 4-hidroxi-2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico (1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida (**31a**) (117 mg, 0,41 mmol) en CH₂Cl₂ (5 ml) se añadió ácido (3-metilsulfonil)borónico (163 mg, 0,814 mmol), Cu(OAc)₂ (74 mg, 2,04 mmol), tamices moleculares 4A (500 mg) y Et₃N (0,300 ml, 2,15 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La CLEM mostró una conversión de aproximadamente el 50 %. Se añadió más ácido (3-metilsulfonil)borónico (81 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas. se filtró, y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida eluyendo con 20-60 % de EtOAc en hexanos, para dar un sólido blanco (57 mg, rendimiento del 32 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,62 - 10,73 (m, 1 H) 8,20 (s, 1 H) 8,02 (d, J = 8,59 Hz, 1H) 7,88 - 7,97 (m, 2 H) 7,64 (d, J = 8,59 Hz, 1 H) 7,40 (d, J = 1,26 Hz, 1H) 7,27 - 7,36 (m, 1H) 7,12 - 7,25 (m, 2H) 4,85 - 4,99 (m, 1H) 3,87 - -4,19 (m, 2 H) 3,20 (s, 3 H) 2,80 (dd, J = 16,93, 4,29 Hz, 1H) 2,48 - 2,60 (m, 1H) 2,46 - 2,56 (m, 2 H) 2,27 (s, 3 H); CLEM para C₂₂H₂₃N₃O₅S m/z 442,00 (M+H)⁺; Anal. Calcd. para C₂₂H₂₃N₃O₅S · 0,28 H₂O: C, 59,17; H, 5,32; N, 9,41; Hallado: C, 9,18; H, 5,31; N, 9,32.

25 **Ejemplo 37: Ácido 4-[3-(azetidín-1-carbonil)-fenoxi]-2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico (1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida**



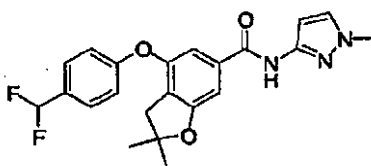
30 Al(CH₃)₂Cl (4,85 ml, 1,85 mmol, solución 1,0M en hexano) se añadió a una solución de azetidina clorhidrato (173 mg, 1,85 mmol) en 1,2-dicloroetano (5 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos y después se añadió éster metílico de ácido 3-[2,2-dimetil-6-(1-metil-1H-pirazol-3-ilcarbamoi)-2,3-dihidro-benzofuran-4-iloxi]benzoico (**37a**) (78 mg, 0,19 mmol) en 1,2-dicloroetano (2 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La CLEM mostró una conversión de aproximadamente el 30 %. La mezcla se calentó a 60 °C durante la noche, La mezcla de reacción se inactivó con 20 % de tartrato de sodio potasio tetrahidrato (5 ml) y se diluyó con H₂O (30 ml). La suspensión resultante se extrajo con CHCl₃ (2x30 ml), se secó sobre MgSO₄ y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida eluyendo con 50-70 % de EtOAc en hexanos, para dar un sólido blanco (42 mg, rendimiento del 51 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,44 (s, 1H) 7,33 - 7,43 (m, 3 H) 7,10 (dd, J = 7,45, 1,89 Hz, 1 H) 7,01 (s, 1 H) 6,96 (s, 1 H) 6,76 (d, J = 2,27 Hz, 1 H) 4,30 (t, J = 7,45 Hz, 2 H) 4,22 (t, J = 7,71 Hz, 2 H) 3,80 (s, 3 H) 2,94 (s, 2H) 2,30 - 2,41 (m, 2 H) 1,50 (s, 6 H); CLEM para C₂₅H₂₆N₄O₄S m/z 447,20 (M+H)⁺; Anal. Calcd. para C₂₅H₂₆N₄O₄ · 0,50 H₂O · 0,10 EtOAc: C, 65,70; H, 6,03; N, 12,07; Hallado: C, 65,80; H, 5,87; N, 11,85.

Preparación del intermedio 37a: Éster metílico de ácido 3-[2,2-dimetil-6-(1-metil-1H-pirazol-3-ilcarbamoil)-2,3-dihidro-benzofuran-4-iloxi]-benzoico



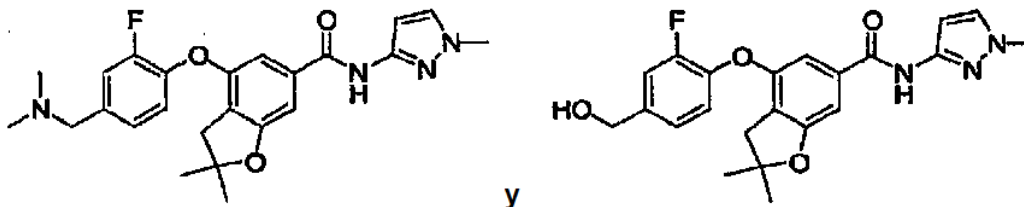
5 Un matraz se carga con ácido 4-hidroxi-2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico (1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida (31a) (233 mg, 0,811 mmol), se añadió Cu(OAc)₂ (147 mg, 0,811 mmol), ácido (3-metoxi-carbonilfenol)borónico (438 mg, 2,43 mmol), y tamices moleculares 4A en polvo (500 mg) CH₂Cl₂ (8 ml-9 para dar una solución, seguido de y Et₃N (0,56 ml, 4,02 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió ácido borónico adicional (146 mg, 0,811 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 días, se filtró, se lavó con EtOAc, El filtrado se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida eluyendo con 60-80 % de EtOAc en hexanos, para dar un sólido blanco (79 mg, rendimiento del 23 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 9,05 (s, 1 H) 7,81 (d, J = 6,82 Hz, 1 H) 7,65 (s, 1 H) 7,42 (t, J = 7,96 Hz, 1 H) 7,22 (dd, J = 8,08, 2,53 Hz, 1 H) 7,09 (s, 1 H) 7,01 (s, 1 H) 6,81 (d, J = 2,02 Hz, 1H) 3,87 - 3,97 (m, 4 H) 3,80 (s, 3 H) 2,92 (s, 2 H) 1,50 (s, 6 H). CLEM para C₂₃H₂₃N₃O₅ m/z 422,20 (M+H)⁺.

15 **Ejemplo 38: Ácido 4-(4-difluorometil-fenoxi)-2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico (1-metil-1H-pirazol-3-il)amida**



20 Una mezcla de 4-hidroxi-2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico (1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida (31a) (102 mg, 0,36 mmol), 1-bromo-4-difluorometil benceno (110 mg, 0,53 mmol), Cs₂CO₃ (174 mg, 0,53 mmol) y CuI (1 mg) en DMF (5 ml) se calentó durante 2 horas a 160 °C en el microondas. La mezcla se filtró y el filtrado se purificó mediante cromatografía en fase inversa, para dar un sólido blanco (18 mg, rendimiento del 12 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 9,92 (d, J = 2,02 Hz, 1 H) 8,52 (s, 1 H) 7,72 (dd, J = 10,36, 1,77 Hz, 1 H) 7,64 (d, J = 8,34 Hz, 1 H) 7,28 (s, 1 H) 7,09 (t, J = 7,96 Hz, 1 H) 7,05 (s, 1 H) 6,97 (s, 1 H) 6,77 (d, J = 2,02 Hz, 1 H) 3,78 (s, 3 H) 2,98 (s, 2 H) 1,51 (s, 6 H); CLEM para C₂₂H₂₁F₂N₃O₃ m/z 414,00 (M+H)⁺.

25 **Ejemplo 39: Ácido 4-(4-dimetilaminometil-2-fluoro-fenoxi)-2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico (1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida** y **Ejemplo 40: Ácido 4-(2-fluoro-4-hidroximetil-fenoxi)-2,2-metil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico (1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida**

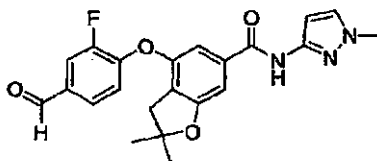


30 A dimetilamina (0,6 ml, 2,0 M, 1,0 mmol) en MeOH (5 ml) se añadió NaCNBH₃ (31 mg, 0,49 mmol). La mezcla se calentó hasta 50 °C durante 1 hora, y, después, ácido 4-(2-fluoro-4-formil-fenoxi)-2,2-dimetil-2,3-dihidrobzofuran-6-carboxílico (1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida (39a) (100 mg, 0,24 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta 50 °C durante 1 hora. A la mezcla de reacción se añadió NaCNBH₃ adicional (31 mg, 0,49 mmol) y diimetilamina (0,3 ml, 2,0 M, 0,5 mmol). La mezcla se calentó hasta 50 °C durante 1 hora, después se concentró y se purificó mediante cromatografía en fase inversa, dando ácido 4-(4-dimetilaminometil-2-fluoro-fenoxi)-2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico (1-metil-1H-pirazol-3-il)amida (26 mg, rendimiento 24 %) y ácido 4-(2-fluoro-4-hidroximetil-fenoxi)-2,2-metil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico (1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida (25 mg, rendimiento del 25 %) como un sólido blanco.

Ejemplo 39: RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,72 (s, 1H) 7,54 - 7,61 (m, 2H) 7,28 - 7,37 (m, 2 H) 7,21 (d, J = 1,01 Hz, 1 H) 6,97 (s, 1 H) 6,50 (d, J = 2,27 Hz 1 H) 4,27 (s, 2 H) 3,75 (s, 3 H) 2,97 (s, 2 H) 2,74 (s, 6 H) 1,46 (s, 6 H); CLEM para C₂₄H₂₇FN₄O₃ m/z 439,20 (M+H)⁺.

5 Ejemplo 40: RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,70 (s, 1 H) 7,57 (d, J = 2,27 Hz, 1H) 7,28 - 7,35 (m, 1H) 7,16 - 7,22 (m, 2 H) 7,15 (d, J = 1,01 Hz, 1 H) 6,86 (s, 1 H) 6,50 (d, J = 2,27 Hz, 1 H) 5,36 (t, J = 5,81 Hz, 1 H) 4,52 (d, J = 5,81 Hz, 2 H) 3,75 (s, 3 H) 2,99 (s, 2 H) 1,45 (s, 6 H); CLEM para C₂₂H₂₂FN₃O₄ m/z 412,00 (M+H)⁺; Anal. Calcd. para C₂₂H₂₂FN₃O₄ · 0,08 TFA: C, 63,29; H, 5,29; N, 9,99; Hallado: C, 63,27; H, 5,29; N, 9,91.

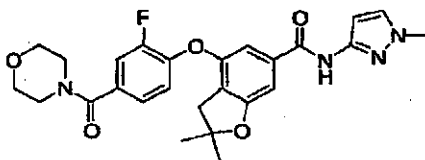
Preparación del intermedio 39a: **Ácido 4-(2-fluoro-4-formil-fenoxi)-2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico (1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida**



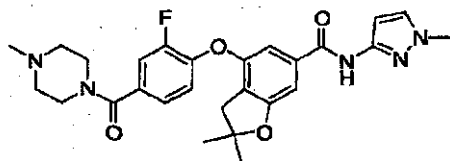
10 El compuesto del título se preparó de un modo similar al descrito para el intermedio **1f**, a partir de 3,4-difluorobenzaldehído y ácido 4-hidroxi-2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico (1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida (**31a**). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 9,92 (d, J = 2,02 Hz, 1 H) 8,52 (s, 1 H) 7,72 (dd, J = 10,36, 1,77 Hz, 1 H) 7,64 (d, J = 8,34 Hz, 1 H) 7,28 (s, 1 H) 7,09 (t, J = 7,96 Hz, 1 H) 7,05 (s, 1 H) 6,97 (s, 1 H) 6,77 (d, J = 2,02 Hz, 1 H) 3,78 (s, 3 H) 2,98 (s, 2 H) 1,51 (s, 6 H); CLEM para C₂₂H₂₀FN₃O₄ m/z 410,00 (M+H)⁺.

15 Los ejemplos **41-46** se prepararon de un modo similar al descrito para el intermedio **1f**, a partir de ácido 4-hidroxi-2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico (1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida (**31a**) y las fluorofenilamidas adecuadas. Las fluorofenilamidas intermedias adecuadas se prepararon de un modo similar al descrito para los intermedios **32a**, **33a** o **35a**, a partir de los ácidos carboxílicos o cloruros ácidos y aminas adecuados.

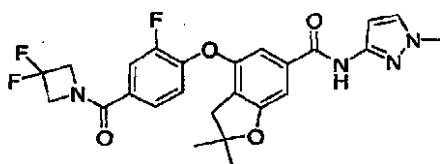
20 **Ejemplo 41: Ácido 4-[2-fluoro-4-(morfolin-4-carbonil)-fenoxi]-2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico (1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida**



25 **Ejemplo 42: Ácido 4-[2-fluoro-4-(4-metil-piperazin-1-carbonil)-fenoxi]-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-6-carboxílico (1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida**



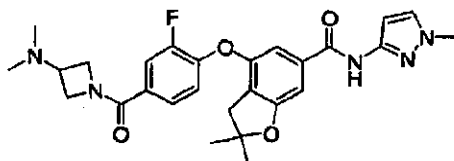
Ejemplo 43: Ácido 4-[4-(3,3-difluoro-azetidín-1-carbonil)-2-fluoro-fenoxi]-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-6-carboxílico (1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida



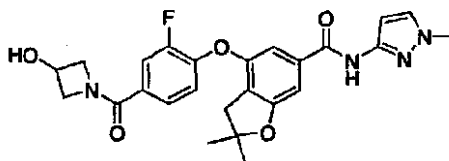
30

Ejemplo 44: Ácido

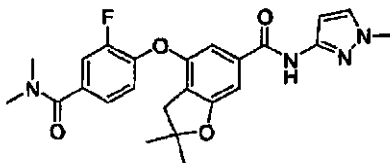
4-[4-(3-dimetilamino-azetidín-1-carbonil)-2-fluoro-fenoxi]-2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico (1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida

**5 Ejemplo 45: Ácido**

4-[2-fluoro-4-(3-hidroxiazetidín-1-carbonil)-fenoxi]-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-6-carboxílico (1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida



10 Ejemplo 46: Ácido 4-(4-dimetilcarbamoil-2-fluoro-fenoxi)-2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico (1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida



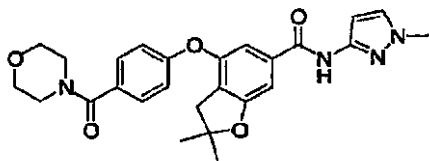
Ejemplo	PM	MF	RMN	m/z	Análisis Elemental
41	494,5	C26 H27 F N4 O5	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,68 (s, 1 H) 7,27 - 7,31 (m, 2 H) 7,18 (d, J = 8,34 Hz, 1 H) 7,06 (t, J = 8,21 Hz, 1 H) 7,03 (s, 1 H) 6,96 (s, 1 H) 6,77 (d, J = 2,02 Hz, 1 H) 3,80 (s, 3H) 3,67 - 3,78 (m, 8 H) 3,02 (s, 2 H) 1,52 (s, 6 H);	495,00 (M+H) ⁺	Calcd. para C ₂₆ H ₂₇ FN ₄ O ₆ · 0,29 AcOH · 0,23 H ₂ O: C, 61,86; H, 5,59; N, 10,86; Hallado: C, 61,84; H, 5,41; N, 10,99.
42	507,6	C27 H30 F N5 O4	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 9,49 (s, 1H) 7,30 - 7,34 (m, 2H) 7,17 - 7,21 (m, 1 H) 7,11 (d, J = 8,08 Hz, 1 H) 7,08 (s, 1 H) 6,96 (d, J = 1,26 Hz, 1 H) 6,86 (d, J = 2,27 Hz, 1 H) 3,84 (s, 3H) 3,55 - 3,63 (m, 4 H) 3,04 (s, 2 H) 2,86 (s, 3H) 2,77 - 2,88 (m, 4 H) 1,53 (s, 6 H);	508,20 (M+H) ⁺	Calcd. para C ₂₇ H ₃₀ FN ₅ O ₄ · 1,82 TFA: C, 51,44; H, 4,49; N, 9,81; Hallado: C, 51,46; H, 4,49; N, 9,79.
43	500,5	C25 H23 F3 N4 O4	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 10,16 (s, 1H) 7,50 - 7,55 (m, 1H) 7,36 - 7,40 (m, 1 H) 7,35 (d, J = 2,53 Hz, 1 H) 7,17 (d, J = 1,26 Hz, 1 H) 7,11 (t, J = 8,08 Hz, 1 H) 7,04 (d, J = 1,26 Hz, 1 H) 6,95 (d, J = 2,53 Hz, 1 H) 4,58 (t, J = 11,87 Hz, 4 H) 3,88 (s, 3 H) 3,01 (s, 2H) 1,48 - 1,55 (m, 6 H);	501,00 (M+H) ⁺	
44	507,6	C27 H30 F N5 O4	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,48 (s, 1 H) 7,51 (d, J = 11,12 Hz, 1 H) 7,39 (d, J = 8,34 Hz, 1H) 6,98 - 7,05 (m, 2 H) 6,94 (s, 1 H) 6,76 (s, 1H) 4,27 - 4,36 (m, 1H) 4,15 - 4,27 (m, 2H) 3,99 - 4,11 (m, 1 H) 3,80 (s, 3H) 3,10 - 3,19 (m, 1 H) 2,98 (s, 2 H) 2,20 (s, 6 H) 1,51 (s, 6 H);	508,20 (M+H) ⁺	Calcd. para C ₂₇ H ₃₀ FN ₅ O ₄ · 0,0 AcOH C, 62,81; H, 5,99; N, 13,17; Hallado: C, 62,94; H, 5,89; N, 13,17.

(continuación)

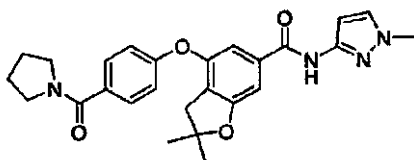
Ejemplo	PM	MF	RMN	m/z	Análisis Elemental
45	480,5	C25 H25 F N4 O5	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 1,52 (s, 6 H) 3,01 (s, 2 H) 3,71 (s, 3H) 3,93 - 4,03 (m, 1H) 4,19 - 4,30 (m, 1H) 4,42 - 4,54 (m, 2H) 4,67 - 4,74 (m, 1 H) 6,78 (d, J = 2,27 Hz, 1 H) 6,82 (d, J = 1,01 Hz, 1H) 7,01 - 7,07 (m, 2 H) 7,41 (d, J = 8,59 Hz, 1 H) 7,46 (dd, J = 10,99, 1,89 Hz, 1 H) 8,80 (s, 1 H);	481,00 (M+H) ⁺	Calcd. para C ₂₅ H ₂₅ FN ₄ O ₅ · 0,8 TFA: C, 58,26; H, 4,80; N, 10,47; Hallado: C, 58,30; H, 4,93; N, 10,28.
46	452,5	C25 H25 F N4 O4	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,54 (s, 1 H) 7,30 (dd, J = 10,74 1,89 Hz, 1 H) 7,28 (s, 1 H) 7,19 (d, J = 8,34 Hz, 1H) 7,00 - 7,05 (m, 2 H) 6,96 (s, 1 H) 6,77 (d, J = 2,27 Hz, 1 H) 3,80 (s, 3 H) 3,10 (s, 3 H) 3,06 (s, 3 H) 3,00 (s, 2 H) 1,51 (s, 6 H);	453,00 (M+H) ⁺	Calcd. para C ₂₄ H ₂₅ FN ₄ O ₄ · 0,25 H ₂ O · 0,5 AcOH: C, 61,66; H, 5,69; N, 11,50; Hallado: C, 61,65; H, 5,41; N, 11,51.

5 Los ejemplos 47-50 se prepararon de un modo similar al descrito para el intermedio 1f, a partir de ácido 4-hidroxi-2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico (1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida (31a) y las fluorofenilamidas adecuadas. Las fluorofenilamida intermedias adecuadas se prepararon de un modo similar al descrito para los intermedios 32a, 33a o 35a, a partir de los ácidos carboxílicos o cloruros ácidos y aminas adecuadas.

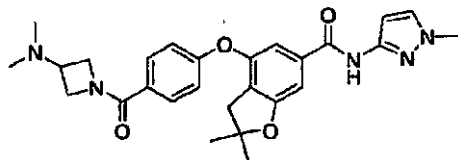
Ejemplo 47: Ácido 2,2-dimetil-4-[4-(morfolin-4-carbonil)-fenoxi]-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico (1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida



10 **Ejemplo 48: Ácido 2,2-dimetil-4-[4-(pirrolidin-1-carbonil)-fenoxi]-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico (1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida**

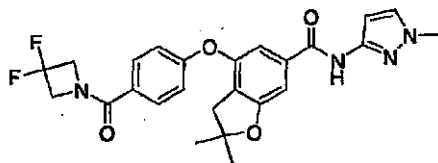


15 **Ejemplo 49: Ácido 4-[4-(3-dimetilamino-azetidín-1-carbonil)-fenoxi]-2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico (1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida**



Ejemplo 50: Ácido

4-[4-(3,3-difluoro-azetidín-1-carbonil)-fenoxi]-2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico (1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida



5

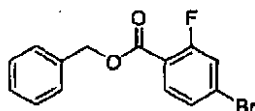
Ejemplo	PM	MF	RMN	m/z	Análisis Elemental
47	476,5	C26 H28 N4 O5	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,66 (s, 1 H) 7,43 (s, 1 H) 7,41 (s, 1 H) 7,28 (s, 1H) 6,96 - 7,07 (m, 4 H) 6,79 (d, J = 2,27 Hz, 1 H) 3,81 (s, 3H) 3,65 - 3,76 (m, 8 H) 2,93 (s, 2 H) 1,50 (s, 6 H);	477,20 (M+H)+	Calcd. para C ₂₆ H ₂₈ FN ₄ O ₅ · 0,61 AcOH C, 63,71; H, 5,98; N, 10,92; Hallado: C, 63,70; H, 5,73; N, 11,00.
48	460,5	C26 H28 N4 O4	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,83 (s, 1H) 7,51 - 7,56 (m, 2 H) 7,29 (d, J = 2,27 Hz, 1 H) 7,05 (dd, J = 9,73, 1,39 Hz, 1H) 6,97 - 7,01 (m, 2 H) 6,82 (d, J = 2,53 Hz, 1 H) 3,82 (s, 3 H) 3,66 (t, J = 6,82 Hz, 2 H) 3,50 (t, J = 6,44 Hz, 2 H) 2,91 (s, 1H) 1,88 - 2,00 (m, 4 H) 1,49 (s, 6 H);	461,20 (M+H)+	Calcd. para C ₂₆ H ₂₆ FN ₄ O ₄ · 0,50 AcOH C, 62,66; H, 5,53; N, 10,84; Hallado: C, 62,66; H, 5,55; N, 10,83.
49	489,6	C27 H31 N5 O4	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,53 (s, 1H) 7,60 - 7,66 (m, 2 H) 7,28 (s, 1H) 7,02 - 7,07 (m, 2H) 6,96 - 7,01 (m, 2 H) 6,78 (d, J = 2,27 Hz, 1H) 4,22 - 4,34 (m, 3 H) 4,06 - 4,18 (m, 1 H) 3,80 (s, 3H) 3,20 - 3,30 (m, 1 H) 2,90 (s, 2 H) 2,29 (s, 6 H) 1,49 (s, 6 H);	490,20 (M+H)+	
50	482,5	C25 H24 F2 N4 O4	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,83 (s, 1H) 7,63 - 7,67 (m, 2 H) 7,28 (d, J = 2,27 Hz, 1 H) 7,10 (d, J = 1,26 Hz, 1 H) 7,06 (d, J = 1,26 Hz, 1H) 7,00 - 7,04 (m, 2 H) 6,81 (d, J = 2,27 Hz, 1 H) 4,56 (t, J=12,00 Hz 4 H) 3,80 (s, 3 H) 2,91 (s, 2 H) 1,50 (s, 6 H);	483,00 (M+H)+	Calcd. para C ₂₅ H ₂₄ F ₂ N ₄ O ₄ · 0,22 H ₂ O · 0,17 AcOH: C, 61,28; H, 5,10; N, 11,28; Hallado: C, 61,28; H, 5,00; N, 11,38.

Los ejemplos **51-64** se prepararon de un modo similar al descrito para el intermedio **1f**, a partir de ácido 4-hidroxi-2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico (1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida (**31a**) y las fluorofenilamidas adecuadas. Las fluorofenilamida intermedias adecuadas se prepararon de un modo similar al descrito para los intermedios **32a**, **33a** o **35a**, a partir de los ácidos carboxílicos o cloruros ácidos y aminas adecuadas.

10

El **Ejemplo 65** se preparó de un modo similar al descrito en el Ejemplo **1**, a partir de 1-metil-3-aminopirazol y éster metílico del ácido 4-(4-benciloxycarbonil-3-fluoro-fenoxi)-2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico (**65b**).

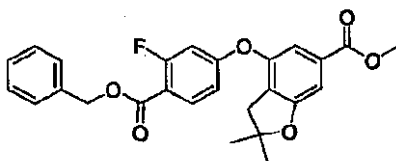
Preparación del intermedio 65a: Éster metílico de ácido 4-bromo-2-fluoro-benzoico



Se añadió bromuro de bencilo (2,80 ml, 23,6 mmol) a una solución de ácido 2-fluoro-4-bromobenzoico (4,34 g, 19,8 mmol) y Cs₂CO₃ (9,79 g, 30,0 mmol) en CH₂Cl₂ (50 ml). La mezcla se calentó hasta reflujo durante 4 horas. La reacción se inactivó con H₂O (150 ml) y se extrajo con CH₂Cl₂ (150 ml). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄ y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida eluyendo con 10 % de EtOAc en hexanos, para dar un aceite incoloro (6,27 g, rendimiento del 100 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,82 - 7,88 (m, 1H) 7,44 - 7,47 (m, 2H) 7,34 - 7,42 (m, 5 H) 5,38 (s, 2 H).

20

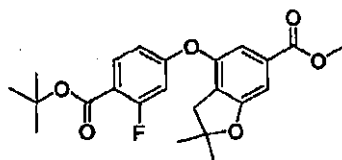
Preparación del intermedio 65b: Éster metílico de ácido
4-(4-benciloxicarbonil-3-fluoro-fenoxi)-2,2,-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico



5 El compuesto del título se preparó de un modo similar al descrito para el intermedio 35b, a partir de éster bencilico de 4-bromo-2-fluoro-benzoico (65a) y éster metílico de 4-hidroxi-2,2,-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico (3e). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,96 (t, J = 8,46 Hz, 1H) 7,44 - 7,49 (m, 2H) 7,32 - 7,43 (m, 3 H) 7,28 (s, 1 H) 7,25 (s, 1 H) 6,76 (dd, J = 8,72, 2,40 Hz, 1 H) 6,68 (dd, J = 11,75, 2,40 Hz, 1 H) 5,38 (s, 2 H) 3,88 (s, 3 H) 2,87 (s, 2 H) 1,48 (s, 6 H); CLEM para C₂₆H₂₃O₆ m/z 450,00 (M+H)⁺

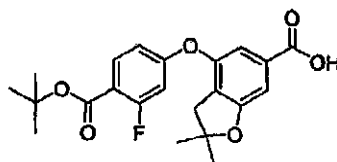
10 Los ejemplos 66-76 se prepararon de un modo similar al descrito para el Ejemplo 15 a partir de ácido 4-[2,2-dimetil-6-(1- metil-1H-pirazol-3-ilcarbamoil)-2,3-dihidro-benzofuran-4-iloxi]-2-fluorobenzoico (66d) y las aminas adecuadas.

Preparación del intermedio 66a: Éster metílico de ácido
4-(4-terc-butoxicarbonil-3-fluoro-fenoxi)-2,2,-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico



15 El compuesto del título se preparó de un modo similar al descrito para el intermedio 35b, a partir de éster metílico del ácido 4-bromo-2-fluoro-benzoico y éster terc-butílico ácido 4-hidroxi-2,2,-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico (3e). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,86 (t, J = 8,59 Hz, 1H) 7,25 - 7,31 (m, 1 H) 7,24 (s, 1 H) 6,74 (dd, J = 8,84, 2,02 Hz, 1 H) 6,65 (dd, J = 11,87, 2,27 Hz, 1 H) 3,88 (s, 3 H) 2,87 (s, 2 H) 1,59 (s, 9 H) 1,48 (s, 6 H); CLEM para C₂₃H₂₅FO₆ m/z 439,00 (M+Na)⁺

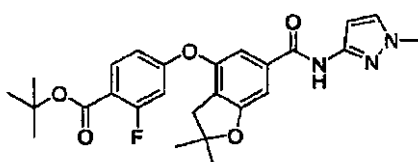
20 Preparación del intermedio 66b: Ácido
4-(4-terc-butoxicarbonil-3-fluoro-fenoxi)-2,2,-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico



25 Se añadió NaOH (6,20 ml, 19,0 mmol, solución acuosa 3N) a una solución de éster metílico de ácido 4-(4-(terc-butoxicarbonil-3-fluoro-fenoxi)-2,2,-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico (66a) (2,56 g, 5,91 mmol) en 30 ml de MeOH. La mezcla de reacción se calentó hasta 30°C durante 2 horas, se concentró, se diluyó con H₂O (30 ml), se acidificó con HCl acuoso 1N hasta pH -1 y se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 100 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre MgSO₄, se concentró al vacío, dando un sólido blanco (2,46 g, rendimiento del 98 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13,08 (a. s., 1 H) 7,85 (t, J = 8,72 Hz, 1 H) 7,11 (d, J = 1,26 Hz, 1 H) 7,06 (d, J = 1,01 Hz, 1 H) 6,99 (dd, J = 12,13, 2,27 Hz, 1 H) 6,89 (dd, J = 8,72, 2,40 Hz, 1 H) 2,87 (s, 2 H) 1,53 (s, 9 H) 1,42 (s, 6 H); CLEM para C₂₂H₂₃FO₆ m/z 425,00 (M+Na)⁺

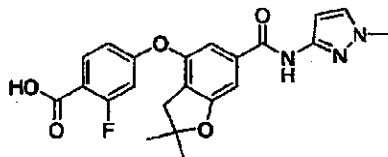
30

Preparación del intermedio 66c: Éster terc-butílico de ácido
4-[2,2-dimetil-6-(1-metil-1H-pirazol-3-ilcarbamoil)-2,3-dihidro-benzofuran-4-iloxi]-2-fluorobenzoico



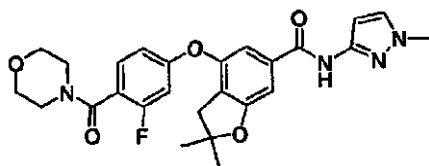
El compuesto del título se preparó de un modo similar al descrito para el Ejemplo 15, a excepción de que la reacción se llevó a cabo a 75°C durante 2 horas, a partir de 1-metil-aminopirazol (892 mg, 9,18 mmol) y ácido 4-(4-terc-butoxicarbonil-3-fluoro-fenoxi)2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico (**66b**) (2,46 g, 6,11 mmol), dando un sólido blanco (1,77 g, rendimiento del 60 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,38 (s, 1 H) 7,87 (t, J = 8,59 Hz, 1 H) 7,28 (d, J = 2,27 Hz, 1 H) 7,07 (s, 1 H) 7,04 (s, 1 H) 6,79 (d, J = 2,02 Hz, 1 H) 6,75 (dd, J = 8,84, 2,27 Hz, 1 H) 6,68 (dd, J = 11,75, 2,40 Hz, 1 H) 3,80 (s, 3 H) 2,87 (s, 2 H) 1,60 (s, 9 H) 1,49 (s, 6 H); CLEM para C₂₆H₂₈FN₃O₅ m/z 505,00 (M+Na)⁺

Preparación del intermedio 66d: Éster terc-butílico de ácido 4-[2,2-dimetil-6-(1-metil-1H-pirazol-3-ilcarbamoil)-2,3-dihidro-benzofuran-4-iloxi]-2-fluorobenzoico

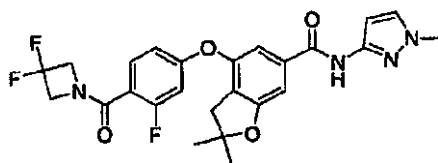


A una solución de éster terc-butílico de ácido 4-[2,2-dimetil-6-(1-metil-1H-pirazol-3-ilcarbamoil)-2,3-dihidro-benzofuran-4-iloxi]-2-fluorobenzoico (**66c**) (1,77g, 3,68 mmol) en CH₂Cl₂ (10 ml) se añadió TFA (4 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, se concentró, y se secó al vacío, dando un sólido blanquecino (sal TFA) (2,0 g, rendimiento del 100 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,75 (s, 1 H) 7,91 (t, J = 8,72 Hz, 1 H) 7,59 (d, J = 2,02 Hz, 1 H) 7,25 (s, 2 H) 6,98 (dd, J = 12,13, 2,02 Hz, 1 H) 6,89 (dd, J = 8,72, 2,15 Hz, 1 H) 6,55 (d, J = 1,77 Hz, 1 H) 3,76 (s, 3 H) 2,87 (s, 2 H) 1,43 (s, 6 H); CLEM para C₂₂H₂₀FN₃O₅ m/z 425,00 (M+H)⁺.

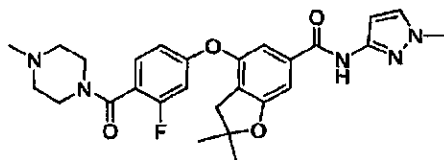
Ejemplo 51: Ácido 4-[3-fluoro-4-(morfolin-4-carbonil)-fenoxi]-2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico (1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida



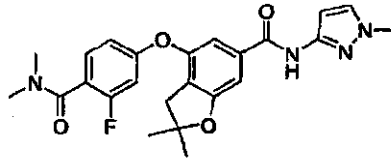
Ejemplo 52: Ácido 4-[4-(3,3-difluoro-azetidín-1-carbonil)-fenoxi]-3-fluoro-fenoxi]-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-6-carboxílico (1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida



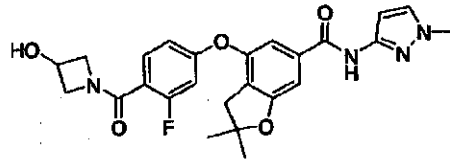
Ejemplo 53: Ácido 4-[3-fluoro-4-(4-metil-piperazin-1-carbonil)-fenoxi]-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-6-carboxílico (1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida



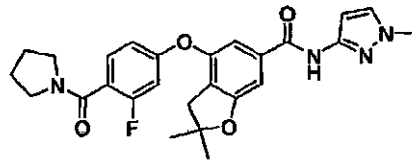
Ejemplo 54: Ácido 4-(4-dimetilcarbamoil-3-fluoro-fenoxi)-2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico (1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida



5 Ejemplo 55: Ácido 4-[3-fluoro-4-(3-hidroxi-azetidín-1-carbonil)-fenoxi]-2,2,-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-6-carboxílico (1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida

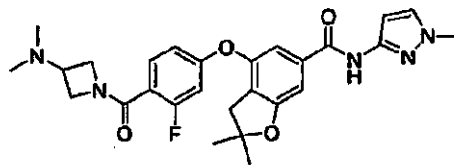


Ejemplo 56: Ácido 4-[3-fluoro-4-(pirrolidin-1-carbonil)-fenoxi]-2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico (1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida



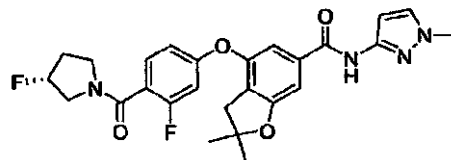
10

Ejemplo 57: Ácido 4-[4-(3-dimetilamino-azetidín-1-carbonil)-3-fluoro-fenoxi]-2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico (1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida



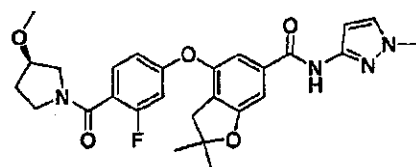
15

Ejemplo 58: Ácido 4-[3-fluoro-4-((R)-3-fluoro-pirrolidin-1-carbonil)-fenoxi]-2,2,-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-6-carboxílico (1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida



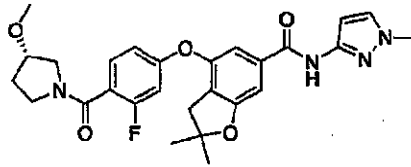
20

Ejemplo 59: Ácido 4-[3-fluoro-4-((R)-3-metoxi-pirrolidin-1-carbonil)-fenoxi]-2,2,-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-6-carboxílico (1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida

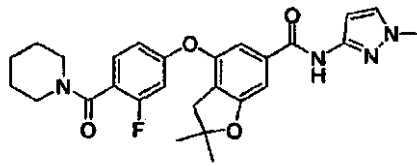


Ejemplo 60: Ácido

4-[3-fluoro-4-((S)-3-metoxi-pirrolidin-1-carbonil)-fenoxi]-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-6-carboxílico (1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida

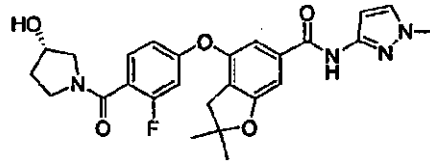


5 **Ejemplo 61: Ácido 4-[3-fluoro-4-(piperidin-1-carbonil)-fenoxi]-2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico (1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida**



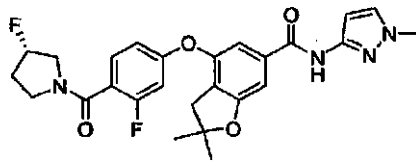
Ejemplo 62: Ácido

10 4-[3-fluoro-4-((S)-3-hidroxi-pirrolidin-1-carbonil)-fenoxi]-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-6-carboxílico (1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida



Ejemplo 63: Ácido

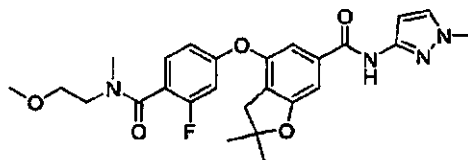
4-[3-fluoro-4-((S)-3-fluoro-pirrolidin-1-carbonil)-fenoxi]-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-6-carboxílico (1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida



15

Ejemplo 64: Ácido

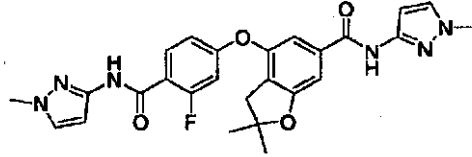
4-[3-fluoro-4-[(2-metoxi-etil)-metil-carbamoil]-fenoxi]-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-6-carboxílico (1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida



20

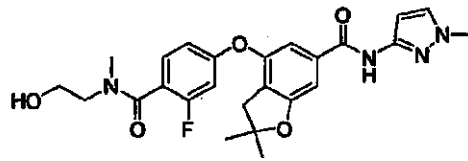
Ejemplo 65: Ácido

4-[3-fluoro-4-(1-metil-1H-pirazol-3-il-carbamoil-fenoxi)-2,2,-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-6-carboxílico (1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida



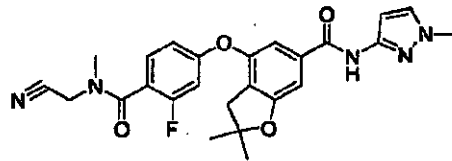
5 **Ejemplo 66: Ácido**

4-[3-fluoro-4-[(2-hidroxi-etil)-metil-carbamoil]-fenoxi]-2,2,-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-6-carboxílico (1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida



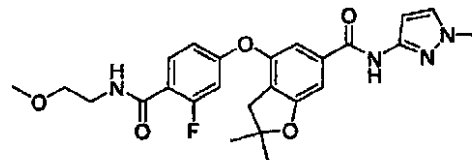
10 **Ejemplo 67: Ácido**

4-[4-(cianometil-metil-carbamoil)-3-fluoro-fenoxi]-2,2,-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-6-carboxílico (1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida

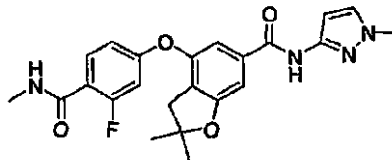


15 **Ejemplo 68: Ácido**

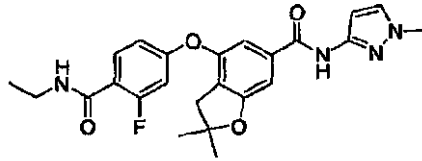
4-[3-fluoro-4-(2-metoxi-etilcarbamoil)-fenoxi]-2,2,-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico (1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida



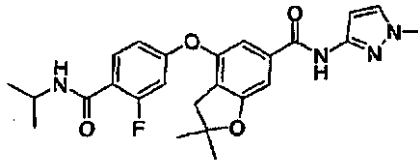
Ejemplo 69: Ácido 4-(3-fluoro-4-metilcarbamoil-fenoxi)-2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico (1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida



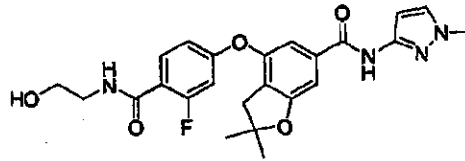
Ejemplo 70: Ácido 4-(4-etilcarbamoil-3-fluoro-fenoxi)-2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico (1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida



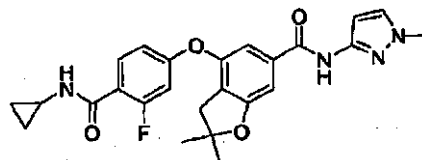
5 Ejemplo 71: Ácido 4-(3-fluoro-4-isopropilcarbamoil-fenoxi)-2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico (1-metil-1H-pirazol.3-il)amida



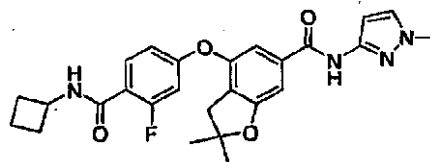
Ejemplo 72: Ácido 4-[3-fluoro-4-(2-hidroxi-etilcarbamoil)-fenoxi]-2,2,-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-6-carboxílico (1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida



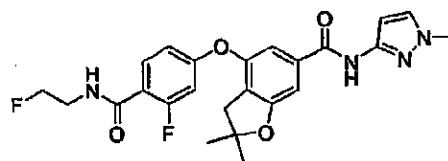
10 Ejemplo 73: Ácido 4-(4-ciclopropilcarbamoil-3-fluoro-fenoxi)-2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico (1-metil-1H-pirazol.3-il)amida



15 Ejemplo 74: Ácido 4-(4-ciclobutilcarbamoil-3-fluoro-fenoxi)-2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico (1-metil-1H-pirazol.3-il)amida



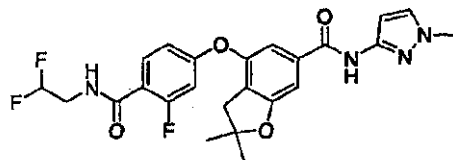
Ejemplo 75: Ácido 4-[3-fluoro-4-(2-fluoro-etilcarbamoil)-fenoxi]-2,2,-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-6-carboxílico (1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida



20

Ejemplo 76: Ácido

4-[4-(2,2-difluoro-etilcarbamoil)-3-fluoro-fenoxi]-2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico
(1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida



5

Ejemplo	PM	MF	RMN	m/z	Análisis Elemental
51	494,5	C26 H27 F N4 O5	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 10,16 (s, 1H) 7,50 - 7,55 (m, 1H) 7,36 - 7,40 (m, 1 H) 7,35 (d, J = 2,53 Hz, 1 H) 7,17 (d, J = 1,26 Hz, 1 H) 7,11 (t, J = 8,08 Hz, 1 H) 7,04 (d, J = 1,26 Hz, 1 H) 6,95 (d, J = 2,53 Hz, 1 H) 4,58 (t, J = 11,87 Hz, 4 H) 3,88 (s, 3 H) 3,01 (s, 2 H) 1,48 - 1,55 (m, 6 H);	495,00 (M+H) ⁺	Calcd. para C ₂₈ H ₂₇ FN ₄ O ₆ · 0,43 AcOH: C, 62,00; H, 5,56; N, 10,77; Hallado: C, 61,99; H, 5,46; N, 10,99.
52	500,5	C25 H23 F3 N4 O4	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,38 (s, 1 H) 7,64 (t, J = 8,21 Hz, 1 H) 7,29 (d, J = 2,27 Hz, 1 H) 7,08 (dd, J = 9,47, 1,39 Hz, 2 H) 6,84 (dd, J = 8,72, 2,40 Hz, 1 H) 6,79 (d, J = 2,27 Hz, 1 H) 6,70 (dd, J = 11,62, 2,27 Hz, 1H) 4,44 - 4,55 (m, 4 H) 3,82 (s, 3 H) 2,91 (s, 2 H) 1,50 (s, 6 H);	501,00 (M+H) ⁺	Calcd. para C ₂₅ H ₂₃ F ₃ N ₄ O ₄ - 0,75 H ₂ O: C, 58,42; H, 4,80; N, 10,90; Hallado: C, 58,62; H, 4,59; N, 10,62.
53	507,6	C27 H30 F N5 O4	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,52 (s, 1H) 7,34 - 7,40 (m, 1 H) 7,29 (d, J = 2,27 Hz, 1H) 7,05 - 7,09 (m, 2H) 6,77 - 6,82 (m, 2 H) 6,70 (dd, J = 10,61, 2,27 Hz, 1 H) 3,82 - 3,85 (m, 2 H) 3,81 (s, 3H) 3,36 - 3,46 (m, 2 H) 2,91 (s, 2H) 2,47 - 2,57 (m, 2H) 2,37 - 2,46 (m, 2 H) 2,34 (s, 3 H) 1,50 (s, 6 H);	508,20 (M+H) ⁺	Calcd. para C ₂₇ H ₃₀ FN ₅ O ₄ - 0,42 AcOH: C, 62,76; H, 5,99; N, 13,14; Hallado: C, 62,76; H, 5,82; N, 13,22.
54	452,5	C25 H25 F N4 O4	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,48 (s, 1H) 7,33 - 7,41 (m, 1 H) 7,28 (d, J = 2,02 Hz, 1H) 7,05 - 7,09 (m, 2H) 6,77 - 6,82 (m, 2 H) 6,69 (dd, J=10,61,2,27 Hz 1 H) 3,81 (s, 3 H) 3,13 (s, 3 H) 2,99 (d, J = 1,77 Hz, 3 H) 2,90 (s, 2 H) 1,50 (s, 6 H);	453,00 (M+H) ⁺	Calcd. para C ₂₄ H ₂₆ FN ₄ O ₄ - 0,34 AcOH: C, 62,68; H, 5,62; N, 11,85; Hallado: C, 62,66; H, 5,60; N, 11,97.
55	480,5	C25 H25 F N4 O5	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,91 - 7,99 (m, 2 H) 7,34 (t, J = 6,69 Hz, 2 H) 7,09 - 7,17 (m, 2 H) 5,05 (d, J = 2,78 Hz, 1H) 3,88 - 3,97 (m, 1H) 3,73 - 3,82 (m, 1H) 3,15 - 3,24 (m, 1H) 3,09 - 3,15 (m, 4 H) 2,99 (dd, J = 16,55, 7,20 Hz, 1 H) 1,62 (s, 9 H);	481,00 (M+H) ⁺	Calcd. para C ₂₅ H ₂₅ FN ₄ O ₅ - 0,34 AcOH: C, 62,68; H, 5,62; N, 11,85; Hallado: C, 62,66; H, 5,60; N, 11,97.
56	478,5	C26 H27 F N4 O4	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,77 (s, 1 H) 7,40 (t, J = 8,08 Hz, 1 H) 7,29 (d, J = 2,02 Hz, 1 H) 7,09 (d, J = 3,03 Hz, 2 H) 6,77 - 6,83 (m, 2 H) 6,70 (dd, J=10,74,2,15 Hz 1 H) 3,82 (s, 3 H) 3,65 (t, J = 6,95 Hz, 2 H) 3,38 (t, J = 6,57 Hz, 2 H) 2,90 (s, 2H) 1,89 - 2,00 (m, 4 H) 1,50 (s, 6 H);	479,00 (M+H) ⁺	

ES 2 487 967 T3

(continuación)

Ejemplo	PM	MF	RMN	m/z	Análisis Elemental
57	507,6	C27 H30 F N5 O4	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,56 (s, 1 H) 7,54 (t, J = 8,21 Hz, 1 H) 7,28 (d, J = 2,27 Hz, 1 H) 7,08 (d, J = 2,53 Hz, 2 H) 6,79 (d, J = 1,77 Hz, 1 H) 6,67 (dd, J = 11,12, 2,27 Hz, 1 H) 4,23 (dd, J = 10,11, 7,58 Hz, 1H) 4,09 - 4,17 (m, 1H) 4,01 - 4,09 (m, 2 H) 3,81 (s, 3H) 3,15 - 3,25 (m, 1 H) 2,89 (s, 2 H) 2,24 (s, 6 H) 2,06 (s, 1 H) 1,49 (s, 6 H);	508,20 (M+H) ⁺	Calcd. para C ₂₇ H ₃₀ FN ₅ O ₄ - 0,60 H ₂ O: C, 61,95; H, 6,08; N, 13,14; Hallado: C, 61,87; H, 5,87; N, 13,16.
58	496,5	C26 H26 F2 N4 O4	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,40 (s, 1H) 7,40 - 7,47 (m, 1 H) 7,29 (d, J = 2,27 Hz, 1H) 7,06 - 7,08 (m, 2H) 6,77 - 6,83 (m, 2H) 6,65 - 6,74 (m, 1H) 4,86 - 5,64 (m, 1H) 3,87 - 3,96 (m, 1 H) 3,82 (s, 3 H) 3,60 - 3,71 (m, 2 H) 3,54 (t, J = 9,47 Hz, 1 H) 2,91 (d, J = 1,77 Hz, 2 H) 2,29 (d, J = 4,55 Hz, 1H) 2,01 - 2,13 (m, 1 H) 1,50 (s, 6 H);	496,00 (M+H) ⁺	Calcd. para C ₂₆ H ₂₆ F ₂ N ₄ O ₄ - 0,82 H ₂ O: C, 61,08; H, 5,45; N, 10,96; Hallado: C, 61,07; H, 5,17; N, 10,79.
59	508,6	C27 H29 F N4 O5	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,85 (d, J = 4,04 Hz, 1H) 7,39 - 7,44 (m, 1 H) 7,28 (d, J = 2,27 Hz, 1H) 7,08 - 7,12 (m, 2 H) 6,81 (d, J = 2,27 Hz, 1 H) 6,79 (t, J = 2,15 Hz, 1H) 6,68 - 6,73 (m, 1H) 4,02 - 4,11 (m, 2H) 3,94 - 4,00 (m, 0,5 H) 3,81 (s, 3H) 3,68 - 3,78 (m, 2H) 3,49 - 3,62 (m, 1H) 3,38 - 3,46 (m, 1 H) 3,37 (s, 2H) 3,28 - 3,32 (m, 1,5 H) 2,90 (s, 2H) 1,92 - 2,16 (m, 2 H) 1,50 (s, 6 H);	509,00 (M+H) ⁺	Calcd. para C ₂₇ H ₂₉ FN ₄ O ₅ - 0,44 AcOH: C, 62,60; H, 5,80; N, 10,47; Hallado: C, 62,60; H, 5,69; N, 10,45.
60	508,6	C27 H29 F N4 O5	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,59 (s, 1H) 7,38 - 7,45 (m, 1 H) 7,28 (d, J = 2,27 Hz, 1H) 7,04 - 7,09 (m, 2H) 6,76 - 6,83 (m, 2H) 6,62 - 6,72 (m, 1H) 4,02 - 4,09 (m, 0,5 H) 3,92 - 4,01 (m, 0,5 H) 3,80 (s, 3H) 3,71 - 3,78 (m, 2H) 3,49 - 3,58 (m, 1 H) 3,39 - 3,46 (m, 1 H) 3,37 (s, 2H) 3,27 - 3,32 (m, 1,5 H) 2,89 (s, 2H) 1,90 - 2,19 (m, 2 H) 1,49 (s, 6 H);	509,00 (M+H) ⁺	Calcd. para C ₂₇ H ₂₉ FN ₄ O ₆ - 0,25 H ₂ O- 0,37 AcOH: C, 62,25; H, 5,83; N, 10,47; Hallado: C, 62,24; H, 5,47; N, 10,69.
61	492,6	C27 H29 F N4 O4	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,51 (s, 1H) 7,30 - 7,37 (m, 1 H) 7,28 (d, J = 2,27 Hz, 1H) 7,05 - 7,08 (m, 2H) 6,76 - 6,82 (m, 2 H) 6,69 (dd, J = 10,61, 2,27 Hz, 1 H) 3,81 (s, 3H) 3,69 - 3,78 (m, 2H) 3,27 - 3,37 (m, 2 H) 2,91 (s, 2H) 1,62 - 1,73 (m, 1H) 1,52 - 1,62 (m, 2 H) 1,50 (s, 6 H);	493,00 (M+H) ⁺	Calcd. para C ₂₇ H ₂₉ FN ₄ O ₄ - 0,40 H ₂ O: C, 64,89; H, 6,01; N, 11,21; Hallado: C, 64,88; H, 5,89; N, 10,98.
62	494,5	C26 H27 F N4 O5	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,59 (s, 1H) 7,38 - 7,45 (m, 1 H) 7,28 (d, J = 2,27 Hz, 1H) 7,04 - 7,09 (m, 2H) 6,76 - 6,83 (m, 2H) 6,62 - 6,72 (m, 1H) 4,02 - 4,09 (m, 2H) 3,92 - 4,01 (m, 0,5 H) 3,80 (s, 3H) 3,71 - 3,78 (m, 2H) 3,49 - 3,58 (m, 1 H) 3,39 - 3,46 (m, 1 H) 3,37 (s, 2H) 3,27 - 3,32 (m, 1,5 H) 2,89 (s, 2H) 1,90 - 2,19 (m, 2 H) 1,49 (s, 6 H);	495,00 (M+H) ⁺	
63	496,5	C26 H26 F2 N4 O4	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,65 (s, 1H) 7,40 - 7,48 (m, 1 H) 7,28 (d, J = 2,27 Hz, 1H) 7,05 - 7,11 (m, 2 H) 6,82 (t, J = 2,15 Hz, 1 H) 6,80 (d, J = 2,02 Hz, 1 H) 6,71 (ddd, J = 10,61, 7,83, 2,27 Hz, 1H) 4,83 - 5,83 (m, 1H) 3,86 - 3,96 (m, 2 H) 3,81 (s, 3H) 3,59 - 3,71 (m, 2 H) 2,91 (s, 2 H) 2,29 - 2,41 (m, 1 H) 2,01 - 2,12 (m, 1 H) 1,50 (s, 6 H);	497,20 (M+H) ⁺	Calcd. para C ₂₆ H ₂₆ F ₂ N ₄ O ₄ - 0,65 H ₂ O- 0,60 AcOH: C, 60,03; H, 5,50; N, 10,29; Hallado: C, 59,86; H, 5,16; N, 10,33.

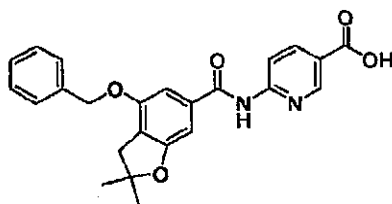
(continuación)

Ejemplo	PM	MF	RMN	m/z	Análisis Elemental
64	496,5	C26 H29 F N4 O5	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,46 (s, 1H) 7,31 - 7,39 (m, 1 H) 7,28 (d, J = 2,27 Hz, 1 H) 7,07 (s, 2H) 6,76 - 6,81 (m, 2 H) 6,69 (s, J = 10,42, 2,75 Hz, 1 H) 3,80 (s, 3 H) 3,73 (t, J = 4,93 Hz, 1 H) 3,67 (t, J = 4,80 Hz, 1H) 3,42 - 3,47 (m, 1 H) 3,40 (s, 2 H) 3,28 (s, 1 H) 3,15 (s, 1H) 3,01 - 3,07 (m, 2 H) 2,90 (s, 2 H) 1,49 (s, 6 H);	497,00 (M+H) ⁺	Calcd. para C ₂₆ H ₂₉ FN ₄ O ₆ - 0,30 AcOH: C, 62,09; H, 5,92; N, 10,89; Hallado: C, 61,95; H, 5,90; N, 10,99.
65	504,5	C26 H25 F N6 O4	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,89 (d, J = 14,15 Hz, 1 H) 8,53 (s, 1 H) 8,15 (t, J = 8,84 Hz, 1 H) 7,29 (d, J = 2,27 Hz, 1 H) 7,28 (s, 1 H) 7,09 (s, 2 H) 6,87 (dd, J = 8,59, 2,27 Hz, 1 H) 6,81 (d, J = 2,27 Hz, 1 H) 6,78 (d, J = 2,02 Hz, 1 H) 6,73 (dd, J = 13,14, 2,27 Hz, 1 H) 3,83 (s, 3 H) 3,78 (s, 3 H) 2,88 (s, 2 H) 1,49 (s, 6 H);	505,00 (M+H) ⁺	Calcd. para C ₂₆ H ₂₅ FN ₆ O ₄ - 0,35 H ₂ O - 0,10 EtOAc: C, 61,02; H, 5,17; N, 16,14; Hallado: C, 61,02; H, 5,14; N, 16,17.
66	482,5	C25 H27 F N4 O5	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,93 - 9,59 (m, 1H) 7,31 - 7,46 (m, 1 H) 7,28 (d, J = 2,02 Hz, 1H) 7,09 - 7,18 (m, 2 H) 6,76 - 6,88 (m, 2 H) 6,71 (dd, J = 10,61, 2,27 Hz, 1 H) 3,92 (t, J = 5,18 Hz, 2 H) 3,80 (s, 3H) 3,67 - 3,77 (m, 2 H) 3,43 (t, J = 5,56 Hz, 1 H) 3,16 (s, 1 H) 3,04 (d, J = 1,77 Hz, 2 H) 2,90 (s, 2 H) 1,50 (s, 6 H);	483,00 (M+H) ⁺	Calcd. para C ₂₅ H ₂₇ FN ₄ O ₅ - 0,69 H ₂ O: C, 60,67; H, 5,78; N, 11,32; Hallado: C, 60,68; H, 5,52; N,11,09.
67	477,5	C25 H24 F N5 O4	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,94 (s, 1 H) 7,43 (t, J = 8,21 Hz, 1 H) 7,29 (d, J = 2,02 Hz, 1 H) 7,13 (s, 1 H) 7,12 (s, 1 H) 6,85 (dd, J = 8,46, 1,64 Hz, 1 H) 6,81 (d, J = 2,27 Hz, 1 H) 6,73 (d, J = 10,86 Hz, 1 H) 4,52 (s, 2 H) 3,81 (s, 3 H) 3,13 (s, 3 H) 2,91 (s, 2 H) 1,50 (s, 6 H);	478,00 (M+H) ⁺	Calcd. para C ₂₅ H ₂₄ FN ₅ O ₄ - 0,45 AcOH: C, 61,66; H, 5,15; N, 13,88; Hallado: C, 61,65; H, 5,05; N, 13,95.
68	482,5	C25 H27 F N4 O5	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,75 (s, 1 H) 8,09 (t, J = 8,84 Hz, 1 H) 7,28 (d, J = 2,27 Hz, 1 H) 7,12 (s, 1 H) 7,09 (s, 1 H) 6,97 - 7,07 (m, 1 H) 6,85 (dd, J = 8,59, 2,27 Hz, 1 H) 6,80 (d, J = 2,02 Hz, 1 H) 6,71 (dd, J = 13,14, 2,27 Hz, 1 H) 3,81 (s, 3 H) 3,68 (c, J = 5,05 Hz, 2 H) 3,58 (t, J = 5,05 Hz, 2 H) 3,41 (s, 3 H) 2,88 (s, 2 H) 1,49 (s, 6 H);	483,00 (M+H) ⁺	Calcd. para C ₂₅ H ₂₇ FN ₄ O ₅ - 0,69 H ₂ O: C, 60,66; H, 5,53; N, 11,10; Hallado: C, 60,67; H, 5,78; N, 11,32.
69	438,5	C23 H23 F N4 O4	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 9,19 (s, 1 H) 8,10 (t, J = 8,97 Hz, 1 H) 7,29 (d, J = 2,27 Hz, 1 H) 7,16 (d, J = 1,26 Hz, 1 H) 7,13 (d, J = 1,26 Hz, 1 H) 6,86 (dd, J = 8,72, 2,40 Hz, 1 H) 6,82 (d, J = 2,27 Hz, 1 H) 6,70 (dd, J = 13,14, 2,27 Hz, 1 H) 3,81 (s, 3 H) 3,04 (d, J = 4,04 Hz, 2 H) 2,89 (s, 2 H) 2,07 (s, 2 H) 1,49 (s, 6 H);	439,00 (M+H) ⁺	Calcd. para C ₂₃ H ₂₃ FN ₄ O ₄ - 0,50 H ₂ O - 0,78 AcOH: C, 59,68; H, 5,53; N, 11,33; Hallado: C, 59,66; H, 5,34; N, 11,50.
70	452,5	C25 H25 F N4 O4	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,78 (s, 1 H) 8,09 (t, J = 8,97 Hz, 1 H) 7,28 (d, J = 2,27 Hz, 1 H) 7,11 (d, J = 1,01 Hz, 1 H) 7,08 (d, J = 1,26 Hz, 1 H) 6,85 (dd, J = 8,84, 2,27 Hz, 1 H) 6,80 (d, J = 2,27 Hz, 1 H) 6,70 (dd, J = 13,14, 2,53 Hz, 1 H) 6,65 (s a, 1 H) 3,80 (s, 3H) 3,48 - 3,56 (m, 2 H) 2,88 (s, 2 H) 1,49 (s, 6 H) 1,27 (t, J = 7,33 Hz, 3 H);	453,00 (M+H) ⁺	Calcd. para C ₂₄ H ₂₅ FN ₄ O ₄ - 0,43 AcOH: C, 62,42; H, 5,63; N, 11,71; Hallado: C, 62,42; H, 5,59; N, 11,87.

(continuación)

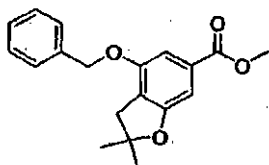
Ejemplo	PM	MF	RMN	m/z	Análisis Elemental
71	466,5	C25 H27 F N4 O4	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 9,05 (s, 1 H) 8,08 (t, J = 8,97 Hz, 1 H) 7,28 (d, J = 2,27 Hz, 1 H) 7,13 - 7,16 (m, 1 H) 7,11 (d, J = 1,26 Hz, 1 H) 6,86 (dd, J = 8,72, 2,40 Hz, 1 H) 6,82 (d, J = 2,27 Hz, 1 H) 6,70 (dd, J = 13,26, 2,40 Hz, 1 H) 6,48 (dd, J = 12,51, 7,71 Hz, 1 H) 4,26 - 4,36 (m, 1 H) 3,80 (s, 3 H) 2,88 (s, 2 H) 1,49 (s, 6 H) 1,28 (d, J = 6,57 Hz, 6 H);	467,00 (M+H) ⁺	Calcd. para C ₂₆ H ₂₇ FN ₄ O ₄ - 0,75 AcOH: C, 62,22; H, 5,91; N, 10,95; Hallado: C, 62,17; H, 5,74; N, 11,06.
72	468,5	C25 H25 F N4 O5	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 9,24 (s, 1 H) 8,05 (t, J = 8,84 Hz, 1 H) 7,26 (d, J = 2,27 Hz, 1 H) 7,18 (s a, 1 H) 7,15 (s, 1 H) 7,10 (s, 1 H) 6,85 (dd, J = 8,72, 2,40 Hz, 1 H) 6,78 (d, J = 2,02 Hz, 1 H) 6,69 (dd, J = 13,14, 2,27 Hz, 1 H) 3,82 - 3,87 (m, 2 H) 3,76 (s, 3 H) 3,66 (c, J = 4,80 Hz, 2 H) 2,89 (s, 2 H) 1,49 (s, 6 H);	469,00 (M+H) ⁺	Calcd. para C ₂₄ H ₂₅ FN ₄ O ₅ - 0,60 AcOH: C, 59,99; H, 5,47; N, 11,10; Hallado: C, 59,83; H, 5,47; N, 11,27.
73	464,5	C25 H25 F N4 O4	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,03 - 8,13 (m, 1 H) 7,49 (s, 1 H) 7,20 (s, 1 H) 7,06 - 7,14 (m, 2 H) 6,77, - 6,87 (m, 2 H) 6,65 - 6,74 (m, 1 H) 4,03 (s, 3H) 2,91 - 2,97 (m, 1 H) 2,88 (s, 2 H) 1,48 (s, 6 H) 0,83, - 0,91 (m, 2H) 0,59 - 0,68 (m, 2 H);	465,00 (M+H) ⁺	Calcd. para C ₂₅ H ₂₅ FN ₄ O ₄ - 0,75 H ₂ O - 0,33 EtOH: C, 62,34; H, 5,79; N, 11,05; Hallado: C, 62,35; H, 5,59; N, 10,98.
74	478,5	C26 H27 F H4 O4	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,05 (d, J = 9,60 Hz, 1 H) 7,51 (s, 1 H) 7,21 (s, 1 H), 7,10 (s, 2 H) 6,84 (d, J = 7,83 Hz, 2H) 6,66 - 6,78 (m, 1 H) 4,54 - 4,65 (m, 1 H) 4,05 (s, 3 H) 2,88 (s, 2H) 2,39 - 2,49 (m, 2H) 1,93 - 2,05 (m, 2H) 1,73 - 1,83 (m, 2 H) 1,48 (s, 6 H);	479,00 (M+H) ⁺	Calcd. para C ₂₆ H ₂₇ FN ₄ O ₄ - 0,69 H ₂ O: C, 63,61; H, 5,83; N, 11,41; Hallado: C, 63,66; H, 5,58; N, 10,06.
75	470,5	C24 H24 F2 N4 O4	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,63 (s, 1 H) 8,07 (t, J = 8,97 Hz, 1 H) 7,27 (d, J = 2,27 Hz, 1 H) 7,10 (s, 1 H) 7,07 (s, 1 H) 6,96 - 7,05 (m, 1 H) 6,83 (dd, J = 8,84, 2,27 Hz, 1 H) 6,78 (d, J = 2,27 Hz, 1 H) 6,69 (dd, J = 13,14, 2,53 Hz, 1 H) 4,66 (t, J = 4,80 Hz, 1 H) 4,54 (t, J = 4,80 Hz, 1 H) 3,80 - 3,87 (m, 1 H) 3,78 (s, 3H) 3,72 - 3,77 (m, 1 H) 2,86 (s, 2 H) 1,47 (s, 6 H);	471,20 (M+H) ⁺	Calcd. para C ₂₄ H ₂₄ F ₂ N ₄ O ₄ - 0,73 H ₂ O - 0,40 EtOAc: C, 59,26; H, 5,57; N, 10,80; Hallado: C, 59,25; H, 5,54; N, 10,73.
76	488,5	C24 H23 F3 N4 O4	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,53 (s, 1 H) 8,08 (t, J = 8,84 Hz, 1 H) 7,28 (s, 1 H) 7,09 (s, 1 H) 7,06 (d, J = 1,26 Hz, 1 H) 6,90 - 7,01 (m, 1 H) 6,86 (dd, J = 8,72, 2,40 Hz, 1 H) 6,78 (d, J = 2,27 Hz, 1 H) 6,71 (dd, J = 13,26, 2,40 Hz, 1 H) 5,66 - 6,26 (m, 1 H) 3,81 - 3,91 (m, 2 H) 3,79 (s, 3 H) 2,89 (s, 2 H) 1,49 (s, 6 H);	489,00 (M+H) ⁺	Calcd. para C ₂₅ H ₂₃ F ₃ N ₄ O ₄ - 0,09 H ₂ O: C, 58,82; H, 4,77; N, 11,43; Hallado: C, 58,88; H, 4,75; N, 11,33.

Ejemplo 77: Ácido 6-[(4-benciloxi-2,2,-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran.6-carbonil)-amino]-nicotínico



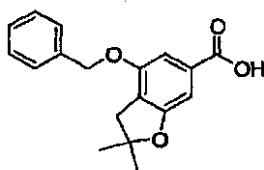
Se añadió NaOH (110 ul, 0,1 mmol, solución acuosa 3N) a una solución de éster metílico de ácido 6-[(4-benciloxi-2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carbonil)amino]-nicotínico (77ca) (48 mg, 0,11 mol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se concentró y se purificó mediante cromatografía en fase inversa, para dar un sólido blanco (10 mg, rendimiento del 22 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃OD) δ 8,93 (s, 1H) 8,31 - 8,41 (m, 1H) 8,21 - 8,31 (m, 1H) 7,47 - 7,54 (m, 2 H) 7,42 (t, J = 7,33 Hz, 1 H) 7,35 (t, J = 7,07 Hz, 1 H) 7,23 (s, 1 H) 7,00 (s, 1 H) 5,24 (s, 2 H) 3,06 (s, 2 H) 1,51 (s, 6 H); CLEM para C₂₄H₂₂FN₂O₅ m/z 419,00 (M+H)⁺.

Preparación del intermedio 77a: Éster metílico de ácido 4-benciloxi-2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico



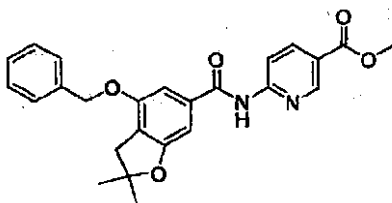
El éster metílico del ácido 4-hidroxi-2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico (3e) se disolvió en DMF (50 ml). K₂CO₃ (6,48 g, 46,9 mmol) y se añadió bromuro de bencilo (2,80 ml, 23,6 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, se inactivó con H₂O (150 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 150 ml). Las capas orgánicas se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron un sólido blanco (7,18 g, rendimiento del 98 %), que se usó como tal en la siguiente etapa. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,34 - 7,46 (m, 5 H) 7,21 (s, 1 H) 7,08 (s, 1 H) 5,13 (s, 2 H) 3,90 (s, 3 H) 3,02 (s, 2 H) 1,49 (s, 6 H); CLEM para C₁₉H₂₀O₄ m/z 313,20 (M+H)⁺

Preparación del intermedio 77b: Ácido 4-benciloxi-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-5-carboxílico



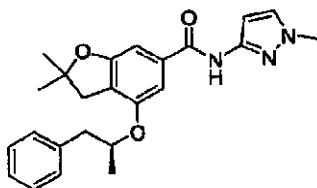
Se añadió NaOH (23 ml, 69 mmol, solución acuosa 3N) a una solución de éster metílico de ácido 4-benciloxi-2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico (77a) (7,18 g, 23 mmol) en MeOH (80 ml). La mezcla de reacción se calentó hasta 60°C durante 3 horas, y se concentró al vacío. El residuo se diluyó con H₂O (100 ml) y se lavó con EtOAc (100 ml). La fase acuosa se acidificó con HCl acuoso 3N hasta pH -2 para formar un precipitado blanco, que se filtró y se secó, dando un sólido blanco (6,05 g, rendimiento del 88 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,88 (s, 1H) 7,38 - 7,48 (m, 4 H) 7,33 (t, J = 7,07 Hz, 1 H) 7,14 (s, 1 H) 6,88 (s, 1 H) 5,17 (s, 2 H) 2,98 (s, 2 H) 1,42 (s, 6 H); CLEM para C₁₈H₁₈O₅ m/z 299,10 (M+H)⁺

Preparación del intermedio 77c: Éster metílico del ácido 6-[(4-benciloxi-2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carbonil)amino]-nicotínico



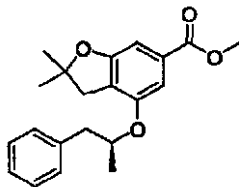
Se añadió cloruro de tionilo (40 ul, 0,55 mmol) y DMF (3 gotas) a una solución de ácido 4-benciloxi-2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico (77b) (130 mg, 0,44 mmol) en CH₂Cl₂ (20 ml). La mezcla se concentró y se secó, dando un sólido blanquecino (130 mg). El sólido se disolvió en CH₂Cl₂ (10 ml) y se añadió piridina (40 ul, 0,49 mmol) y 6-aminonicotinato de metilo (65 mg, 0,43 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 hora, se inactivó con H₂O (15 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 15 ml). Las capas orgánicas se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida eluyendo con 25 % de EtOAc en hexanos, para dar un sólido blanco (44 mg, rendimiento del 25 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,51 (s, 6 H) 3,05 (s, 2 H) 3,95 (s, 3 H) 5,16 (s, 2 H) 6,90 (d, J = 1,26 Hz, 1 H) 7,09 (d, J = 1,26 Hz, 1H) 7,34 - 7,38 (m, 1H) 7,39 - 7,47 (m, 4 H) 8,36 (dd, J = 8,72, 2,15 Hz, 1H) 8,40 - 8,47 (m, 1 H) 8,65 (s, 1 H) 8,94 (d, J = 1,52 Hz, 1 H); CLEM para C₂₅H₂₄N₂O₅ m/z 433,00 (M+H)⁺.

Ejemplo 78: 2,2-dimetil-4-((S)-1-metil-2-fenil-etoxi)-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico (1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida (1-



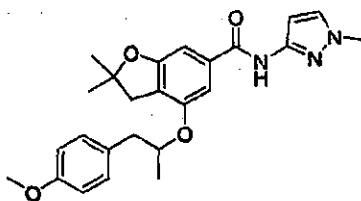
5 El compuesto del título se preparó de un modo similar al descrito en el Ejemplo 1, a partir de éster metílico del ácido 2,2-dimetil-2-((S)-1-metil-2-fenil-etoxi)-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico (**78a**). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,42 (s, 1H) 7,26 - 7,32 (m, 3H) 7,20 - 7,25 (m, 3H) 6,95 (s, 1H) 6,81 (d, J = 2,02 Hz, 1H) 6,76 (s, 1H) 4,63 - 4,71 (m, 1H) 3,79 (s, 3H) 3,04 (dd, J = 13,77, 6,44 Hz, 1H) 2,85 - 2,93 (m, 3H) 1,48 (d, J = 3,79 Hz, 6H) 1,33 (d, J = 6,06 Hz, 3H); CLEM para C₂₄H₂₇N₃O₃S m/z 406,20 (M+H)⁺; Anal. Calcd. para C₂₄H₂₇N₃O₃S • 0,24 H₂O: C, 70,34; H, 6,76; N, 10,25; Hallado: C, 70,40; H, 6,72; N, 10,26.

10 *Preparación del intermedio 78a: Éster metílico de ácido 2,2-dimetil-4-((S)-1-metil-2-fenil-etoxi)-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico*



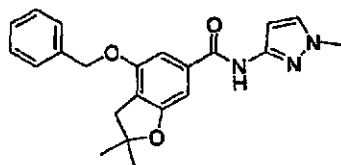
15 El éster metílico de ácido 4-hidroxi-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-6-carboxílico (**3e**) (1,04 g, 4,69 mmol) se disolvió en CH₂Cl₂ (25 ml) y se enfrió hasta 0°C en agitación en atmósfera de N₂. La solución se trató con Ph₃P (1,85 g, 7,04 mmol), (R)-(-)-1-fenil-2-propano (959 mg, 7,04 mmol) y gota a gota se añadió DIAD (1,40 ml, 7,1 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se filtró y se lavó con CH₂Cl₂, se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida eluyendo con 20 % de EtOAc/hexano, para dar un aceite incoloro (1,27 g, rendimiento del 80 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,34 (d, J = 6,06 Hz, 3H) 1,47 (d, J = 3,54 Hz, 2H) 2,83 - 2,89 (m, 3H) 3,02 - 3,09 (m, 1H) 3,88 (s, 3H) 4,62 - 4,71 (m, 1H) 7,02 (s, 1H) 7,12 (s, 1H) 7,21 - 7,32 (m, 5H); CLEM para C₂₁H₂₄O₄ m/z 341,20 (M+H)⁺

Ejemplo 79: Ácido 4-[2-(4-Metoxi-fenil)-1-metil-etoxi]-2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico (1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida



25 El compuesto del título se preparó de un modo similar al descrito para el intermedio **78a**, a partir de ácido 4-hidroxi-2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico (1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida (**31a**). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) 9,32 (s, 1H) 7,33 (s, 1H) 7,15 (d, J = 8,59 Hz, 2H) 7,02 (s, 1H) 6,92 (s, 1H) 6,87 (s, 1H) 6,83 (d, J = 8,84 Hz, 2H) 4,68 - 4,77 (m, 1H) 3,86 (s, 3H) 3,78 (s, 3H) 2,90 - 2,99 (m, 3H) 2,82 - 2,88 (m, 1H) 1,49 (s, 3H) 1,48 (s, 3H) 1,32 (d, J = 6,06 Hz, 3H); CLEM para C₂₅H₂₉N₃O₄ m/z 436,20 (M+H)⁺.

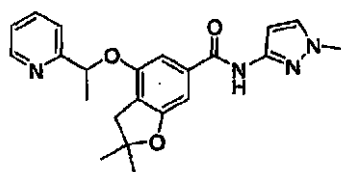
Ejemplo 80: ácido 4-benciloxi-2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico (1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida



30

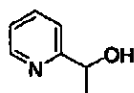
A una solución de ácido 4-benciloxi-2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico (**77b**) (6,98 g, 23,40 mmol en CH₂Cl₂ (100 ml) se añadió cloruro de tionilo (2,04 ml, 28,1 mmol), seguido de 10 gotas de DMF. La mezcla se sometió a reflujo durante 2 horas, después se concentró y se secó al vacío. El residuo se disolvió en CH₂Cl₂ (100 ml) y se añadió 3-amino-1-metil-pirazol (2,73 g, 28,1 mmol) a 0°C, seguido de trietilamina (6,52 ml, 46,80 mmol). La mezcla se agitó a 0°C durante 1 hora. La reacción se inactivó con H₂O, se extrajo con 3 x CH₂Cl₂. Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄, se concentraron y purificaron mediante cromatografía en columna ultrarrápida eluyendo con 1-3 % de EtOAc en CHCl₃, para dar un sólido blanco (5,31 g, rendimiento del 60 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,43 (s, 1H) 7,29 - 7,50 (m, 6 H) 7,09 (d, J = 1,01 Hz, 1 H) 6,84 (dd, J = 8,08, 1,77 Hz, 2 H) 5,14 (s, 2 H) 3,83 (s, 3H) 2,95 - 3,06 (m, 2 H) 1,50 (s, 6 H); CLEM para C₂₂H₂₃N₃O₃ m/z 378,20 (M+H⁺).

10 **Ejemplo 81: 2,2-dimetil-4-(1-piridin-2-il-etoxi)-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico (1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida**



15 A una solución de 4-hidroxi-2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico (1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida (**31a**) (80 mg, 0,28 mmol) y 1-piridin-2-il-etanol (**81a**) (48 mg, 0,39 mmol) en 4 ml de THF se añadió, gota a gota, PPh₃ (110 mg, 0,42 mmol) a 0°C, seguido de DIAD (0,802 ml, 0,42 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche, se concentró, y se purificó mediante HPLC de fase inversa, para dar un sólido blanco (30 mg, rendimiento del 27 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 9,61 (a. s., 1 H) 8,79 (d, J = 4,55 Hz, 1H) 7,94 - 8,06 (m, 1 H) 7,69 (d, J = 8,08 Hz, 1H) 7,45 - 7,53 (m, 1H) 7,27 - 7,31 (m, 1H) 6,94 - 7,00 (m, 2H) 6,81 - 6,86 (m, 1 H) 5,84 (c, J = 6,40 Hz, 1 H) 3,80 (s, 3 H) 3,09 (s, 2H) 1,70 - 1,77 (m, 3 H) 1,48 (d, J = 4,80 Hz, 6 H); CLEM para C₂₂H₂₄N₄O₃ m/z 393,20 (M+H⁺).

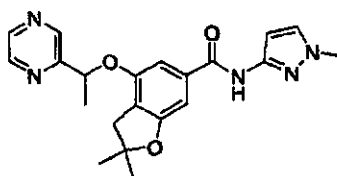
20 *Preparación del intermedio 81a: 1-piridin-2-il-etanol*



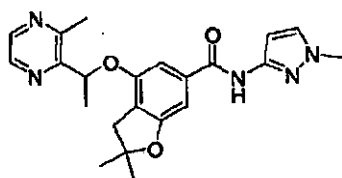
25 A una solución de 1-(piridin-2-il)etanona (1,00 g, 8,255 mmol) en 20 ml de MeOH se añadió, NaBH₄ (625 mg, 16,5 mmol) a 0°C. La mezcla se agitó a 0°C hasta la temperatura ambiente durante 2 horas, después se inactivó con H₂O. se extrajo con 3XEtOAc, se secó con Na₂SO₄, y se concentró para dar un aceite incoloro (1,00 g, rendimiento del 98 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,55 (d, J = 4,80 Hz, 1H) 7,62 - 7,76 (m, 1H) 7,26 - 7,31 (m, 1 H) 7,21 (dd, J = 7,07, 4,80 Hz, 1 H) 4,90 (d, J = 6,57 Hz, 1 H) 4,30 (s a, 1H) 1,45 - 1,57 (m, 3 H); CLEM para C₇H₉O₅ m/z 124,20 (M+H⁺).

Los ejemplos **82-87** se prepararon de un modo similar al descrito para el Ejemplo **81** a partir de ácido 4-hidroxi-2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico (1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida (**31a**) y los alcoholes adecuados.

30 **Ejemplo 82: Ácido 2,2-dimetil-4-(1-pirazin-2-il-etoxi)-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico (1-metil-1H-pirazol-3-il)amida**

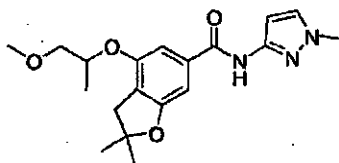


Ejemplo 83: Ácido 2,2-dimetil-4-[1-(3-metil-pirazin-2-il)-etoxi]-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico (1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida

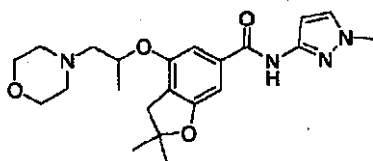


35

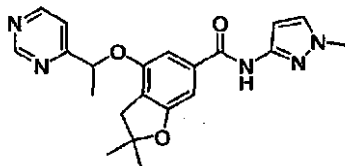
Ejemplo 84: Ácido 4-(2-metoxi-1-metil-etoxi)-2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico (1-metil-1H-pirazol-3-il)amida



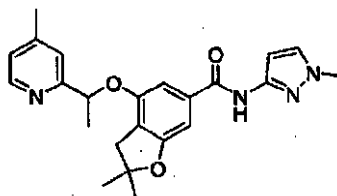
5 Ejemplo 85: Ácido 2,2-dimetil-4-(1-metil-2-morfolin-4-il-etoxi)-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico (1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida



Ejemplo 86: Ácido 2,2-dimetil-4-(1-pirimidin-4-il-etoxi)-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico (1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida



10 Ejemplo 87: Ácido 2,2-dimetil-4-[1-(4-metil-piridin-2-il)-etoxi]-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico (1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida

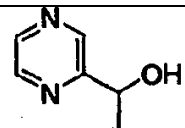
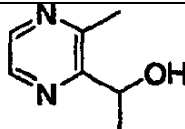
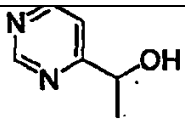
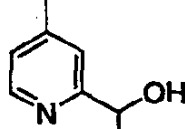


Ejemplo	PM	MF	RMN	m/z
82	393,5	C21 H23 N5 O3	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,73 (d, J = 1,26 Hz, 1H) 8,53 - 8,57 (m, 1 H) 8,51 (d, J = 2,53 Hz, 1 H) 8,39 (s, 1 H) 7,27 (s, 1 H) 6,93 (s, 1 H) 6,80 (s, 1 H) 6,77 (d, J = 2,02 Hz, 1 H) 5,61 (c, J = 6,57 Hz, 1 H) 3,80 (s, 3 H) 3,08 (s, 2 H) 1,73 (d, J = 6,57 Hz, 3 H) 1,52 (d, J = 4,80 Hz, 6 H);	394,20 (M+H ⁺)
83	407,5	C22 H25 N5 O3	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,35 - 8,46 (m, 3H) 7,26 - 7,31 (m, 1 H) 6,96 (s, 1H) 6,72 - 6,83 (m, 2 H) 5,72 (c, J = 6,57 Hz, 1 H) 3,81 (s, 3 H) 3,01 (s, 2 H) 2,67 (s, 3 H) 1,75 (d, J = 6,57 Hz, 3 H) 1,49 (d, J = 4,80 Hz, 6 H);	408,20 (M+H ⁺)
84	359,4	C19 H25 N3 O4	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,98 (a. s., 1 H) 7,31 (d, J = 2,27 Hz, 1 H) 7,06 (s, 1 H) 6,87 (dd, J = 4,29, 1,77 Hz, 2 H) 4,62 - 4,74 (m, 1H), 3,84 (s, 3H) 3,55 - 3,62 (m, 1H) 3,48 - 3,53 (m, 1 H) 3,41 (s, 3 H) 2,99 (d, J = 4,04 Hz, 2 H) 1,49 (d, J = 8,84 Hz, 6 H) 1,32 (d, J = 6,32 Hz, 3 H);	360,20 (M+H ⁺)
85	414,5	C22 H30 N4 O4	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) 9,60 (a s., 1 H) 7,33 (d, J = 1,77 Hz, 1 H) 7,11 (s, 1H), 7,00 (s, 1 H) 6,88 (s, 1H) 5,08 - 5,19 (m, 1H) 3,96 - 4,05 (m, 4 H) 3,85 (s, 3 H) 3,45 (dd, J = 13,64, 9,35 Hz, 2 H) 3,15 - 3,26 (m, 2H) 2,89 - 3,01 (m, 4 H) 1,48 (d, J = 8,84 Hz, 6 H) 1,34 (d, J = 6,06 Hz, 3 H);	415,20 (M+H ⁺)

(continuación)

Ejemplo	PM	MF	RMN	m/z
86	393,5	C21 H23 N5 O3	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 9,20 (d, J = 1,26 Hz, 1 H) 8,72 (d, J = 5,05 Hz, 1 H) 8,37 (s a, 1 H) 7,44 (dd, J = 5,05, 1,26 Hz, 1 H) 7,27 (s, 1 H) 6,86 (s, 1 H) 6,82 (s, 1 H) 6,76 (d, J = 2,27 Hz, 1 H) 5,47 (d, J = 6,57 Hz, 1 H) 3,81 (s, 3 H) 3,09 (s, 2 H) 1,69 (d, J = 6,57 Hz, 3 H) 1,53 (d, J = 4,80 Hz, 6 H);	394,00 (M+H ⁺)
87	406,5	C23 H26 N4 O3	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 9,79 (a. s., 1 H) 8,80 (d, J = 5,81 Hz, 1 H) 7,62 (s, 1 H) 7,40 - 7,51 (m, 1H) 7,27 - 7,38 (m, 1 H) 7,04 (d, J = 4,04 Hz, 2 H) 6,86 (d, J = 2,27 Hz, 1 H) 5,99 (c, J = 6,57 Hz, 1 H) 3,89 (s, 3 H) 3,12 (s, 2 H) 2,59 (s, 3 H) 1,77 (d, J = 6,32 Hz, 3 H) 1,51 (s, 6 H);	407,00 (M+H ⁺)

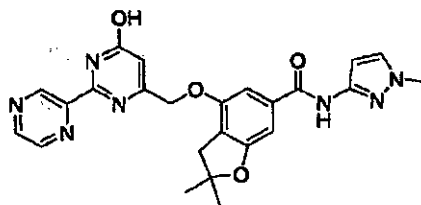
Los intermedios siguientes se prepararon de un modo similar al descrito para el intermedio **81a** a partir de las cetonas adecuadas:

Intermedio	Estructura	Nombre	PM	RMN	m/z
82a		1-pirazin-2-il-etanol	124	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,68 (s, 1H) 8,49 - 8,58 (m, 2 H) 5,01 (c, J = 6,65 Hz, 1 H) 3,47 (s a, 1 H) 1,53 -1,63 (m, 3 H);	125,20 (M+H ⁺)
83a		1-(3-metil-pirazin-2-il)-etanol	138	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,42 (d, J = 2,53 Hz, 1 H) 8,38 (d, J = 2,53 Hz, 1 H) 5,04 (s, 1 H) 4,22 (d, J = 7,83 Hz, 1 H) 2,58 (s, 3 H) 1,46 (d, J = 6,57 Hz, 3 H);	139,20 (M+H ⁺)
86a		1-pirimidin-4-il-etanol	124	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 9,18 (d, J = 1,26 Hz, 1 H) 8,72 (d, J = 5,30 Hz, 1H) 7,33 - 7,45 (m, 1H) 4,81 - 4,95 (m, 1 H) 3,69 (s a, 1 H) 1,54 (d, J = 6,57 Hz, 3 H);	125,20 (M+H ⁺)
87a		1-(4-metil-piridin-2-il)-etanol	137	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,39 (d, J = 5,05 Hz, 1 H) 7,09 (s, 1 H) 7,03 (d, J = 5,05 Hz, 1 H) 4,85 (d, J = 6,06 Hz, 1 H) 4,29 (s a, 1 H) 2,38 (s, 3 H) 1,50 (d, J = 6,57 Hz, 3 H);	138,20 (M+H ⁺)

5

Ejemplo 88: Ácido

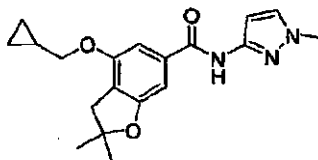
4-(6-hidroxi-2-pirazin-2-il-pirimidin-4-ilmetoxi)-2,2,-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico (1-metil-1H-pirazol-3-il)amida



- 10 A una solución de 4-hidroxi-2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico (1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida (**31a**) (80 mg, 0,280 mmol) y 6-(clorometil)-2-(pirazin-2-il)pirimidin-4-ol (124 mg, 0,557 mmol) en 3 ml de DMF se añadió Cs₂CO₃ (181 mg, 0,557 mmol). La mezcla se calentó a 60 °C durante la noche, después se filtró, se lavó con EtOAc, se concentró, y se purificó mediante HPLC de fase inversa, para dar un sólido blanco (13 mg, rendimiento del 10 %). RMN
- 15 ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 9,67 (d, J = 1,52 Hz, 1 H) 8,83 (d, J = 2,53 Hz, 1H) 8,65 - 8,67 (m, 1 H) 8,50 (s, 1H) 7,27 - 7,31 (m, 1 H) 7,06 (d, J = 1,01 Hz, 1 H) 6,88 (s, 1H) 6,76 - 6,82 (m, 1 H) 6,72 (s, 1 H) 5,13 (s, 2 H) 3,81 (s, 3 H) 3,11 (s, 2H) 1,49 - 1,55 (m, 6 H); CLEM para C₂₄H₂₃FN₇O₄ m/z 474,00 (M+H)⁺.

Ejemplo 89: Ácido
(1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida

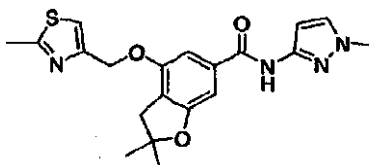
4-ciclopropilmetoxi-2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico



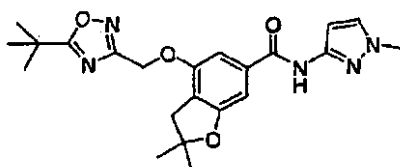
5 A 60 mg de carbonato de cesio (180 mmol) en un tubo de ensayo (10 x 95 mm) se añadió 0,8 ml de una solución 0,1M de 4-hidroxi-2,2,-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico (1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida (31a) en acetonitrilo, seguido de 1 ml de una solución 0,1M de clorometil ciclopropano en acetonitrilo y la reacción se agitó a 80°C durante 8 horas. Después de eliminar el carbonato de cesio sólido, se retiró el acetonitrilo, el residuo se reconstituyó en 1,2 ml de DMSO y se sometió a purificación con HPLC para obtener el compuesto del título. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10,56 (s, 1 H) 7,57 (s, 1 H) 6,92 (s, 1 H) 6,54 (s, 1H) 3,92 - 3,93 (d, J = 5,00 Hz, 2 H) 2,94 (s, 2 H) 1,42 (s, 2H) 0,55 - 0,60 (m, 2H) 0,30 - 0,35 (m, 1 H); CLEM para C₁₉H₂₃N₃O₃ m/z 342 (M+H)⁺.

10 Los ejemplos **90-106** se prepararon en paralelo de un modo similar al descrito para el Ejemplo **89** a partir de ácido 4-hidroxi-2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico (1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida (**31a**) y los agentes alquilantes adecuados.

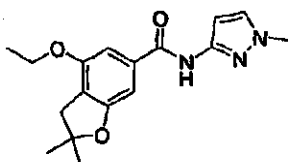
15 **Ejemplo 90:** Ácido 2,2-dimetil-4-(2-metil-tiazol-ilmetoxi)-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico (1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida



Ejemplo 91: Ácido 4-(5-terc-butil-[1,2,4]oxadiazol-3-ilmetoxi)-2,2,-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico (1-metil-1H-pirazol-3-il)amida

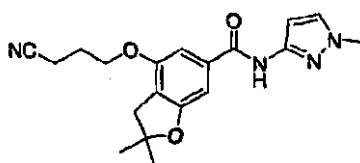


20 **Ejemplo 92:** Ácido 4-etoxi-2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico (1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida

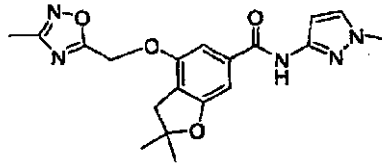


Ejemplo 93 Ácido
(1-metil-1H-pirazol-3-il)amida

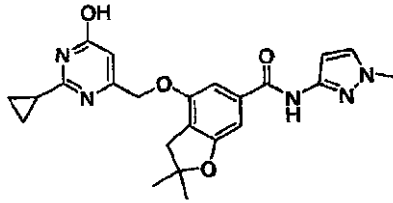
4-(3-ciano-propoxi)-2,2-metil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico



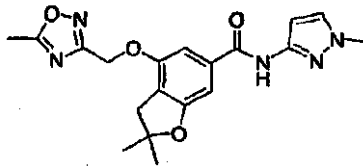
Ejemplo 94: Ácido 2,2-dimetil-4-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetoxi)-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico (1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida



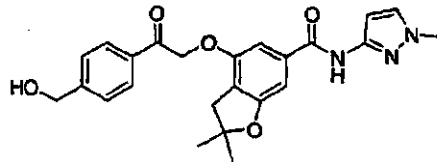
5 Ejemplo 95: Ácido 4-(2-ciclopropil-6-hidroxi-pirimidin-4-ilmetoxi)2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico (1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida



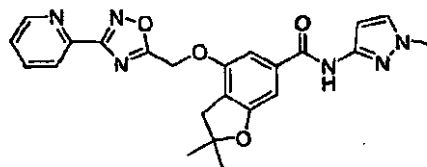
Ejemplo 96: Ácido 2,2-dimetil-4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-ilmetoxi)-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico (1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida



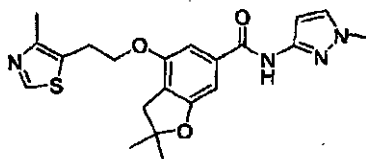
10 Ejemplo 97: Ácido 4-[2-(4-hidroximetil-fenil)-2-oxo-etoxi]-2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico (1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida



15 Ejemplo 98: Ácido 2,2-dimetil-4-(3-piridin-2-il-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetoxi)-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico (1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida

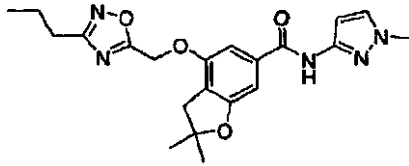


Ejemplo 99: Ácido 2,2-dimetil-4-[2-(4-metil-tiazol-5-il)-etoxi]-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico (1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida

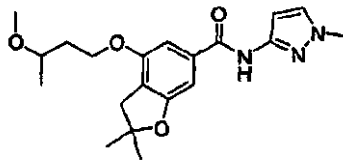


20

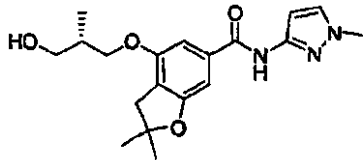
Ejemplo 100: Ácido 2,2-dimetil-4-(3-propil-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetoxi)-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico (1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida



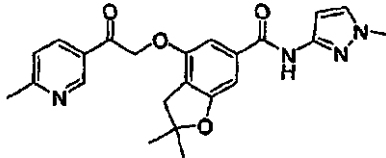
5 Ejemplo 101: Ácido 4-(3-metoxi-butoxi)-2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico (1-metil-1H-pirazol-3-il)amida



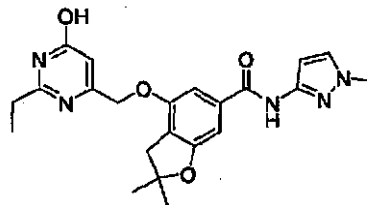
Ejemplo 102: Ácido 4-((S)-3-hidroxi-3-metil-propoxi)-2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico (1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida



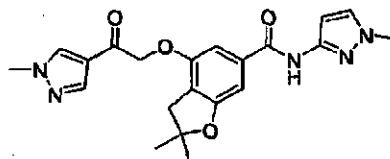
10 Ejemplo 103: Ácido 2,2-dimetil-4-[2-(6-metil-piridin-3-il)-2-oxo-etoxi]-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico (1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida



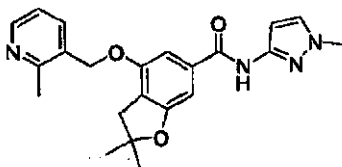
Ejemplo 104: Ácido 4-(2-etil-6-hidroxi-pirimidin-4-ilmetoxi)-2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico (1-metil-1H-pirazol-3-il)amida



15 Ejemplo 105: Ácido 2,2-dimetil-4-[2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-oxo-etoxi]-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico (1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida



Ejemplo 106: Ácido 2,2-dimetil-4-(2-metil-piridin-3-il-metoxi)-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico (1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida



Ejemplo	PM	MF	RMN	m/z
90	398,5	C20 H22 N4 O3 S	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,60 (s, 1H), 7,58 (s, 1 H) 7,50 (s, 1 H) 7,28 (s, 1 H) 6,95 (s, 1 H) 6,55 (s, 1 H) 5,21 (s, 2 H) 2,95 (s, 2 H) 1,40 -1,44 (m, 9 H);	399 (M+H) ⁺
91	425,5	C22 H27 N5 O4	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,59 (s, 1H), 7,58 (s, 1 H) 7,30 (s, 1 H) 6,98 (s, 1 H) 6,55 (s, 1 H) 6,39 (s, 2 H) 2,95 (s, 2 H) 1,37 -1,44 (m, 15 H);	426 (M+H) ⁺
92	315,4	C17 H21 N3 O3	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,58 (s, 1H), 7,57 (s, 1 H) 7,12 (s, 1 H) 6,92 (s, 1H), 6,54 (s, 1 H) 4,10 -4,15 (m, 2 H) 2,92 (s, 2 H) 1,42 (m, 6 H) 1,32 -1,36 (m, 3H);	316 (M+H) ⁺
93	354,4	C19 H22 N4 O3	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,60 (s, 1H), 7,57 (s, 1 H) 7,14 (s, 1 H) 6,95 (s, 1 H) 6,55 (s, 1 H) 4,15 (s, 2 H) 2,96 (s, 2H) 2,00 - 2,10 (m, 2 H) 1.42 (m, 6 H);	355 (M+H) ⁺
94	383,4	C19 H21 N5 O4	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,59 (s, 1H), 7,57 (s, 1 H) 7,25 (s, 1H), 7,00 (s, 1 H) 6,55 (s, 1 H) 5,56 (s, 2 H) 2,98 (s, 2H), 2,36 (s, 3H) 1,43 (m, 6H);	384 (M+H) ⁺
95	435,5	C23 H25 N5 O4	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,53 (s, 1H) 7,20 - 7,34 (m, 1 H) 6,97 (s, 1 H) 6,86 (s, 1 H) 6,81 (d, J = 2,27 Hz, 1 H) 6,43 (s, 1 H) 4,92 (s, 2 H) 3,82 (s, 3 H) 3,06 (s, 2H) 1,83 - 1,95 (m, 1 H) 1,46 -1,54 (m, 2H) 1,19 - 1,28 (m, 2H) 1,07 - 1,16 (m, 2 H);	436 (M+H) ⁺
96	383,4	C19 H21 N5 O4	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,60 (s, 1 H) 7,58 (s, 1H), 7,28 (s, 1 H) 6,97 (s, 1 H) 6,55 (s, 1 H) 5,34 (s, 2H), 2,94 (s, 2 H) 2,36 (s, 3H), 1,42 (s, 6H);	384 (M+H) ⁺
97	435,5	C24 H25 N3 O5	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,49 (s, 1H) 7,98 - 7,99 (m, 2 H) 7,55 (s, 1H), 7,51-7,52 (m, 2 H) 7,03 (s, 1H), 6,95 (s, 1 H) 6,51 (s, 1 H) 5,64 (s, 2 H) 5,44 -5,45 (m, 1H) 4,60 - -4,62 (m, 2 H) 3,00 (s, 2H), 2,36 (s, 3H) 1,44 (m, 6H);	436 (M+H) ⁺
98	446,5	C23 H22 N6 O4	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,60 (s, 1H) 7,99 -8,10 (m, 2 H), 7,55-7,65 (m, 2H) 7,30 - 6,97 (s, 1 H) 6,55 (s, 1H), 5,70 (s, 2 H) 3,03 (s, 2H), 1,44 (s, 6 H);	447 (M+H) ⁺
99	412,5	C21 H24 N4 O3 S	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,59 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 7,57 (s, 1 H) 7,13 (s, 1 H) 6,92 (s, 1 H) 6,54 (s, 1 H) 4,25 (s, 2 H) 2,91 (s, 2 H) 2,36 (s, 3 H) 1,42 (s, 6 H);	413 (M+H) ⁺
100	411,5	C21 H25 N5 O4	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,58 (s, 1H), 7,57 (s, 1 H) 7,24 (s, 1 H) 7,00 (s, 1 H) 6,55 (s, 1 H) 5,56 (s, 2 H) 2,98 (s, 2H) 2,67 - 2,72 (m, 2 H) 1,63 -1,72 (m, 2 H) 1,43 (s, 2H) 0,86 - 0,91 (m, 3 H);	412 (M+H) ⁺
101	373,5	C20 H27 N3 O4	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,59 (s, 1H), 7,57 (s, 1 H) 7,12 (s, 1H), 6,92 (s, 1 H) 6,54 (s, 1H) 4,09 - 4,15 (m, 2H) 3,20 - 3,25 (m, 1 H) 2,92 (s, 2 H) 1,82 -1,90 (m, 2H) 1,42 (s a, 8H) 1,14 --1,15 (d, J = 10 Hz, 3 H);	374 (M+H) ⁺
102	359,4	C19 H25 N3 O4	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,58 (s, 1 H) 7,57 (s, 1 H) 7,12 (s, 1 H) 6,92 (s, 1 H) 6,54 (s, 1 H) 3,9 -4,1 (m, 1 H) 3,88 -3,92 (m, 1H), 2,93 (s, 2H) 1,97 - 2,02 (m, 2H) 1,42 (s a, 8H) 0,96 - 0,98 (d, J = 10 Hz, 3H);	360 (M+H) ⁺

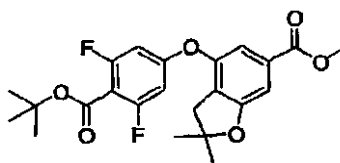
(continuación)

Ejemplo	PM	MF	RMN	m/z
103	420,5	C23 H24 N4 O4	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,48 (s, 1 H) 9,05 (s, 1H) 8,21 - 8,23 (d, J = 10 Hz, 1 H), 7,55 (s, 1H) 7,46 - 7,48 (d, J = 10 Hz, 1 H) 7,06 (s, 1 H) 6,95 (s, 1 H) 6,54 (s, 1 H) 5,65 (s, 2 H) 3,00 (s, 2 H) 1,82 -1,90 (m, 2 H) 1,44 (s, 6 H);	421 (M+H) ⁺
104	423,5	C22 H25 N5 O4	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,63 (s, 1H), 7,57 (s, 1 H) 7,21 (s, 1H), 6,96 (s, 1 H) 6,54 (s, 1 H) 6,18 (s, 1 H) 5,01 (s, 2 H) 3,04 (s, 2H) 1,44 (s, 6H) 1,15 -1,25 (m, 3 H);	424 (M+H) ⁺
105	409,4	C21 H23 N5 O4	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,51 (s, 1 H) 8,45 (s, 1 H) 8,03 (s, 1 H) 7,56 (s, 1 H) 7,00 (s, 1 H) 6,95 (s, 1 H) 6,52 (s, 1 H) 5,26 (s, 2 H) 3,90 (s, 3 H) 3,02 (s, 2 H) 1,44 (s, 6 H);	410 (M+H) ⁺
106	392,5	C22 H24 N4 O3	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,59 (s, 1H), 8,40 (s, 1H) 7,80 - 8,03 (m, 1 H) 7,58 (s, 1H) 7,25 - -7,30 (m, 2 H) 6,97 (s, 1 H) 6,55 (s, 1 H) 5,22 (s, 2 H) 2,96 (s, 2 H) 1,42 (s, 9 H);	393 (M+H) ⁺

5 Los ejemplos **107-111** se prepararon de un modo similar al descrito para el intermedio **1f**, a partir de ácido 4-hidroxi-2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico (1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida (**31a**) y las correspondientes fluorofenilamidas intermedias. Las fluorofenilamida intermedias adecuadas se prepararon de un modo similar al descrito para los intermedios **32a**, **33a**, o **35a**, a partir de los ácidos carboxílicos o cloruros ácidos y aminas adecuados.

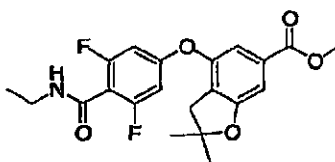
El **Ejemplo 112** se preparó de un modo similar al descrito en el Ejemplo **1**, a partir de éster metílico del ácido 4-(4-etilcarbamoil-3,5-difluoro-fenoxi)-2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico (**112b**).

10 *Preparación del intermedio 112a: Éster metílico de ácido 4-(4-terc-butoxicarbonil-3,5-difluoro-fenoxi)-2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico*



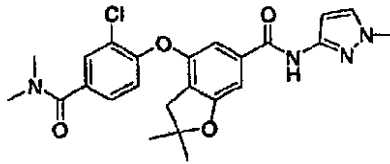
15 El compuesto del título se preparó de un modo similar al descrito para el intermedio **35b**, a partir de éster metílico de ácido 4-hidroxi-2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico (**3e**) y éster terc-butílico de ácido 4-bromo-2,6-difluoro-benzoico. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,29 (s, 1 H) 7,23 (s, 1 H) 6,48 (d, J = 8,84 Hz, 2 H) 3,89 (s, 3 H) 2,88 (s, 2 H) 1,59 (s, 9 H) 1,49 (s, 6 H); CLEM para C₂₃H₂₄FN₂O₈ m/z 457,20 (M+Na)⁺

Preparación del intermedio 112b: Éster metílico de ácido 4-(4-etilcarbamoil-3,5-difluoro-fenoxi)-2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico

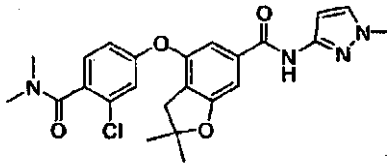


20 Se añadió TFA (2 ml) a una solución de éster metílico de ácido 4-(4-terc-butoxicarbonil-3,5-difluoro-fenoxi)-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-6-carboxílico (870 mg, 2,00 mmol) en CH₂Cl₂ (8 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, se concentró al vacío, y se secó, dando un sólido blanquecino (sal TFA) (735 mg, rendimiento del 75 %). Después, el sólido se disolvió en DMF (3 ml) y se añadió Et₃N (320 ul, 2,30 mmol), HATU (425 mg, 1,12 mmol) y etilamina (600 ul, 1,2 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 horas, se inactivó con H₂O (30 ml), y se extrajo con EtOAc (2 x 30 ml), Las capas orgánicas se lavaron con H₂O (2 x 50 ml), se secó sobre MgSO₄ y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida eluyendo con 80 % de EtOAc en hexanos, para dar un sólido blanquecino (213 mg, rendimiento del 94 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,21 (d, J = 1,13 Hz, 1 H) 6,50 (d, J = 9,04 Hz, 2 H) 3,89 (s, 3 H) 3,50 (dd, J = 7,25, 5,75 Hz, 2 H) 2,88 (s, 2 H) 2,86 (d, J = 3,77 Hz, 1 H) 1,48 (s, 6 H) 1,25 (t, J = 7,25 Hz, 3 H).

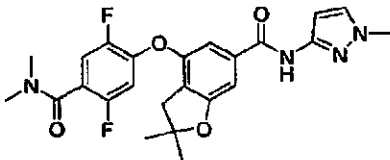
Ejemplo 107: Ácido 4-(2-cloro-4-dimetilcarbamoi-fenoxi)-2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico (1-metil-1H-pirazol-3-il)amida



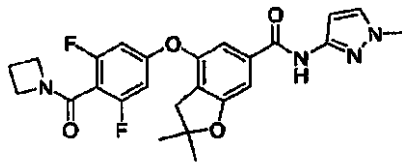
5 Ejemplo 108: Ácido 4-(3-cloro-4-dimetilcarbamoi-fenoxi)-2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico (1-metil-1H-pirazol-3-il)amida



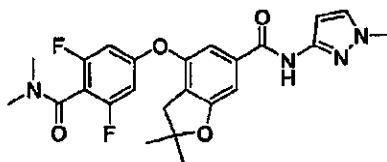
Ejemplo 109: Ácido 4-(4-dimetilcarbamoi-2,5-difluoro-fenoxi)-2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico (1-metil-1H-pirazol-3-il)amida



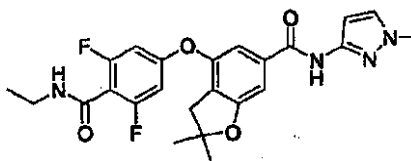
10 Ejemplo 110: Ácido 4-[4-(azetidín-1-carbonil)-3,5-difluoro-fenoxi]-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-6-carboxílico (1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida



15 Ejemplo 111: Ácido 4-(4-dimetilcarbamoi-3,5-difluoro-fenoxi)-2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico (1-metil-1H-pirazol-3-il)amida

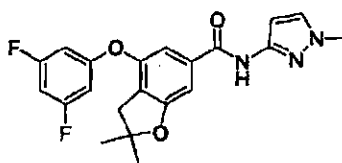


Ejemplo 112: Ácido 4-(4-etilcarbamoi-3,5-difluoro-fenoxi)-2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico (1-metil-1H-pirazol-3-il)amida



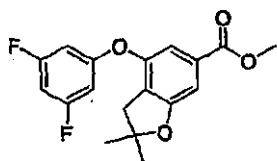
Ejemplo	PM	FW	RMN	m/z	Análisis Elemental
107	468,9	C24 H25 Cl N4 O4	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,81 (s, 1 H) 7,57 (d, J = 2,02 Hz, 1 H) 7,30 (dd, J = 8,34, 2,02 Hz, 1 H) 7,28 (s, 1 H) 7,07 (d, J = 1,26 Hz, 1 H) 6,98 (d, J = 1,26 Hz, 1 H) 6,96 (d, J = 8,34 Hz, 1 H) 6,79 (d, J = 2,27 Hz, 1 H) 3,80 (s, 3 H) 3,10 (s, 3 H) 3,06 (s, 3 H) 2,96 (s, 2 H) 1,51 (s, 6 H);	469,00 (M+H)+	Calcd. para C ₂₄ H ₂₆ FN ₄ O ₄ · 0,56 AcOH: C, 60,03; H, 5,47; N, 11,15; Hallado: C, 60,03; H, 5,37; N, 11,34
108	468,9	C24 H25 Cl N4 O4	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,76 (s, 1 H) 7,29 (d, J = 2,27 Hz, 1 H) 7,25 (s, 1 H) 7,10 (dd, J = 9,09, 1,26 Hz, 2 H) 7,00 (d, J = 2,27 Hz, 1 H) 6,91 (dd, J = 8,46, 2,40 Hz, 1 H) 6,80 (d, J = 2,02 Hz, 1 H) 3,82 (s, 3 H) 3,14 (s, 3 H) 2,92 (s, 3 H) 2,90 (s, 2 H) 1,50 (s, 6 H);	469,00 (M+H)+	Calcd. para C ₂₄ H ₂₆ FN ₄ O ₄ · 0,76 AcOH: C, 59,57; H, 5,49; N, 10,89; Hallado: C, 59,33; H, 5,23; N, 11,10.
109	470,5	C24 H24 F2 N4 O4	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,73 (s, 1H) 7,24 - 7,29 (m, 2 H) 7,08 (s, 1 H) 7,03 (s, 1 H) 6,79 (d, J = 2,02 Hz, 1 H) 6,73 (dd, J = 9,47, 6,44 Hz, 1 H) 3,81 (s, 3 H) 3,13 (s, 3H) 2,95 - 3,01 (m, 5 H) 1,52 (s, 6 H);	471,00 (M+H)+	Calcd. para C ₂₄ H ₂₄ F ₂ N ₄ O ₄ · 0,53 AcOH: C, 59,92; H, 5,24; N, 11,15; Hallado: C, 59,92; H, 5,14; N, 11,12.
110	482,5	C25 H24 F2 N4 O4	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,56 (s, 1 H) 7,29 (d, J = 2,02 Hz, 1H) 7,04 - 7,11 (m, 2 H) 6,80 (d, J = 2,27 Hz, 1 H) 6,52 (d, J = 8,59 Hz, 1 H) 4,02 - 4,28 (m, 4 H) 3,82 (s, 3 H) 2,88 (s, 2 H) 2,34 (ddd, J = 15,79, 8,08, 7,96 Hz, 2 H) 1,50 (s, 6 H);	483,00 (M+H)+	Calcd. para C ₂₅ H ₂₄ F ₂ N ₄ O ₄ · 0,36 AcOH: C, 61,28; H, 5,09; N, 11,11; Hallado: C, 61,29; H, 5,07; N, 11,12.
111	470,5	C24 H24 F2 N4 O4	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,37 (s, 1 H) 7,29 (s, 1 H) 7,08 (s, 2 H) 6,78 (d, J = 2,02 Hz, 1 H) 6,53 (d, J = 8,08 Hz, 2 H) 3,82 (s, 3 H) 3,15 (s, 3 H) 2,99 (s, 3 H) 2,90 (s, 2 H) 1,50 (s, 6 H);	471,00 (M+H)+	Calcd. for C ₂₄ H ₂₄ F ₂ N ₄ O ₄ · 0,33 H ₂ O: C, 60,51; H, 5,22; N, 11,76; Hallado: C, 60,51; H, 5,37; N, 11,67
112	470,5	C24 H24 F2 N4 O4	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,96 (a. s., 1 H) 7,12 (s, 1 H) 7,03 (s, 1 H) 6,76 (s, 1 H) 6,50 (d, J = 8,84 Hz, 2H) 6,26 - 6,42 (m, 1 H) 3,76 (s, 3H) 3,46 - 3,55 (m, 2 H) 2,91 (s, 2 H) 1,50 (s, 6 H) 1,28 (t, J = 6,69 Hz, 3 H);	471,20 (M+H)+	Calcd. para C ₂₄ H ₂₄ F ₂ N ₄ O ₄ · 1,14 H ₂ O · 0,63 EtOAc: C, 58,28; H, 5,78; N, 10,25; Hallado: C, 58,28; H, 5,62; N, 10,26.

Ejemplo 113: Ácido 4-(3,5-difluoro-fenoxi)-2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico (1-metil-1H-pirazol-3-il)amida



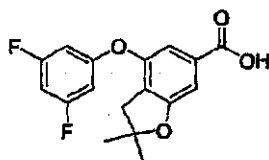
- 5 A una mezcla de ácido 4-(3,5-difluoro-fenoxi)-2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico (113b) (0,308 g, 0,00096 mol), EDCI (0,28 g, 0,0015 mol), HOBt (0,21 g, 0,0015 mol) y NMM (0,49 g, 0,0048 mol) en CH₂Cl₂ (15 ml) se añadió 1-metil-1H-pirazol-3-amina (0,11 g, 0,001 mol) en una porción. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se lavó con agua, ácido cítrico acuoso y, después, NaHCO₃ saturado. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para dar un aceite marrón. El aceite bruto se purificó mediante HPLC preparativa, para dar el compuesto del título (95 mg, rendimiento del 51 %) como un sólido blanco. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,82 (s, 1H), 7,20 (m, 2H), 7,03 (d, 2H), 6,73 (s, 1H), 6,42 (m, 3H), 3,72 (s, 3H), 2,84 (s, 2H), 1,42 (s, 6H); CLEM para C₂₁H₁₉F₂N₃O₃ m/z 400,4 (M+H)+.
- 10

Preparación del intermedio 113a: Éster metílico de ácido 4-(3,5-difluoro-fenoxi)-2,2,-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico



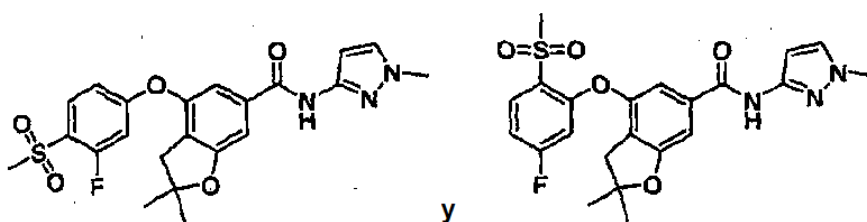
- 5 Una mezcla de éster metílico del ácido 4-hidroxi-2,2,-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-6-carboxílico (**3e**) (1 g, 0,0045 mol), ácido 3,5-difluorofenilborónico (1,07 g, 0,0068 mol), Cu(OAc)₂ (0,9 g, 0,005 mol), tamices moleculares 4A recién activados (4 g) y Et₃N (4 ml) en CH₂Cl₂ (25 ml) se agitó a temperatura ambiente en N₂ durante 48 horas. La mezcla se filtró a través de Celite y la torta del filtro se lavó con CH₂Cl₂. El filtrado se concentró para dar un líquido oscuro. El líquido en bruto se purificó por cromatografía en columna eluyendo con EtOAc/éter de petróleo (1/5) para dar el compuesto del título (0,4 g, 26,6 %) como aceite incoloro. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,18 (s, 1H), δ 7,14 (s, 1H), 6,47 (m, 1H), δ 6,36 (dd, 2H), 3,81 (s, 3H), 2,83 (s, 2H), 1,41 (s, 6H).

Preparación del intermedio 113b: Ácido 4-(3,5-difluoro-fenoxi)-2,2,-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico



- 15 A una solución de éster metílico de ácido 4-(3,5-difluoro-fenoxi)-2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico (**113a**) (0,4 g, 0,0012 mol) en MeOH (5 ml) se añadió NaOH (0,5 g, 0,012 mol) en una porción. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La TLC (EtOAc/éter de petróleo= 1/10) mostró que todavía quedaba material de partida. La mezcla se sometió a reflujo durante otras 3 horas. La TLC indicó que la reacción había finalizado. Los disolventes se eliminaron al vacío. El residuo se disolvió en agua y se acidificó con HCl concentrado hasta pH 1. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 X 15 ml). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para dar un sólido blanquecino (0,308 g, rendimiento del 80 %).

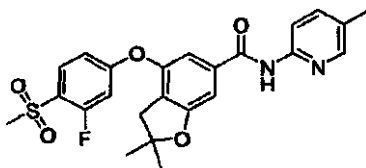
- 20 **Ejemplo 114: Ácido 4-(3-fluoro-4-metanosulfonil-fenoxi)-2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico (1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida y Ejemplo 115: Ácido 4-(5-fluoro-2-metanosulfonil-fenoxi)-2,2-metil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico (1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida**



- 25 Una mezcla de 2,4-difluorofenil metilsulfona (67 mg, 0,35 mmol), ácido 4-hidroxi-2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico (1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida (**31a**) (100 mg, 0,35 mmol), y Cs₂CO₃ (227 mg, 0,70 mmol) en DMF (2 ml) se calentó hasta 120°C durante la noche, después se enfrió hasta la temperatura ambiente, se inactivó con H₂O (50 ml), y se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). Las capas orgánicas se lavaron con H₂O (2 x 80 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna SFC, dando el Ejemplo 114 (49 mg, rendimiento del 31 %) y Ejemplo 115 (15 mg) como sólidos blancos.

- 30 **Ejemplo 114:** RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,31 (s, 1 H) 7,92 (t, J = 8,46 Hz, 1 H) 7,29 (d, J = 2,27 Hz, 1 H) 7,09 (d, J = 7,58 Hz, 2 H) 6,88 (dd, J = 8,72, 2,15 Hz, 1H) 6,76 - 6,83 (m, 2 H) 3,82 (s, 3 H) 3,23 (s, 3 H) 2,90 (s, 2 H) 1,51 (s, 6 H); CLEM para C₂₂H₂₂FN₃O₅ S m/z 460,20 (M+H)⁺;

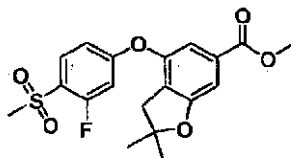
- 35 **Ejemplo 115:** RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,43 (s, 1 H) 8,09 (dd, J = 8,84, 6,06 Hz, 1H) 7,26 - 7,34 (m, 1 H) 7,14 (d, J = 18,44 Hz, 2H) 6,89 - 6,97 (m, 1 H) 6,79 (d, J = 2,27 Hz, 1 H) 6,60 (dd, J = 9,60, 2,27 Hz, 1 H) 3,81 (s, 3 H) 3,30 (s, 3 H) 2,92 (s, 2 H) 1,49 (s, 6 H); CLEM para C₂₂H₂₂FN₃O₅ S m/z 460,20 (M+H)⁺.

Ejemplo 116: Ácido 4-(3-fluoro-4-metanosulfonyl-fenoxi)-2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-4-carboxílico (5-metil-piridin-2-il)amida

5 El compuesto del título se preparó de un modo similar al descrito en el Ejemplo 1, a partir de éster metílico del ácido 4-(3-fluoro-4-metanosulfonyl-fenoxi)-2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico (**116a**) (233 mg, 0,591 mmol), dando un sólido blanco (140 mg, rendimiento del 50 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,43 (s, 1 H) 8,22 (d, J = 8,59 Hz, 1 H) 8,11 (d,

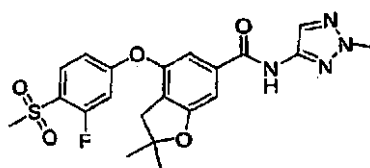
10 J = 2,27 Hz, 1H) 7,86 - 8,00 (m, 1 H) 7,57 (dd, J = 8,46, 2,15 Hz, 1 H) 7,14 (dd, J = 18,95, 1,52 Hz, 2H) 6,71 - 6,92 (m, 2 H) 3,23 (s, 3 H) 2,90 (s, 2 H) 2,32 (s, 3 H) 1,51 (s, 6 H); CLEM para C₂₄H₂₃FN₂O₅ m/z 471,20 (M+H)⁺. Anal. Calcd. para C₂₄H₂₃FN₂O₅S. C, 61,27; H, 4,93; N, 5,95; Hallado: C, 61,55; H, 4,86; N, 5,99.

Preparación del intermedio 116a: Éster metílico de ácido 4-(3-fluoro-4-metanosulfonyl-fenoxi)-2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico

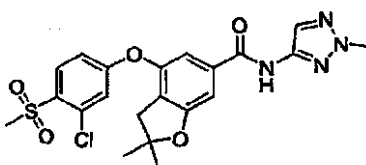


15 Una mezcla de 2,4-difluorofenil metilsulfona (865 mg, 4,50 mmol), éster metílico de ácido 4-hidroxi-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-6-carboxílico (3e) (1,00 g, 4,50 mmol), y Cs₂CO₃ (2,93 g, 9,00 mmol) en DMF (2 ml) se calentó hasta 80 °C durante 2,5 horas, se enfrió a temperatura ambiente, se inactivó con H₂O y se extrajo con 3 x EtOAc. Las capas orgánicas se lavaron con 2 x H₂O, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna Biotage con 15-40 % de EtOAc en hexanos, para dar un sólido blanco (1,20 g, rendimiento del 68 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,82 - 7,95 (m, 1H) 7,21 - 7,34 (m, 2H) 6,72 - 6,88 (m, 2 H) 3,90 (s, 3 H) 3,22 (s, 3 H) 2,90 (s, 2 H) 1,48 (s, 6 H); CLEM para C₁₉H₁₉O₆ m/z 395,00 (M+H)⁺

20

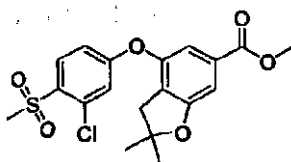
Ejemplo 117: Ácido 4-(3-fluoro-4-metanosulfonyl-fenoxi)-2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico (2-metil-2H-[1,2,3]triazol-4-il)amida

25 El compuesto del título se preparó de un modo similar al descrito para el Ejemplo 1 a partir del éster metílico de ácido 4-(3-fluoro-4-metanosulfonyl-fenoxi)-2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico (**116a**) (146 mg, 0,37 mmol), dando un sólido blanco (87 mg, rendimiento del 51 %). RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 7,93 - 7,98 (m, 1 H) 7,90 (d, J = 3,96 Hz, 1H) 7,18 - 7,25 (m, 1H) 7,14 - 7,27 (m, 1H) 6,86 - 7,07 (m, 2 H) 4,09 (d, J = 0,94 Hz, 3 H) 3,23 (s, 3 H) 2,93 (s, 2 H) 1,48 (s, 6 H); CLEM para C₂₁H₂₁FN₄O₅ m/z 461,00 (M+H)⁺. Anal. Calcd. para C₂₁H₂₁FN₄O₅S. C, 54,78; H, 4,60; N, 12,17; Hallado: C, 54,64; H, 4,55; N, 12,10.

Ejemplo 118: Ácido 4-(3-cloro-4-metanosulfonyl-fenoxi)-2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico (2-metil-2H-[1,2,3]triazol-4-il)amida

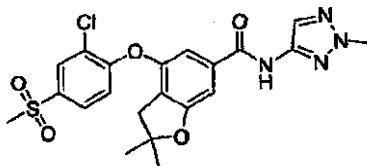
El compuesto del título se preparó de un modo similar al descrito para el Ejemplo 1 a partir del éster metílico de ácido 4-(3-cloro-4-metanosulfonyl-fenoxi)-2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico (118a) (154 mg, 0,370 mmol), dando un sólido blanco (154 mg, rendimiento del 87 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,42 (s, 1 H) 8,08 (s, 2H) 7,70 - 7,86 (m, 1H) 6,89 - 7,14 (m, 3 H) 4,12 (s, 3 H) 3,11 (s, 3 H) 2,96 (s, 2 H) 1,53 (s, 6 H); CLEM para C₂₁H₂₁ClN₄O₅S *m/z* 477,00 y 479,00 (M+H)⁺; Anal. Calcd. para C₂₁H₂₁ClN₄O₅S · 0,15 CHCl₃: C, 51,33; H, 4,31; N, 11,32; Hallado: C, 51,16; H, 4,35; N, 11,47.

Preparación del intermedio 118a: Éster metílico de ácido 4-(3-cloro-4-metanosulfonyl-fenoxi)-2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico



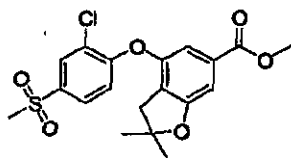
Una mezcla de 2-cloro-4-fluoro-1-(metilsulfonyl)benzeno (939 mg, 4,50 mmol), éster metílico de ácido 4-hidroxi-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-6-carboxílico (3e) (1,00 g, 4,50 mmol) y Cs₂CO₃ (2,93 g, 9,00 mmol) en DMF (5 ml) se calentó hasta 80°C durante 1,5 horas, se enfrió a temperatura ambiente, se inactivó con H₂O y se extrajo con 3 x EtOAc. Las capas orgánicas se lavaron con 2 x H₂O, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna Biotage con 25-50 % de EtOAc en hexanos, para dar un sólido blanco (1,70 g, rendimiento del 92 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,11 (d, J = 8,84 Hz, 1 H) 7,31 (d, J = 1,26 Hz, 1 H) 7,25 (d, J = 1,26 Hz, 1 H) 7,10 (d, J = 2,27 Hz, 1H) 6,88 - 7,03 (m, 1 H) 3,89 (s, 3 H) 3,28 (s, 3 H) 2,88 (s, 2 H) 1,50 (s, 6 H); CLEM para C₁₉H₁₉ClO₆S *m/z* 411,00 y 413,00 (M+H)⁺.

Ejemplo 119: Ácido 4-(2-cloro-4-metanosulfonyl-fenoxi)-2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico (2-metil-2H-[1,2,3]triazol-4-il)amida



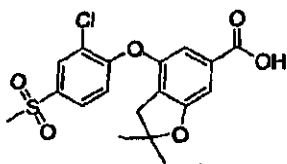
A una solución de ácido 4-(2-cloro-4-metanosulfonyl-fenoxi)-2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico (119b) (138 mg, 0,348 mmol), clorhidrato de 2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-amina (93,6 mg, 0,695 mmol) y trietilamina (0,145 ml, 1,040 mmol) en 2 ml de DMF se añadió HATU (264 mg, 0,695 mmol). La mezcla se agitó a 50°C durante 1,5 h, y se purificó mediante cromatografía de fase inversa, para dar un sólido blanco (100 mg, rendimiento del 60 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,80 (s, 1H) 8,00 - 8,08 (m, 2H) 7,05 - 7,17 (m, 3 H) 6,95 (dd, J = 8,84, 2,53 Hz, 1 H) 4,07 (s, 3 H) 3,26 (s, 3 H) 2,88 (s, 2 H) 1,48 (s, 6 H); CLEM para C₂₁H₂₁ClN₄O₅S *m/z* 476,8 477,80, y 478,70 (M+H)⁺; Anal. Calcd. para C₂₁H₂₁ClN₄O₅S · 0,65 TFA: C, 48,61; H, 3,96; N, 10,17; Hallado: C, 48,41; H, 4,07; N, 10,51.

Preparación del intermedio 119a: Éster metílico de ácido 4-(2-cloro-4-metanosulfonyl-fenoxi)-2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico



El compuesto del título se preparó de un modo similar al descrito para el intermedio 118a, a partir de 3-cloro-4-fluoro-1-(metilsulfonyl)benzeno y éster metílico del ácido 4-hidroxi-2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico (3e). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,07 (d, J = 2,27 Hz, 1 H) 7,77 (dd, J = 8,59, 2,27 Hz, 1 H) 7,29 (d, J = 1,01 Hz, 1 H) 7,18 (d, J = 1,26 Hz, 1 H) 6,98 (d, J = 8,59 Hz, 1 H) 3,88 (s, 3 H) 3,10 (s, 3 H) 2,93 (s, 2 H) 1,50 (s, 6 H); CLEM para C₁₉H₁₉O₆ *m/z* 411,00 (M+H)⁺

Preparación del intermedio 119b: **Ácido 4-(2-cloro-4-metanosulfonyl-fenoxi)-2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico**



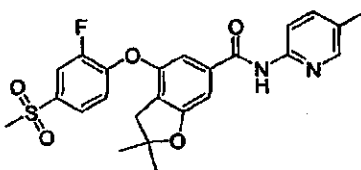
5 El compuesto del título se preparó de un modo similar al descrito para el intermedio **15a**, a partir de éster metílico del ácido 4-(2-cloro-4-metanosulfonyl-fenoxi)-2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico (**119a**). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,08 (d, J = 2,27 Hz, 1 H) 7,78 (dd, J = 8,59, 2,27 Hz, 1 H) 7,34 (d, J = 1,26 Hz, 1 H) 7,23 (d, J = 1,26 Hz, 1 H) 7,00 (d, J = 8,59 Hz, 1 H) 3,11 (s, 3 H) 2,95 (s, 2 H) 1,52 (s, 6 H); CLEM para C₁₈H₁₇O₆ m/z 397,00 (M+H)⁺

Ejemplos **120**, **121**, **124-130**, Los ejemplos **139-141** se prepararon de un modo similar al descrito para el Ejemplo **1** a partir de los correspondientes intermedios éster de metilo y los aminoheterociclos adecuados.

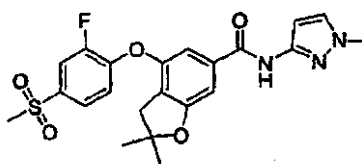
10 Los ejemplos **122 y 123** se prepararon de un modo similar al descrito para el intermedio **1f**, a partir de ácido 4-hidroxi-2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico (1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida (**31a**) y los fluorofenilo intermedios adecuados.

15 Los ejemplos **131-138** se prepararon de un modo similar al descrito para el Ejemplo **15** a partir de los correspondientes intermedios ácido carboxílico y los aminoheterociclos adecuados. Los ácidos carboxílicos intermedios adecuados se prepararon de un modo similar al descrito para el intermedio **35c**, a partir de los correspondientes ésteres de metilo intermedios.

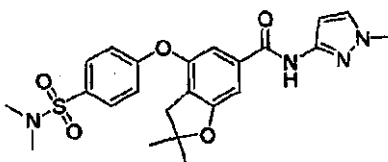
Ejemplo 120: Ácido 4-(2-fluoro-4-metanosulfonyl-fenoxi)-2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-4-carboxílico (5-metil-piridin-2-il)amida



20 **Ejemplo 121: Ácido 4-(2-fluoro-4-metanosulfonyl-fenoxi)-2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-4-carboxílico (1-metil-piridin-2-il)amida**

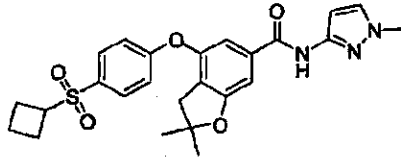


Ejemplo 122: Ácido 4-(4-dimetilsulfamoil-fenoxi)-2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico (1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida

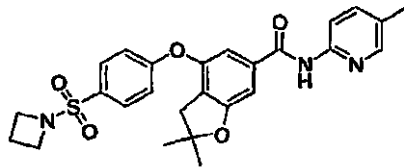


25

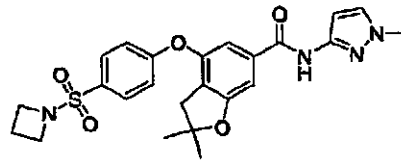
Ejemplo 123: Ácido 4-(4-ciclobutanosulfonil-fenoxil-2,2-dimetil -2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico (1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida



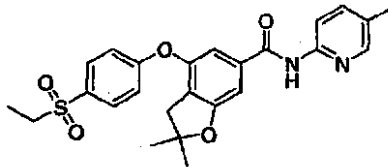
5 Ejemplo 124: Ácido 4-[4-(azetidín-1-sulfonil)-fenoxi]-2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico (5-metil-piridin-2-il)-amida



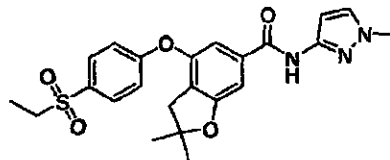
Ejemplo 125: Ácido 4-[4-(azetidín-1-sulfonil)-fenoxi]-2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico (1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida



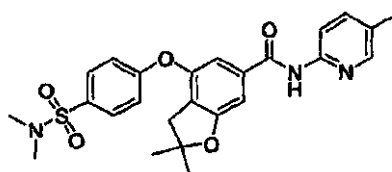
10 Ejemplo 126: Ácido 4-(4-etanosulfonil-fenoxi)-2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico (5-metil-piridin-2-il)amida



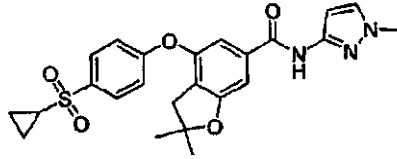
Ejemplo 127: Ácido 4-(4-etanosulfonil-fenoxi)-2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico (1-metil-1H-pirazol.3-il)amida



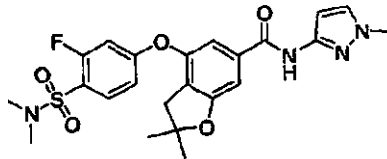
15 Ejemplo 128: Ácido 4-(4-dimetilsulfamoil-fenoxi)-2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-4-carboxílico (5-metil-piridin-2-il)amida



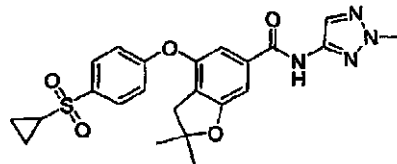
Ejemplo 129: Ácido 4-(4-ciclopropanosulfonil-fenoxi)-2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico (1-metil-1H-pirazol-3-il)amida



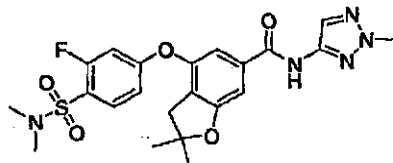
5 Ejemplo 130: Ácido 4-(4-dimetilsulfamoil-3-fluoro-fenoxi)-2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico (1-metil-1H-pirazol-3-il)amida



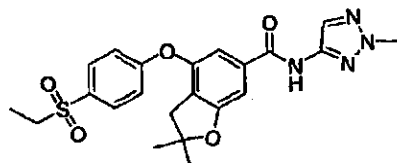
Ejemplo 131: Ácido 4-(4-ciclopropanosulfonil-fenoxi)-2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico (2-metil-2H-[1,2,3]triazol-4-il)amida



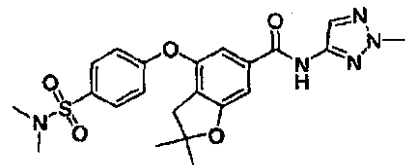
10 Ejemplo 132: Ácido 4-(4-dimetilsulfamoil-3-fluoro-fenoxi)-2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico (2-metil-2H-[1,2,3]triazol-4-il)amida



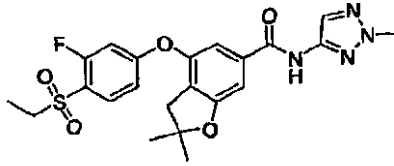
Ejemplo 133: Ácido 4-(4-etanosulfonil-fenoxi)-2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico (2-metil-2H-[1,2,3]triazol-4-il)amida



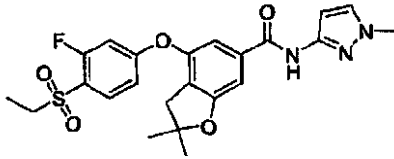
15 Ejemplo 134: Ácido 4-(4-dimetilsulfamoil-fenoxi)-2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico (2-metil-2H-[1,2,3]triazol-4-il)amida



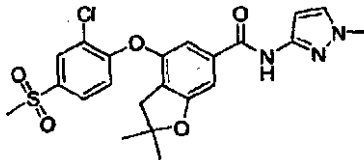
Ejemplo 135: Ácido 4-(4-etanosulfonil-3-fluoro-fenoxi)-2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico (2-metil-2H-[1,2,3]triazol-4-il)amida



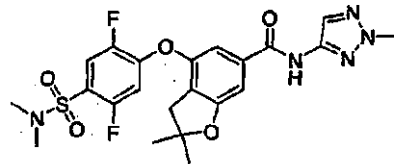
5 Ejemplo 136: Ácido 4-(4-etanosulfonil-3-fluoro-fenoxi)-2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico (1-metil-1H-pirazol-3-il)amida



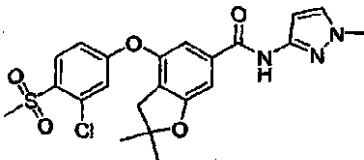
Ejemplo 137: Ácido 4-(2-cloro-4-metanosulfonil-fenoxi)-2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-4-carboxílico (1-metil-pirazol-3-il)amida



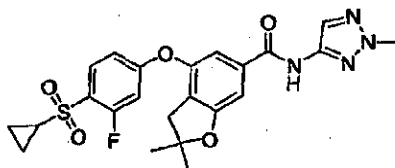
10 Ejemplo 138: Ácido 4-(4-dimetilsulfamoi-2,5-difluoro-fenoxi)-2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico (2-metil-2H-[1,2,3]triazol-4-il)amida



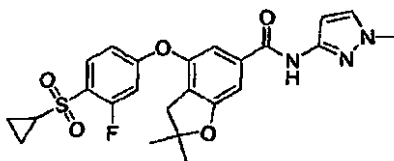
Ejemplo 139: Ácido 4-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenoxi)-2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-4-carboxílico (1-metil-pirazol-3-il)amida



15 Ejemplo 140: Ácido 4-(4-ciclopropanosulfonil-3-fluoro-fenoxi)-2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico (2-metil-2H-[1,2,3]triazol-4-il)amida



Ejemplo 141: Ácido 4-(4-ciclopropanosulfonil-3-fluoro-fenoxi)-2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico (1-metil-1H-pirazol-3-il)amida



Ejemplo	PM	FW	RMN	m/z	Análisis Elemental
120	470,5	C24 H23 F N2 O5 S	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,41 (s, 1 H) 8,21 (d, J = 8,59 Hz, 1 H) 8,11 (s, 1 H) 7,80 (dd, J = 9,60, 2,02 Hz, 1 H) 7,70 (d, J = 8,59 Hz, 1 H) 7,56 (dd, J = 8,59, 2,02 Hz, 1H) 7,09 - 7,15 (m, 2 H) 7,03 (s, 1 H) 3,11 (s, 3 H) 2,99 (s, 2 H) 2,32 (s, 3 H) 1,53 (s, 6 H);	471,00 (M+H) ⁺	Calcd. para C ₂₄ H ₂₃ FN ₂ O ₅ S · 0,23 H ₂ O: C, 60,73; H, 4,98; N, 5,90; Hallado: C, 60,74; H, 4,93; N, 5,91.
121	459,5	C22 H22 F N3 O5 S	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,39 (s, 1 H) 7,79 (dd, J = 9,60, 2,27 Hz, 1H) 7,68 - 7,72 (m, 1 H) 7,28 (d, J = 2,27 Hz, 1 H) 7,10 - 7,16 (m, 1 H) 7,04 (s, 1 H) 6,98 (s, 1H) 6,76 (d, J = 2,27 Hz, 1 H) 3,80 (s, 3 H) 3,11 (s, 3 H) 2,99 (s, 2 H) 1,52 (s, 6 H);	460,00 (M+H) ⁺	Calcd. para C ₂₂ H ₂₂ FN ₃ O ₅ S · 0,44 H ₂ O: C, 56,53; H, 4,93; N, 8,99; Hallado: C, 56,53; H, 4,87; N, 8,81
122	470,6	C23 H26 N4 O5 S	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,92 (s, 1H) 7,73 - 7,78 (m, 2 H) 7,29 (d, J = 2,27 Hz, 1 H) 7,13 (s, 2H) 7,07 - 7,11 (m, 2 H) 6,81 (d, J = 2,27 Hz, 1 H) 3,81 (s, 3 H) 2,90 (s, 2 H) 2,74 (s, 6 H) 1,50 (s, 6 H);	471,00 (M+H) ⁺	Calcd. para C ₂₃ H ₂₆ N ₄ O ₅ S. 0,54 AcOH: C, 57,54; H, 5,56; N, 11,11; Hallado: C, 57,50; H, 5,64; N, 11,14.
123	481,6	C25 H27 N3 O5 S	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,37 (s, 1 H) 7,84 (ddd, J = 9,22, 2,78, 2,40 Hz, 2 H) 7,29 (d, J = 2,27 Hz, 1H) 7,05 - 7,09 (m, 4 H) 6,78 (d, J = 2,27 Hz, 1 H) 3,81 (s, 3 H) 2,89 (s, 2H) 2,53 - 2,63 (m, 2 H) 2,18 - 2,27 (m, 2H) 1,97 - 2,05 (m, 2 H) 1,50 (s, 6 H);	482,00 (M+H) ⁺	Calcd. para C ₂₅ H ₂₇ N ₃ O ₅ S. 0,46 H ₂ O: C, 61,30; H, 5,74; N, 8,58; Hallado: C, 61,30; H, 5,43; N, 8,30.
124	493,6	C26 H27 N3 O5 S	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,40 (s, 1 H) 8,22 (d, J = 8,59 Hz, 1 H) 8,11 (d, J = 2,27 Hz, 1 H) 7,81 - 7,85 (m, 2 H) 7,57 (dd, J = 8,46, 2,15 Hz, 1H) 7,11 - 7,14 (m, 3H) 7,09 - 7,11 (m, 1 H) 3,82 (t, J = 7,71 Hz, 4 H) 2,91 (s, 2 H) 2,32 (s, 3H) 2,09 - 2,18 (m, 2 H) 1,51 (s, 6 H);	494,00 (M+H) ⁺	Calcd. para C ₂₆ H ₂₇ N ₃ O ₅ S · 0,1 EtOAc: C, 63,25; H, 5,38; N, 8,17; Hallado: C, 63,12; H, 5,58; N, 8,36.
125	482,6	C24 H26 N4 O5 S	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,35 (s, 1H) 7,80 - 7,85 (m, 2 H) 7,29 (d, J = 2,02 Hz, 1H) 7,10 - 7,13 (m, 1 H) 7,10 (d, J = 1,77 Hz, 2 H) 7,07 (s, 1 H) 6,78 (d, J = 2,27 Hz, 1H) 3,79 - 3,84 (m, 7 H) 2,91 (s, 2 H) 2,09 - 2,18(m,2H)1,50(s,6H);	483,00 (M+H) ⁺	Calcd. para C ₂₄ H ₂₆ N ₄ O ₅ S. 0,24 EtOAc : C, 59,49; H, 5,40; N, 11,12; Hallado: C, 59,49; H, 5,40; N, 11,12.

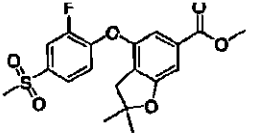
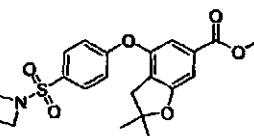
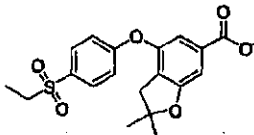
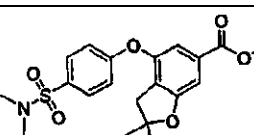
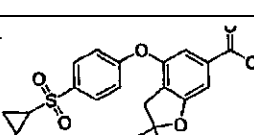
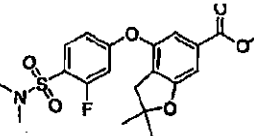
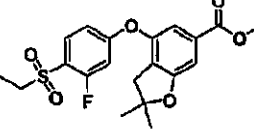
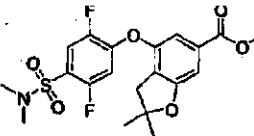
(continuación)

Ejemplo	PM	FW	Ejemplo	PM	FW
126	466,6	C25 H26 N2 O5 S	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,41 (s, 1 H) 8,22 (d, J = 8,34 Hz, 1 H) 8,11 (d, J = 2,27 Hz, 1 H) 7,88 (ddd, J = 9,22, 2,78, 2,40 Hz, 2 H) 7,57 (dd, J = 8,46, 2,15 Hz, 1 H) 7,14 (d, J = 1,26 Hz, 1H) 7,08 - 7,12 (m, 3 H) 3,14 (c, J = 7,33 Hz, 2 H) 2,90 (s, 2 H) 2,32 (s, 3 H) 1,50 (s, 6 H) 1,32 (t, J = 7,45 Hz, 3 H);	467,00 (M+H)+	Calcd. para C ₂₅ H ₂₆ N ₂ O ₅ S. 0,11 H ₂ O : C, 64,09; H, 5,59; N, 5,92; Hallado: C, 64,09; H, 5,59; N, 5,92.
127	455,5	C23 H25 N3 O5 S	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,36 (s, 1H) 7,85 - 7,90 (m, 2 H) 7,29 (d, J = 2,27 Hz, 1 H) 7,11 (s, 1 H) 7,09 (s, 1 H) 7,07 (d, J = 2,53 Hz, 2 H) 6,78 (d, J = 2,27 Hz, 1 H) 3,81 (s, 3 H) 3,14 (s, J = 7,33 Hz, 2 H) 2,90 (s, 2 H) 1,50 (s, 6 H) 1,32 (t, J = 7,45 Hz, 3 H);	456,00 (M+H)+	Calcd. para C ₂₃ H ₂₅ N ₃ O ₅ S. 0,25 H ₂ O : C, 60,10; H, 5,55; N, 8,95; Hallado: C, 60,05; H, 5,59; N, 9,13.
128	481,6	C25 H27 N3 O5 S	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,41 (s, 1 H) 8,22 (d, J = 8,34 Hz, 1 H) 8,11 (d, J = 2,02 Hz, 1H) 7,74 - 7,79 (m, 2 H) 7,57 (dd, J = 8,46, 2,15 Hz, 1 H) 7,12 (dd, J = 10,61, 1,26 Hz, 2H) 7,07 - 7,10 (m, 2 H) 2,90 (s, 2 H) 2,74 (s, 6 H) 2,32 (s, 3 H) 1,51 (s, 6 H);	482,00 (M+H)+	Calcd. para C ₂₅ H ₂₇ N ₃ O ₆ S · 0,2 EtOAc: C, 62,19; H, 5,73; N, 8,54; Hallado: C, 62,24; H, 5,67; N, 8,48.
129	467,5	C24 H25 N3 O5 S	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,38 (s, 1 H) 7,87 (d, J = 8,84 Hz, 2 H) 7,28 (d, J = 2,27 Hz, 1 H) 7,10 (s, 1 H) 7,08 (s, 1 H) 7,06 (d, J = 1,26 Hz, 2 H) 6,78 (d, J = 2,02 Hz, 1 H) 3,81 (s, 3 H) 2,91 (s, 2 H) 2,49 (ddd, J = 12,76, 7,96, 4,80 Hz, 1 H) 1,50 (s, 6 H) 1,36 (dt, J = 6,76, 4,71 Hz, 2 H) 1,03 - 1,11 (m, 2 H);	468,00 (M+H)+	Calcd. para C ₂₄ H ₂₅ N ₃ O ₆ S. 0,16 H ₂ O : C, 61,28; H, 5,43; N, 8,93; Hallado: C, 61,23; H, 5,29; N, 8,77.
130	488,5	C23 H25 FN4O5S	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 10,17 (s, 1 H) 7,81 (t, J = 8,21 Hz, 1 H) 7,48 (s, 1 H) 7,24 (s, 1 H) 7,02 (s, 1 H) 6,83 (d, J = 8,84 Hz, 1H) 6,75 - 6,80 (m, 1 H) 4,00 (s, 3 H) 2,90 (s, 2 H) 2,85 (d, J = 1,26 Hz, 6 H) 1,49 (s, 6 H);	489,00 (M+H)+	Calcd. para C ₂₃ H ₂₅ FN ₄ O ₅ S: C, 56,55; H, 5,16; N, 11,47; Hallado: C, 56,65; H, 5,11; N, 11,27.
131	468,5	C23 H24 N4 O5 S	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃ OD) δ 7,93 (s, 1H) 7,90 - 7,92 (m, 1H) 7,88 - 7,90 (m, 1 H) 7,18 (d, J = 1,77 Hz, 2 H) 7,17 (d, J = 2,27 Hz, 2 H) 4,08 (s, 3 H) 2,91 (s, 2H) 2,63 - 2,70 (m, 1 H) 1,47 (s, 6 H) 1,22 (ddd, J = 7,01, 4,48, 4,17 Hz, 2 H) 1,02 - 1,12 (m, 2 H);	469,10 (M+H)+	Calcd. para C ₂₃ H ₂₄ N ₄ O ₅ S · 1,05 H ₂ O: C, 56,67; H, 5,40; N, 11,49; Hallado: C, 56,68; H, 5,18; N, 11,36.
132	489,5	C22H24 F N5 O5 S	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11,21 (s, 1 H) 7,95 (s, 1 H) 7,78 (t, J = 8,46 Hz, 1 H) 7,31 (s, 1 H) 7,29 (s, 1 H) 7,21 (dd, J = 11,62, 2,27 Hz, 1 H) 6,99 (dd, J = 8,84, 2,27 Hz, 1 H) 4,09 (s, 3 H) 2,91 (s, 2 H) 2,72 (s, 3 H) 2,72 (s, 3 H) 1,44 (s, 6 H);	490,00 (M+H)+	Calcd. para C ₂₂ H ₂₄ FN ₅ O ₅ S: C, 53,98; H, 4,94; N, 14,31; Hallado: C, 54,31; H, 5,11; N, 14,20.
133	456,5	C22 H24 N4 O5 S	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,33 (s, 1 H) 8,08 (s, 1 H) 7,88 (s, 2 H) 7,09 (s, 4 H) 4,13 (s, 3 H) 3,14 (s, 2 H) 2,92 (s, 2 H) 1,49 (s, 6 H) 1,32 (s, 3 H);	457,00 (M+H)+	

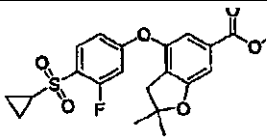
(continuación)

Ejemplo	PM	FW	Ejemplo	PM	FW
134	471,5	C22 H25 N5 O5 S	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,30 (s, 1 H) 8,08 (s, 1H) 7,73 - 7,80 (m, 1 H) 7,77 (d, J = 8,84 Hz, 1 H) 7,09 (d, J = 1,01 Hz, 1 H) 7,10 (s, 1 H) 7,08 (s, 1H) 7,05 - 7,07 (m, 1 H) 4,12 (s, 3 H) 2,91 (s, 2 H) 2,74 (s, 6 H) 1,51 (s, 6 H);	472,00 (M+H)+	
135	474,5	C22 H23 F N4 O5 S	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,32 (s, 1 H) 8,09 (s, 1H) 7,86 - 7,93 (m, 1 H) 7,06 - 7,13 (m, 2 H) 6,88 (dd, J = 8,59, 2,27 Hz, 1 H) 6,80 (dd, J = 10,99, 2,40 Hz, 1 H) 4,13 (s, 3 H) 3,32 (s, J = 7,58 Hz, 2 H) 2,91 (s, 2 H) 1,51 (s, 6 H) 1,34 (t, J = 7,45 Hz, 3 H);	475,00 (M+H)+	Calcd. para C ₂₂ H ₂₃ FN ₄ O ₅ S: C, 55,43; H, 4,91; N, 11,75; Hallado: C, 55,44; H, 4,93; N, 11,80.
136	473,5	C23H24 FN3O5S	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,33 (s, 1 H) 7,89 (t, J = 8,21 Hz, 1 H) 7,30 (s, 1 H) 7,10 (s, 2H) 6,84 - 6,91 (m, 1H) 6,74 - 6,83 (m, 2 H) 3,82 (s, 3 H) 3,32 (s, J = 7,49 Hz, 2 H) 2,90 (s, 2 H) 1,51 (s, 6 H) 1,34 (t, J = 7,45 Hz, 3 H);	474,20 (M+H)+	Calcd. para C ₂₃ H ₂₄ FN ₃ O ₅ S: C, 58,34; H, 5,11; N, 8,87; Hallado: C, 58,34; H, 5,12; N, 8,88.
137	476	C22 H22 Cl N3 O5 S	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,11 (d, J = 2,27 Hz, 1 H) 7,86 (dd, J = 8,59, 2,27 Hz, 1 H) 7,47 (d, J = 2,27 Hz, 1 H) 7,15 (d, J = 8,84 Hz, 2 H) 7,07 (d, J = 1,26 Hz, 1 H) 6,55 (d, J = 2,27 Hz, 1 H) 3,80 (s, 3 H) 3,15 (s, 3 H) 2,94 (s, 2 H) 1,48 (s, 6 H);	478,00 (M+H)+	Calcd. para C ₂₂ H ₂₂ ClN ₃ O ₅ S ⁺ 0,35 H ₂ O- 0,75 AcOH: C, 53,53; H, 4,91; N, 7,97; Hallado: C, 53,52; H, 4,98; N, 8,15.
138	507,5	C22 H23 F2 N5 O5 S	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃ OD) δ 7,96 (s, 1 H) 7,76 (dd, J = 9,98, 6,19 Hz, 1 H) 7,22 (d, J = 1,26 Hz, 1 H) 7,16 (s, 1 H) 7,08 (dd, J = 10,48, 6,44 Hz, 1 H) 4,11 (s, 3 H) 3,04 (s, 2 H) 2,84 (d, J = 1,77 Hz, 6 H) 1,52 (s, 6 H);	508,00 (M+H)+	Calcd. para C ₂₂ H ₂₃ FN ₂ O ₂ S ⁺ 1,25 H ₂ O: C, 49,85; H, 4,85; N, 13,21; Hallado: C, 49,49; H, 4,47; N, 13,09.
139	476	C22 H22 Cl N3 O5 S	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,10 (d, J = 8,84 Hz, 1 H) 7,48 (d, J = 2,27 Hz, 1 H) 7,26 (d, J = 2,53 Hz, 1 H) 7,18 (d, J = 10,86 Hz, 2 H) 7,09 (dd, J = 8,84, 2,27 Hz, 1 H) 6,56 (d, J = 2,27 Hz, 1 H) 3,81 (s, 3 H) 3,28 (s, 3 H) 2,91 (s, 2 H) 1,47 (s, 6 H);	476,00 (M+H)+	
140	486,5	C23H23 F N4 O5 S	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃ OD) δ 7,94 (s, 1H) 7,82 - 7,89 (m, 1H) 7,19 - 7,22 (m, 2H) 6,93 - 7,02 (m, 2 H) 4,09 (s, 3 H) 2,93 (s, 2 H) 2,83 (ddd, J = 8,84, 4,04, 1,26 Hz, 1 H) 1,48 (s, 6H) 1,21 - 1,31 (m, 2H) 1,07 - 1,16 (m, 2 H);	487,20 (M+H)+	Calcd. para C ₂₃ H ₂₃ FN ₄ O ₅ S ⁺ 0,24 H ₂ O: C, 56,28; H, 4,82; N, 11,41; Hallado: C, 56,29; H, 4,74; N, 11,31.
141	485,5	C24 H24 F N3 O5 S	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,44 (s, 1 H) 7,85 (t, J = 8,34 Hz, 1 H) 7,29 (d, J = 2,27 Hz, 1 H) 7,08 (s, 2 H) 6,85 (dd, J = 8,84, 2,27 Hz, 1H) 6,77 - 6,82 (m, 2 H) 3,80 (s, 3 H) 2,91 (s, 2 H) 2,74 (dd, J = 12,00, 3,66 Hz, 1 H) 1,51 (s, 6 H) 1,40 (dd, J = 4,67, 2,15 Hz, 2 H) 1,10 (dd, J = 7,71, 1,89 Hz, 2 H);	486,00 (M+H)+	Calcd. para C ₂₄ H ₂₄ FN ₃ O ₅ S ⁺ 0,27 H ₂ O: C, 58,70; H, 5,04; N, 8,55; Hallado: C, 58,71; H, 5,19; N, 8,42.

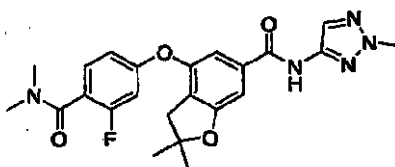
Los ésteres metílicos intermedios adecuados de los compuestos anteriores se prepararon de un modo similar al descrito para el intermedio **1f**, a partir del éster metílico del ácido 4-hidroxi-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-6-carboxílico (-e) y las fluorofenilsulfonas o sulfonamidas adecuadas.

nº	Estructura	Nombre	RMN	m/z
120a		Éster metílico de ácido 4-(2-fluoro-metanosulfonyl-fenoxi)-2,2,-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,79 (dd, J = 9,60, 2,02 Hz, 1 H) 7,69 (dd, J = 8,46, 1,14 Hz, 1H) 7,25 - 7,28 (m, 1 H) 7,16 (s, 1 H) 7,08 (t, J = 8,08 Hz, 1 H) 3,88 (s, 3 H) 3,10 (s, 3H), 2,97 (s, 2H), 1,51 (s, 6 H);	395,00 (M+H) ⁺
124a		Éster metílico de ácido 4-[4-(azetidín-1-sulfonyl)-fenoxi]-2,2,-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,82 (d, J = 8,84 Hz, 2 H) 7,28 (s, 1 H) 7,27 (s, 1 H) 7,09 (d, J = 8,84 Hz, 2 H) 3,89 (s, 3 H) 3,81 (t, J = 7,58 Hz, 4 H) 2,90 (s, 2H) 2,08 - 2,17 (m, 2 H) 1,49 (s, 6 H);	418,00 (M+H) ⁺
126a		Éster metílico de 4-(4-etanosulfonyl-fenoxi)-2,2,-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,87 (d, J = 8,84 Hz, 2 H) 7,27 (s, 1 H) 7,24 (s, 1 H) 7,07 (d, J = 8,84 Hz, 2 H) 3,88 (s, 3 H) 3,13 (s, J = 7,33 Hz, 2 H) 2,88 (s, 2 H) 1,48 (s, 6 H) 1,31 (t, J = 7,45 Hz, 3 H);	391,00 (M+H) ⁺
128a		Éster metílico de 4-(4-dimetilsulfamoil-fenoxi)-2,2,-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,75 (d, J = 8,84 Hz, 2 H) 7,27 (d, 1 H) 7,24 (d, J = 1,26 Hz, 1 H) 7,06 (d, J = 8,84 Hz, 2 H) 3,88 (s, 3 H) 2,89 (s, 2 H) 2,73 (s, 6 H) 1,49 (s, 6 H);	406,00 (M+H) ⁺
129a		Éster metílico de 4-(4-ciclopropanosulfonyl-fenoxi)-2,2,-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,86 (d, J = 8,84 Hz, 2H) 7,26 - 7,28 (m, 1 H) 7,24 (s, 1 H) 7,07 (d, J = 8,84 Hz, 2H) 3,85 - 3,91 (m, 3 H) 2,89 (s, 2 H) 2,48 (tt, J = 7,96, 4,80 Hz, 1 H) 1,49 (s, 6 H) 1,35 (s, J = 6,57, 4,67 Hz, 2 H) 1,02 - 1,10 (m, 2 H);	403,00 (M+H) ⁺
130a		Éster metílico de ácido 4-[4-(dimetilsulfamoil-3-fluoro-fenoxi)]-2,2,-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,78 - 7,84 (m, 1 H) 7,30 (d, J = 1,01 Hz, 1 H) 7,26 (d, J = 1,26 Hz, 1 H) 6,81 (dd, J = 8,72, 2,40 Hz, 1 H) 6,75 (dd, J = 11,12, 2,27 Hz, 1 H) 3,90 (s, 3 H) 2,89 (s, 2 H) 2,85 (s, 3 H) 2,84 (s, 3 H) 1,49 (s, 6 H);	424,00 (M+H) ⁺
135a		Éster metílico de ácido 4-(4-etanosulfonyl-3-fluoro-fenoxi)-2,2,-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,87 (d, J = 8,08 Hz, 1 H) 7,31 (d, J = 1,26 Hz, 1 H) 7,27 (d, J = 1,26 Hz, 1 H) 6,85 (dd, J = 8,72, 2,15 Hz, 1 H) 6,77 (dd, J = 11,12, 2,27 Hz, 1 H) 3,90 (s, 3 H) 3,31 (s, J = 7,33 Hz, 2 H) 2,88 (s, 2 H) 1,49 (s, 6 H) 1,27 (t, J = 7,20 Hz, 3 H);	409,00 (M+H) ⁺
138a		Éster metílico de ácido 4-[4-(dimetilsulfamoil-2,5-difluoro-fenoxi)]-2,2,-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,70 (dd, J = 9,73, 6,19 Hz, 1 H) 7,29 (d, J = 1,26 Hz, 1 H) 7,21 (d, J = 1,26 Hz, 1 H) 6,73 (dd, J = 10,11, 6,32 Hz, 1 H) 3,90 (s, 3 H) 2,97 (s, 2H) 2,82 - 2,90 (m, 6 H) 1,51 (s, 6 H);	442,00 (M+H) ⁺

(continuación)

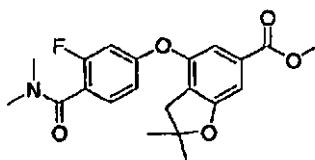
nº	Estructura	Nombre	RMN	m/z
140a		Éster metílico de ácido 4-(4-ciclopropanosulfonil-3-fluorofenoxi)-2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,81 -7,89 (m, 1H) 7,29 - 7,33 (m, 1H) 7,26 (s, 1H) 6,83 (dd, J = 8,84, 2,27 Hz, 1H) 6,78 (dd, J = 10,99, 2,40 Hz, 1H) 3,90 (s, 3H) 2,89 (s, 2H) 2,73 (d, J = 1,26 Hz, 1H) 1,50 (s, 2H) 1,34 - 1,43 (m, 2H) 1,04 - 1,13 (m, 2H);	421,00 (M+H) ⁺

Ejemplo 142: Ácido 4-(4-dimetilcarbamoil-3-fluoro-fenoxi)-2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico (2-metil-2H-[1,2,3]triazol-4-il)amida



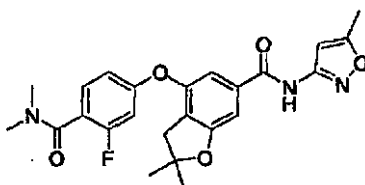
5 El compuesto del título se preparó de un modo similar al descrito para el Ejemplo 1 a partir del éster metílico de ácido 4-(4-dimetilcarbamoil-3-fluoro-fenoxi)-2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico (**142a**) (80 mg, 0,21 mmol), dando un sólido blanco (91 mg, rendimiento del 97 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,87 (s, 1 H) 8,06 (s, 1 H) 7,35 (t, J = 8,08 Hz, 1 H) 7,08 (s, 2 H) 6,77 (dd, J = 8,34, 2,27 Hz, 1 H) 6,66 (dd, J = 10,61, 2,27 Hz, 1 H) 4,08 (s, 3 H) 3,11 (s, 3 H) 2,97 (s, 3 H) 2,89 (s, 2 H) 1,48 (s, 6 H); CLEM para C₂₃H₂₄FN₅O₄ m/z 454,20 (M+H)⁺. Anal. Calcd. para C₂₃H₂₄FN₅O₄ • 0,47 H₂O: C, 59,80; H, 5,44; N, 15,16; Hallado: C, 59,77; H, 5,21; N, 15,06.

Preparación del intermedio 142a: Éster metílico de ácido 4-(4-dimetilcarbamoil-3-fluoro-fenoxi)-2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico



15 El compuesto del título se preparó de un modo similar al descrito para el intermedio **35b**, a partir de 4-bromo-2-fluoro-N,N-dimetilbenzamida (589 mg, 2,65 mmol) y éster metílico de ácido 4-hidroxi-2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico (3e) (652 mg, 2,65 mmol), dando un sólido blanco (861 mg, rendimiento del 84 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,33 - 7,43 (m, 1 H) 7,25 (s, 1 H) 7,22 (s, 1H) 6,75 - 6,84 (m, 1H) 6,66 - 6,73 (m, 1 H) 3,88 (s, 3 H) 3,13 (s, 3 H) 2,98 (s, 3 H) 2,90 (s, 2 H) 1,49 (s, 6 H); CLEM para C₂₁H₂₂O₅ m/z 388,00 (M+H)⁺

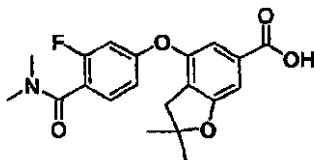
Ejemplo 143: Ácido 4-(4-dimetilcarbamoil-3-fluoro-fenoxi)-2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico (5-metil-isoxazol-3-il)-amida



25 A una solución de ácido 4-(4-dimetilcarbamoil-3-fluoro-fenoxi)-2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico (**143a**) (66 mg, 0,177 mmol) en CH₂Cl₂ (100 ml) se añadió cloruro de tionilo (0,0154 ml, 0,212 mmol), seguido de 3 gotas de DMF. La mezcla se sometió a reflujo durante 1,5 horas, después se concentró y se secó al vacío. El residuo se disolvió en 3 ml de CH₂Cl₂, se añadió 3-amino-5-metilisoxazol (22,6 mg, 0,230 mmol) a 0°C, seguido de DMAP (52 mg, 0,354 mmol). La mezcla se agitó a 0°C hasta la temperatura ambiente durante 1 hora y se calentó a 40°C durante la noche, después se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida con 40-55 % de EtOAc en hexanos, para dar un sólido blanco (8 mg, rendimiento del 10 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 9,06 (s, 1 H) 7,38 (t, J =

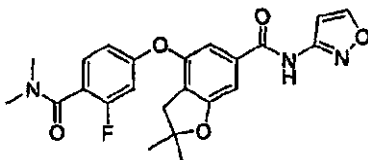
8,08 Hz, 1 H) 7,11 (d, J = 1,77 Hz, 2H) 6,76 - 6,84 (m, 2 H) 6,70 (dd, J = 10,61, 2,27 Hz, 1 H) 3,13 (s, 3 H) 2,98 (s a, 3 H) 2,91 (s, 2 H) 2,42 (s, 3 H) 1,50 (s, 6 H); CLEM para $C_{24}H_{24}FN_3O_5$ m/z 454,00 (M+H)⁺.

Preparación del intermedio 143a: **Ácido 4-(4-dimetilcarbamoil-3-fluoro-fenoxi)-2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico**



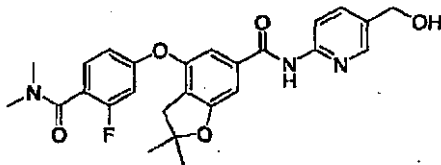
5 El compuesto del título se preparó de un modo similar al descrito para el intermedio **15a**, a partir de éster metílico del ácido 4-(4-dimetilcarbamoil-3-fluoro-fenoxi)-2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico (**142a**). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,40 (t, J = 7,96 Hz, 1H) 7,27 - 7,33 (m, 2 H) 6,80 (dd, J = 8,34, 2,02 Hz, 1 H) 6,70 (dd, J = 10,61, 2,27 Hz, 1H) 3,10 - 3,18 (m, 3 H) 3,00 (s a, 3 H) 2,92 (s, 2 H) 1,49 (s, 6 H); CLEM para $C_{20}H_{20}O_5$ m/z 374,00 (M+H)⁺

10 **Ejemplo 144: Ácido 4-(4-dimetilcarbamoil-3-fluoro-fenoxi)-2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico isoxazol-3-ilamida**



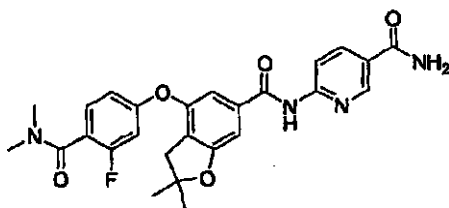
15 A una solución de ácido 4-(4-dimetilcarbamoil-3-fluoro-fenoxi)-2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico (**143a**) (80 mg, 0,21 mmol), 3-aminoisoxazol (36 mg, 0,429 mmol) y trietilamina (0,0597 ml, 0,4294 mmol) en 2 ml de DMF se añadió HATU (163 mg, 0,429 mmol). La mezcla se agitó a 50° C durante la noche, y se purificó mediante cromatografía de fase inversa, para dar un sólido blanco (3,3 mg, rendimiento del 4 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 9,23 (s, 1 H) 7,39 (t, J = 8,08 Hz, 1 H) 7,27 (s, 1 H) 7,20 (d, J = 1,77 Hz, 1 H) 7,13 (d, J = 4,55 Hz, 2 H) 6,82 (dd, J = 8,59, 2,27 Hz, 1 H) 6,71 (dd, J = 10,61, 2,27 Hz, 1 H) 3,16 (s, 3 H) 3,00 (s, 3 H) 2,92 (s, 2 H) 1,51 (s, 6 H); CLEM para $C_{23}H_{22}FN_3O_5$ m/z 440,20 (M+H)⁺.

20 **Ejemplo 145: Ácido 4-(4-dimetilcarbamoil-3-fluoro-fenoxi)-2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico (5-hidroximetil-piridin-2-il)-amida**



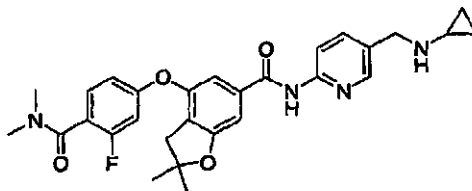
25 A una solución de ácido 4-(4-dimetilcarbamoil-3-fluoro-fenoxi)-2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico (**143a**) (381 mg, 1,02 mmol), 5-(terc-butil-dimetil-silaniloximetil)-piridin-2-ilamina (22a) (365 mg, 1,53 mmol) y trietilamina (0,284 ml, 2,04 mmol) en 5 ml de DMF se añadió HATU (776 mg, 2,04 mmol). La mezcla se agitó a 50° C durante la noche, se inactivó con agua, se extrajo con 3XEtOAc. La capa orgánica combinada se lavó con 2XH₂O, se secó con Na₂SO₄, se concentró y el aceite resultante se purificó mediante cromatografía en columna Biotage con 50-100 % de EtOAc en hexanos, para dar un sólido amarillo (120 mg, rendimiento del 25 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,76 (a. s., 1 H) 8,29 (d, J = 8,59 Hz, 1 H) 8,21 (d, J = 1,77 Hz, 1 H) 7,74 (dd, J = 8,59, 2,27 Hz, 1 H) 7,35 (t, J = 8,08 Hz, 1 H) 7,27 (s, 1 H) 7,11 (d, J = 5,81 Hz, 1 H) 6,78 (dd, J = 8,46, 2,40 Hz, 1 H) 6,68 (dd, J = 10,61, 2,27 Hz, 1 H) 4,66 (s, 2 H) 3,11 (s, 3 H) 2,96 (s, 3 H) 2,88 (s, 2 H) 1,48 (s, 6 H); CLEM para $C_{26}H_{26}FN_3O_5$ m/z 480,20 (M+H)⁺.

Ejemplo 146: 6-[[4-(4-dimetilcarbamoil-3-fluoro-fenoxi)-2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-3-carbonil]-amino]-nicotinamida



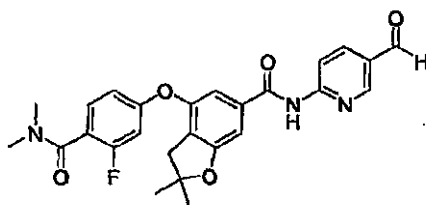
5 El compuesto del título se preparó de un modo similar al descrito en el Ejemplo **144**, a partir de ácido 4-(4-dimetilcarbamoil-3-fluoro-fenoxi)-2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico (**143a**) (80 mg, 0,21 mmol) y 6-ami- nicotinamida (58,8 mg, 0,429 mmol), dando un sólido marrón (5 mg, rendimiento del 5 %). RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ 8,82 (d, J = 1,52 Hz, 1H) 8,14 - 8,32 (m, 2H) 7,31 - 7,44 (m, 1 H) 7,18 (dd, J = 8,34, 1,26 Hz, 2H) 6,80 - 6,97 (m, 2 H) 3,10 (s, 3 H) 2,98 (s, 3 H) 2,93 (s, 2 H) 1,47 (s, 6 H); CLEM para C₂₆H₂₅FN₄O₅ m/z 493,20 (M+H)⁺.

10 **Ejemplo 147:** Ácido 4-(4-dimetilcarbamoil-3-fluoro-fenoxi)-2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico (5-ciclopropilaminometil-piridin-2-il)-amida



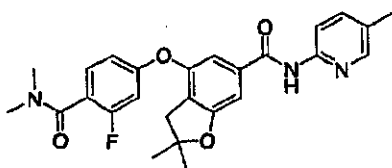
15 A una solución de ácido 4-(4-dimetilcarbamoil-3-fluoro-fenoxi)-2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico (5-formil-piridin-2-il)-amida (**147a**) (88 mg, 0,18 mmol) en 3 ml de MeOH se añadió aminociclopropano (31,6 mg, 0,553 mmol). La mezcla se calentó hasta 40°C durante 1 hora, después se añadió NaCNBH₃ (29 mg, 0,461 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 40°C durante 1 hora, y se inactivó con 14 gotas de AcOH, se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna de fase inversa, para dar un sólido blanco (26 mg, rendimiento del 27 %). RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ 8,38 (d, J = 2,02 Hz, 1 H) 8,21 (d, J = 8,59 Hz, 1 H) 7,88 (dd, J = 8,59, 2,27 Hz, 1 H) 7,40 (t, J = 8,08 Hz, 1H) 7,10 - 7,24 (m, 2H) 6,80 - 6,98 (m, 2 H) 4,08 (s, 2 H) 3,11 (s, 3 H) 2,99 (s, 3 H) 2,94 (s, 2H) 2,38 - 2,51 (m, 1 H) 1,48 (s, 2H) 0,67 - 0,74 (m, 2H) 0,58 - 0,65 (m, 2 H); CLEM para C₂₉H₃₁FN₄O₄ m/z 519,20 (M+H)⁺. Anal. Calcd. para C₂₉H₃₁FN₄O₄ · 0,35 TFA · 0,9 H₂O: C, 62,07; H, 5,81; N, 9,75; Hallado: C, 61,98; H, 5,95; N, 10,05.

Preparación del intermedio 147a: Ácido 4-(4-dimetilcarbamoil-3-fluoro-fenoxi)-2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico (5-formil-piridin-2-il)-amida

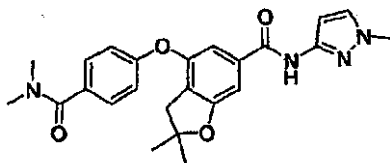


25 A una solución de ácido 4-(4-dimetilcarbamoil-3-fluoro-fenoxi)-2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico (5-hidroximetil-piridin-2-il)-amida (**145**) (88 mg, 0,18 mmol) en 3 ml de CH₂Cl₂ se añadió peryodinano de Dess-Martin (93,4 mg, 0,22 mmol) a 0°C. La mezcla se agitó a 0°C durante 1,5 horas. La reacción se inactivó con agua, se extrajo con 3XCHCl₃. La fase orgánica combinada se secó con Na₂SO₄ y se concentró. El aceite resultante se usó en la siguiente etapa sin posterior purificación. CLEM para C₂₆H₂₄FN₃O₅ m/z 478,20 (M+H)⁺.

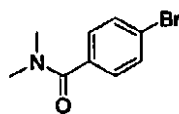
30

Ejemplo 148: Ácido 4-(4-dimetilcarbamoil-3-fluoro-fenoxi)-2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico (5-metil-piridin-2-il)-amida

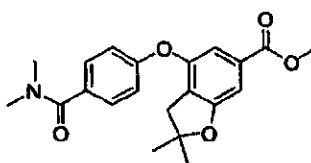
5 El compuesto del título se preparó de un modo similar al descrito en el Ejemplo 144, a partir de ácido 4-(4-dimetilcarbamoil-3-fluoro-fenoxi)-2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico (**143a**) (60 mg, 0,16 mmol) y 2-amino-5-metilpiridina (34,8 mg, 0,321 mmol), dando un sólido marrón (25 mg, rendimiento del 34 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,98 (a. s., 1 H) 8,19 (d, J = 8,34 Hz, 1 H) 8,11 (s, 1 H) 7,66 (dd, J = 8,46, 1,89 Hz, 1H) 7,31 - 7,43 (m, 1 H) 7,12 (s, 1 H) 7,07 (d, J = 1,26 Hz, 1 H) 6,80 (dd, J = 8,59, 2,27 Hz, 1 H) 6,69 (dd, J = 10,61, 2,27 Hz, 1 H) 3,14 (s, 3 H) 2,98 (s, 3 H) 2,91 (s, 2 H) 2,35 (s, 3 H) 1,50 (s, 6 H); CLEM para C₂₆H₂₆FN₃O₄ m/z 464,20 (M+H)⁺. Anal. Calcd. para C₂₆H₂₆FN₃O₄ · 0,27 TFA · 1,0 H₂O: C, 62,22; H, 5,56; N, 8,20; Hallado: C, 61,87; H, 5,36; N, 8,56.

Ejemplo 149: Ácido 4-(4-dimetilcarbamoil-fenoxi)-2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico (1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida

15 A una solución de ácido 4-(4-dimetilcarbamoil-fenoxi)-2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico (**149c**) (130 mg, 0,366 mmol), 3-amino-1-metil-pirazol (71,1 mg, 0,732 mmol) y trietilamina (0,102 ml, 0,732 mmol) en 3 ml de DMF se añadió HATU (278 mg, 0,732 mmol). La mezcla se agitó a 50°C durante 2 horas, se inactivó con agua, se extrajo con 3XEtOAc. La capa orgánica combinada se lavó con 2XH₂O, se secó con Na₂SO₄, se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna Biotage con 75-100 % de EtOAc en hexanos, para dar un sólido blanco (134 mg, rendimiento del 84 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,69 (s, 1H) 7,38 - 7,46 (m, 2H) 7,24 - 7,28 (m, 1 H) 7,01 (d, J = 2,78 Hz, 2 H) 6,97 (d, J = 8,59 Hz, 2 H) 6,77 (d, J = 2,02 Hz, 1 H) 3,76 (d, 3 H) 3,07 (d, J = 22,48 Hz, 6 H) 2,89 (s, 2 H) 1,47 (s, 6 H); CLEM para C₂₄H₂₆FN₄O₄ m/z 435,20 (M+H)⁺; Anal. Calcd. para C₂₄H₂₆N₄O₄S · 0,7 H₂O: C, 64,47; H, 6,18; N, 12,53; Hallado: C, 64,22; H, 6,11; N, 12,54.

Preparación del intermedio 149a: 4-Bromo-N,N-dimetil-benzamida

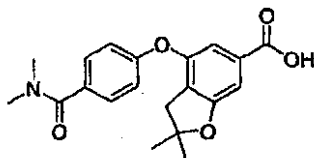
25 A una solución de cloruro de 4-dibromobenzoilo (2,00 g, 9,11 mmol) y dimetil amina hidroclohidrato (892 mg, 10,90 mmol) en 20 ml de CH₂Cl₂ se añadió trietilamina (3,81 ml, 27,30 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. se inactivó con agua, se extrajo con 3XCHCl₃, se secó con Na₂SO₄, se concentraron y purificaron mediante cromatografía en columna Biotage con 1-4 % de MeOH en 1:1 de EtOAc/CHCl₂, para dar un sólido blanco (1,73 g, rendimiento del 83 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,48 - 7,65 (m, 2H) 7,20 - 7,37 (m, 2 H) 3,05 (d, J = 50,78 Hz, 6 H); CLEM para C₉H₁₀BrNO m/z 228,00 y 230,00 (M+H)⁺

Preparación del intermedio 149b: Éster metílico de ácido 4-(4-dimetilcarbamoil-fenoxi)-2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico

35 Una mezcla de 4-bromo-N,N-dimetil-benzamida (**149a**) (428 mg; 1,87 mmol), éster metílico de ácido 4-hidroxi-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-6-carboxílico (3e) (500 mg, 2,25 mmol), K₃PO₄ (796 mg, 3,75 mmol),

2-di-t-butilfosfino-2',4',6'-tri-*i*-propil--1,1'-bifilo (21 mg, 0,094 mmol), y Pd(OAc)₂ (39,8 mg, 0,094mmol) en tolueno (10 ml) se calentó hasta 100 °C en un microondas durante 5 horas, se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de Celite, se lavó con EtOAc, se concentró, y se purificó mediante cromatografía en columna Biotage con 20-55 % de EtOAc en hexanos, para dar una espuma amarilla (662 mg, rendimiento del 80 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,36 - 7,50 (m, 2 H) 7,20 (dd, J = 10,36, 1,26 Hz, 2H) 6,92 - 7,04 (m, 2 H) 3,86 (s, 3 H) 3,07 (s a, 6 H) 2,90 (s, 2 H) 1,48 (s, 6 H); CLEM para C₂₁H₂₃O₅ m/z 370,20 (M+H)⁺

Preparación del intermedio 149c: **Ácido 4-(4-dimetilcarbamoil-fenoxi)-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-6-carboxílico**

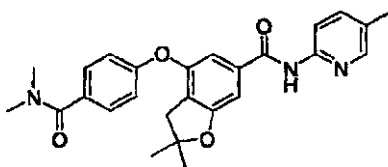


10 A una solución de éster metílico de ácido 4-(4-dimetilcarbamoil-fenoxi)-2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico (**149b**) (662 mg, 1,79 mmol) en 10 ml de MeOH se añadió NaOH 1N acuoso (3,58 ml, 3,58 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche, después se acidificó hasta un pH~1 con HCL 1N acuoso, se extrajo con 3XEtOAc. se secó con Na₂SO₄, se concentró, dando un sólido blanco (624 mg, rendimiento del 98 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,44 (d, J = 8,59 Hz, 2 H) 7,25 (dd, J = 8,08, 1,26 Hz, 2H) 6,92 - 7,02 (m, 2 H) 3,08 (s a, 6 H) 2,92 (s, 2 H) 1,49 (s, 6 H); CLEM para C₂₀H₂₁O₅ m/z 356,20 (M+H)⁺

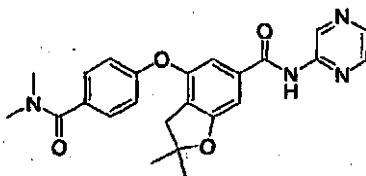
Los ejemplos **150-158**, se prepararon de una manera parecida a la descrita para el ejemplo **144** a partir de ácido 4-(4-dimetilcarbamoil-fenoxi)-2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico (**149c**) y los heterociclos aminos adecuados.

20 El ejemplo 155 se preparó a partir de ácido 4-(4-dimetilcarbamoil-fenoxi)-2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico (149c) y 5-(terc-butil-dimetil-silaniloximetil)-piridin-2-ilamina (**22a**).

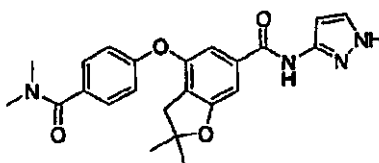
Ejemplo 150: Ácido 4-(4-dimetilcarbamoil-fenoxi)-2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico (5-metil-piridin-2-il)-amida



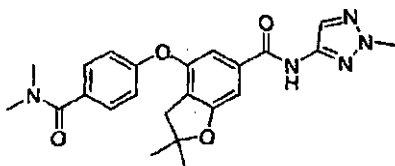
25 **Ejemplo 151: Ácido 4-(4-dimetilcarbamoil-fenoxi)-2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico pirazin-2-ilamida**



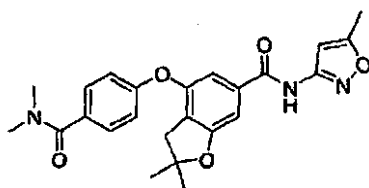
30 **Ejemplo 152: Ácido 4-(4-dimetilcarbamoil-fenoxi)-2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico (1H-pirazol-3-il)amida**



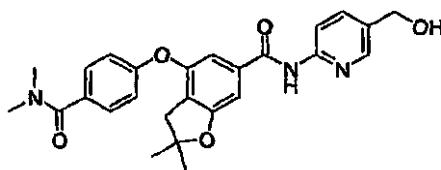
Ejemplo 153: Ácido 4-(4-dimetilcarbamoil-fenoxi)-2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico (2-metil-2H-[1,2,3]triazol-4-il)amida



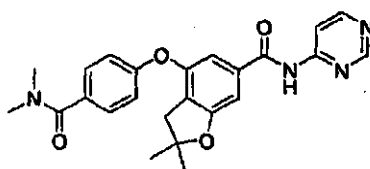
5 Ejemplo 154: Ácido 4-(4-dimetilcarbamoil-fenoxi)-2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico (5-metil-isoxazol-3-il)-amida



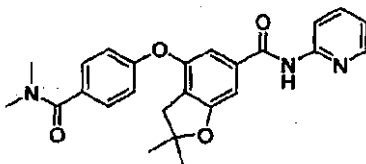
Ejemplo 155: Ácido 4-(4-dimetilcarbamoil-fenoxi)-2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico (5-hidroximetil-piridin-2-il)-amida



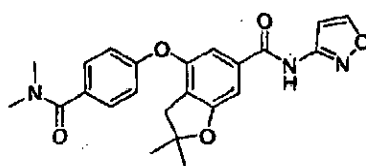
10 Ejemplo 156: Ácido 4-(4-dimetilcarbamoil-fenoxi)-2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico pirimidin-4-ilamida



Ejemplo 157: 4-(4-dimetilcarbamoil-fenoxi)-2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico piridin-2-ilamida

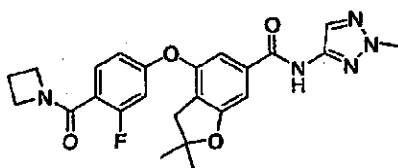


15 Ejemplo 158: Ácido 4-(4-dimetilcarbamoil-fenoxi)-2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico isoxazol-3-ilamida



Ejemplo	PM	FW	RMN	m/z	Análisis Elemental
150	445,5	C26 H27 N3 O4	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,99 (a. s., 1 H) 8,20 (d, J = 8,59 Hz, 1 H) 8,10 (d, J = 2,02 Hz, 1 H) 7,64 (dd, J = 8,59, 2,02 Hz, 1H) 7,34 - 7,47 (m, 2H) 6,92 - 7,13 (m, 4 H) 3,05 (s a, 6 H) 2,92 (s, 2 H) 2,33 (s, 3 H) 1,49 (s, 6 H);	446,00 (M+H ⁺)	Calcd. para C ₂₆ H ₂₇ N ₃ O ₄ - 0,3 TFA · 0,4 H ₂ O: C, 65,61; H, 5,82; N, 8,63; Hallado: C, 65,22; H, 5,79; N, 8,93.
151	432,5	C24 H24 N4 O4	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 9,60 (s, 1 H) 8,63 (s a, 1H) 8,27 - 8,41 (m, 2H) 7,37 - 7,53 (m, 2H) 6,92 - 7,12 (m, 4 H) 3,06 (s a, 6 H) 2,95 (s, 2 H) 1,49 (s, 6 H);	433,20 (M+H) ⁺	
152	420,5	C23 H24 N4 O4	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,99 (d, J = 2,78 Hz, 1 H) 7,45 (d, J = 8,59 Hz, 2 H) 7,27 (s, 1 H) 7,12 (s, 1H) 7,02 - 7,07 (m, 3 H) 6,03 (d, J = 3,03 Hz, 1 H) 3,08 (s a, 6 H) 2,96 (s, 2H) 1,48 - 1,53 (m, 6 H);	421,20 (M+H ⁺)	
153	435,5	C23 H25 N5 O4	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,54 (s, 1 H) 8,09 (s, 1 H) 7,44 (d, J = 8,59 Hz, 2 H) 7,03 (t, J = 7,71 Hz, 4 H) 4,11 (s, 3 H) 3,10 (s a, 6 H) 2,92 (s, 2 H) 1,50 (s, 6 H);	436,00 (M+H ⁺)	Calcd. para C ₂₃ H ₂₅ N ₅ O ₄ -0,9 TFA: C, 55,36; H, 4,85; N, 13,01; Hallado: C, 55,05; H, 5,11; N, 13,15.
154	435,5	C24 H25 N3 O5	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 9,06 (a. s., 1 H) 7,44 (d, J = 8,34 Hz, 2H) 7,04 - 7,12 (m, 2 H) 7,00 (d, J = 8,59 Hz, 2 H) 6,81 (s, 1 H) 3,06 (s a, 6 H) 2,91 (s, 2 H) 2,41 (s, 3 H) 1,49 (s, 6 H);	436,00 (M+H ⁺)	Calcd. para C ₂₄ H ₂₅ N ₃ O ₆ - 0,3 TFA -0,4 H ₂ O: C, 61,96; H, 5,52; N, 8,81; Hallado: C, 61,82; H, 5,62; N, 9,02.
155*	461,5	C26 H27 N3 O5	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 9,03 (a. s., 1H) 8,15 - 8,37 (m, 2 H) 7,84 (dd, J = 8,46, 1,89 Hz, 1H) 7,36 - 7,47 (m, 2 H) 6,94 - 7,14 (m, 4 H) 4,71 (s, 2 H) 3,11 (s a, 6 H) 2,94 (s, 2 H) 1,50 (s, 6 H);	462,00 (M+H) ⁺	
156	432,5	C24 H24 N4 O4	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,87 (s, 1H) 8,57 - 8,71 (m, 2 H) 8,29 (dd, J = 5,81, 1,26 Hz, 1H) 7,39 - 7,49 (m, 2H) 6,89 - 7,11 (m, 4 H) 3,05 (s a, 6 H) 2,93 (s, 2 H) 1,50 (s, 6 H);	433,00 (M+H) ⁺	Calcd. para C ₂₄ H ₂₄ N ₄ O ₄ - 0,1 TFA -0,4 H ₂ O: C, 64,44; H, 5,56; N, 12,42; Hallado: C, 64,33; H, 5,48; N, 12,46.
157	431,5	C25 H25 N3 O4	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 9,02 (a. s., 1H) 8,22 - 8,41 (m, 2H) 7,73 - 7,87 (m, 1H) 7,37 - 7,48 (m, 2H) 6,93 - 7,14 (m, 5 H) 3,05 (s a, 6 H) 2,92 (s, 2 H) 1,47 (s, 6 H);	432,20 (M+H) ⁺	Calcd. para C ₂₅ H ₂₅ N ₃ O ₄ - 0,33 TFA -0,4 H ₂ O: C, 64,70; H, 5,53; N, 8,82; Hallado: C, 64,74; H, 5,57; N, 8,89.
158	421,5	C23 H23 N3 O5	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,61 (s, 1 H) 8,32 (d, J = 1,26 Hz, 1H) 7,41 - 7,48 (m, 2 H) 7,27 (s, 1 H) 7,17 (d, J = 1,77 Hz, 1H) 6,96 - 7,06 (m, 3 H) 3,06 (s a, 6 H) 2,92 (s, 2 H) 1,50 (s, 6 H);	422,00 (M+H ⁺)	

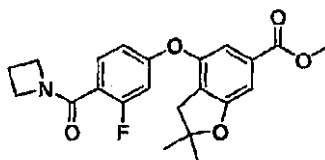
Ejemplo 159: Ácido 4-[(Azetidin-1-carbonil)-3-fluoro-fenoxi]-2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico (2-metil-2H-[1,2,3]triazol-4-il)amida



El compuesto del título se preparó de un modo similar al descrito en el Ejemplo 1, a partir de éster metílico de ácido 4-[4-azetidín-1-carbonil]-3-fluoro-fenoxi]-2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico (**159a**) (92 mg, 0,23 mmol), dando un sólido blanco (60 mg, rendimiento del 56 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,57 (s, 1 H) 8,08 (s, 1H) 7,43 - 7,59 (m, 1 H) 7,07 (s, 2 H) 6,78 (d, J = 8,59 Hz, 1 H) 6,67 (dd, J = 10,99, 2,40 Hz, 1H) 1,11 - 4,25 (m, 4 H) 4,10 (s, 3 H) 2,89 (s, 2 H) 2,34 (s, 2 H) 1,49 (s, 6 H); CLEM para C₂₄H₂₄FN₅O₄ m/z 166,20 (M+H)⁺. Anal. Calcd. para C₂₄H₂₄FN₅O₄ · 0,2 CHCl₃: C, 59,35; H, 4,98; N, 14,31; Hallado: C, 59,68; H, 5,19; N, 14,08.

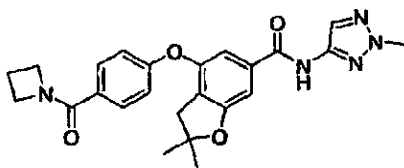
5

Preparación del intermedio 159a: Éster metílico de ácido 4-[4-(azetidín-1-carbonil)-3-fluoro-fenoxi]-2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico



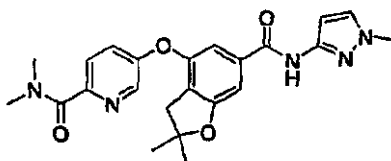
10 El compuesto del título se preparó de un modo similar al descrito para el intermedio **35b**, a partir de éster metílico de ácido 4-hidroxi-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-6-carboxílico (**3e**) y azetidín-1-il-(4-bromo-2-fluoro-fenil)-metanona. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,53 (t, J = 8,21 Hz, 1 H) 7,25 (s, 1 H) 7,22 (s, 1 H) 6,78 (dd, J = 8,59, 2,27 Hz, 1 H) 6,66 (dd, J = 11,12, 2,27 Hz, 1H) 4,18 - 4,29 (m, 2 H) 4,15 (t, J = 7,58 Hz, 2 H) 3,88 (s, 3 H) 2,88 (s, 2H) 2,30 - 2,41 (m, J = 7,75, 7,75, 7,75, 7,58 Hz, 2 H) 1,48 (s, 6 H); CLEM para C₂₂H₂₂O₅ m/z 400,20 (M+H)⁺

15 **Ejemplo 160: Ácido 4-[(Azetidín-1-carbonil)-fenoxi]-2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico (2-metil-2H-[1,2,3]triazol-4-il)amida**



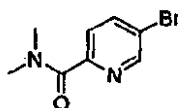
20 El compuesto del título se preparó de un modo similar al descrito en el Ejemplo 1, a partir de éster metílico de ácido 4-[4-(azetidín-1-carbonil)-fenoxi]-2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico (**35b**) (94 mg, 0,250 mmol), dando un sólido blanco (66 mg, rendimiento del 60 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,43 (s, 1H) 8,01 - 8,15 (m, 1 H) 7,64 (t, J = 8,21 Hz, 2H) 7,02 - 7,05 (m, 2 H) 6,99 (d, J = 8,59 Hz, 2H) 4,25 - 4,35 (m, 4 H) 4,11 (s, 3 H) 2,90 (s, 2 H) 2,37 (t, J = 7,71 Hz, 2 H) 1,49 (s, 6 H); CLEM para C₂₄H₂₅FN₅O₄ m/z 448,20 (M+H)⁺. Anal. Calcd. para C₂₄H₂₅FN₅O₄ · 0,3 H₂O: C, 63,65; H, 5,70; N, 15,46; Hallado: C, 63,90; H, 5,58; N, 15,40.

25 **Ejemplo 161: Ácido 5-[2,2-dimetil-6-(1-metil-1H-pirazol-3-ilcarbamoil)-2,3-dihidro-benzofuran-4-iloxi]-piridin-2-carboxílico dimetilamida**



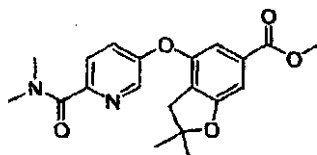
30 El compuesto del título se preparó de un modo similar al descrito para el Ejemplo 1 a partir del éster metílico de ácido 4-(6-dimetilcarbamoil-piridin-3-iloxi)-2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico (**161b**) (111 mg, 0,30 mmol), dando un sólido blanco (87 mg, rendimiento del 67 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,93 (s, 1H) 8,30 (d, J = 2,27 Hz, 1 H) 7,67 (d, J = 8,59 Hz, 1H) 7,18 - 7,33 (m, 2 H) 7,03 (s, 2 H) 6,76 (d, J = 2,27 Hz, 1 H) 3,72 (s, 3 H) 3,13 (d, J = 7,33 Hz, 6 H) 2,89 (s, 2 H) 1,47 (s, 6 H); CLEM para C₂₃H₂₅FN₅O₄ m/z 436,30 (M+H)⁺. Anal. Calcd. para C₂₃H₂₅FN₅O₄ · 0,22 H₂O: C, 62,86; H, 5,84; N, 15,94; Hallado: C, 62,90; H, 5,89; N, 16,01.

Preparación del intermedio 161a: Ácido 5-Bromo-piridin-2-carboxílico dimetilamida



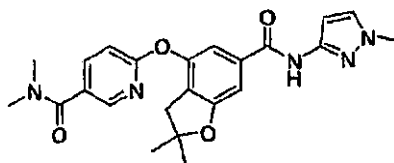
5 A una solución de ácido 5-aminopiridin-2-carboxílico (3,00 g, 14,85 mmol), dimetil amina hidroclorehidrato (1,82 g, 22,30 mmol) y trietilamina (6,21 ml, 44,60 mmol) en 20 ml de DMF se añadió HATU (8,47 g, 22,30 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche, se inactivó con agua, se extrajo con 3XEtOAc. La capa orgánica combinada se lavó con 2XH₂O, se secó con Na₂SO₄, se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna Biotage con 60-70 % de EtOAc en hexanos, para dar un aceite (1,56 g, rendimiento del 46 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,59 (d, J = 1,77 Hz, 1 H) 7,88 (dd, J = 8,34, 2,27 Hz, 1 H) 7,52 (d, J = 8,34 Hz, 1 H) 3,06 (d, J = 14,15 Hz, 6 H); CLEM para C₈H₉BrN₂O m/z 229,00 (M+H⁺).

Preparación del intermedio 161b: Éster metílico de ácido 4-(6-dimetilcarbamoil-piridin-3-iloxi)-2,2,-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico



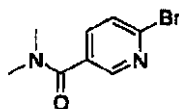
10 Una mezcla de ácido 5-bromo-piridin-2-carboxílico dimetilamida (**161a**) (1,14 g, 4,95 mmol), éster metílico de ácido 4-hidroxi-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-6-carboxílico (**3e**) (1,10 g, 4,95 mmol), y K₃PO₄ (2,10 g, 9,91 mmol), 2-di-*t*-butilfosfino-2',4',6'-tri-*i*-propil--1,1'-bifilo (210 mg, 0,495 mmol), y Pd(OAc)₂ (111 mg, 0,495mmol) en tolueno (10 ml) se calentó hasta 100 °C en un microondas durante 6 horas, se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de Celite, se lavó con EtOAc, se concentró, y se purificó mediante cromatografía en columna Biotage con 35-70 % de EtOAc en hexanos, para dar una espuma blanca (238 mg, rendimiento del 13 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,32 (d, J = 2,78 Hz, 1 H) 7,70 (d, J = 8,59 Hz, 1 H) 7,31 (dd, J = 8,72, 2,91 Hz, 1 H) 7,25 (d, J = 1,26 Hz, 1 H) 7,19 (d, J = 1,26 Hz, 1 H) 3,87 (s, 3 H) 3,15 (d, J = 4,29 Hz, 6 H) 2,92 (s, 2 H) 1,49 (s, 6 H); CLEM para C₂₀H₂₂N₂O₅ m/z 371,20 (M+H⁺).

20 **Ejemplo 162: 6-[2,2-Dimetil-6-(1-metil-1H-pirazol-3-ilcarbamoil)-2,3-dihidro-benzofuran-4-iloxi]-H,H-dimetil-nicotinamida**



25 El compuesto del título se preparó de un modo similar al descrito en el Ejemplo 1, a partir de éster metílico del ácido 4-(5-dimetilcarbamoil-piridin-2-iloxi)-2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzifuran-6-carboxílico (**162b**) (100 mg, 0,27 mmol), dando un sólido blanco (67 mg, rendimiento del 57 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,57 (s, 1 H) 8,28 (d, J = 1,77 Hz, 1 H) 7,85 (dd, J = 8,46, 2,40 Hz, 1 H) 7,27 (s, 1 H) 7,11 (d, 1 H) 7,14 (dd, J = 24,51, 1,26 Hz, 1 H) 6,99 (d, J = 9,09 Hz, 1 H) 6,80 (d, J = 2,27 Hz, 1 H) 3,80 (s, 3 H) 3,10 (d, J = 17,94 Hz, 6 H) 2,87 (s, 2 H) 1,48 (s, 6 H); CLEM para C₂₃H₂₅FN₅O₄ m/z 436,30 (M+H⁺); Anal. Calcd. para C₂₃H₂₅N₅O₄·0,33 H₂O: C, 62,56; H, 5,86; N, 15,87; Hallado: C, 62,57; H, 5,93; N, 15,87.

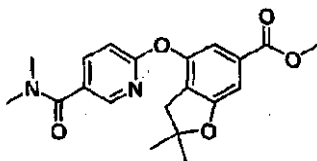
Preparación del intermedio 162a: 6-Bromo-H,H-dimetil-nicotinamida



30 El compuesto del título se preparó de un modo similar al descrito para el intermedio **161a**, a partir de ácido 6-bromo-nicotínico (1,00 g, 4,95 mmol), dando un aceite incoloro (780 mg, rendimiento del 69 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,46 (d, J = 2,53 Hz, 1H) 7,61 - 7,71 (m, 1 H) 7,56 (d, J = 8,08 Hz, 1 H) 3,08 (d, J = 41,68 Hz, 6 H); CLEM para C₈H₉O₂ m/z 229,00 (M+H⁺).

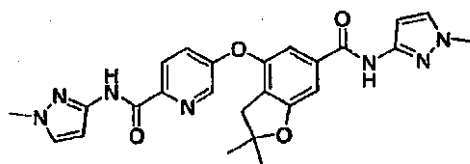
35

Preparación del intermedio 162b: Éster metílico de ácido
4-(5-dimetilcarbamoyl-piridin-3-iloxi)-2,2,-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico



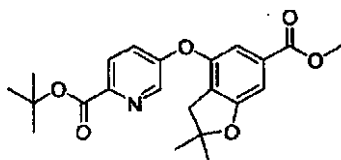
- 5 El compuesto del título se preparó de un modo similar al descrito para el intermedio **161b**, a partir de 6-bromo-N,N-dimetil-nicotinamida (162a) (335 mg, 1,46 mmol) y éster metílico de ácido 4-hidroxi-2,2,-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-6-carboxílico (**3e**) (250 mg, 1,12 mmol), dando una espuma blanca (200 mg, rendimiento del 50 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,26 (d, J = 2,02 Hz, 1 H) 7,83 (dd, J = 8,46, 2,40 Hz, 1 H) 7,34 (d, J = 1,01 Hz, 1 H) 7,27 (s, 1 H) 6,97 (d, J = 8,34 Hz, 1 H) 3,86 (s, 3 H) 3,08 (d, J = 21,47 Hz, 6 H) 2,82 (s, 2 H) 1,46 (s, 6 H); CLEM para C₂₀H₂₂N₂O₅ m/z 371,20 (M+H⁺).

10 **Ejemplo 163: Ácido 5-[2,2-dimetil-6-(1-metil-1H-pirazol-3-ilcarbamoyl)-2,3-dihidro-benzofuran-4-iloxi]-piridin-2-carboxílico (1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida**



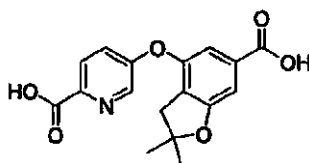
- 15 El compuesto del título se preparó de un modo similar al descrito en el Ejemplo **149**, a partir de ácido 5-(6-carboxi-2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-4-iloxi)-piridin-2-carboxílico (**163b**) (111 mg, 0,288 mmol) y 3-amino-1-metil-pirazol (56 mg, 0,576 mmol), dando un sólido blanco (112 mg, rendimiento del 80 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 10,19 (s, 1 H) 8,98 (s, 1 H) 8,30 (d, J = 2,53 Hz, 1 H) 8,22 (d, J = 8,59 Hz, 1 H) 7,28 - 7,38 (m, 2H) 7,24 - 7,28 (m, 1 H) 7,07 (d, J = 3,03 Hz, 2 H) 6,79 (d, J = 2,02 Hz, 1 H) 6,83 (d, J = 2,27 Hz, 1 H) 3,84 (s, 3 H) 3,74 (s, 3 H) 2,89 (s, 2 H) 1,49 (s, 6 H); CLEM para C₂₅H₂₅N₇O₄ m/z 488,20 (M+H⁺); Anal. Calcd. para C₂₅H₂₅N₇O₄ -0,1 CHCl₃: C, 59,50; H, 5,15; N, 19,35; Hallado: C, 59,77; H, 5,17; N, 18,96.

20 **Preparación del intermedio 163a: Éster terc-butílico de ácido 5-(6-metoxicarbonil-2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-4-iloxi)-piridin-2-carboxílico**



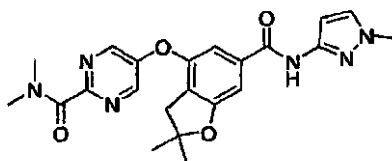
- 25 Una mezcla de t-butil-5-bromopicolinato (581 mg, 2,25 mmol), éster metílico de ácido 4-hidroxi-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-6-carboxílico (**3e**) (500 mg, 2,25 mmol), K₃PO₄ (956 mg, 4,50 mmol), 2-di-t-butilfosfina-2',4',6'-tri-i-propil--1,1'-bifilo (96 mg, 0,225 mmol), y Pd(OAc)₂ (51 mg, 0,225 mmol) en tolueno (10 ml) se calentó hasta 100 °C en un microondas durante 3 horas, se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de Celite, se lavó con EtOAc, se concentró, y se purificó con cromatografía en columna Biotage con 15-30 % de EtOAc en hexanos para dar 26 mg del éster terc-butílico de ácido
 30 5-(6-metoxicarbonil-2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-4-iloxi)-piridina-2-carboxílico y una mezcla de 400 mg del compuesto del título con ~40 % de éster metílico de ácido 4-hidroxi-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-6-carboxílico como una espuma amarilla. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,47 (d, J = 2,53 Hz, 1 H) 8,05 (d, J = 8,84 Hz, 1H) 7,23 - 7,36 (m, 2 H) 7,19 (d, J = 1,26 Hz, 1 H) 3,87 (s, 3 H) 2,89 (s, 2 H) 1,64 (s, 9 H) 1,48 (s, 6 H); CLEM para C₂₂H₂₅NO₆ m/z 344,00 (M-tBu+H⁺).

Preparación del intermedio 163b: **Ácido 5-[(6-carboxi-2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-4-iloxi)-piridin-2-carboxílico]**



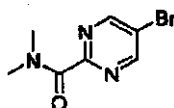
5 A una solución de éster terc-butílico de ácido 5-(6-metoxicarbonil-2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-4-iloxi)-piridin-2-carboxílico (**163a**) (110 mg, 0,275 mmol) en 2 ml de MeOH se añadió 1 ml de THF 1N acuoso (0,55 ml, 0,55 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche, se calentó a 60°C durante 6 horas, después se concentró, después se acidificó hasta un pH~3 con HCL 1 N acuoso, se extrajo con 3XEtOAc. se secó con Na₂SO₄, y se concentró para dar 113 mg de un sólido blanquecino CLEM para C₁₇H₁₅NO₆ *m/z* 330,00 (M+H⁺).

10 **Ejemplo 164: Ácido 5-[2,2-dimetil-6-(1-metil-1H-pirazol-3-ilcarbamoil)-2,3-dihidro-benzofuran-4-iloxi]-pirimidin-2-carboxílico dimetilamida**



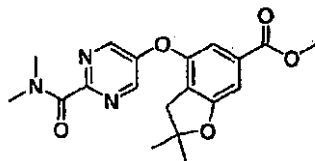
15 El compuesto del título se preparó de un modo similar al descrito en el Ejemplo 1, a partir de 3-amino-1-metilpirazol (152 mg, 1,56 mmol) y éster metílico del ácido 4-(2-dimetilcarbamoil-pirimidin-5-iloxi)-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-6-carboxílico (**164b**) (58 mg, 0,16 mmol), dando un sólido blanco (64 mg, rendimiento del 94 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,96 (s, 1 H) 8,47 (s, 2H) 7,20 - 7,34 (m, 1 H) 7,07 (d, J = 1,52 Hz, 2 H) 6,76 (d, J = 2,02 Hz, 1 H) 3,73 (s, 3 H) 3,14 (s, 3 H) 2,98 (s, 3 H) 2,92 (s, 2 H) 1,49 (s, 6 H); CLEM para C₂₂H₂₄N₆O₄ *m/z* 437,00 (M+H)⁺; Anal. Calcd. para C₂₂H₂₄N₆O₄ -0,15 CHCl₃: C, 58,55; H, 5,36; N, 18,50; Hallado: C, 58,59; H, 5,45; N, 18,61.

20 *Preparación del intermedio 164a: Ácido 5-Bromo-pirimidin-2-carboxílico dimetilamida*

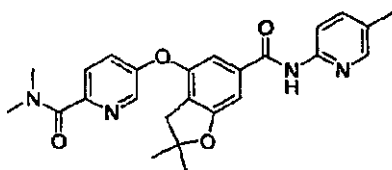


25 El compuesto del título se preparó de un modo similar al descrito para el intermedio **161a**, a partir de ácido 5-bromopirimidin-2-carboxílico (1,03 g, 5,074 mmol), dando un aceite amarillo claro (308 mg, rendimiento del 26 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,50 (s, 2 H) 3,17 (s, 3 H) 3,00 (s, 3 H); CLEM para C₇H₈BrN₃O *m/z* 230,00 y 232,00 (M+H⁺).

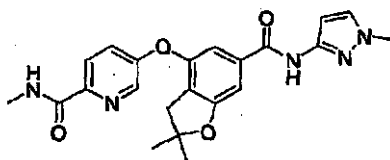
Preparación del intermedio 164b: **Éster metílico de ácido 4-(2-dimetilcarbamoil-pirimidin-5-iloxi)-2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico**



30 El compuesto del título se preparó de un modo similar al descrito para el intermedio **161b**, a partir de ácido 5-bromo-pirimidin-2-carboxílico dimetilamida (**164a**) (272 mg, 1,18 mmol) y éster metílico de ácido 4-hidroxi-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-6-carboxílico (**3e**) (262 mg, 1,18 mmol), dando una espuma blanca (110 mg, rendimiento del 25 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,50 (s, 2H) 7,24 - 7,36 (m, 1 H) 7,20 (s, 1 H) 3,88 (s, 3 H) 3,17 (s, 3 H) 3,00 (s, 3 H) 2,95 (s, 2 H) 1,51 (s, 6 H); CLEM para C₁₉H₂₁N₃O₅ *m/z* 372,00 (M+H)⁺.

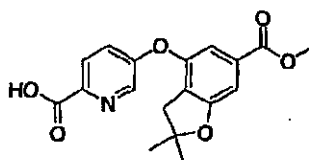
Ejemplo 165: Ácido 5-[2,2-dimetil-6-(5-metil-piridin-2-ilcarbamoil)-2,3-dihidro-benzofuran-4-iloxi]-piridin-2-carboxílico dimetilamida

5 El compuesto del título se preparó de un modo similar al descrito en el Ejemplo 1, a partir de éster metílico del ácido 4-(6-dimetilcarbamoil-piridin-3-iloxi)-2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico (**161b**) (93 mg, 0,25 mmol), dando un sólido blanco (57 mg, rendimiento del 51 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,72 (s, 1 H) 8,31 (d, J = 2,78 Hz, 1 H) 8,20 (d, J = 8,34 Hz, 1 H) 8,02 (d, J = 2,27 Hz, 1 H) 7,53 (dd, J = 8,46, 2,15 Hz, 1H) 7,23 - 7,35 (m, 2 H) 7,08 (dd, J = 13,64, 1,26 Hz, 2 H) 3,13 (d, J = 8,34 Hz, 6 H) 2,89 (s, 2 H) 2,27 (s, 3 H) 1,48 (s, 6 H); CLEM para C₂₅H₂₆FN₄O₄ m/z 447,00 (M+H⁺). Anal. Calcd. para C₂₅H₂₆N₄O₄ · 0,5 CHCl₃: C, 60,50; H, 5,28; N, 11,07; Hallado: C, 60,31; H, 5,31; N, 11,00.

Ejemplo 166: Ácido 5-[2,2-dimetil-6-(1-metil-1H-pirazol-3-ilcarbamoil)-2,3-dihidro-benzofuran-4-iloxi]-piridin-2-carboxílico dimetilamida

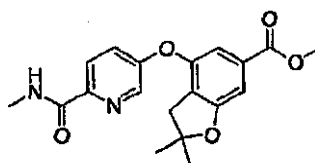
15 El compuesto del título se preparó de un modo similar al descrito en el Ejemplo 1, a partir de éster metílico del ácido 2,2-dimetil-4-(6-metilcarbamoil-piridin-3-iloxi)-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico (**166b**) (174 mg, 0,488 mmol), dando un sólido blanco (147mg, rendimiento del 71 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,38 (s, 1 H) 8,29 (d, J = 2,53 Hz, 1 H) 8,20 (d, J = 8,59 Hz, 1 H) 8,08 (s, 1 H) 7,86 (s, 1 H) 7,37 (dd, J = 8,59, 2,78 Hz, 1 H) 7,26 (d, J = 2,27 Hz, 1H) 6,98 - 7,10 (m, 2 H) 4,12 (s, 3 H) 3,04 (d, J = 5,05 Hz, 3 H) 2,92 (s, 2 H) 1,51 (s, 6 H); CLEM para C₂₂H₂₃FN₅O₄ m/z 422,20 (M+H⁺); Anal. alcd. para C₂₂H₂₃N₅O₄ · 0,15 CHCl₃: C, 60,55; H, 5,31; N, 15,94; Hallado: C, 60,68; H, 5,45; N, 15,98.

20 *Preparación del intermedio 166a:* **Ácido 5-(6-metoxicarbonil-2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-4-iloxi)-piridin-2-carboxílico**



25 A una solución de éster terc-butílico de ácido 5-(6-metoxicarbonil-2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-4-iloxi)-piridin-2-carboxílico (**163a**) (260 mg, 0,65mmol) en 4 ml de CH₂Cl₂ y 2ml de TFA se agitaron a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se concentró, se secó al vacío, y se usa en la siguiente etapa como tal.

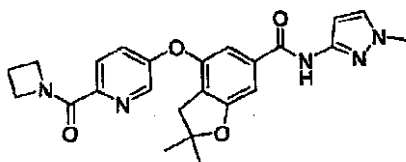
Preparación del intermedio 166b: **Éster metílico de ácido 2,2-(6-dimetilcarbamoil-piridin-3-iloxi)-2,3,-dimetil-2,3-dihidrobzofuran-6-carboxílico**



30 A una solución de ácido 5-(6-metoxicarbonil-2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-4-iloxi)-piridin-2-carboxílico (**166a**) (74 mg, 0,22 mmol) en 3 ml de CH₂Cl₂ se añadió cloruro de oxalilo 2,0 M en THF (0,22 ml, 0,44 mmol), seguido de 3 gotas de DMF. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 horas, Se añadieron otros 2,0 equivalentes de cloruro de oxalilo. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, se concentró, y se secó al vacío, El residuo

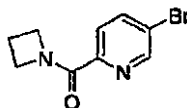
se disolvió en 3 ml de CH_2Cl_2 , y se añadieron 2 ml de metil amina 2,0 M en THF. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche, se concentró, y se purificó mediante cromatografía en columna Biotage con 35-70 % de EtOAc en hexanos, para dar un sólido blanco (37 mg, rendimiento del 48 %). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,28 (d, J = 2,78 Hz, 1 H) 8,19 (d, J = 8,59 Hz, 1 H) 7,88 (d, J = 3,79 Hz, 1 H) 7,34 (dd, J = 8,72, 2,65 Hz, 1H) 7,26 - 7,30 (m, 2 H) 3,88 (s, 3 H) 3,05 (d, J = 5,05 Hz, 3 H) 2,90 (s, 2 H) 1,49 (s, 6 H); CLEM para $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_5$ m/z 357,00 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Ejemplo 167: Ácido 4-[6-(azetidín-1-carbonil)-pirazin-3-iloxi]-2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico (1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida



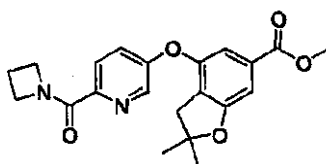
El compuesto del título se preparó de un modo similar al descrito en el Ejemplo 1, a partir de éster metílico de ácido 4-[6-(azetidín-1-carbonil)-piridin-3-iloxi]-2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico (**167b**) (68 mg, 0,178 mmol), dando un sólido blanco (37 mg, rendimiento del 46 %). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,76 (s, 1 H) 8,29 (d, J = 2,78 Hz, 1 H) 8,10 (d, J = 8,59 Hz, 1 H) 7,31 (dd, 1H) 7,23 - 7,33 (m, 1 H) 7,03 (s, 1 H) 7,04 (d, J = 7,83 Hz, 1 H) 6,78 (d, J = 2,27 Hz, 1 H) 4,70 (t, J = 7,71 Hz, 2 H) 4,24 (t, J = 7,83 Hz, 2 H) 3,76 (s, 3 H) 2,89 (s, 2H) 2,29 - 2,41 (m, 2 H) 1,49 (s, 6 H); CLEM para $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{FN}_5\text{O}_4$ m/z 448,20 ($\text{M}+\text{H}^+$); Anal. Calcd. para $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{FN}_5\text{O}_4 \cdot 0,2 \text{ AcOH}$ C, 61,32; H, 5,45; N, 15,05; Hallado: C, 62,35; H, 5,50; N, 14,94.

Preparación del intermedio 167a: Azetidín-1-il-(5-bromo-piridin-2-il)-metanona



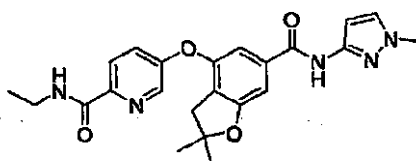
El compuesto del título se preparó de un modo similar al descrito para el intermedio **161a**, a partir de ácido 5-bromopiridin-2-carboxílico (1,50 g, 7,43 mmol) y clorhidrato de azetidina (954 mg, 10,2 mmol), dando un sólido blanco (1,38 g, rendimiento del 77 %). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,58 (d, J = 2,02 Hz, 1H) 7,93 - 7,99 (m, 1 H) 7,90 (d, J = 2,27 Hz, 1 H) 4,65 (t, J = 7,71 Hz, 2 H) 4,20 (dd, J = 8,34, 7,33 Hz, 2H) 2,27 - 2,36 (m, 2 H); CLEM para $\text{C}_9\text{H}_9\text{BrN}_2\text{O}$ m/z 241,00 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Preparación del intermedio 167b: Éster metílico de ácido 4-[6-(azetidín-1-carbonil)-piridin-3-iloxi]-2,2,-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico



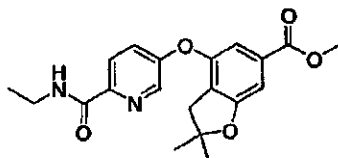
El compuesto del título se preparó de un modo similar al descrito para el intermedio **161b**, a partir de azetidín-1-il-(5-bromo-piridin-2-il)-metanona (**167a**) (1,37 g, 5,68 mmol) y éster metílico de ácido 4-hidroxi-2,2,-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico (3e) (1,26 g, 5,58 mmol), dando una espuma blanca (738 mg, rendimiento del 34 %). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,32 (d, J = 2,78 Hz, 1 H) 8,12 (d, J = 8,59 Hz, 1H) 7,31 - 7,38 (m, 1 H) 7,27 (s, 1 H) 7,21 (s, 1 H) 4,72 (t, J = 7,71 Hz, 2 H) 4,27 (t, J = 7,71 Hz, 2 H) 3,89 (s, 3 H) 2,92 (s, 2 H) 2,38 (t, J = 7,71 Hz, 2 H) 1,50 (s, 6 H); CLEM para $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{FN}_2\text{O}_5$ m/z 383,20 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Ejemplo 168: Ácido 5-[2,2-dimetil-6-(1-metil-1H-pirazol-3-ilcarbamoil)-2,3-dihidro-benzofuran-4-iloxi]-piridin-2-carboxílico dimetilamida



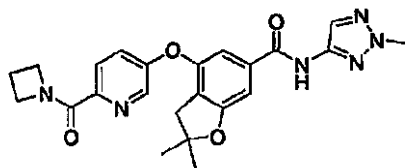
El compuesto del título se preparó de un modo similar al descrito para el Ejemplo 1 a partir del éster metílico de ácido 4-(6-dimetilcarbamoil-piridin-3-iloxi)-2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico (**168a**) (28 mg, 0,076 mmol), dando un sólido blanco (22 mg, rendimiento del 65 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,83 (s, 1 H) 8,24 (d, J = 2,27 Hz, 1 H) 8,17 (d, J = 8,59 Hz, 1 H) 7,88 (s, 1 H) 7,34 (dd, J = 8,59, 2,78 Hz, 1 H) 7,26 (d, J = 2,27 Hz, 1 H) 7,05 (d, J = 1,26 Hz, 1 H) 6,99 (d, J = 1,26 Hz, 1 H) 6,78 (d, J = 2,02 Hz, 1 H) 3,73 (s, 3 H) 3,49 (dd, J = 7,20, 5,94 Hz, 2 H) 2,89 (s, 2 H) 1,48 (s, 6 H) 1,19 - 1,30 (m, 3 H); CLEM para C₂₃H₂₅N₅O₄ m/z 436,20 (M+H)⁺; Anal. Calcd. para C₂₃H₂₅N₅O₄ · 0,12 CHCl₃: C, 61,73; H, 5,63; N, 15,57; Hallado: C, 61,55; H, 5,63; N, 15,12.

Preparación del intermedio 168a: Éster metílico de ácido 4-(6-etilcarbamoil-piridin-3-iloxi)-2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico



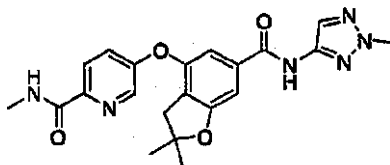
El compuesto del título se preparó de un modo similar al descrito para el intermedio **166b**, a partir de ácido 5-(6-metoxicarbonil-2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-4-iloxi)-piridin-2-carboxílico (**166a**) (74 mg, 0,22 mmol) y etilamina (2,0 M en THF, 1 ml) dando un sólido blanco (28 mg, rendimiento del 35 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,28 (d, J = 2,78 Hz, 1 H) 8,18 (d, J = 8,59 Hz, 1 H) 7,82 - 7,91 (m, 1 H) 7,34 (dd, J = 8,59, 2,78 Hz, 1 H) 7,25 (s, 1 H) 7,19 (d, J = 1,01 Hz, 1 H) 3,87 (s, 3 H) 3,52 (dd, J = 7,33, 6,06 Hz, 2 H) 2,90 (s, 2 H) 1,49 (s, 6 H) 1,22 - 1,33 (m, 3 H); CLEM para C₂₀H₂₂N₂O₅ m/z 371,00 (M+H)⁺.

Ejemplo 169: Ácido 4-[6-(Azetidin-1-carbonil)-piridin-3-iloxi]-2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico (2-metil-2H-[1,2,3]triazol-4-il)amida

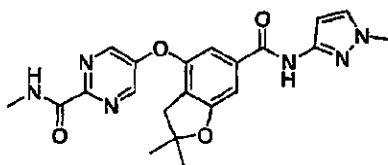


El compuesto del título se preparó de un modo similar al descrito en el Ejemplo 1, a partir de éster metílico de ácido 4-[6-(azetidin-1-carbonil)-piridin-3-iloxi]-2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico (**167b**) (68 mg, 0,18 mmol), dando un sólido blanco (46 mg, rendimiento del 69 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,37 (s, 1 H) 8,31 (d, J = 2,27 Hz, 1 H) 8,08 (s, 1 H) 8,12 (d, J = 8,59 Hz, 1 H) 7,33 (dd, J = 8,72, 2,91 Hz, 1 H) 7,05 (dd, J = 7,33, 1,26 Hz, 2 H) 4,71 (t, J = 7,71 Hz, 2 H) 4,26 (t, J = 7,83 Hz, 2 H) 4,12 (s, 3 H) 2,91 (s, 2 H) 2,36 (t, J = 7,71 Hz, 2 H) 1,51 (s, 6 H); CLEM para C₂₃H₂₄N₆O₄ m/z 449,20 (M+H)⁺. Anal. Calcd. para C₂₃H₂₄N₆O₄ · 0,2 AcOH : C, 61,03; H, 5,43; N, 18,25; Hallado: C, 61,14; H, 5,54; N, 18,39.

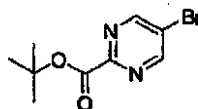
Ejemplo 170: Ácido 5-[2,2-dimetil-6-(2-metil-2H-[1,2,3]triazol-4-ilcarbamoil)2,3-dihidro-benzofuran-4-iloxi]-piridin-2,3-carboxílico metilamida



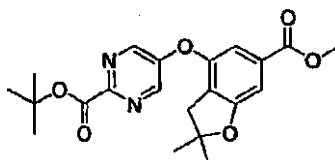
El compuesto del título se preparó de un modo similar al descrito en el Ejemplo 1, a partir de éster metílico del ácido 2,2-dimetil-4-(6-metilcarbamoil-piridin-3-iloxi)-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico (**166b**) (104mg, 0,292 mmol), dando un sólido blanco (60 mg, rendimiento del 46 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,40 (s, 1 H) 8,29 (d, J = 2,78 Hz, 1 H) 8,19 (d, J = 8,84 Hz, 1 H) 8,08 (s, 1 H) 7,87 (d, J = 4,55 Hz, 1 H) 7,37 (dd, J = 8,59, 2,78 Hz, 1 H) 7,06 (s, 1 H) 7,04 (s, 1 H) 4,11 (s, 3 H) 3,04 (d, J = 5,31 Hz, 3 H) 2,91 (s, 2 H) 1,51 (s, 6 H); CLEM para C₂₁H₂₂N₆O₄ m/z 423,20 (M+H)⁺; Anal. Calcd. para C₂₁H₂₂N₆O₄ · 0,2 AcOH · 0,2 H₂O: C, 58,67; H, 5,34; N, 19,19; Hallado: C, 58,48; H, 5,25; N, 19,34.

Ejemplo 171: Ácido 5-[2,2-dimetil-6-(1-metil-1H-pirazol-3-ilcarbamoil)-2,3-dihidro-benzofuran-4-iloxi]-pirimidin-2-carboxílico metilamida

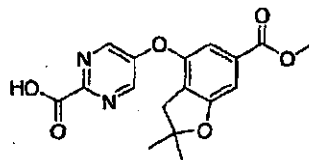
5 El compuesto del título se preparó de un modo similar al descrito en el Ejemplo 1, a partir de éster metílico del ácido 2,2-dimetil-4-(2-metilcarbamoil-piridin-5-iloxi)-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico (**171d**) (45 mg, 0,16 mmol), dando un sólido blanco (15 mg, rendimiento del 28 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,54 (s, 2 H) 7,89 (s a, 2 H) 7,38 (s, 1 H) 7,27 (s, 1 H) 7,08 - 7,19 (m, 2 H) 3,86 (s, 3 H) 3,08 (d, J = 4,80 Hz, 3 H) 2,93 (s, 2 H) 1,51 (s, 6 H); CLEM para C₂₁H₂₂FN₆O₄ m/z 423,00 (M+H⁺).

Preparación del intermedio 171a: Éster terc-butílico de ácido 5-bromo-pirimidin-2-carboxílico

10 A una suspensión de ácido 5-bromopiridin-2-carboxílico (690 mg, 3,40 mmol) en 6,8 ml de t-BuOH y 1,9 ml de pirimidin se agitaron desde temperatura ambiente hasta 50°C durante 1 hora, y se enfriaron hasta la temperatura ambiente. Cloruro de 4-toluenosulfonilo (1,55 g, 8,12 mmol) se añadió en porciones. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. La reacción se inactivó lentamente con NaHCO₃ acuoso, se extrajo con 3XEt₂O, se secó con Na₂SO₄, y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna Biotage con 15-25 % de EtOAc en hexanos, para dar un sólido amarilla (497 mg, rendimiento del 56 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,94 (s, 2 H) 1,64 (s, 9 H).

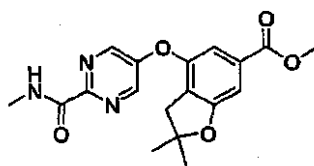
Preparación del intermedio 171b: Éster terc-butílico de ácido 5-(6-metoxicarbonil-2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-4-iloxi)-piridin-2-carboxílico

20 El compuesto del título se preparó de un modo similar al descrito para el intermedio **161b**, a partir de éster terc-butílico de ácido 5-bromo-pirimidin-2-carboxílico dimetilamida (**171a**) (497 mg, 1,92 mmol) y éster metílico de ácido 4-hidroxi-2,2,-dimetil-2,3-dihidrobzofuran-6-carboxílico (**3e**) (426 mg, 1,92 mmol), dando un aceite amarillo claro (83 mg, rendimiento del 11 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,57 (s, 2 H) 7,30 (d, J = 1,26 Hz, 1 H) 7,19 (d, J = 1,26 Hz, 1 H) 3,88 (s, 3 H) 2,92 (s, 2 H) 1,68 (s, 9 H) 1,50 (s, 6 H); CLEM para C₂₁H₂₄N₂O₆ m/z 345,00 (M-tBu+H⁺).

Preparación del intermedio 171c: Ácido 5-(6-metoxicarbonil-2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-4-iloxi)-piridin-2-carboxílico

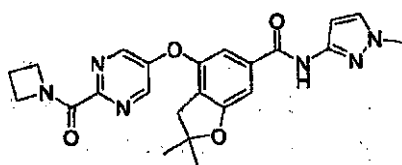
30 A una solución de éster terc-butílico de ácido 5-(6-metoxicarbonil-2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-4-iloxi)-piridin-2-carboxílico (**163a**) (83 mg, 0,21 mmol) en 4 ml de CH₂Cl₂ y 2ml de TFA se agitaron a temperatura ambiente durante 1 horas. La mezcla se concentró, se secó al vacío, y se usa en la siguiente etapa como tal.

Preparación del intermedio 171d: Éster metílico de ácido
2,2-4-(2-dimetilcarbamoil-piridin-5-iloxi)-2,3-dihidrobenzofuran-6-carboxílico



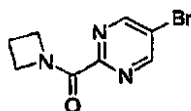
- 5 El compuesto del título se preparó de un modo similar al descrito para el intermedio **166b**, a partir de ácido 5-(6-metoxycarbonil-2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-4-iloxi)-piridin-2-carboxílico (**171c**) (72,3 mg, 0,21 mmol) y metilamina (2 ml, solución 2,0 M en THF) dando un sólido blanco (45 mg, rendimiento del 60 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,53 (s, 2 H) 7,88 (d, J = 3,79 Hz, 1 H) 7,28 (d, J = 10,11 Hz, 1 H) 7,19 (s, 1 H) 3,88 (s, 3 H) 3,08 (d, J = 5,05 Hz, 3 H) 2,92 (s, 2 H) 1,49 (s, 6 H); CLEM para C₁₈H₁₉N₃O₅ m/z 358,20 (M+H⁺).

10 **Ejemplo 172: Ácido**
4-[2-(azetidín-1-carbonil)-pirimidín-5-iloxi]-2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico
(1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida



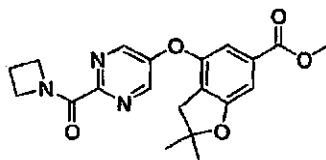
- 15 El compuesto del título se preparó de un modo similar al descrito en el Ejemplo 1, a partir de éster metílico de ácido 4-[2-(azetidín-1-carbonil)-pirimidín-5-iloxi]-2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico (**172b**) (76 mg, 0,20 mmol), dando un sólido blanco (18 mg, rendimiento del 20 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,57 (a. s., 2 H) 7,22 - 7,33 (m, 3 H) 7,09 - 7,19 (m, 2 H) 4,64 (s a, 2 H) 4,31 (s a, 2 H) 3,88 (s, 3 H) 2,97 (s, 2 H) 2,29 - 2,42 (m, 2 H) 1,50 (s, 6 H); CLEM para C₂₃H₂₄N₆O₄ m/z 449,00 (M+H⁺).

Preparación del intermedio 172a: **Azetidín-1-il-(5-bromo-pirimidín-2-il)-metanona**

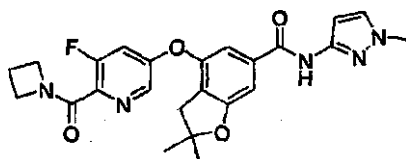


- 20 El compuesto del título se preparó de un modo similar al descrito para el intermedio **161a**, a partir de ácido 5-bromopirimidín-2-carboxílico (1,60 g, 7,877 mmol) y clorhidrato de azetidina (1,11 g, 11,8 mmol), dando un sólido blanco (331 mg, rendimiento del 17 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,92 (s, 2 H) 4,64 (t, J = 7,71 Hz, 2 H) 4,29 (t, J = 7,83 Hz, 2 H) 2,29 - 2,41 (m, 2 H); CLEM para C₈H₈BrN₃O m/z 241,00 y 243,00 (M+H⁺).

25 **Preparación del intermedio 172b: Éster metílico de ácido**
4-[2-(azetidín-1-carbonil)-pirimidín-3-iloxi]-2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico

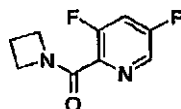


- 30 El compuesto del título se preparó de un modo similar al descrito en el Ejemplo **161 b**, a partir de azetidín-1-il-(5-bromo-pirimidín-2-il)-metanona (**172a**) (331 mg, 1,37 mmol) y éster metílico de ácido 4-hidroxi-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-6-carboxílico (**3e**) (304 mg, 1,37 mmol), dando una espuma blanca (136 mg, rendimiento del 36 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,91 (s, 1 H) 8,53 (s, 2 H) 7,29 (s, 1 H) 4,64 (t, J = 7,45 Hz, 2 H) 4,30 (t, J = 7,58 Hz, 2 H) 3,88 (s, 3 H) 2,93 (s, 2 H) 2,36 (t, J = 7,45 Hz, 2 H) 1,50 (s, 6 H); CLEM para C₂₀H₂₁N₃O₅ m/z 384,00 (M+H⁺).

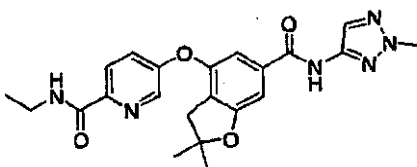
Ejemplo 173: Ácido**4-[6-(azetidín-1-carbonil)-5-fluoro-piridin-3-iloxi]-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-6-carboxílico (1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida**

- 5 Una mezcla de azetidín-1-il-(3,5-difluoro-piridin-2-il)-metanona (**173a**) (174 mg, 0,877 mmol), Ácido 4-Hidroxi-2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico (1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida (**31a**) (210 mg, 0,731 mmol), y Cs_2CO_3 (476 mg, 1.46 mmol) en DMF se calentó hasta 160 °C en un microondas durante 30 minutos, se enfrió a temperatura ambiente, se inactivó con H_2O , se extrajo con 3XEtOAc. La capa orgánica combinada se lavó con $2\text{XH}_2\text{O}$, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna SFC, dando un sólido blanco (241 mg, rendimiento del 68 %). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 9,64 (br., S, 1H) 8,20 (d, J = 1,76 Hz, 1 H) 7,28 (d, J = 2,27 Hz, 1 H) 7,21 (s, 1H) 7.18 (d, J = 1,01 Hz, 1 H) 7,08 (dd, J = 10,83, 2,27 Hz, 1 H) 6,84 (d, J = 2,27 Hz, 1 H) 4,38 (t, J = 7,68 Hz, 2 H) 4,25 (t, J = 7,81 Hz, 2 H) 3,80 (s, 3 H) 2,97 (s, 2 H) 2,24 - 2,43 (m, 2 H) 1,50 (s, 6 H); CLEM para $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{FN}_5\text{O}_4$ m/z 466,20 (M+H)⁺; Anal. Calcd. para $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{FN}_5\text{O}_4 \cdot 0,0 \text{ AcOH}$ C, 60,85; H, 5,27; N, 14,31; Hallado: C, 60,87; H, 5,23; N, 14,42.

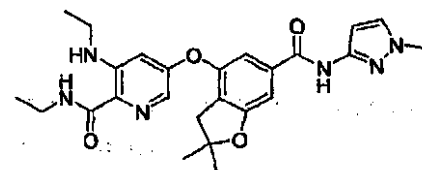
- 15 *Preparación del intermedio 173a: Azetidín-1-il-(3,5-difluoro-piridin-2-il)-metanona*



- El compuesto del título se preparó de un modo similar al descrito para el intermedio **161a**, a partir de ácido 3,4-difluoropiridin-2-carboxílico (1,00 g, 6,29 mmol) y clorhidrato de azetidina (882 mg, 9,43 mmol), dando un sólido blanco (630 mg, rendimiento del 51 %). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,32 - 8,51 (m, 1 H) 7,66 (dd, J = 9,09, 1,77 Hz, 1 H) 4,26 (d, J = 7,58 Hz, 2 H) 4,18 (t, J = 7,83 Hz, 2 H) 2,29 (s, J = 15,66, 7,83 Hz, 2 H); CLEM para $\text{C}_9\text{H}_8\text{F}_2\text{N}_2\text{O}$ m/z 199,00 (M+H)⁺.

Ejemplo 174: Ácido**5-[2,2-dimetil-6-(2-metil-2H-[1,2,3]triazol-4-ilcarbamoil)2,3-dihidro-benzofuran-4-iloxi]-piridin-2-carboxílico etilamida**

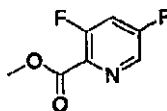
- El compuesto del título se preparó de un modo similar al descrito en el Ejemplo 1, a partir del éster metílico de ácido 4-(6-etilcarbamoil-piridin-3-iloxi)-2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico (**168a**), dando un sólido blanco (287 mg, rendimiento del 36 %). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,46 (a. s., 1 H) 8,29 (d, J = 2,02 Hz, 1 H) 8,19 (d, J = 8,59 Hz, 1 H) 8,08 (s, 1 H) 7,86 (s a, 1 H) 7,36 (dd, J = 8,59, 2,78 Hz, 1 H) 7,28 (s, 1 H) 7,04 (d, J = 1,26 Hz, 1 H) 4,11 (s, 3 H) 3,51 (d, J = 6,06 Hz, 2 H) 2,91 (s, 2 H) 1,51 (s, 6 H) 1,28 (t, J = 7,33 Hz, 3 H); CLEM para $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_6\text{O}_4$ m/z 437,00 (M+H)⁺. Anal. Calcd. para $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_6\text{O}_4 \cdot 0,2 \text{ AcOH}$: C, 59,99; H, 5,57; N, 18,97; Hallado: C, 59,84; H, 5,47; N, 18,97.

Ejemplo 175: Ácido**5-[2,2-dimetil-6-(1-metil-1H-pirazol-3-ilcarbamoil)-2,3-dihidro-benzofuran-4-iloxi]-3-etil-amino-piridin-2-carboxílico etilamida**

- El compuesto del título se preparó de un modo similar al descrito en el Ejemplo 1, a partir de dimetil amina hidroclorehidrato (278 mg, Éster metílico de ácido 5-[2,2-dimetil-6-(1-metil-1H-pirazol-3-ilcarbamoil)-2,3-dihidro-benzofuran-4-iloxi]-3-fluoro-piridin-2-carboxílico (**175b**)

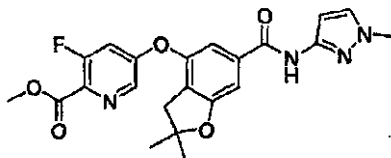
(150 mg, 0,341 mmol), dando un sólido blanco (111 mg, rendimiento del 68 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,36 - 8,50 (m, 2 H) 7,91 (t, J = 5,56 Hz, 1 H) 7,47 (d, J = 2,27 Hz, 1 H) 7,27 (s, 1H), 7,04 (s, 1 H) 7,00 (d, J = 1,26 Hz, 1 H) 6,78 (d, J = 2,27 Hz, 1 H) 6,50 (d, J = 2,27 Hz, 1 H) 3,79 (s, 3 H) 3,33 - 3,51 (m, 2H) 3,01 - 3,15 (m, 2 H) 2,94 (s, 2 H) 1,50 (s, 6 H) 1,19 - 1,34 (m, 6 H); CLEM para C₂₅H₃₀FN₆O₄ m/z 479,20 (M+H)⁺. Anal. Calcd. para C₂₅H₃₀N₆O₄: C, 62,75; H, 6,32; N, 17,56; Hallado: C, 62,63; H, 6,37; N, 17,35.

Preparación del intermedio 175a: Éster metílico de ácido 3,5-difluoro-piridin-2-carboxílico



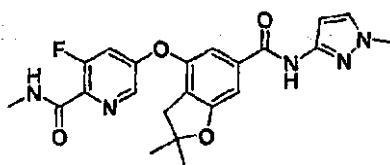
3, ácido 5-difluoropicolínico (1,40 g), 8,78 mmol) se disolvió en 30 ml de MeOH y 0,5 ml de HCL 4,0 M en 1,4-dioxano. La mezcla se calentó hasta 60 °C durante 1,5 hora y se concentró. Se añadió NaHCO₃ acuoso saturado. La mezcla se extrajo con EtOAc, se secó con Na₂SO₄, y se concentró para dar un sólido amarillo (1,30 g, rendimiento del 86 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,48 (d, J = 2,27 Hz, 1 H) 7,28 - 7,47 (m, 1 H) 4,03 (s, 3 H); CLEM para C₇H₅F₂NO₂ m/z 174,00 (M+H)⁺.

Preparación del intermedio 175b: Éster metílico de ácido 5-[2,2-dimetil-6-(1-metil-1H-pirazol-3-ilcarbamoil)-2,3-dihidrobenzofuran-4-iloxi]-3-fluoro-piridin-2-carboxílico



Una mezcla de éster metílico del ácido 3,5-difluoro-piridin-2-carboxílico (175a) (422 mg, 2,44 mmol), Ácido 4-Hidroxi-2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico (1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida (31a) (700 mg, 2,44 mmol), y Cs₂CO₃ (1,59 g, 4,88 mmol) en DMF se calentó hasta 160 °C en un microondas durante 30 minutos, se enfrió a temperatura ambiente, se inactivó con H₂O y se extrajo con 3 x EtOAc. La capa orgánica combinada se lavó con 2XH₂O, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna Biotage con 40-70 % de EtOAc en hexanos, para dar un sólido blanco (607 mg, rendimiento del 57 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 9,12 (a. s., 1 H) 8,31 (d, J = 2,02 Hz, 1 H) 7,27 (d, J = 2,27 Hz, 1 H) 7,12 (d, J = 5,81 Hz, 2 H) 6,97 - 7,07 (m, 1 H) 6,78 (d, J = 1,77 Hz, 1 H) 4,00 (s, 3 H) 3,73 (s, 3 H) 2,88 (s, 2 H) 1,49 (s, 6 H); CLEM para C₂₂H₂₁FN₄O₅ m/z 441,20 (M+H)⁺.

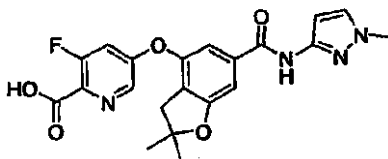
Ejemplo 176: Ácido 5-[2,2-dimetil-6-(1-metil-1H-pirazol-3-ilcarbamoil)-2,3-dihidro-benzofuran-4-iloxi]-3-fluoro-piridin-2-carboxílico metilamida



A una solución de ácido 5-[2,2-dimetil-6-(1-metil-1H-pirazol-3-ilcarbamoil)-2,3-dihidro-benzofuran-4-iloxi]-3-fluoro-piridin-2-carboxílico (176a) (97 mg, 0,23 mmol) en 3 ml de CH₂Cl₂ se añadió cloruro de oxalilo 2,0 M en THF (0,23 ml, 0,46 mmol), seguido de 3 gotas de DMF. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, se concentró, y se secó al vacío. El residuo se disolvió en 3 ml de CH₂Cl₂, y se añadió 1 ml de metil amina 2,0 M en THF a 0 °C, seguido de Et₃N (0,091 ml, 0,46 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 1,5 hora. La reacción se inactivó con H₂O, se extrajo con 3XCHCl₃. se concentró, y se purificó mediante cromatografía de fase inversa, para dar un sólido blanco (48 mg, rendimiento del 48 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,51 (s, 1 H) 8,14 (d, J = 2,02 Hz, 1 H) 7,63 (s a, 1 H) 7,25 - 7,33 (m, 1 H) 7,03 - 7,12 (m, 3 H) 6,79 (d, J = 1,77 Hz, 1 H) 3,81 (s, 3 H) 2,98 - 3,06 (m, 3 H) 2,91 (s, 2 H) 1,51 (s, 6 H); CLEM para C₂₂H₂₂FN₅O₄ m/z 440,20 (M+H)⁺. Anal. Calcd. para C₂₂H₂₂FN₅O₄ · -0,25 AcOH C, 59,47; H, 5,10; N, 15,41; Hallado: C, 59,41; H, 5,04; N, 15,52.

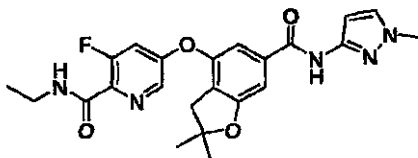
40

Preparación del intermedio 176a: Éster terc-butílico de ácido 5-[2,2-dimetil-6-(1-metil-1H-pirazol-3-ilcarbamoil)-2,3-dihidro-benzofuran-4-iloxi]-3-fluorobenzoico



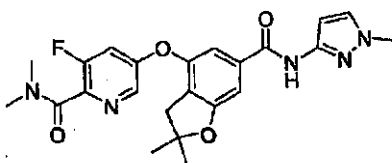
A una solución de éster metílico de ácido 5-[2,2-dimetil-6-(1-metil-1H-pirazol-3-ilcarbamoil)-2,3-dihidro-benzofuran-4-iloxi]-3-fluoro-piridin-2-carboxílico (175b) (949 mg, 2,15 mmol) en 12 ml en THF se añadieron 4 ml de NaOH 1,0 N acuoso. La mezcla se calentó hasta 60 °C durante 1 hora, y se concentró al vacío. El residuo se acidificó hasta un pH~1 con HCL 1 N acuoso, se filtró, lavó con agua, y se secó al vacío a 60°C durante la noche, para dar un sólido blanquecino (800 mg, rendimiento del 87 %). CLEM para C₂₁H₁₉FN₄O₅ m/z 427,20 (M+H)⁺.

10 **Ejemplo 177: Ácido 5-[2,2-dimetil-6-(1-metil-1H-pirazol-3-ilcarbamoil)-2,3-dihidro-benzofuran-4-iloxi]-3-fluoro-piridin-2-carboxílico etilamida**



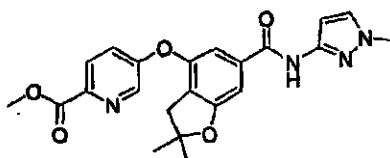
15 El compuesto del título se preparó de un modo similar al descrito en el Ejemplo 176, a partir de ácido 5-[2,2-dimetil-6-(1-metil-1H-pirazol-3-ilcarbamoil)-2,3-dihidro-benzofuran-4-iloxi]-3-fluoro-piridin-2-carboxílico (176a) y etilamina (1,0 ml, solución 2,0 M en THF) dando un sólido blanco (203 mg, rendimiento del 64 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,70 (s, 1 H) 8,12 (d, J = 2,02 Hz, 1 H) 7,65 (t, J = 5,43 Hz, 1 H) 7,23 - 7,32 (m, 1 H) 6,96 - 7,12 (m, 3 H) 6,78 (d, J = 2,02 Hz, 1 H) 3,77 (s, 3 H) 3,40 - 3,58 (m, 2 H) 2,89 (s, 2 H) 1,50 (s, 6 H) 1,26 (t, J = 7,20 Hz, 3 H); CLEM para C₂₃H₂₄FN₅O₄ m/z 454,20 (M+H)⁺. Anal. Calcd. para C₂₃H₂₄FN₅O₄ · -0,10 AcOH : C, 60,65; H, 5,35; N, 15,24; Hallado: C, 60,62; H, 5,36; N, 15,28.

20 **Ejemplo 178: Ácido 5-[2,2-dimetil-6-(1-metil-1H-pirazol-3-ilcarbamoil)-2,3-dihidro-benzofuran-4-iloxi]-3-fluoro-piridin-2-carboxílico dimetilamida**



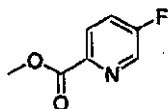
25 El compuesto del título se preparó de un modo similar al descrito en el Ejemplo 1, a partir de dimetil amina clorhidrato (278 mg, Éster metílico de ácido 5-[2,2-dimetil-6-(1-metil-1H-pirazol-3-ilcarbamoil)-2,3-dihidro-benzofuran-4-iloxi]-3-fluoro-piridin-2-carboxílico (175b) (150 mg, 0,341 mmol), dando un sólido blanco (74 mg, rendimiento del 48 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,39 (s, 1 H) 8,22 (d, J = 1,77 Hz, 1 H) 7,27 - 7,31 (m, 1 H) 7,01 - 7,13 (m, 3 H) 6,78 (d, J = 2,02 Hz, 1 H) 3,81 (s, 3 H) 3,16 (s, 3 H) 3,00 (s, 3 H) 2,92 (s, 2 H) 1,50 (s, 6 H); CLEM para C₂₃H₂₄FN₅O₄ m/z 454,20 (M+H)⁺. Anal. Calcd. para C₂₃H₂₄FN₅O₄: C, 60,92; H, 5,33; N, 15,44; Hallado: C, 60,66; H, 5,37; N, 15,26.

30 **Ejemplo 179: Éster metílico de ácido 5-[2,2-dimetil-6-(1-metil-1H-pirazol-3-ilcarbamoil)-2,3-dihidro-benzofuran-4-iloxi]-piridin-2-carboxílico**



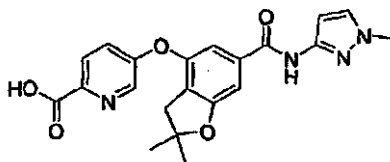
Una mezcla de éster metílico del ácido 5-fluoro-piridin-2-carboxílico (**179a**) (342 mg, 2,20 mmol), Ácido 4-Hidroxi-2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico (1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida (**31a**) (633 mg, 2,20 mmol), y Cs₂CO₃ (1,44 g, 4.40 mmol) en DMF se calentó hasta 160 °C en un microondas durante 30 minutos, se enfrió a temperatura ambiente, se inactivó con H₂O, se extrajo con 3XEtOAc. La capa orgánica combinada se lavó con 2XH₂O, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna Biotage con 75-90 % de EtOAc en hexanos, para dar un sólido blanco (524 mg, rendimiento del 56 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,49 (d, J = 3,03 Hz, 2 H) 8,13 (d, J = 8,59 Hz, 1 H) 7,22 - 7,36 (m, 2 H) 7,06 (d, J = 5,05 Hz, 2 H) 6,77 (d, J = 2,27 Hz, 1 H) 4,01 (s, 3 H) 3,78 (s, 3 H) 2,89 (s, 2 H) 1,49 (s, 6 H); CLEM para C₂₂H₂₂N₄O₅ m/z 423,20 (M+H+).

Preparación del intermedio 179a: Éster metílico de ácido 5-fluoro-piridin-2-carboxílico



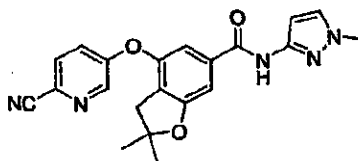
El compuesto del título se preparó de un modo similar al descrito para el intermedio 175a, a partir de ácido 5-fluoropicolínico (1,05 g, 7,44 mmol), dando un sólido amarillo (980 mg, rendimiento del 85 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,59 (d, J = 2,78 Hz, 1 H) 8,21 (dd, J = 8,72, 4,42 Hz, 1 H) 7,55 (d, J = 3,03 Hz, 1 H) 4,02 (s, 3 H); CLEM para C₇H₆O₂ m/z 156,00 (M+H+).

Ejemplo 180: Ácido 5-[2,2-dimetil-6-(1-metil-1H-pirazol-3-ilcarbamoil)-2,3-dihidro-benzofuran-4-iloxi]-piridin-2-carboxílico



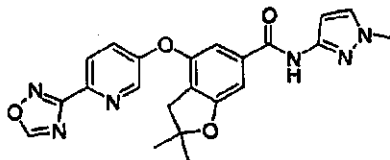
A una solución de éster metílico de ácido 5-[2,2-dimetil-6-(1-metil-1H-pirazol-3-ilcarbamoil)-2,3-dihidro-benzofuran-4-iloxi]-piridin-2-carboxílico (**179**) (524 mg, 1,24 mmol) en 10 ml en THF se añadieron 2 ml de NaOH 1 N acuoso. La mezcla se calentó hasta 60 °C durante 1 hora, y se concentró al vacío. El residuo se acidificó hasta un pH~1 con HCl 1N acuoso, se filtró, lavó con agua, y se secó al vacío a 60°C durante la noche, para dar un sólido blanquecino (400 mg, rendimiento del 79 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,74 (a. s., 1 H) 8,51 (s a, 2 H) 7,97 - 8,17 (m, 1 H) 7,46 - 7,64 (m, 2 H) 7,23 (s a, 2 H) 6,54 (s, s, 1 H) 3,76 (s, 3 H) 2,91 (s, 2 H) 1,44 (s, 6 H); CLEM para C₂₁H₂₀N₄O₅ m/z 409,20 (M+H+).

Ejemplo 181: Ácido 4-(6-ciano-piridin-3-iloxi)-2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico (1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida



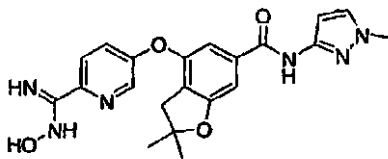
A una mezcla de 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il) piconitrilo (634 mg), 2,76 mmol), Ácido 4-Hidroxi-2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico (1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida (**31a**) (396 mg, 1,33 mmol), Et₃N (0,96 ml, 6,89 mmol), y Cu(OAc)₂ (501 mg, 2,76 mmol) en CH₂Cl₂ (15 ml) se agitó a temperatura ambiente con tamices moleculares 4A durante 4 días, después se filtró a través de Celite, se lavaron con CH₃Cl₃, se concentró, y se purificó mediante cromatografía en columna con 30-60 % de EtOAc en hexanos, para dar una espuma blanca (246 mg, rendimiento del 46 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 9,23 (s, 1 H) 8,45 (d, J = 2,53 Hz, 1 H) 7,65 (d, J = 8,59 Hz, 1 H) 7,21 - 7,35 (m, 2 H) 7,10 (d, J = 11,37 Hz, 2 H) 6,78 (d, J = 2,02 Hz, 1 H) 3,73 (s, 3 H) 2,89 (s, 2 H) 1,48 (s, 6 H); CLEM para C₂₁H₁₉N₅O₃ m/z 390,00 (M+H+).

Ejemplo **182:** **Ácido**
2,2-dimetil-4-(6-propil-[1,2,4]oxadiazol-3-il-piridin-3-iloxi)-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico
metil-1H-pirazol-3-il)-amida **(1-**



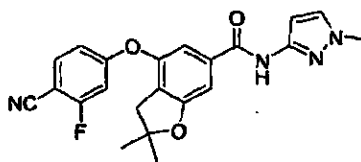
5 A una suspensión de ácido
 4-(6-(N-hidroxicarbamimidoyl)-piridin-3-iloxi)-2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico
 (1-formil-piridin-2-il)-amida (**182a**) (63,4 mg, 0,15 mmol) en 3 ml de trimetil ortoformiato se añadieron 2 gotas de
 dietileterato de trifluoruro de boro. La solución resultante se agitó a 55°C durante 1 hora, se concentró, y se purificó
 10 mediante cromatografía en columna con 60-70 % de EtOAc en hexanos, para dar un sólido blanco (31 mg, rendimiento
 del 48 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,89 (s, 1 H) 8,83 (s, 1 H) 8,57 (d, J = 2,53 Hz, 1 H) 8,14 (d, J = 8,84 Hz, 1 H)
 7,38 (dd, J = 8,72, 2,91 Hz, 1 H) 7,27 (s, 1 H) 7,09 (s, 2 H) 6,79 (d, J = 2,27 Hz, 1 H) 3,78 (s, 3 H) 2,92 (s, 2 H) 1,49 (s,
 6 H); CLEM para C₂₂H₂₀N₆O₄ m/z 433,00 (M+H)⁺; Anal. Calcd. para C₂₂H₂₀N₆O₄ ^ 0,4 CHCl₃: C, 56,03; H, 4,28; N,
 17,50; Hallado: C, 56,03; H, 4,46; N, 17,07.

15 *Preparación del intermedio 182a:* **Ácido**
4-[6-(N-hidroxicarbamimidoyl)-piridin-3-iloxi]-2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico
(1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida



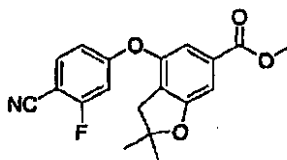
20 A una solución de ácido 4-(6-ciano-piridin-3-iloxi)-2,3-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico
 (1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida (181) en 3 ml de EtOH se añadió 1 ml de 50 % de NH₄OH en agua. La mezcla resultante
 se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, se concentró al vacío, se secó al vacío, y se usó como tal en la
 siguiente etapa.

Ejemplo 183: **Ácido** **4-(4-ciano-piridin-3-fenoxi)-2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico**
(1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida



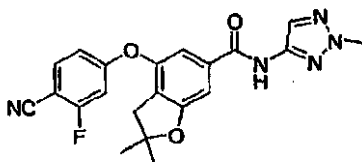
25 El compuesto del título se preparó de un modo similar al descrito en el Ejemplo 1, a partir de 3-amino-1-metilpirazol
 (478 mg, 4,92 mmol) y éster metílico del ácido
 4-(4-ciano-3-fluoro-fenoxi)-2,2-dimetil-2,3-dihidrobencifuran-6-carboxílico (**183a**) (168 mg, 0,49 mmol), dando un
 sólido blanco (176 mg, rendimiento del 88 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 9,19 (s, 1 H) 7,56 (dd, J = 8,59, 7,33 Hz, 1
 H) 7,16 - 7,32 (m, 1 H) 7,07 (d, J = 3,03 Hz, 2 H) 6,68 - 6,83 (m, 3 H) 3,71 (s, 3 H) 2,87 (s, 2 H) 1,48 (s, 6 H); CLEM para
 30 C₂₂H₁₉N₄O₃ m/z 407,00 (M+H)⁺.

Preparación del intermedio 183a: **Éster metílico de ácido**
4-(4-ciano-3-fluoro-fenoxi)-2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico



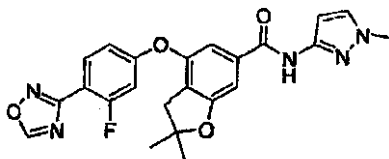
5 El compuesto del título se preparó de un modo similar al descrito para el intermedio **35b**, a partir de 4-bromo-2-fluoro-benzonitrilo (270 mg, 1,35 mmol) y éster metílico de ácido 4-hidroxi-2,2,-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico (**3e**) (300 mg, 1,35 mmol), dando una espuma blanca (336 mg, rendimiento del 73 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,57 (dd, J = 8,84, 7,33 Hz, 1 H) 7,28 (s, 1 H) 7,24 (d, J = 1,26 Hz, 1 H) 6,81 (dd, J = 8,34, 2,02 Hz, 1 H) 6,75 (dd, J = 10,23, 2,40 Hz, 1 H) 3,88 (s, 3 H) 2,87 (s, 2 H) 1,48 (s, 6 H); CLEM para C₁₉H₁₆FNO₄ m/z 342,00 (M+H)⁺

Ejemplo 184: Ácido 4-(4-ciano-3-fluoro-fenoxi)-2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico (2-metil-2H-[1,2,3]triazol-4-il)amida



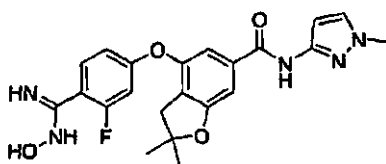
10 El compuesto del título se preparó de un modo similar al descrito en el Ejemplo 1, a partir de 2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-amina clorhidrato (662 mg, 4,92 mmol) y éster metílico del ácido 4-(4-ciano-3-fluoro-fenoxi)-2,2-dimetil-2,3-dihidrobencifuran-6-carboxílico (**183a**) (168 mg, 0,49 mmol), dando un sólido blanco (154 mg, rendimiento del 77 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,67 (s, 1 H) 8,06 (s, 1 H) 7,57 (dd, J = 8,59, 7,33 Hz, 1 H) 7,06 - 7,15 (m, 2 H) 6,67 - 6,88 (m, 2 H) 4,10 (s, 3 H) 2,88 (s, 2 H) 1,49 (s, 6 H); CLEM para C₂₁H₁₈FN₅O₃ m/z 408,00 y 409,00 (M+H)⁺;

Ejemplo 185: Ácido 4-(3-fluoro-[1,2,4]oxadiazol-3-il-fenoxi)-2,2,-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico (1-metil-1H-pirazol-3-il)amida

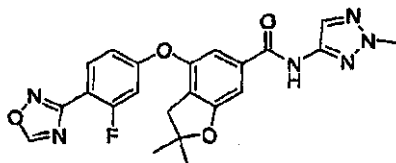


20 El compuesto del título se preparó de un modo similar al descrito en el Ejemplo 182, a partir de ácido 4-[3-fluoro-4-(H-hidroxicarbamimidoil)-fenoxi]-2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico (1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida (**185a**) (178 mg, 0,40 mmol), dando un sólido blanco (82 mg, rendimiento del 45 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,80 (s, 1 H) 8,76 (s, 1 H) 8,06 (t, J = 8,34 Hz, 1 H) 7,25 - 7,30 (m, 1 H) 7,10 (d, J = 2,02 Hz, 2 H) 6,71 - 6,93 (m, 3 H) 3,77 (s, 3 H) 2,90 (s, 2 H) 1,49 (s, 6 H); CLEM para C₂₃H₂₀FN₅O₄ m/z 450,00 y 451,00 (M+H)⁺; Anal. Calcd. para C₂₃H₂₀FN₅O₄ • 0,4 H₂O: C, 60,49; H, 4,59; N, 15,34; Hallado: C, 60,31; H, 4,45; N, 15,49.

25 *Preparación del intermedio 185a: Ácido 4-[3-fluoro-4-(N-hidroxicarbamimidoil)-fenoxi]-2,2,-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-6-carboxílico (1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida*

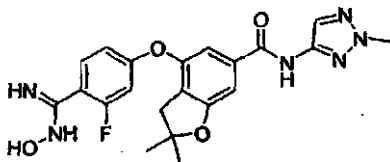


30 A una solución de ácido 4-(4-ciano-3-fluoro-fenoxi)-2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico (1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida (**183**) (164 mg, 0,404 mmol) en 3 ml de EtOH se añadió 1 ml de NH₄OH al 50 % en agua. La mezcla resultante se agitó a 55 °C durante 2 horas, se concentró al vacío, se secó al vacío, y se usó como tal en la siguiente etapa.

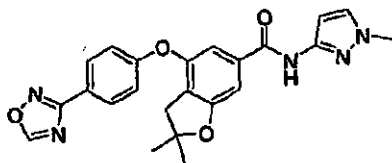
Ejemplo 186: Ácido 4-(3-fluoro-4-[1,2,4]oxadiazol-3-il-fenoxi)-2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico (2-metil-2H-[1,2,3]triazol-4-il)amida

5 El compuesto del título se preparó de un modo similar al descrito en el Ejemplo 182, a partir de ácido 4-[3-fluoro-4-(H-hidroxicarbamimidoil)-fenoxi]-2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico (2-metil-1H-pirazol-3-il)-amida (**186a**) (162 mg, 0,368 mmol), dando un sólido blanco (155 mg, rendimiento del 85 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,75 - 8,87 (m, 2 H) 8,00 - 8,10 (m, 2 H) 7,12 (d, J = 2,27 Hz, 2 H) 6,86 (d, J = 3,28 Hz, 2 H) 4,09 (s, 3 H) 2,91 (s, 2 H) 1,49 (s, 6 H); CLEM para C₂₂H₁₉FN₆O₄ m/z 451,20 y 452,00 (M+H⁺);

10 *Preparación del intermedio 186a:* **Ácido 4-[3-fluoro-4-(H-hidroxicarbamimidoil)-fenoxi]-2,2,-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-6-carboxílico (2-metil-2H-[1,2,3]triazol-4-il)-amida**

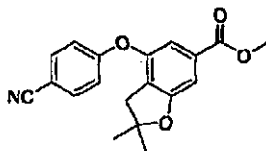


15 El compuesto del título se preparó de un modo similar al descrito para el intermedio **185a**, a partir de ácido 4-[4-ciano-3-fluoro-fenoxi]-2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico (2-metil-2H-[1,2,3]triazol-4-il)-amida (**186a**) (150 mg, 0,368 mmol) y se usó sin más purificación en la etapa siguiente.

Ejemplo 187: Ácido 2,2-dimetil-4-(4-[1,2,4]oxadiazol-3-il-fenoxi)-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico (1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida

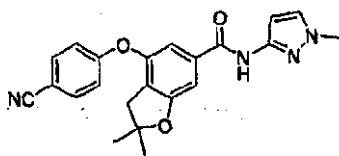
20 El compuesto del título se preparó de un modo similar al descrito en el Ejemplo 182, a partir de ácido 4-[4-(N-hidroxicarbamimidoil)-fenoxi]-2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico (1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida (**187c**) (135 mg, 0,321 mmol), dando un sólido blanco (19 mg, rendimiento del 14 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,75 (s, 1 H) 8,43 (s, 1 H) 8,08 - 8,13 (m, 2 H) 7,27 (s, 1 H) 7,07 - 7,11 (m, 2 H) 7,04 (d, J = 4,29 Hz, 2 H) 6,78 (d, J = 2,27 Hz, 1 H) 3,78 (s, 3 H) 2,92 (s, 2 H) 1,49 (s, 6 H); CLEM para C₂₃H₂₁N₅O₄ m/z 432,00 (M+H⁺).

25 *Preparación del intermedio 187a:* **Éster metílico de ácido 4-(4-ciano-fenoxi)-2,2,-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico**



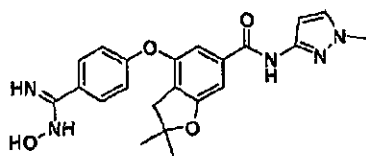
30 El compuesto del título se preparó de un modo similar al descrito para el intermedio **161b**, a partir de 4-bromo benzonitrilo (246 mg, 1,35 mmol) y éster metílico de ácido 4-hidroxi-2,2,-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico (**3e**) (300 mg, 1,35 mmol), dando una espuma blanca (257 mg, rendimiento del 59 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,58 - 7,71 (m, 2H) 7,2 - 7,30 (m, 2 H) 6,95 - 7,06 (m, 2 H) 3,88 (s, 3 H) 2,88 (s, 2 H) 1,49 (s, 6 H); CLEM para C₁₉H₁₇NO₄ m/z 324,00 (M+H)⁺

Preparación del intermedio 187 b: **Ácido 4-(4-ciano-fenoxi)-2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico (1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida**



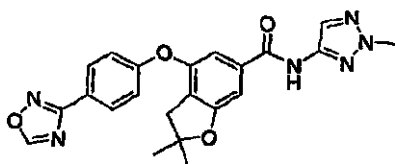
5 El compuesto del título se preparó de un modo similar al descrito en el Ejemplo 1, a partir de 3-amino-1-metilpirazol (366 mg, 3,96 mmol) y éster metílico del ácido 4-(4-ciano-fenoxi)-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzifuran-6-carboxílico (**187a**) (128 mg, 0,396 mmol), dando un sólido blanco (121 mg, rendimiento del 77 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,80 (s, 1 H) 7,56 - 7,69 (m, 2 H) 7,21 - 7,33 (m, 1 H) 6,97 - 7,09 (m, 4 H) 6,79 (d, J = 2,02 Hz, 1 H) 3,75 (s, 3 H) 2,88 (s, 2 H) 1,49 (s, 6 H); CLEM para C₂₂H₂₀FN₄O₃ m/z 389,20 (M+H)⁺.

10 Preparación del intermedio 187c: **Ácido 4-[4-(N-hidroxicarbamimidoil)-fenoxi]-2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico (1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida**



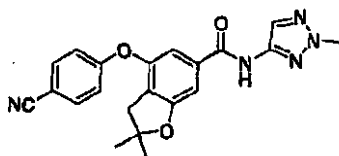
15 El compuesto del título se preparó de un modo similar al descrito para el intermedio **185a**, a partir de ácido 4-(4-ciano-fenoxi)-2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico (1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida (**187b**) (212 mg, 0,321 mmol) y se usó sin más purificación en la etapa siguiente.

Ejemplo 188: Ácido 2,2-dimetil-4-(4-[1,2,4]oxadiazol-3-il-fenoxi)-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico (2-metil-2H-[1,2,3]triazol-4-il)-amida



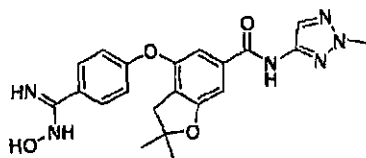
20 El compuesto del título se preparó de un modo similar al descrito en el Ejemplo 182, a partir de ácido 4-[4-(N-hidroxicarbamimidoil)-fenoxi]-2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico (2-metil-2H-[1,2,3]triazol-4-il)-amida (188b) (141 mg, 0,334 mmol), dando un sólido blanco (82 mg, rendimiento del 57 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,76 (s, 2 H) 7,96 - 8,16 (m, 3 H) 6,99 - 7,12 (m, 4 H) 4,06 (s, 3 H) 2,91 (s, 2 H) 1,49 (s, 6 H); CLEM para C₂₂H₂₀N₆O₄ m/z 433,20 (M+H)⁺. Anal. Calcd. para C₂₂H₂₀N₆O₄S • 0,45 H₂O: C, 59,98; H, 4,78; N, 19,08; Hallado: C, 60,08; H, 4,64; N, 18,86.

25 Preparación del intermedio 188a: **Ácido 4-(4-ciano-fenoxi)-2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico (2-metil-2H-[1,2,3]triazol-4-il)amida**



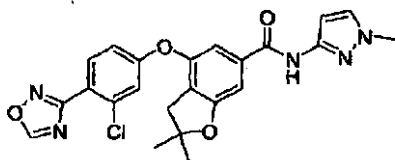
30 El compuesto del título se preparó de un modo similar al descrito en el Ejemplo 1, a partir de 2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-amina clorhidrato (533 mg, 1,78 mmol) y éster metílico del ácido 4-(4-ciano-fenoxi)-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzifuran-6-carboxílico (**187a**) (128 mg, 0,396 mmol), dando un sólido blanco (130 mg, rendimiento del 84 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,82 (s, 1 H) 8,07 (s, 1 H) 7,62 (d, J = 8,59 Hz, 2 H) 7,09 (d, J = 10,36 Hz, 2 H) 7,02 (d, J = 8,59 Hz, 2 H) 4,07 (s, 3 H) 2,88 (s, 2 H) 1,49 (s, 6 H); CLEM para C₂₁H₁₉N₅O₃ m/z 390,20 (M+H)⁺.

Preparación del intermedio 188b: **Ácido**
4-[4-(H-hidroxicarbamidoil)-fenoxi]-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-6-carboxílico
(2-metil-2H-[1,2,3]triazol-4-il)-amida



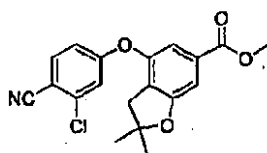
- 5 El compuesto del título se preparó de un modo similar al descrito para el intermedio **185a**, a partir de ácido 4-[4-cianofenoxi]-2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico (2-metil-2H-[1,2,3]triazol-4-il)-amida (**188a**) (130 mg, 0,334 mmol) y se usó sin más purificación en la etapa siguiente.

Ejemplo 189: Ácido 4-(3-cloro-[1,2,4]oxadiazol-3-il-fenoxi)-2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico (1-metil-1H-pirazol-3-il)amida



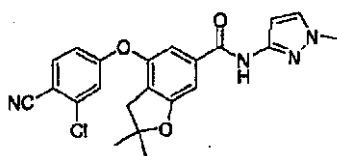
- 10 El compuesto del título se preparó de un modo similar al descrito en el Ejemplo **182**, a partir de ácido 4-[3-cloro-4-(H-hidroxicarbamidoil)-fenoxi]-2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico (1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida (**189c**) (153 mg, 0,335 mmol), dando un sólido blanco (37 mg, rendimiento del 24 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,83 (s, 1 H) 8,81 (s, 1 H) 7,95 (d, J = 8,59 Hz, 1 H) 7,27 (s, 1 H) 7,15 (d, J = 2,53 Hz, 1 H) 7,10 (s, 2 H) 6,97 (dd, J = 8,84, 2,53 Hz, 1 H) 6,80 (d, J = 2,02 Hz, 1 H) 3,77 (s, 3 H) 2,90 (s, 2 H) 1,49 (s, 6 H); CLEM para C₂₃H₂₀ClN₅O₄ m/z 465,90 466,90 y 467,80 (M+H)⁺ Anal. Calcd. para C₂₃H₂₀ClN₅O₄ · 0,7 H₂O: C, 57,73; H, 4,51; N, 14,64; Hallado: C, 57,66; H, 4,51; N, 14,92.

Preparación del intermedio 189a: **Éster metílico de ácido**
4-(3-cloro-4-ciano-fenoxi)-2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico



- 20 El compuesto del título se preparó de un modo similar al descrito para el intermedio **161b**, a partir de 4-bromo-2-clorobenzonitrilo (292 mg, 1,35 mmol) y éster metílico de ácido 4-hidroxi-2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico (**3e**) (300 mg, 1,35 mmol), dando una espuma blanca (116 mg, rendimiento del 24 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,62 (d, J = 8,59 Hz, 1 H) 7,25 - 7,34 (m, 1 H) 7,23 (d, J = 1,01 Hz, 1 H) 7,04 (d, J = 2,27 Hz, 1 H) 6,90 (dd, J = 8,72, 2,40 Hz, 1 H) 3,88 (s, 3 H) 2,87 (s, 2 H) 1,48 (s, 6 H); CLEM para C₁₉H₁₆ClNO₄ m/z 380,00 (M+Na⁺).

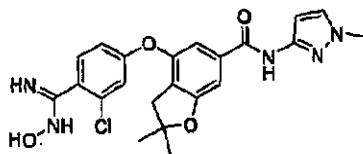
Preparación del intermedio 189b: **Ácido**
4-(3-cloro-4-ciano-fenoxi)-2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico (1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida



- 30 El compuesto del título se preparó de un modo similar al descrito en el Ejemplo **1**, a partir de 3-amino-1-metilpirazol (157 mg, 1,62 mmol) y éster metílico del ácido 4-(3-cloro-4-ciano-fenoxi)-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-6-carboxílico (**189a**) (58 mg, 0,16 mmol), dando un sólido blanco (53 mg, rendimiento del 77 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,55 (s, 1 H) 7,91 (d, J = 8,34 Hz, 2 H) 7,07 (dd, J = 16,67, 8,34 Hz, 4 H) 6,78 (s, 1 H) 3,78 (s, 3 H) 2,90 (s, 2 H) 1,50 (s, 6 H); CLEM para C₂₂H₁₉ClN₄O₃ m/z 423,00

(M+H⁺).

Preparación del intermedio 189c: **Ácido 4-[3-cloro-4-(N-hidroxicarbamimidoil)-fenoxi]-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-6-carboxílico (1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida**

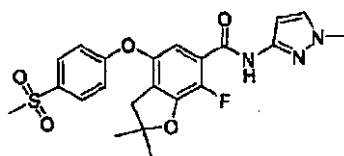


5

El compuesto del título se preparó de un modo similar al descrito para el intermedio **185a**, a partir de ácido 4-(3-cloro-4-ciano-fenoxi)-2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico (1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida (**189b**) y se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

Ejemplo 190: Ácido 7-fluoro-(4-metanosulfonil-fenoxi)-2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-4-carboxílico (1-metil-1H-pirazol-3-il)amida

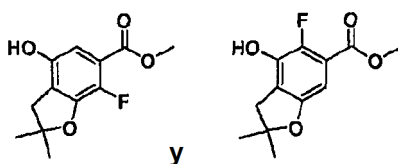
10



15

El compuesto del título se preparó de un modo similar al descrito en el Ejemplo 1, a partir de éster metílico del ácido 7-fluoro-4-(4-metanosulfonil-fenoxi)-2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico (**190c**). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,83 (d, J = 13,64 Hz, 1 H) 7,89 - 7,94 (m, 2 H) 7,28 - 7,31 (m, 2 H) 7,06 - 7,12 (m, 2 H) 6,76 (d, J = 2,27 Hz, 1 H) 3,84 (s, 3 H) 3,08 (s, 3 H) 2,97 (s, 2 H) 1,56 (s, 6 H); CLEM para C₂₂H₂₂FN₃O₅S m/z 460,20 (M+H)⁺; Anal. Calcd. para C₂₂H₂₂FN₃O₅S. 0,83, H₂O: C, 55,69; H, 5,03; N, 8,86; Hallado: C, 55,69; H, 4,74; N, 8,63.

Preparación del intermedio 190a: **éster metílico de ácido 7-Fluoro-4-hidroxi-2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico** e intermedio 190b: **Éster metílico de ácido 5-benciloxi-2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico**

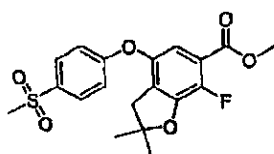


20

Una mezcla de éster metílico del ácido 4-hidroxi-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-6-carboxílico (**3e**) (1,5 g, 6,7 mmol) y SelectFluoro (2,39 g, 6,75 mmol) en CH₃CN (10 ml) se calentó hasta reflujo durante la noche. La mezcla se inactivó con H₂O (100 ml) y se extrajo con CH₂Cl₂ (100 ml). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄ y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna Biotage, eluyendo con 5-25 % de EtOAc en hexanos a una mezcla ~1:1 de material inicial (**3e**) y éster metílico de ácido 5-fluoro-4-hidroxi-2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico (**190b**) (810 mg) y éster metílico de ácido 7-fluoro-4-hidroxi-2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico (190a) (372 mg, 23 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo pálido. RMN ¹H (para **190a**) (400 MHz, MeOD) δ 6,87 (d, J = 4,29 Hz, 1 H) 5,23 (s, 1 H) 3,92 (s, 3 H) 3,04 (s, 2 H) 1,55 (s, 6 H); CLEM para C₂₂H₂₂FN₃O₅S m/z 241,20 (M+H)⁺.

Preparación del intermedio 190c: **Éster metílico de ácido 7-fluoro-4-(4-metanosulfonil-fenoxi)-2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico**

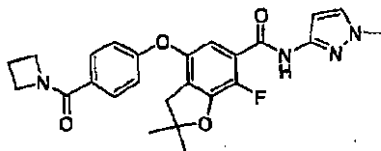
30



El compuesto del título se preparó de un modo similar al descrito para el intermedio **1f**, a partir de éster metílico del

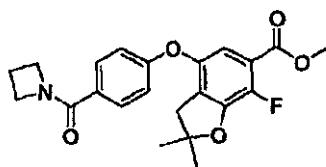
ácido 7-fluoro-4-hidroxi-2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico (**190a**). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,89 - 7,94 (m, 2 H) 7,10 (d, J = 4,55 Hz, 1 H) 7,04 - 7,09 (m, 2 H) 3,92 (s, 3 H) 3,07 (s, 3 H) 2,92 (s, 2 H) 1,54 (s, 6 H); CLEM para C₂₂H₂₂FN₃O₅S *m/z* 395,00 (M+H)⁺.

5 **Ejemplo 191: Ácido 4-[4-(azetidín-1-carbonil)-fenoxi]-7-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico (1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida**



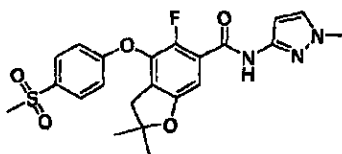
10 El compuesto del título se preparó de un modo similar al descrito en el Ejemplo 1, a partir de éster metílico de ácido 4-[4-(azetidín-1-carbonil)-fenoxi]-7-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico (**191a**). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,81 (d, J = 13,39 Hz, 1 H) 7,61 - 7,65 (m, 2 H) 7,27 - 7,30 (m, 2 H) 6,96 (d, J = 8,84 Hz, 2 H) 6,77 (d, J = 2,27 Hz, 1 H) 4,34 (s, 2 H) 4,20 - 4,29 (m, 2 H) 3,81 - 3,86 (m, 3 H) 2,94 (s, 2 H) 2,32 - 2,40 (m, 2 H) 1,54 (s, 6 H); CLEM para C₂₅H₂₅FN₄O₄ *m/z* 465,00 (M+H)⁺; Anal. Calcd. para C₂₅H₂₅FN₄O₄S. 0,36, H₂O: C, 63,76; H, 5,50; N, 11,90; Hallado: C, 63,76; H, 5,46; N, 11,63.

Preparación del intermedio 191a: Éster metílico de ácido 4-[4-(azetidín-1-carbonil)-fenoxi]-7-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico



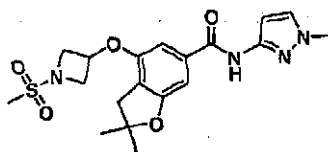
15 El compuesto del título se preparó de un modo similar al descrito para el intermedio **35b**, a partir de éster metílico de ácido 7-fluoro-4-hidroxi-2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico (**190a**) y azetidín-1-il-(4-bromo-fenil)meranona. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,61 - 7,65 (m, 2 H) 7,05 (d, J = 4,55 Hz, 1 H) 6,94 (ddd, J = 9,22, 2,78, 2,40 Hz, 2 H) 4,27 - 4,37 (m, 2 H) 4,23 (s, 2 H) 3,90 (s, 3 H) 2,91 (s, 2 H) 2,32 - 2,40 (m, 2 H) 1,52 (s, 6 H); CLEM para C₂₂H₂₂O₅ *m/z* 400,20 (M+H)⁺

20 **Ejemplo 192: Ácido 5-fluoro-4-(4-metanosulfonil-fenoxi)-2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico (1-metil-1H-pirazol-3-il)amida**



25 El compuesto del título se preparó en dos etapas como se describe en el Ejemplo 190, a partir de éster metílico de ácido 5-fluoro-4-hidroxi-2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico (**190b**) y se purificó mediante HPLC de fase inversa para obtener el compuesto deseado. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,92 - 7,98 (m, 2 H) 7,48 (d, J = 2,27 Hz, 1 H) 7,18 (d, J = 8,84 Hz, 2 H) 6,92 (d, J = 4,55 Hz, 1 H) 6,59 (d, J = 2,27 Hz, 1 H) 3,80 (s, 3 H) 3,10 (s, 3 H) 2,92 (s, 2 H) 1,44 (s, 6 H); CLEM para C₂₂H₂₂FN₃O₅S *m/z* 460,00 (M+H)⁺; Anal. Calcd. para C₂₂H₂₂FN₃O₅S: C, 57,17; H, 4,86; N, 9,09; Hallado: C, 57,17; H, 5,04; N, 8,95.

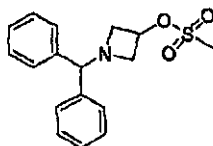
30 **Ejemplo 193: Ácido 4-(1-metanosulfonil-azetidín-3-iloxi)-2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico (1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida**



35 El compuesto del título se preparó de un modo similar al descrito en el Ejemplo 1, a partir de éster metílico del ácido 4-(1-metanosulfonil-azetidín-3-iloxi)-2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico (**193d**). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,33 (s, 1 H) 8,09 (s, 1 H) 6,80 (d, J = 1,01 Hz, 1 H) 6,70 (d, J = 1,01 Hz, 1 H) 4,99 - 5,06 (m, 1 H) 4,33 (dd, J = 9,60,

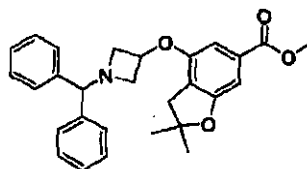
6,32 Hz, 2 H) 4,13 (s, 3 H) 4,07 - 4,12 (m, 2 H) 3,02 (s, 2 H) 2,93 (s, 3 H) 1,52 (s, 6 H); CLEM para $C_{19}H_{24}N_4O_5S$ m/z 421,20 (M+H)⁺; Anal. Calcd. para $C_{19}H_{24}N_4O_5S$. 0,23, H₂O: C, 53,74; H, 5,81; N, 13,19; Hallado: C, 53,76; H, 5,87; N, 12,99.

Preparación del intermedio 193a: **Éster 1-benzhidril-azetidín de ácido metanosulfónico**



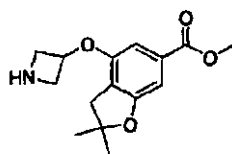
5 Cloruro de metanosulfonilo (0,5 ml, 6,43 mmol) se añadió a una solución de 1-(difenilmetil)-3-hidroxiacetidina (1,38 g, 5,77 mmol) y Et₃N (0,9 ml, 6,46 mmol) en tolueno (10 ml) a 0 °C. La mezcla de la reacción se agitó y se calentó hasta la temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se inactivó con H₂O (100 ml) y se extrajo con EtOAc (100 ml). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄ y se concentró para dar un aceite amarillo claro (756 mg, rendimiento del 41 %) que se usó sin purificación adicional.

Preparación del intermedio 193b: **Éster metílico de ácido 4-(1-benzhidril-azetidín-3-iloxi)-2,2,-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico**



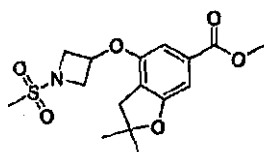
15 Cs₂CO₃ (1,16 g, 4,95 mmol) se añadió a una solución de éster 1-benzhidril-azetidín-3-il de ácido metanosulfónico (**193a**) (756 mg, 2,38 mmol) y éster metílico de ácido 4-hidroxi-2,2,-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico (**3e**) (440 mg, 1,98 mmol) en DMF (6 ml), La mezcla se calentó hasta 100 °C durante 4 hora, se inactivó con H₂O (100 ml) y se extrajo con EtOAc (100 ml). La capa orgánica se lavó con H₂O, se secó sobre MgSO₄ y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida eluyendo con 30-40 % de EtOAc en hexano, para dar un sólido blanco (740 mg, rendimiento del 84 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,44 (d, J = 7,07 Hz, 4 H) 7,27 - 7,32 (m, 4 H) 7,18 - 7,25 (m, 2 H) 7,04 (d, J = 1,01 Hz, 1 H) 6,81 (d, J = 1,01 Hz, 1 H) 4,87 (t, J = 5,81 Hz, 1 H) 3,85 (s, 3 H) 3,76 (ddd, J = 7,52, 5,87, 2,02 Hz, 2 H) 3,12 (ddd, J = 7,33, 5,56, 1,77 Hz, 2 H) 2,99 (s, 2 H) 1,49 (s, 6 H); CLEM para $C_{28}H_{29}O_4$ m/z 444,20 (M+H)⁺

Preparation of Intermediate 193c: **Éster metílico de ácido 4-(azetidín-3-iloxi)-2,2,-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico**



25 Se añadió paladio sobre carbón (108 mg) a una solución de éster metílico de ácido 4-(1-benzhidril-azetidín-3-iloxi)-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-6-carboxílico (**193b**) (740 mg, 1,67 mmol) en 1:1 en EtIAc y MeOH. La mezcla se agitó bajo globo de H₂ durante la noche. La mezcla se filtró a través de Celite y se concentró, dando un sólido amarillo claro (526 mg, rendimiento del 100 %). CLEM para $C_{15}H_{19}O_4$ m/z 278,10 (M+H)⁺

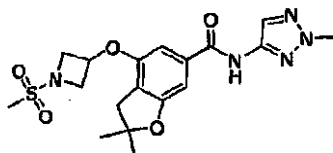
30 Preparación del intermedio 193d: **Éster metílico de ácido 4-(1-metanosulfonil-azetidín-3-iloxi)-2,2,-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico**



Et₃N (400 mg, 2,87 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (75 ul, 0,97 mmol) se añadió a una solución de éster metílico de

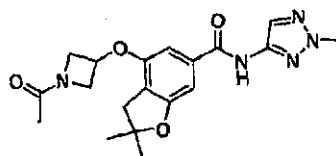
ácido 4-(azetidín-3-iloxi)-2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico (**193c**) (303 mg, 0,97 mmol) en CH₂Cl₂ (15 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, se inactivó con HCL acuoso 1N (60 ml) y se extrajo con CH₂Cl₂ (60 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre MgSO₄, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida, dando un sólido blanco (197 mg, rendimiento del 57 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,10 (s, 1 H) 6,75 (s, 1 H) 5,02 (d, J = 6,06 Hz, 1 H) 4,34 (dd, J = 8,46, 6,69 Hz, 2 H) 4,08 (dd, J = 8,72, 4,93 Hz, 2 H) 3,89 (s, 3 H) 3,00 (s, 2 H) 2,93 (s, 3 H) 1,50 (s, 6 H).

Ejemplo 194: Ácido 4-(1-metanosulfonil-azetidín-3-iloxi)-2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico (2-metil-2H-[1,2,3]triazol-4-il)amida



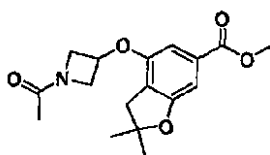
El compuesto del título se preparó de un modo similar al descrito en el Ejemplo 1, a partir de éster metílico del ácido 4-(1-metanosulfonil-azetidín-3-iloxi)-2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico (**193d**). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,33 (s, 1 H) 8,09 (s, 1 H) 6,80 (d, J = 1,01 Hz, 1 H) 6,70 (d, J = 1,01 Hz, 1H) 4,99 - 5,06 (m, 1 H) 4,33 (dd, J = 9,60, 6,32 Hz, 2 H) 4,13 (s, 3 H) 4,07 - 4,12 (m, 2 H) 3,02 (s, 2 H) 2,93 (s, 3 H) 1,52 (s, 6 H); CLEM para C₁₈H₂₃N₅O₅S *m/z* 422,20 (M+H)⁺; Anal. Calcd. para C₁₈H₂₃N₅O₅S. 0,10,EtOAc: C, 51,36; H, 5,58; N, 16,28; Hallado: C, 51,36; H, 5,71; N, 16,31.

Ejemplo 195: Ácido 4-(1-acetil-azetidín-3-iloxi)-2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico (2-metil-2H-[1,2,3]triazol-4-il)amida



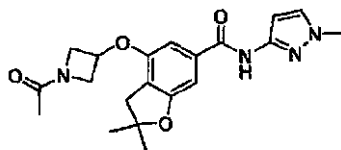
El compuesto del título se preparó de un modo similar al descrito en el Ejemplo 1, a partir de éster metílico del ácido 4-(1-acetil-azetidín-3-iloxi)-2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico (**195a**). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,50 (s, 1 H) 8,09 (s, 1 H) 6,81 (d, J = 1,01 Hz, 1 H) 6,69 (d, J = 1,26 Hz, 1 H) 5,03 (dd, J = 10,36, 2,53 Hz, 1 H) 4,57 (ddd, J = 9,47, 6,19, 1,01 Hz, 1 H) 4,42 (dd, J = 10,99, 6,69 Hz, 1 H) 4,06 - 4,18 (m, 5 H) 3,02 (s, 2 H) 1,92 (s, 3 H) 1,51 (s, 6 H); CLEM para C₁₉H₂₃N₅O₄S *m/z* 386,20 (M+H)⁺; Anal. Calcd. para C₁₉H₂₃N₅O₄S • 0,33 H₂O: C, 58,31; H, 6,09; N, 17,89; Hallado: C, 58,31; H, 6,06; N, 17,87.

Preparación del intermedio 195a: Éster metílico de ácido 4-(1-acetil-azetidín-3-iloxi)-2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico



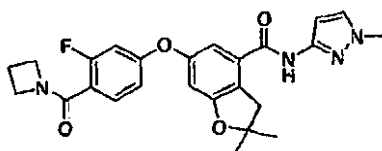
Et₃N (400 ul, 2,87 mmol) y cloruro de acetilo (70 ul, 0,99 mmol) se añadió a una solución de éster metílico de ácido 4-(azetidín-3-iloxi)-2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico (**193c**) (300 mg, 0,96 mmol) en CH₂Cl₂ (15 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas, y se inactivó con HCl acuoso 1 N (80 ml), y se extrajo con CH₂Cl₂ (80 ml). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄ y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida eluyendo con 80 % de EtOAc en hexanso, para dar un aceite incoloro (239 mg, rendimiento del 73 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,12 (a. s., 1 H) 6,76 (s a, 1 H) 5,03 (s a, 1 H) 4,55 (s a, 1 H) 4,43 (s a, 1 H) 4,03 - 4,19 (m, 2 H) 3,89 (s, 3 H) 3,00 (s, 2 H) 1,92 (s, 3 H) 1,51 (s a, 6 H).

Ejemplo 196: Ácido 4-(1-acetil-azetidín-3-iloxi)-2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico (1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida



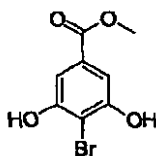
5 El compuesto del título se preparó de un modo similar al descrito en el Ejemplo 1, a partir de éster metílico del ácido 4-(1-acetil-azetidin-3-iloxi)-2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico (**195a**). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,56 (s, 1 H) 7,30 (d, J = 2,27 Hz, 1 H) 6,82 (s, 1 H) 6,80 (d, J = 2,02 Hz, 1 H) 6,67 (d, J = 1,26 Hz, 1 H) 5,01 (ddd, J = 10,23, 6,44, 3,79 Hz, 1 H) 4,51 - 4,59 (m, 1 H) 4,42 (dd, J = 10,74, 6,69 Hz, 1 H) 4,07 - 4,16 (m, 2 H) 3,81 (s, 3 H) 3,01 (s, 2 H) 1,91 (s, 3 H) 1,51 (s, 6 H); CLEM para C₂₀H₂₄N₄O₄S m/z 385,00 (M+H)⁺; Anal. Calcd. para C₂₀H₂₄N₄O₄S • 0,45 H₂O: C, 61,20; H, 6,39; N, 14,27; Hallado: C, 61,20; H, 6,32; N, 14,16.

Ejemplo 197: Ácido 6-[4-(azetidín-1-carbonil)-3-fluoro-fenoxi]-2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico (1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida



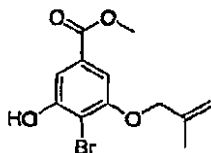
10 El compuesto del título se preparó de un modo similar al descrito en el Ejemplo 1, a partir de éster metílico de ácido 6-[4-(azetidín-1-carbonil)-3-fluoro-fenoxi]-2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico (**197f**). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,30 (s, 1 H) 7,53 (t, J = 8,21 Hz, 1 H) 7,29 (d, J = 2,27 Hz, 1 H) 6,85 (d, J = 2,02 Hz, 1 H) 6,83 (dd, J = 8,59, 2,27 Hz, 1 H) 6,77 (d, J = 1,77 Hz, 1 H) 6,68 (dd, J = 11,37, 2,27 Hz, 1 H) 6,59 (d, J = 2,02 Hz, 1 H) 4,12 - 4,24 (m, 4 H) 3,81 (s, 3 H) 3,37 (s, 2 H) 2,34 (s, J = 15,41, 7,71 Hz, 2 H) 1,51 (s, 6 H); CLEM para C₂₅H₂₅FN₄O₄ m/z 465,20 (M+H)⁺; Anal. Calcd. para C₂₅H₂₅FN₄O₄ • 0,93 H₂O: C, 62,39; H, 5,63; N, 11,63; Hallado: C, 62,39; H, 5,49; N, 11,56.

Preparación del intermedio 197a: Éster metílico de ácido 4-bromo-3,5-dihidroxibenzoico



20 A una solución de ácido 4-bromo-3,5-dihidroxibenzoico (450 g, 1,94 mol) en MeOH (3,5 L) se añadió gota a gota H₂SO₄ conc. (20 ml) a la temperatura ambiente, y la mezcla se sometió a reflujo durante una noche. La TLC (éter de petróleo/EtOAc = 1/1) mostró que la reacción había finalizado. MeOH se eliminó al vacío hasta aproximadamente 250 ml y el sólido resultante se filtró. El torta de filtro se secó al vacío para dar el compuesto del título (450 g, rendimiento del 94 %) como un sólido blanco.

Preparación del intermedio 197b: Éster metílico de ácido 4-bromo-3-hidroxi-5-(2-metil-aliloxi)benzoico



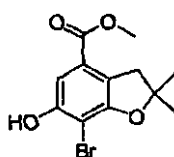
25 Lentamente se añadieron trozos de Na (41,4 g, 1,82 mol) a MeOH (3 l). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 mi y después el éster metílico de ácido 4-bromo-3,5-dihidroxi-benzoico (**197a**) (450g, 1,82 mol) se añadió en porciones. La mezcla se calentó hasta 60 °C. Se añadió gota a gota 3-cloro-2-metil-propeno (202,5 ml, 2 mol). La mezcla se sometió a reflujo durante 6 horas. La TLC (EtOAc/éter de petróleo = 5/1) mostró que la reacción había finalizado. El solvente se eliminó y el residuo se purificó por cromatografía en columna (EtOAc/éter de petróleo = 15/1) para dar el compuesto del título (75 g, rendimiento del 13,6 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,27 (s, 1H), 7,06 (s, 1H), 5,72 (s, 1 H), 5,11 (s, 1 H), 4,96 (s, 1H), 4,47 (s, 2H), 3,84 (s, 3H), 1,79 (s, 3H).

Preparación del intermedio 197c: Éster metílico de ácido 4-bromo-3,5-dihidroxi-2-(2-metil-aliloxi)benzoico



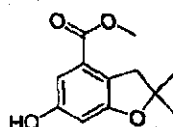
5 A una solución de éster metílico del ácido 4-bromo-3-hidroxi-5-(2-metil-aliloxi)-benzoico (**197b**) (148 g, 0,49 mol) en NMP (1,5 l) se sometió a reflujo durante 0,5 horas. Después de la TLC (petróleo/EtOAc=5/1) indicó consumo total de **197b**, la mezcla de la reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se añadió 20 % de HCL acuoso hasta que el pH=1. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3x500 ml). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para dar un aceite marrón. El aceite en bruto se purificó por cromatografía en columna (EtOAc/éter de petróleo= 15/1) para dar el compuesto del título (139 g, rendimiento del 94 %) como un sólido blanco.

Preparación del intermedio 197d: Éster metílico de ácido 7-bromo-6-hidroxi-2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico



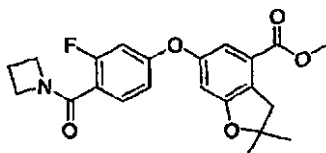
10 A una solución agitada de éster metílico del ácido 4-bromo-3,5-dihidroxi-2-(2-metil-alil)-benzoico (**197c**) (85 g, 0,28 mol) en CH₂Cl₂ (1500 ml) se añadió gota a gota BF₃·Et₂O (180 ml, 1,41 mol) a 0°C. la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La TLC(éter de petróleo/EtOAc= 5/1) mostró que la reacción había finalizado. la mezcla de reacción se vertió en agua (1 l). La capa orgánica se separó y se lavó con solución saturada acuosa de NaHCO₃, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para dar un aceite amarillo. El aceite en bruto se purificó por cromatografía en columna (EtOAc/éter de petróleo= 15/1) para dar el compuesto del título (37 g, rendimiento del 44 %) como un sólido blanco. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,07 (s, 1H), 5,43 (s, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,29 (s, 2H), 1,45 (s, 6H)

Preparación del intermedio 197e: Éster metílico de ácido 6-hidroxi-2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-4-carboxílico



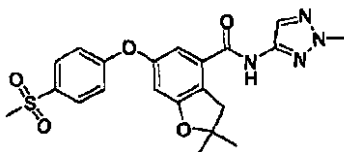
20 Una suspensión de éster metílico del ácido 7-bromo-6-hidroxi-2,2,-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-4-carboxílico (197d) (52 g, 0,17 mol) y 10 % de paladio sobre carbón (5g) en MeOH (1 l) se agitó en 50 Psi de H₂ a 35-40°C durante 3 días. Después de que la HPLC indicara consumo completo de **197d**, la mezcla de reacción se filtró a través de Clite y el filtrado se concentró para dar el compuesto del título (30,6 g, 79,6 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 6,93 (s, 1H), 6,39 (s, 1H), 5,32 (s, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,17 (s, 2H), 1,40 (s, 6H).

Preparación del intermedio 197f: Éster metílico de ácido 6-[4-(azetidín-1-carbonil)-3-fluoro-fenoxi]-2,2,-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico



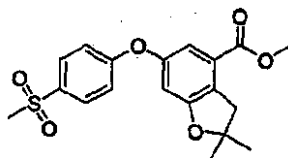
30 El compuesto del título se preparó de un modo similar al descrito para el intermedio **35b**, a partir de azetidín-1-il-(4-bromo-2-fluoro-fenil)-metanona y éster metílico de ácido 6-hidroxi-2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-4-carboxílico (197e). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,42 (d, J = 7,07 Hz, 1 H) 7,37 (d, J = 1,77 Hz, 1 H) 7,29 (dd, J = 9,35, 1,52 Hz, 1 H) 7,15 (d, J = 2,27 Hz, 1 H) 6,62 (d, J = 2,27 Hz, 1 H) 4,16 - 4,25 (m, 2 H) 4,07 - 4,16 (m, 2 H) 3,87 - 3,88 (m, 3 H) 3,33 (s, 2 H) 2,29 - 2,39 (m, 2 H) 1,51 (s, 6 H); CLEM para C₂₂H₂₂O₅ m/z 441,30 (M+H)⁺

35 Ejemplo 198: Ácido 6-(4-metanosulfonil-fenoxi)-2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico

(2-metil-2H-[1,2,3]triazol-4-il)amida

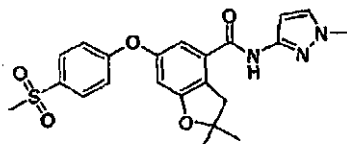
5 El compuesto del título se preparó de un modo similar al descrito en el Ejemplo 1, a partir de éster metílico del ácido 6-(4-metanosulfonyl-fenoxi)-2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-4-carboxílico (198a). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,26 (s, 1 H) 8,08 (s, 1 H) 7,87 - 7,96 (m, 2 H) 7,13 (d, J = 8,84 Hz, 1 H) 7,13 (s, J = 4,80 Hz, 1 H) 6,86 (d, J = 2,02 Hz, 1 H) 6,64 (d, J = 2,02 Hz, 1 H) 4,12 (s, 3 H) 3,39 (s, 2 H) 3,08 (s, 3 H) 1,53 (s, 6 H); CLEM para C₂₁H₂₂N₄O₅S m/z 443,20 (M+H)⁺; Anal. Calcd. para C₂₁H₂₂N₄O₅S. 0,70, H₂O: C, 55,42; H, 5,18; N, 12,31; Hallado: C, 55,31; H, 4,90; N, 12,39.

Preparación del intermedio 198a: Éster metílico de ácido 6-(4-metanosulfonyl-fenoxi)-2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-4-carboxílico



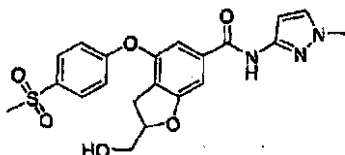
10 El compuesto del título se preparó de un modo similar al descrito para el intermedio 1f, a partir de éster metílico de ácido 6-hidroxi-2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-4-carboxílico (197e). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,90 (d, J = 9,09 Hz, 2 H) 7,17 (d, J = 2,27 Hz, 1 H) 7,10 (d, J = 8,84 Hz, 2 H) 6,64 (d, J = 2,02 Hz, 1 H) 3,89 (s, 3 H) 3,35 (s, 2 H) 3,06 (s, 3 H) 1,52 (s, 6 H); CLEM para C₁₉H₂₀O₅ m/z 377,20 (M+H)⁺

15 **Ejemplo 199: Ácido 6-(4-metanosulfonyl-fenoxi)-2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico (1-metil-1H-pirazol-3-il)amida**



20 El compuesto del título se preparó de un modo similar al descrito en el Ejemplo 1, a partir de éster metílico del ácido 6-(4-metanosulfonyl-fenoxi)-2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-4-carboxílico (198a). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,30 (s, 1 H) 7,91 (d, J = 8,84 Hz, 2 H) 7,29 (d, J = 2,27 Hz, 1 H) 7,06 - 7,15 (m, 2 H) 6,85 (d, J = 2,02 Hz, 1 H) 6,76 (d, J = 2,02 Hz, 1 H) 6,62 (d, J = 2,02 Hz, 1 H) 3,79 (s, 3 H) 3,38 (s, 2 H) 3,07 (s, 3 H) 1,52 (s, 6 H); CLEM para C₂₂H₂₃N₃O₅S m/z 442,20 (M+H)⁺; Anal. Calcd. para C₂₂H₂₃N₃O₅S · 0,17 H₂O: C, 59,45; H, 5,32; N, 9,43; Hallado: C, 59,45; H, 5,32; N, 9,43.

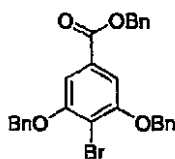
25 **Ejemplo 200: Ácido 2-hidroxi-4-(4-metanosulfonyl-fenoxi)-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico (1-metil-1H-pirazol-3-il)amida**



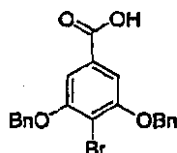
30 A una solución de éster terc-butílico de ácido 2-hidroxi-4-(4-metanosulfonyl-fenoxi)-2,3-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico (200g) (422 mg, 1,0 mmol) en CH₂Cl₂ (4 ml) se añadió TFA (2 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 hora, se concentró y se secó, dando un sólido blanquecino (424 mg, rendimiento del 100 %) que se usó sin purificación adicional. A una solución de este aceite bruto (242 mg, 0,66 mmol) en DMF (5 ml) se añadió Et₃N (0,50 ul, 3,59 mmol), HATU (507 mg, 1,33 mmol) y 1-metil-3-aminopirazol (130 mg, 1,34 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta 50°C durante 2 horas, se inactivó con H₂O (20 ml), y se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml), Las capas orgánicas se lavaron con H₂O (2 x 40 ml), se secó sobre MgSO₄ y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna

ES 2 487 967 T3

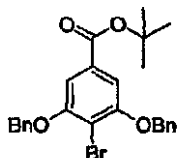
5 ultrarrápida eluyendo con 0-3 % de a 1:1 CH₃OH/CH₂Cl₂, dando un sólido blanco (139 mg, rendimiento del 47 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,41 (s, 1 H) 7,92 (ddd, J = 9,22, 2,78, 2,40 Hz, 2 H) 7,29 (d, J = 2,27 Hz, 1 H) 7,11 - 7,13 (m, 2 H) 7,09 - 7,11 (m, 1 H) 7,06 (d, J = 1,52 Hz, 1 H) 6,77 (d, J = 2,27 Hz, 1 H) 5,00 - 5,07 (m, 1 H) 3,88 - 3,98 (m, 1 H) 3,81 (s, 3 H) 3,75 (ddd, J = 12,25, 6,06, 5,94 Hz, 1 H) 3,12 - 3,21 (m, 1 H) 3,09 (s, 3 H) 2,96 - 3,07 (m, 1 H); CLEM para C₂₁H₂₁N₃O₆S *m/z* 444,00 (M+H)⁺; Anal. Calcd. para C₂₁H₂₁N₃O₆S • 0.34 H₂O: C, 56,13; H, 4,86; N, 9,06; Hallado: C, 56,08; H, 4,85; N, 9,05.

Preparación del intermedio 200a: Éster benzílico de ácido 3,5-bis-benciloxi-4-bromo-benzoico

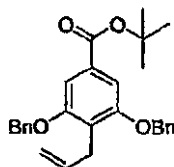
5 A una solución agitada de ácido 4-bromo-3,5-dihidroxibenzoico (350 g, 1,5 mol) en DMF (2 l) se le añadió K_2CO_3 (725 g, 5,25 mol) y BBr (769 g, 4,5 mol) en una porción. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 días y después se filtró. La torta de filtro se lavó con CH_2Cl_2 . Los filtrados combinados se concentraron para dar el compuesto del título (225 g, rendimiento del 40 %) como un sólido blanco. RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,22 7,52 (m, 17H), 5,38 (s, 2H), 5,21 (s, 4H).

Preparación del intermedio 200b: Ácido 3,5-bis-benciloxi-4-bromo-benzoico

10 A una solución agitada de éster benzílico del ácido 3,5-bis-benciloxi-4-bromo-benzoico (**200a**) (225 g, 0,45 mol) en THF (400 ml) y agua (500 ml) se le añadió NaOH (89,4 g, 2,24 mol) en una porción. La mezcla se sometió a reflujo durante 4 horas. La TLC (EtOAc/éter de petróleo= 1/4) mostró que la reacción había finalizado. Se añadió Et₂O (100 ml) a la mezcla y la capa orgánica se separó. La capa acuosa se acidificó con HCl conc. , y el sólido resultante se filtró y se secó al vacío para dar el compuesto del título (150 g, rendimiento del 85 %) como un sólido blanco. RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,48 (dd, 4H), 7,39(t, 4H), 7,31 (m, 4H), 5,27 (s, 4H).

Preparación del intermedio 200c: Éster terc-butílico de ácido 3,5-bis-benciloxi-4-bromo-benzoico

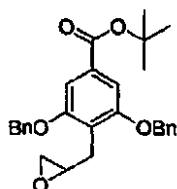
20 A una solución agitada de ácido 3,5-bis-benciloxi-4-bromo-benzoico (**200b**) (153 g, 0,37 mol) en DMF (1 l) se añadió CDI (90 g, 0,56 mol) en varias porciones. La solución resultante se agitó a 40 °C durante 1 hora. t-BuOH (55 g, 0,74 mol) se añadió a la mezcla y a continuación seguida de la adición gota a gota de DBU (56,3 g, 0,37 mol). La solución resultante se agitó a 40 °C durante 2 días, La TLC (EtOAc/éter de petróleo= 1/10) mostró que la reacción había finalizado. La mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente y se vertió en agua helada (1 l). la mezcla se acidificó a pH 5 con HCl conc. y se agitó durante 1 hora. El sólido formado se filtró y se lavó con agua, después se secó al vacío para dar el compuesto del título (165 g, rendimiento del 86 %) como un sólido marrón. RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,57 7,25 (m, 12H), 5,21 (s, 4H), 1,58 (s, 9H).

Preparación del intermedio 200d: Éster terc-butílico de ácido 4-allyl-3,5-bis-benciloxi-4-benzoico

30 A una suspensión de trozos de Mg (5,76 g, 0,24 mol) en Et₂O (250 ml) se añadió I₂ catalítico, seguido de i-PrMgBr (19,7 g, 0,16 mol) en una porción. La mezcla se irradió con calor. Después de agitar durante 2 horas, la solución restante se añadió a THF (200 ml). n-BuLi (128 ml, 2,5 M en hexano, 0,32 mol) se añadió gota a gota a la mezcla a 0 °C. La mezcla se enfrió a -78 °C y el éster terc-butílico 3,5-bis-benciloxi-4-bromobenzoico (**200c**) (50 g, 0,107 mol) se añadió gota a gota. Después de agitar la mezcla durante 1 h, CuCN (2,9 g, 0,032 mol), LiCl (2,7 g, 0,064 mol) y bromuro de alilo (51,5

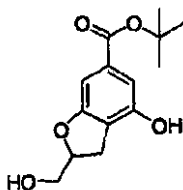
g, 0,43 mol) se añadieron secuencialmente. Después de agitar durante otros 30 min a -78°C , la TLC (EtOAc/éter de petróleo= 1/10) mostró que la reacción había finalizado. La mezcla se inactivó con NH_4Cl saturado acuoso (150 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron para proporcionar el compuesto del título (35 g, rendimiento del 76,4 %) como un aceite amarillo. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,57 7,25 (m, 12H), 5,98 (m, 1H), 5,13 (s, 4H), 5,044,88 (m, 2H), 3,57 (m, 2H), 1,59 (s, 9H).

Preparación del intermedio 200e: **Éster terc-butílico de ácido 3,5-bis-benziloxi-4-oxiranilmetil-benzoico**



A una solución de éster terc-butílico del ácido 4-alil-3,5-bis-benziloxi-benzoico (200d) (125 g, 0,29 mol) en CH_2Cl_2 se añadió m-CPBA (100 g, 0,58 mol) en varias porciones. La mezcla se sometió a reflujo durante una noche. El sólido se filtró y se lavó con CH_2Cl_2 . Los filtrados combinados se lavaron con $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ acuoso saturado (250 ml) y salmuera (250 ml). La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró para dar un aceite amarillo. El aceite en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (EtOAc/éter de petróleo= 1/20) para dar el compuesto del título (75 g, 57,8 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,40 (m, 12H), 5,09 (s, 4H), 3,53 (dd, 1H), 3,17 (m, 1 H), 2,80 (dd, 1H), 2,63 (t, 1 H), 2,51 (dd, 1H), 1,60 (s, 9H).

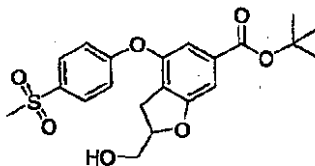
Preparación del intermedio 200f: **Éster terc-butílico de ácido 4-hidroxi-2-hidroximetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico**



A una solución de éster terc-butílico del ácido 3,5-alil-3,5-bis-benziloxi-4-benzoico (200e) (55 g, 0,12mol), 10 % paladio sobre carbón (5g), Et_3N (15 g, 0,14mol), y K_2CO_3 (20 g, 0,14 mol) en MeOH (250 ml) se agitaron a 760 mmHg de H_2 a temperatura ambiente durante 4 horas. La TLC (EtOAc/éter de petróleo= 1/10) mostró que la reacción había finalizado. La mezcla se filtró a través de Celite. El filtrado se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna (EtOAc/éter de petróleo= 1/3) para dar el compuesto del título (18 g, 55 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino.

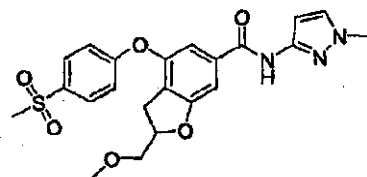
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,12 (s, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,74 (s, 1H), 4,97 (m, 1H), 3,86 (m, 1H), 3,75 (m, 1H), 3,22 (m, 1H), 3,02 (m, 1H), 2,47 (s, 1H), 1,56 (s, 9H).

Preparación del intermedio 200g: **Éster terc-butílico de ácido 2-hidroximetil-4-(4-metanosulfonil-fenoxi)-2,3-dihidrobzofuran-6-carboxílico**



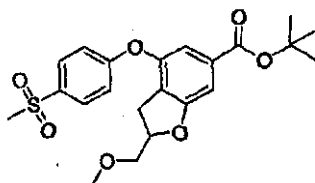
La mezcla de éster terc-butílico del ácido 4-hidroxi-2-hidroximetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico (**200f**) (921 mg, 3,46 mmol), 4-fluorofenil metilsulfona (602 mg, 3,46 mmol), y Cs_2CO_3 (2,37 g, 7,27 mmol) en DMF (6 ml) se calentó hasta 120°C durante 5 horas. La mezcla se inactivó con H_2O (80 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 60 ml). Las capas orgánicas se lavaron con H_2O (2 x 80 ml), se secó sobre MgSO_4 y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida eluyendo con 40-50 % de EtOAc en hexanos, para dar un aceite incoloro (1,05 mg, rendimiento del 72 %). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,91 - 7,99 (m, 2 H) 7,34 (t, J = 6,69 Hz, 2 H) 7,09 - 7,17 (m, 2 H) 5,05 (d, J = 2,78 Hz, 1 H) 3,88 - 3,97 (m, 1 H) 3,73 - 3,82 (m, 1 H) 3,14 - 3,23 (m, 1 H) 3,12 (s, 3 H) 3,07 - 3,11 (m, 1 H) 2,99 (dd, J = 16,55, 7,20 Hz, 1 H) 1,62 (s, 9 H); CLEM para $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{O}_7$ m/z 443,00 ($\text{M}+\text{Na}$)⁺

Ejemplo 201: Ácido 4-(4-metanosulfonyl-fenoxi)-2-metoximetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico (1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida



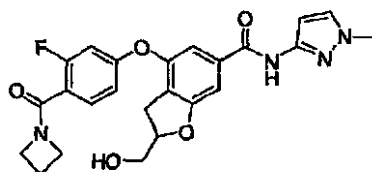
5 El compuesto del título se preparó de un modo similar al descrito en el Ejemplo 200, a partir de éster metílico del ácido 4-(4-metanosulfonyl-fenoxi)-2-metoximetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico (**201a**). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,41 (s, 1 H) 7,89 - 7,95 (m, 2 H) 7,28 (d, J = 2,27 Hz, 1 H) 7,12 (t, J = 2,02 Hz, 2 H) 7,09 - 7,11 (m, 1 H) 7,06 (d, J = 1,52 Hz, 1 H) 6,77 (d, J = 2,27 Hz, 1 H) 5,01 - 5,10 (m, 1 H) 3,80 (s, 3 H) 3,61 (d, J = 4,80 Hz, 2 H) 3,43 (s, 3 H) 3,17 (dd, J = 16,42, 9,60 Hz, 1 H) 3,08 (s, 3 H) 2,89 - 2,99 (m, 1 H); CLEM para C₂₂H₂₃N₃O₆S m/z 458,00 (M+H)⁺; Anal.

10 *Preparación del intermedio 201a: Éster terc-butílico de ácido 4-(4-metanosulfonyl-fenoxi)-2-metoximetil-2,3-dihidrobenzofuran-6-carboxílico*



15 NaH(50 mg, 60 % en aceite mineral, 1,3 mmol) se añadió a una solución de éster terc-butílico de ácido 2-hidroximetil-4-(4-metanosulfonyl-fenoxi)-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico (**200g**) (409 mg, 0,97 mmol) en THF (5 ml). La mezcla resultante se agitó a 0°C durante 10 min y después se añadió yoduro metilo (1,3 ml, 1,3 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y se inactivó con H₂O (20 ml), se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). Las capas orgánicas se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida eluyendo con -30 % de EtOAc en hexanso, para dar un aceite incoloro (295 mg, rendimiento del 70 %). RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 1,56 (s, 9 H) 2,89 (dd, J = 16,55, 7,20 Hz, 1 H) 3,07 (s, 3 H) 3,08 - 3,17 (m, 1 H) 3,39 - 3,44 (m, 3 H) 3,58 (d, J = 5,05 Hz, 2 H) 4,99 - 5,08 (m, 1 H) 7,04 - 7,10 (m, 2 H) 7,21 (d, J = 1,01 Hz, 1 H) 7,30 (d, J = 1,26 Hz, 1 H) 7,86 - 7,93 (m, 2 H); CLEM para C₂₂H₂₈O₇ m/z 457,00 (M+Na)⁺

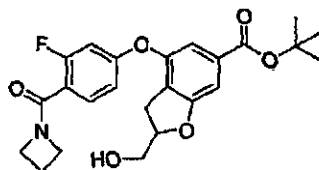
Ejemplo 202: Ácido 4-[4-(azetidín-1-carbonil)-3-fluoro-fenoxi]-2,-hidroximetil-2,3-dihidrobenzofuran-6-carboxílico (1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida



25 El compuesto del título se preparó de un modo similar al descrito en el Ejemplo 200, a partir de éster terc-butílico de ácido 4-[4-(azetidín-1-carbonil)-3-fluoro-fenoxi]-2-hidroximetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico (**202a**). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,54 (s, 1 H) 7,52 (t, J = 8,08 Hz, 1 H) 7,28 (s, 1 H) 7,05 - 7,14 (m, 2 H) 6,74 - 6,81 (m, 2 H) 6,68 (dd, J = 10,99, 2,15 Hz, 1 H) 5,00 (ddd, J = 12,76, 9,47, 3,03 Hz, 1 H) 4,18 - 4,25 (m, 2 H) 4,11 - 4,18 (m, 2 H) 3,89 (ddd, J = 12,19, 6,25, 3,03 Hz, 1 H) 3,79 (s, 3 H) 3,73 (s, J = 12,13, 6,06 Hz, 1 H) 3,13 (dd, J = 16,55, 9,47 Hz, 1 H) 2,92 - 3,01 (m, 1 H) 2,47 (t, J = 6,32 Hz, 1 H) 2,29 - 2,38 (m, 2 H); CLEM para C₂₄H₂₃FN₄O₅ m/z 467,00 (M+H)⁺.

30

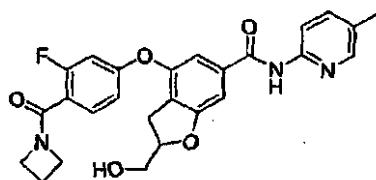
Preparación del intermedio 202a: Éster terc-butílico de ácido 4-[4-(azetidín-1-carbonil)-3-fluoro-fenoxi]-2,-hidroximetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico



- 5 El compuesto del título se preparó de un modo similar al descrito para el intermedio **1f**, a partir de éster terc-butílico de ácido 4-hidroxi-2-hidroximetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico (**200f**) y azetidín-1-il-(2,4-difluoro-fenil)-metanona. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,57 (s, 9 H) 2,26 - 2,38 (m, 2 H) 3,06 - 3,17 (m, 1 H) 3,67 - 3,78 (m, 1 H) 3,81 - 3,90 (m, 1 H) 4,09 - 4,18 (m, 3 H) 4,18 - 4,25 (m, 2 H) 4,92 - 5,02 (m, 1 H) 6,63 - 6,68 (m, 1 H) 6,78 (dd, J = 8,59, 2,27 Hz, 1 H) 7,21 (d, J = 1,26 Hz, 1 H) 7,49 - 7,56 (m, 1 H) 8,02 (s, 1 H); CLEM para C₂₄H₂₄O₆ m/z 444,00 (M+H)⁺

Ejemplo 203: Ácido

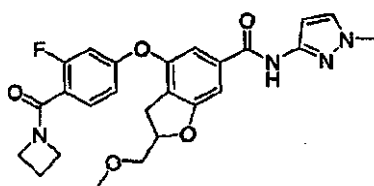
- 10 **4-[4-(azetidín-1-carbonil)-3-fluoro-fenoxi]-2,-hidroximetil-2,3-dihidrobenzofuran-6-carboxílico (5-metil-1H-piridin-2-il)-amida**



- 15 El compuesto del título se preparó de un modo similar al descrito en el Ejemplo **200**, a partir de éster terc-butílico de ácido 4-[4-(azetidín-1-carbonil)-3-fluoro-fenoxi]-2-hidroximetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico (**202a**). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,41 - 8,85 (m, 1 H) 8,19 - 8,24 (m, 1 H) 8,11 (s, 1 H) 7,59 (dd, J = 8,59, 1,77 Hz, 1 H) 7,54 (t, J = 8,21 Hz, 1 H) 7,18 (d, J = 1,01 Hz, 1 H) 7,11 (d, J = 1,26 Hz, 1 H) 6,80 (dd, J = 8,59, 2,27 Hz, 1 H) 6,66 - 6,72 (m, 1 H) 4,98 - 5,06 (m, 1 H) 4,22 (t, J = 7,83 Hz, 2 H) 4,16 (t, J = 7,71 Hz, 2 H) 3,86 - 3,94 (m, 1 H) 3,75 (dd, J = 12,38, 5,56 Hz, 1 H) 3,15 (dd, J = 16,67, 9,60 Hz, 1 H) 2,93 - 3,01 (m, 1 H) 2,31 - 2,34 (m, 5 H); CLEM para C₂₆H₂₄FN₃O₅ m/z 478,00 (M+H)⁺.

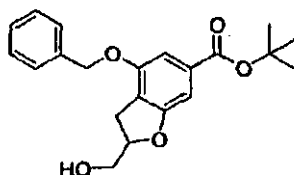
Ejemplo 204: Ácido

- 20 **4-[4-(azetidín-1-carbonil)-3-fluoro-fenoxi]-2,-hidroximetil-2,3-dihidrobenzofuran-6-carboxílico (1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida**



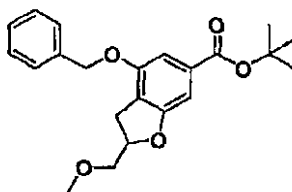
- 25 El compuesto del título se preparó de un modo similar al descrito para el intermedio **1f**, a partir de ácido 4-hidroxi-2-metoximetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico (1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida y azetidín-1-il-(2,4-difluoro-fenil)-metanona. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,43 (s, 1 H) 7,54 (t, J = 8,08 Hz, 1 H) 7,28 (d, J = 2,27 Hz, 1 H) 7,13 (s, 1 H) 7,08 (s, 1 H) 6,81 (dd, J = 8,59, 2,27 Hz, 1 H) 6,78 (d, J = 2,02 Hz, 1 H) 6,68 (dd, J = 11,12, 2,27 Hz, 1 H) 5,00 - 5,08 (m, 1 H) 4,22 (t, J = 7,71 Hz, 2 H) 4,16 (t, J = 7,71 Hz, 2 H) 3,81 (s, 3 H) 3,60 (d, J = 5,05 Hz, 2 H) 3,43 (s, 3 H) 3,15 (dd, J = 16,42, 9,60 Hz, 1 H) 2,92 (dd, J = 16,42, 7,33 Hz, 1 H) 2,27 - 2,38 (m, 2 H); CLEM para C₂₅H₂₅FN₄O₅ m/z 481,00 (M+H)⁺.
- 30

Preparación del intermedio 204a: Éster terc-butílico de ácido 4-benziloxi-2-hidroximetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico



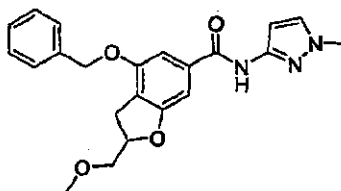
5 Bromuro de bencilo (1,80 ml, 15,2 mmol) y Cs_2CO_3 (4,89 g, 15,0 mmol) se añadió a una solución de éster terc-butílico de ácido 4-hidroxil-2-hidroximetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico (**200f**) (4,0 g, 15,0 mmol) en DMF (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se inactivó con H_2O (60 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 60 ml). Las capas orgánicas se lavaron con H_2O (2 x 100 ml), se secó sobre MgSO_4 y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida eluyendo con 30-40 % de EtOAc en hexanos, dando un aceite amarillo claro (4,43 g, rendimiento del 83 %). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,34 - 7,45 (m, 5 H) 7,19 (s, 1 H) 7,09 (s, 1 H) 5,13 (s, 2 H) 4,96 - 5,03 (m, 1 H) 3,85 (ddd, J = 12,00, 6,95, 3,28 Hz, 1 H) 3,74 (s, J = 12,13, 6,06 Hz, 1 H) 3,27 (dd, J = 16,42, 9,60 Hz, 1 H) 3,01 (dd, J = 16,42, 7,07 Hz, 1 H) 1,58 (s, 9 H); CLEM para $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{O}_5$ m/z 357,00 (M+H)⁺

Preparación del intermedio 204b: Éster terc-butílico de ácido 4-benziloxi-2-metoximetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico



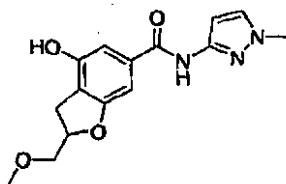
15 NaH (134 mg, 3,35 mmol) se añadió a una solución de éster terc-butílico del ácido 4-benziloxi-2-hidroximetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico (**204a**) (994 mg, 2,79 mmol) en THF (10 ml). La mezcla resultante se agitó a 0°C durante 10 min y después se añadió yoduro de metilo (210 μl , 3,37 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, se inactivó con H_2O (50 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). Las capas orgánicas se secaron sobre MgSO_4 y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida eluyendo con -30 % de EtOAc en hexano, para dar un aceite incoloro (295 mg, rendimiento del 70 %). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,34 - 7,45 (m, 5 H) 7,19 (d, J = 1,01 Hz, 1 H) 7,11 (d, J = 1,01 Hz, 1 H) 5,13 (s, 2 H) 4,99 - 5,09 (m, 1 H) 3,54 - 3,64 (m, 2 H) 3,44 (s, 3 H) 3,23 - 3,33 (m, 1 H) 2,98 (dd, J = 16,42, 7,33 Hz, 1 H) 1,57 (s, 9 H); CLEM para $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{O}_5$ m/z 371,20 (M+H)⁺

25 Preparación del intermedio 204c: Ácido 4-benziloxi-2-metoximetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico (1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida



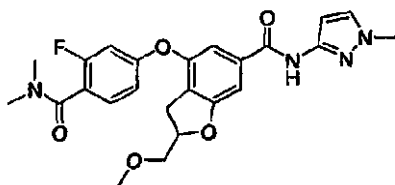
30 El compuesto del título se preparó de un modo similar al descrito en el Ejemplo **200**, a partir de éster terc-butílico de ácido 4-benziloxi-2-metoximetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico (**204b**) y 1-metil-3-aminopirazol (268 mg, 2,95 mmol), dando un sólido blanco (645 mg, rendimiento del 83 %). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,53 (s, 1 H) 7,34 - 7,44 (m, 5 H) 7,29 (d, J = 2,27 Hz, 1 H) 7,09 (d, J = 1,26 Hz, 1 H) 6,89 (s, 1 H) 6,82 (d, J = 2,27 Hz, 1 H) 5,12 (s, 2 H) 5,01 - 5,09 (m, 1 H) 3,79 (s, 3 H) 3,56 - 3,66 (m, 2 H) 3,45 (s, 3 H) 3,29 (dd, J = 16,42, 9,60 Hz, 1 H) 3,01 (dd, J = 16,42, 7,33 Hz, 1 H); CLEM para $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{FN}_3\text{O}_4$ m/z 394,00 (M+H)⁺.

Preparación del intermedio 204d: **Ácido 4-hidroxi-2-metoximetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico (1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida**



Se añadió 10 % de Pd sobre carbono (100 mg) a una solución de 4-benciloxi-2-metoximetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico (1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida (**204c**) (640 mg, 1,63 mmol) en EtOAc (15 ml). La mezcla de reacción se agitó bajo globo de H₂ durante la noche. La mezcla se filtró a través de Celite, se lavó con EtOAc y se concentró, dando un sólido blanco (508 mg, rendimiento del 100 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,77 (s, 1 H) 7,96 (s, 1 H) 7,28 (d, J = 2,27 Hz, 1 H) 6,98 (s, 1 H) 6,82 (s, 1 H) 6,78 (d, J = 2,27 Hz, 1 H) 4,98 - 5,07 (m, 1 H) 3,76 (s, 3 H) 3,56 - 3,65 (m, 2 H) 3,44 (s, 3 H) 3,25 (dd, J = 15,92, 9,60 Hz, 1 H) 2,97 (dd, J = 16,04, 7,20 Hz, 1 H); CLEM para C₁₅H₁₇FN₃O₄ m/z 304,00 (M+H)⁺.

Ejemplo 205: Ácido 4-(4-dimetilcarbamoil-3-fluoro-fenoxi)-2-metoximetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico (1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida

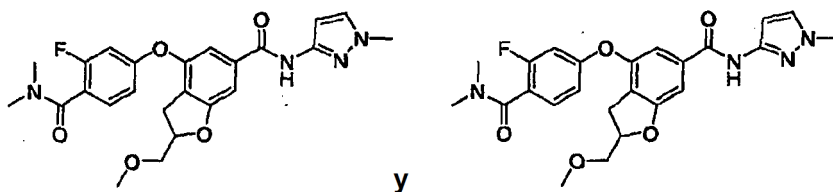


El compuesto del título se preparó de un modo similar al descrito para el intermedio **1f**, a partir de ácido 4-hidroxi-2-metoximetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico (1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida (**204d**) y 2,4-difluoro-N,N-dimetilbenzamida. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,75 (s, 1 H) 7,58 (d, J = 1,77 Hz, 1 H) 7,40 (t, J = 8,21 Hz, 1 H) 7,26 (s, 1 H) 7,21 (s, 1 H) 7,00 (dd, J = 11,12, 1,52 Hz, 1 H) 6,91 (dd, J = 8,46, 1,89 Hz, 1 H) 6,54 (d, J = 1,52 Hz, 1 H) 5,01 - 5,09 (m, 1 H) 3,76 (s, 3 H) 3,50 - 3,59 (m, 2 H) 3,29 (s, 3 H) 3,10 - 3,21 (m, 1 H) 2,99 (s, 3 H) 2,85 - 2,89 (m, 4 H); CLEM para C₂₄H₂₅FN₄O₅ m/z 469,20 (M+H)⁺; Anal. Calcd. para C₂₄H₂₅FN₄O₅S. 0,63, H₂O: C, 60,08; H, 5,52; N, 11,68; Hallado: C, 60,08; H, 5,19; N, 11,53.

Ejemplo 206:

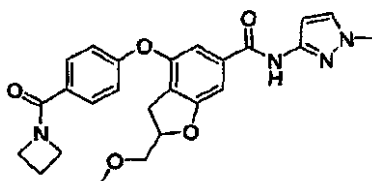
Ácido(-)-4-(4-dimetilcarbamoil-3-fluoro-fenoxi)-2-metoximetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico (1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida y Ejemplo 207: Ácido

(+)-4-(4-dimetilcarbamoil-3-fluoro-fenoxi)-2-metoximetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico (1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida



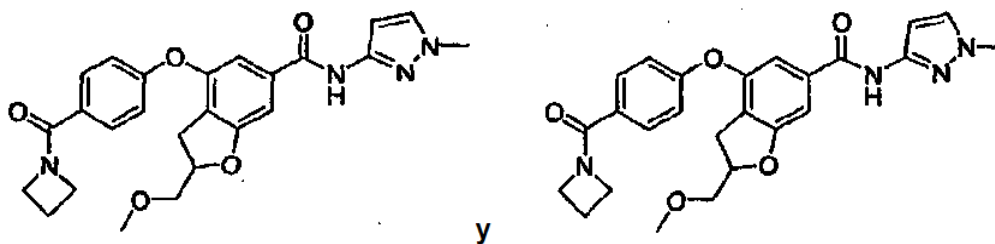
Los compuestos del título se prepararon mediante separación quiral del Ejemplo **205** mediante cromatografía en columna SFC. Ejemplo 206: [α]_D = -29,9; 100 % ee; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,33 (s, 1 H) 7,38 (t, J = 8,08 Hz, 1 H) 7,28 (d, J = 2,27 Hz, 1 H) 7,12 (s, 1 H) 7,07 (d, J = 1,26 Hz, 1 H) 6,82 (dd, J = 8,46, 2,15 Hz, 1 H) 6,77 (d, J = 2,02 Hz, 1 H) 6,70 (dd, J = 10,61, 2,27 Hz, 1 H) 5,01 - 5,08 (m, J = 9,60, 7,26, 4,71, 4,71 Hz, 1 H) 3,81 (s, 3 H) 3,61 (d, J = 5,05 Hz, 2 H) 3,43 (s, 3 H) 3,14 - 3,20 (m, 1 H) 3,13 (s, 3 H) 2,99 (d, J = 1,77 Hz, 3 H) 2,93 (dd, J = 16,42, 7,33 Hz, 1 H); CLEM para C₂₄H₂₅FN₄O₅ m/z 469,00 (M+H)⁺; Anal. Calcd. para C₂₄H₂₅FN₄O₅S. 0,55, H₂O: C, 60,26; H, 5,50; N, 11,71; Hallado: C, 60,21; H, 5,33; N, 11,55. Ejemplo **207**: [α]_D = +35,7 99,5 % ee; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,33 (s, 1 H) 7,38 (t, J = 8,08 Hz, 1 H) 7,28 (d, J = 2,02 Hz, 1 H) 7,12 (s, 1 H) 7,07 (s, 1 H) 6,82 (dd, J = 8,46, 2,15 Hz, 1 H) 6,77 (d, J = 1,77 Hz, 1 H) 6,70 (dd, J = 10,61, 2,27 Hz, 1 H) 5,01 - 5,08 (m, 1 H) 3,81 (s, 3 H) 3,61 (d, J = 5,05 Hz, 2 H) 3,44 (s, 3 H) 3,14 - 3,20 (m, 1 H) 3,13 (s, 3 H) 2,99 (d, J = 1,52 Hz, 3 H) 2,89 - 2,97 (m, 1 H); CLEM para C₂₄H₂₅FN₄O₅ m/z 469,00 (M+H)⁺; Anal. Calcd. para C₂₄H₂₅FN₄O₅ • 0,26 H₂O: C, 60,92; H, 5,44; N, 11,84; Hallado: C, 60,92; H, 5,32; N, 11,77.

Ejemplo 208: Ácido 4-[4-(azetidín-1-carbonil)-fenoxi]-2-metoximetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico (1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida



5 El compuesto del título se preparó de un modo similar al descrito para el intermedio **1f**, a partir de ácido 4-hidroxi-2-metoximetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico (1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida (**204d**) y acetidin-1-il-(4-fluoro-fenil)-metanona. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,60 (s, 1 H) 7,59 - 7,67 (m, 2 H) 7,28 (d, J = 2,53 Hz, 1 H) 7,13 (d, J = 1,26 Hz, 1 H) 7,06 (d, J = 1,26 Hz, 1 H) 6,97 - 7,02 (m, 2 H) 6,79 (d, J = 2,27 Hz, 1 H) 4,99 - 5,08 (m, 1 H) 4,29 - 4,39 (m, 2 H) 4,19 - 4,29 (m, 2 H) 3,80 - 3,82 (m, 3 H) 3,56 - 3,64 (m, 2 H) 3,44 (s, 3 H) 3,16 (dd, J = 16,55, 9,47 Hz, 1 H) 2,92 (dd, J = 16,42, 7,33 Hz, 1 H) 2,31 - 2,41 (m, 2 H); CLEM para C₂₆H₂₆N₄O₅ m/z 463,20 (M+H)+.

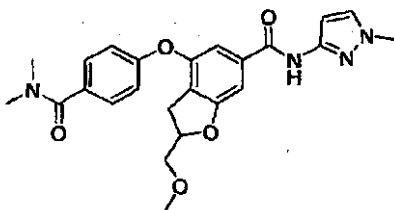
10 **Ejemplo 209: Ácido (-)-4-[4-(azetidín-1-carbonil)-fenoxi]-2-metoximetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico (1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida** y **Ejemplo 210: Ácido (+)-4-[4-(azetidín-1-carbonil)-fenoxi]-2-metoximetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico (1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida**



15 Los compuestos del título se prepararon mediante separación quiral del Ejemplo **208** mediante cromatografía en columna SFC. Ejemplo **209**: [α]_D = -29,72 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,33 (s, 1 H) 7,58 - 7,70 (m, 2 H) 7,22 - 7,30 (m, 1 H) 7,09 (s, 1 H) 6,95 - 7,04 (m, 3 H) 6,77 (d, J = 2,02 Hz, 1 H) 4,99 - 5,08 (m, 1 H) 4,35 (s a, 2 H) 4,23 (d, J = 9,09 Hz, 2 H) 3,80 (s, 3 H) 3,55 - 3,63 (m, 2 H) 3,44 (s, 3 H) 3,16 (dd, J = 16,42, 9,60 Hz, 1 H) 2,84 - 2,95 (m, 1 H) 2,28 - 2,41 (m, 2 H); CLEM para C₂₅H₂₆N₄O₅ m/z 463,00 (M+H+).

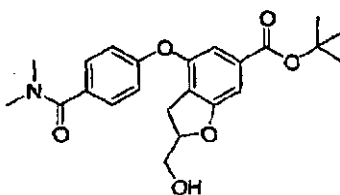
20 Ejemplo **210**: [α]_D = +28,85; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,35 (s, 1 H) 7,65 (d, J = 8,84 Hz, 2 H) 7,23 - 7,31 (m, 1 H) 7,09 (s, 1 H) 6,96 - 7,06 (m, 3 H) 6,77 (d, J = 2,27 Hz, 1 H) 5,04 (dd, J = 4,55, 2,78 Hz, 1 H) 4,35 (s a, 2 H) 4,24 (s a, 2 H) 3,80 (s, 3 H) 3,54 - 3,66 (m, 2 H) 3,43 (s, 3 H) 3,15 (dd, J = 16,67, 9,60 Hz, 1 H) 2,92 (dd, J = 16,42, 7,33 Hz, 1 H) 2,29 - 2,42 (m, 2 H); CLEM para C₂₅H₂₆N₄O₅ m/z 463,00 (M+H+).

25 **Ejemplo 211: Ácido 4-(4-dimetilcarbamoil-fenoxi)-2-metoximetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico (1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida**



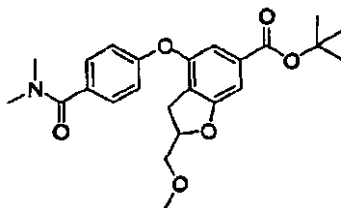
30 El compuesto del título se preparó de un modo similar al descrito en el Ejemplo **200**, a partir de 3-amino-1-metil-pirazol y éster terc-butílico de ácido 4-(4-dimetilcarbamoil-fenoxi)-2-metoximetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico (**211b**), dando un sólido blanco. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,26 (s, 1 H) 7,37 - 7,49 (m, 2 H) 7,23 - 7,30 (m, 1 H) 7,09 (d, J = 1,26 Hz, 1 H) 6,95 - 7,06 (m, 3 H) 6,77 (d, J = 2,27 Hz, 1 H) 4,99 - 5,09 (m, 1 H) 3,81 (s, 3 H) 3,59 - 3,62 (m, 2 H) 3,45 (s, 3 H) 3,14 - 3,21 (m, 1 H) 3,06 (d, J = 1,52 Hz, 6 H) 2,93 (dd, J = 16,55, 7,45 Hz, 1 H); CLEM para C₂₄H₂₆N₄O₅ m/z 451,20 (M+H+).

Preparación del intermedio 211a: Éster terc-butílico de ácido 4-(4-dimetilcarbamoil-fenoxi)-2-hidroximetil-2,3-dihidrobenzofuran-6-carboxílico



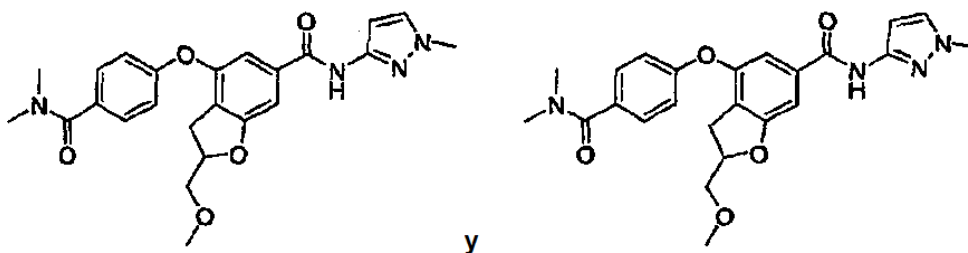
5 El compuesto del título se preparó de un modo similar al descrito para el intermedio **1f**, a partir de 4-fluoro-N,N-dimetilbenzamida (989 mg, 5,91 mmol) y éster terc-butílico del ácido 4-hidroxi-2-hidroximetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico (**200f**) (1,500 g, 5,633 mmol), dando un sólido blanco (154 mg, rendimiento del 7 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,41 (d, J = 8,59 Hz, 2 H) 7,20 (d, J = 16,17 Hz, 2 H) 6,96 (d, J = 8,59 Hz, 2 H) 4,87 - 5,03 (m, 1 H) 3,77 - 3,87 (m, 1 H) 3,71 (s a, 1 H) 2,99 - 3,13 (m, 7 H) 2,90 (dd, J = 16,55, 7,20 Hz, 1 H) 1,54 (s, 9 H); CLEM para C₂₃H₂₇NO₆ m/z 358,20 (M-tBu+H⁺).

10 Preparación del intermedio 211b: Éster terc-butílico de ácido 4-(4-dimetilcarbamoil-fenoxi)-2-metoximetil-2,3-dihidrobenzofuran-6-carboxílico



15 El compuesto del título se preparó de un modo similar al descrito para el intermedio **204b**, a partir de éster terc-butílico del ácido 4-(4-dimetil-carbamoil-fenoxi)-2-hidroximetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico (**211a**) y yoduro de metilo. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,40 - 7,43 (m, 2 H) 7,24 (d, J = 1,26 Hz, 1 H) 7,17 (d, J = 1,26 Hz, 1 H) 6,92 - 7,01 (m, 2 H) 4,92 - 5,05 (m, 1 H) 3,51 - 3,59 (m, 2 H) 3,41 (s, 3 H) 2,99 - 3,15 (m, 7 H) 2,81 - 2,90 (m, 1 H) 1,54 (s, 9 H); CLEM para C₂₄H₂₉O₆ m/z 428,20 (M+H)⁺

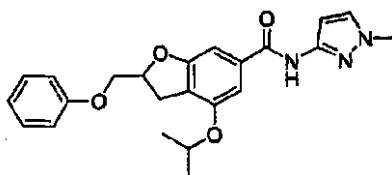
20 **Ejemplo 212: Ácido (+)-4-(4-dimetilcarbamoil-fenoxi)-2-metoximetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico (1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida** y **Ejemplo 213: Ácido (-)-4-(4-dimetilcarbamoil-fenoxi)-2-metoximetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico (1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida**



25 Los compuestos del título se prepararon mediante separación quiral del Ejemplo **211** mediante cromatografía en columna SFC. Ejemplo 212: [α]_D = + 30,5; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,30 (s, 1 H) 7,37 - 7,49 (m, 2 H) 7,22 - 7,30 (m, 1 H) 6,97 - 7,04 (m, 4 H) 6,77 (d, J = 2,27 Hz, 1 H) 4,99 - 5,09 (m, 1 H) 3,81 (s, 3 H) 3,58 - 3,62 (m, 2 H) 3,44 (s, 3 H) 3,13 - 3,21 (m, 1 H) 3,10 (s a, 3 H) 3,06 (s a, 3 H) 2,93 (dd, J = 16,55, 7,45 Hz, 1 H); CLEM para C₂₄H₂₆N₄O₅ m/z 451,20 (M+H⁺). Ejemplo **213**: [α]_D = -33,9 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,26 (s, 1 H) 7,37 - 7,49 (m, 2 H) 7,23 - 7,30 (m, 1 H) 7,09 (d, J = 1,26 Hz, 1 H) 6,95 - 7,06 (m, 3 H) 6,77 (d, J = 2,27 Hz, 1 H) 4,99 - 5,09 (m, 1 H) 3,81 (s, 3 H) 3,59 - 3,62 (m, 2 H) 3,45 (s, 3 H) 3,14 - 3,21 (m, 1 H) 3,06 (d, J = 1,52 Hz, 6 H) 2,93 (dd, J = 16,55, 7,45 Hz, 1 H); CLEM para C₂₄H₂₆N₄O₅ m/z 451,20 (M+H⁺).

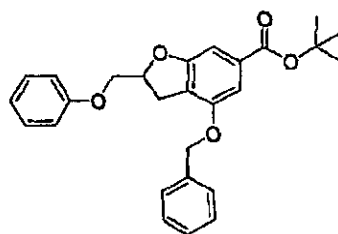
30

Ejemplo 214: Ácido 4-isopropoxi-2-fenoximetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico (1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida



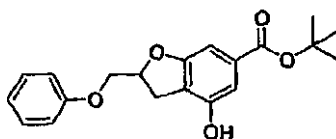
5 El compuesto del título se preparó de un modo similar al descrito para el Ejemplo **200** a partir del éster terc-butílico de ácido 4-isopropoxi-2-fenoximetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico (**214c**) y 1-metil-3-aminopirazol. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,69 (s, 1 H) 7,28 - 7,32 (m, 3 H) 7,05 (s, 1 H) 6,93 - 7,00 (m, 3 H) 6,89 (s, 1 H) 6,84 (s, 1 H) 5,19 - 5,27 (m, 1 H) 4,64 - 4,72 (m, 1 H) 4,20 - 4,26 (m, 1 H) 4,11 (dd, J = 9,98, 4,67 Hz, 1 H) 3,82 (s, 3 H) 3,35 (dd, J = 16,42, 9,35 Hz, 1 H) 3,11 (dd, J = 16,55, 6,95 Hz, 1 H) 1,36 (d, J = 5,81 Hz, 6 H); CLEM para C₂₃H₂₅N₃O₄S m/z 408,20 (M+H)⁺; Anal. Calcd. para C₂₃H₂₅N₃O₄S. 0,50, H₂O: C, 66,33; H, 6,29; N, 10,09; Hallado: C, 66,29; H, 6,05; N, 9,87.

10 *Preparación del intermedio 214a: Preparación de éster terc-butílico de ácido 4-benciloxi-2-fenoximetil-2,3-dihidrobzofuran-6-carboxílico*



15 a partir de éster terc-butílico de ácido 4-benciloxi-2-hidroximetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico (**204a**) (414 mg, 1,16 mmol) se disolvió en CH₂Cl₂ (25 ml) y se enfrió hasta 0 °C en agitación en atmósfera de N₂. La solución se trató con Ph₃P (457 mg, 1,74 mmol), fenol (164 mg, 1,74 mmol) y gota a gota se añadió DIAD (350 ul, 1,78 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía en columna, eluyendo con 5-10 % de EtOAc en hexanos, para dar un aceite incoloro (480 mg, rendimiento del 95 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,37 - 7,46 (m, 5 H) 7,21 - 7,26 (m, 2 H) 7,11 - 7,14 (m, 1 H) 6,91 - 6,96 (m, 2 H) 6,83 - 6,87 (m, 1 H) 5,17 - 5,27 (m, 1 H) 5,12 - 5,15 (m, 3 H) 4,17 - 4,23 (m, 1 H) 4,07 - 4,15 (m, 1 H) 3,40 (dd, J = 16,67, 9,60 Hz, 1 H) 3,15 (dd, J = 16,67, 6,82 Hz, 1 H) 1,59 (s, 9 H); CLEM para C₂₇H₂₈O₅ m/z 433,00 (M+H)⁺

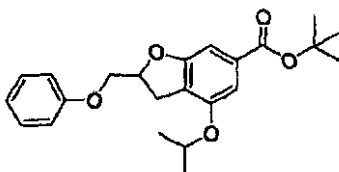
Preparación del intermedio 241b: Éster terc-butílico de ácido 4-hidroxi-2-fenoximetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico



25 Se añadió 10 % de Pd sobre carbono (50 mg) a una solución de 4-benciloxi-2-fenoximetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico (**214a**) (500 mg, 1,16 mmol) en EtOAc (10 ml). La mezcla se agitó bajo globo de H₂ durante 3 días. La mezcla se filtró a través de Celite y se concentró, dando un aceite incoloro (400 mg, rendimiento del 88 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,22 - 7,32 (m, 2 H) 7,18 (s, 1 H) 7,04 (s, 1 H) 6,91 - 6,95 (m, 2 H) 6,85 (d, J = 7,58 Hz, 1 H) 5,18 - 5,28 (m, 1 H) 4,09 - 4,17 (m, 2 H) 3,38 (dd, J = 16,17, 9,60 Hz, 1 H) 3,15 (dd, J = 16,29, 6,69 Hz, 1 H) 1,58 (s, 9 H); CLEM para C₂₀H₂₂FO₅ m/z 365,00 (M+Na)⁺

30

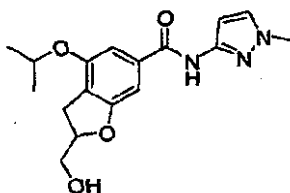
Preparación del intermedio 214c: Éster terc-butílico de ácido 4-isopropoxi-2-fenoximetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico



5 Se añadió 2-yodopropano (174 mg, 1,02 mmol) a una mezcla de éster terc-butílico del ácido 4-hidroxi-2-fenoximetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico (214b) (350 mg, 1,02 mmol) y K_2CO_3 (141 mg, 1,02 mmol) en DMF (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a 60°C durante la noche. La mezcla se diluyó con H_2O (50 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). Las capas orgánicas se lavaron con H_2O (2 x 70 ml), se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida eluyendo con 5 % de EtOAc en hexanos, para dar un sólido blanco (182 mg, rendimiento del 46 %). RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,29 (d, J = 1,26 Hz, 1 H) 7,22 - 7,26 (m, 1 H) 7,13 (s, 1 H) 7,07 (s, 1 H) 6,91 - 7,00 (m, 3 H) 6,85 (d, J = 7,58 Hz, 1 H) 5,17 - 5,25 (m, 1 H) 4,59 - 4,68 (m, 1 H) 4,07 - 4,17 (m, 1 H) 3,34 (dd, J = 16,55, 9,47 Hz, 1 H) 3,09 (dd, J = 16,55, 6,95 Hz, 1 H) 1,58 (s, 9 H) 1,35 (d, J = 6,06 Hz, 6 H); CLEM para $C_{23}H_{28}O_5$ m/z 385,20 (M+H)⁺

10

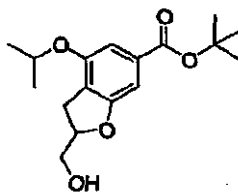
Ejemplo 215: Ácido 2-hidroximetil-4-isopropoxi-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico (1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida



15 El compuesto del título se preparó de un modo similar al descrito en el Ejemplo 200, a partir de éster terc-butílico de ácido 2-hidroximetil-4-isopropoxi-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico (215a) y 3-amino-1-metil-pirazol. RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,34 (s, 1 H) 7,26 - 7,35 (m, 1 H) 6,95 - 7,05 (m, 1 H) 6,76 - 6,86 (m, 2 H) 4,93 - 5,08 (m, 1 H) 4,59 - 4,71 (m, 1 H) 3,84 - 3,91 (m, 1 H) 3,83 (s, 3 H) 3,22 (dd, J = 16,42, 9,60 Hz, 1 H) 2,89 - 3,02 (m, 1 H) 1,98 (t, J = 6,44 Hz, 1 H) 1,35 (d, J = 6,06 Hz, 6 H); CLEM para $C_{17}H_{21}N_3O_4$ m/z 332,20 (M+H)⁺.

20

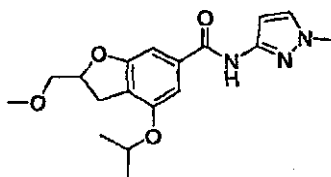
Preparación del intermedio 215a: Éster terc-butílico de ácido 2-hidroximetil-4-isopropoxi-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico



25 Una mezcla de 2-yodopropano (0,826 ml, 8,26 mmol), éster terc-butílico de ácido 4-hidroxi-2-hidroximetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico (200f) (2,00 g, 7,51 mmol), y K_2CO_3 (1,56 g, 11,3 mmol) en DMF (2 ml) se calentó hasta 60°C durante la noche. Se añadió 2-yodopropano adicional (0,9 ml) y K_2CO_3 (0,9 g). La mezcla resultante se calentó hasta 50°C durante 4 días, después se enfrió hasta la temperatura ambiente, se inactivó con H_2O y se extrajo con 3 x EtOAc. Las capas orgánicas se lavaron con 2 x H_2O , se secó con Na_2SO_4 , y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida con 50-70 % de EtOAc en hexanos, para dar un jarabe amarillo (2,0 g, rendimiento del 86 %). RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,11 (s, 1 H) 7,03 (d, J = 1,01 Hz, 1 H) 4,90 - 5,05 (m, 1 H) 4,58 - 4,66 (m, 1 H) 3,81 - 3,88 (m, 1 H) 3,67 - 3,77 (m, 1 H) 3,21 (dd, J = 16,42, 9,60 Hz, 1 H) 2,94 (dd, J = 16,42, 7,07 Hz, 1 H) 1,60 (s, 9 H) 1,32 - 1,34 (m, 6 H); CLEM para $C_{17}H_{24}O_5$ m/z 253,00 (M-tBu+H)⁺.

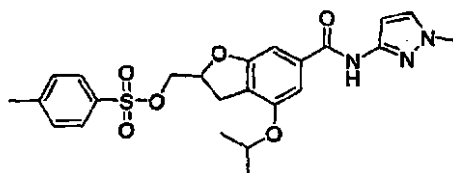
30

Ejemplo 216: **Ácido 4-isopropoxi-2-metoximetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico (1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida**



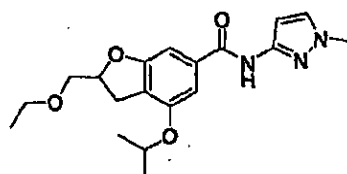
5 A una solución de éster 4-isopropoxi-6-(1-metil-1H-pirazol-3-ilcarbamoil)-2,3-dihidrobenzofuran-2-ilmetílico de ácido tolueno-4-sulfónico (**216a**) (84 mg, 0,17 mmol) en MeOH anhidro (2 ml) se añadió NaOMe (1,4 ml, 25 % en peso). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche, después se calentó a 50°C durante 3 horas, se concentró, y se purificó mediante HPLC de fase inversa, para dar un cristal blanco (33 mg, rendimiento del 56 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,93 (s, 1 H) 7,21 - 7,31 (m, 1 H) 7,00 (s, 1 H) 6,84 (dd, J = 7,20, 1,64 Hz, 2 H) 5,01 (s, 1 H) 4,55 - 4,63 (m, 1 H) 3,75 (s, 3 H) 3,53 - 3,64 (m, 2 H) 3,44 (s, 3 H) 3,22 (dd, J = 16,42, 9,60 Hz, 1 H) 2,92 (dd, J = 16,29, 7,45 Hz, 1 H) 1,32 (dd, J = 6,06, 1,26 Hz, 6 H); CLEM para C₁₈H₂₃N₃O₄ m/z 346,20 (M+H⁺).

Preparación del intermedio 216a: **Éster ácido 4-isopropoxi-6-(1-metil-1H-pirazol-3-ilcarbamoil)-2,3-dihidro-benzofuran-2-ilmetílico de tolueno-4-sulfónico**



15 A una solución de ácido 2-hidroximetil-4-isopropoxi-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico (1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida (**215**) (506 mg, 1,530 mmol) en MeCN (10 ml) se añadió DMAP (20 mg), seguido de cloruro de p-toluenosulfonilo (533 mg, 2,79 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se inactivó con agua, se extrajo con 3XEtOAc, se secó con Na₂SO₄, se concentró y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida con 35-60 % de EtOAc en hexanos, para dar un sólido blanco (580 mg, rendimiento del 78 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,38 (s, 1 H) 7,78 (d, J = 8,34 Hz, 2 H) 7,35 (d, J = 8,08 Hz, 2 H) 7,29 (d, J = 2,27 Hz, 1 H) 6,96 (s, 1 H) 6,80 (d, J = 2,27 Hz, 1 H) 6,69 (d, J = 1,26 Hz, 1 H) 5,01 (dd, J = 4,93, 1,89 Hz, 1 H) 4,56 - 4,66 (m, 1 H) 4,19 (dd, J = 5,05, 2,27 Hz, 2 H) 3,81 (s, 3 H) 3,24 (dd, J = 16,55, 9,73 Hz, 1 H) 2,95 (dd, J = 16,42, 6,82 Hz, 1 H) 2,45 (s, 3 H) 1,30 - 1,35 (m, 6 H); CLEM para C₂₄H₂₇N₃O₆ Sm/z 486,20 (M+H⁺).

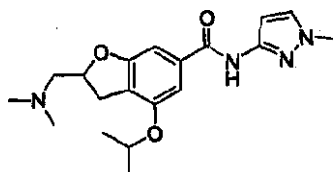
25 **Ejemplo 217:** **Ácido 2-etoximetil-4-isopropoxi-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico (1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida**



30 A una solución de éster 4-isopropoxi-6-(1-metil-1H-pirazol-3-ilcarbamoil)-2,3-dihidrobenzofuran-2-ilmetílico de ácido tolueno-4-sulfónico (**216a**) (84 mg, 0,17 mmol) en EtOH anhidro (2 ml) se añadió NaOEt (15 ml, 21 % en peso). La mezcla se calentó hasta 50°C durante 4 hora, después se inactivó con H₂O y se extrajo con 3 x EtOAc. Las capas orgánicas se lavaron con 2 x H₂O, se secó con Na₂SO₄, y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC de fase inversa, para dar un cristal blanco (22 mg, rendimiento del 36 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,99 (s, 1 H) 7,20 - 7,34 (m, 1 H) 7,02 (s, 1 H) 6,86 (dd, J = 13,26, 1,64 Hz, 2 H) 4,92 - 5,09 (m, 1 H) 4,57 - 4,69 (m, 1 H) 3,78 (s, 3 H) 3,63 - 3,72 (m, 1 H) 3,54 - 3,62 (m, 3 H) 3,22 (dd, J = 16,42, 9,60 Hz, 1 H) 2,92 (dd, J = 16,29, 7,45 Hz, 1 H) 1,34 (dd, J = 5,81, 1,77 Hz, 6 H) 1,23 (t, J = 7,07 Hz, 3 H); CLEM para C₁₉H₂₅N₃O₄ m/z 360,20 (M+H⁺).

35

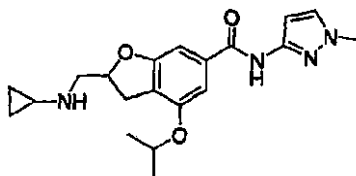
Ejemplo 218: Ácido 2-dimetilaminometil-4-isopropoxi-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico (1-metil-1H-pirazol-3-il)amida



5 A una solución de éster 4-isopropoxi-6-(1-metil-1H-pirazol-3-ilcarbamoil)-2,3-dihidrobenzofuran-2-ilmetílico de ácido tolueno-4-sulfónico (**216a**) (84 mg, 0,17 mmol) en THF (2 ml) se añadió dimetilamina clorhidrato (190 mg) y trietilamina (0,4 ml). La mezcla se calentó a 50 °C durante 2 días, después se concentró, y se purificó mediante HPLC de fase inversa, para dar un sólido blanco (6 mg, rendimiento del 10 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,94 (s, 1 H) 7,25 - 7,32 (m, 1 H) 7,04 (s, 1 H) 6,90 (d, J = 1,01 Hz, 1 H) 6,84 (d, J = 2,27 Hz, 1 H) 5,03 - 5,14 (m, 1 H) 4,61 - 4,71 (m, 1 H) 3,81 (s, 3 H) 3,29 (dd, J = 16,42, 9,35 Hz, 1 H) 2,75 - 2,92 (m, 2 H) 2,60 - 2,70 (m, 1 H) 2,47 (s, 6 H) 1,34 (d, J = 6,06 Hz, 6 H); CLEM para C₁₉H₂₆N₄O₃ m/z 359,20 (M+H⁺).

10

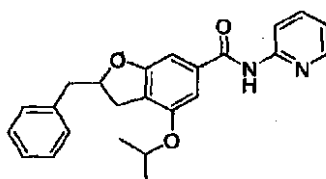
Ejemplo 219: Ácido 2-ciclopropilaminometil-4-isopropoxi-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico (1-metil-1H-pirazol-3-il)amida



15 A una solución de éster 4-isopropoxi-6-(1-metil-1H-pirazol-3-ilcarbamoil)-2,3-dihidrobenzofuran-2-ilmetílico de ácido tolueno-4-sulfónico (**216a**) (84 mg, 0,17 mmol) en THF (2 ml) se añadió aminopropano (0,5 ml). La mezcla se calentó a 50 °C durante 2 días, después se concentró, y se purificó mediante HPLC de fase inversa, para dar un sólido blanco (10 mg, rendimiento del 16 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,71 (s, 1 H) 7,26 - 7,34 (m, 1 H) 7,01 (s, 1 H) 6,80 - 6,87 (m, 1 H) 4,98 - 5,07 (m, 1 H) 4,59 - 4,69 (m, 1 H) 3,81 (s, 3 H) 3,23 (dd, J = 16,42, 9,35 Hz, 1 H) 2,93 - 3,05 (m, 2 H) 2,86 (dd, J = 16,42, 7,07 Hz, 1 H) 2,20 - 2,27 (m, 1 H) 1,34 (dd, J = 5,94, 1,14 Hz, 6 H) 0,36 - 0,54 (m, 4 H); CLEM para C₂₀H₂₆N₄O₃ m/z 371,20 (M+H⁺).

20

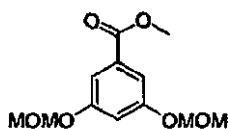
Ejemplo 220: Ácido 2-bencil-4-isopropoxi-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico piridin-2-ilamida



25 Una mezcla de ácido 2-bencil-4-isopropoxi-2,3-dihidrobenzofuran-6-carboxílico (**220j**) (0,5 g, 1,9 mmol), DIPEA (0,37 g, 2,85 mmol) y HATU (0,74 g, 1,94 mmol) en DMF (15 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, y después piridin-2-amina (0,18 g, 1,94 mmol) se añadió en una porción. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La TLC (EtOAc/éter de petróleo= 1/2) indicó que la reacción había finalizado. La mezcla se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC prep. para dar el compuesto del título (73 mg, rendimiento del 21 %, sal TFA) como un sólido blanco. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 11,71 (a, 1H), 8,76 (d, 1H), 8,27 (d, 1H), 8,14 (t, 1H), 7,17 - 7,46 (m, 9H), 4,96 (d, 1 H), 4,78 (t, 1H), 2,82 (m, 1H), 2,67 (m, 1H), 2,19 (m, 1 H), 1,96 (m, 1H), 1,32 (d, 6H).

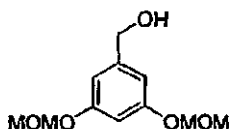
30

Preparación del intermedio 220a: Éster metílico de ácido 3,5-bis-metoximetoxi-benzoico



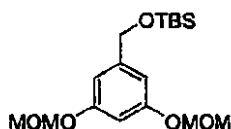
5 A una suspensión de 3,5-hidroxibenzoato de metilo (250 g, 1,5 mol) y K_2CO_3 (500 g, 3,6 mol) en MeCN (2 l) se añadió gota a gota MOMCl (270 g, 3,35 mol) a 0°C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. La TLC EtOAc/éter de petróleo= 1/2) mostró que no quedaba material de partida. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró para dar un aceite marrón. El aceite se suspendió en CH_2Cl_2 . El sólido resultante se retiró por filtración. El filtrado se concentró de nuevo para dar el compuesto del título (200 g, 57 %) como aceite marrón. RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,36 (d, 2H), 6,91 (t, 1H), 5,19 (s, 4H), 3,90 (s, 3H), 3,47 (s, 6H).

Preparación del intermedio 220b: **(3,5-Bis-metoximetoxi-fenil)-metanol**



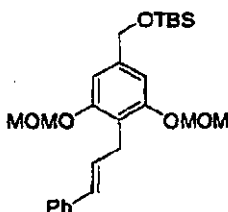
10 A una solución de éster metílico del ácido 3,5-bis-metoximetoxi-benzoico (**220a**) (350 g, 1,37 mol) en THF (1,8 l) se añadió en porciones $LiAlH_4$ (62 g, 1,64 mol) a 0°C. La mezcla se agitó a 0°C durante 1 hora más. La TLC (EtOAc/éter de petróleo= 1/2) mostró que la reacción había finalizado. La reacción se inactivó con NaOH acuoso 2N. La mezcla se filtró a través de Celite. El filtrado se secó con Na_2SO_4 y se concentró para proporcionar el compuesto del título (290 g, 76 %) como aceite marrón. RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6,70 (d, 2H), 6,64 (d, 1H), 5,22 (s, 4H), 4,61 (s, 2H), 3,46 (s, 6H).

15 Preparación del intermedio 220c: **(3,5-Bis-metoximetoxi-benciloxi)-terc-butil-dimetilsilano**

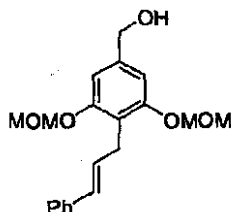


20 A una solución de (3,5-bis-metoximetoxifenil)-metanol (**220b**) (290 g, 1,27 mol) e imidazol (129 g, 1,9 mol) en CH_2Cl_2 (1,5 ml) se añadió TBSCl (286 g, 1,9 mol) a 5°C en varias porciones. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La TLC (EtOAc/éter de petróleo= 1/2) mostró que la reacción había finalizado. La mezcla se filtró y el filtrado se lavó con agua, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró en alto vacío, para proporcionar el compuesto del título (320 g, 97 %) como aceite marrón. RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6,68 (d, 2H), 6,57 (t, 1H), 5,14 (s, 4H), 4,66 (s, 2H), 3,48 (s, 6H), 0,94 (s, 9H), 0,07 (s, 6H).

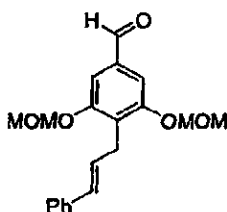
Preparación del intermedio 220d: **[3,5-Bis-metoximetoxi-4-((E)-3-fenil-alil)-benciloxi]-terc-butil-dimetilsilano**



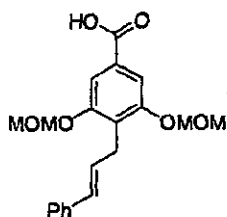
25 A una suspensión de NaH (60 %, 18 g, 0,45 mol) en THF (2 l) se añadió (3,5-bis-metoximetoxi-benciloxi)-terc-butil-dimetilsilano (**220c**) (100 g, 0,3 mol) y TNEDA (81,6 g, 0,6 mol) en una porción. La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 hora. Gota a gota se añadió n-BuLi (2,5M en hexanos, 180 ml, 0,45 mol) a la mezcla a -20°C y la solución se agitó durante 1 hora. Se añadió CuI (114 g, 0,6 mol) en una porción y la reacción se agitó a -20°C durante otra hora. Después, se añadió gota a gota a la mezcla bromuro de cinamí (65 g, 0,3 mol) a -20°C. Después de agitar durante 30 minutos. La TLC (EtOAc/éter de petróleo= 1/10) mostró que la reacción había finalizado. La mezcla se inactivó con H_2O (500 ml). Se separó la capa orgánica y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2x500 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (1 l), se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron para dar un aceite oscuro. El aceite en bruto se purificó por cromatografía en columna (EtOAc/éter de petróleo= 1/10) para dar el compuesto del título (55 g, 34 %) como un líquido amarillo. RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,16 7,41 (m, 5H), 6,82 (s, 2H), 6,47 (m, 2H), 5,22 (s, 4H), 4,71 (s, 2H), 3,62 (d, 2H), 3,45 (s, 6H), 0,94 (s, 9H), 0,12 (s, 6H).

Preparación del intermedio 220e: **[3,5-Bis-metoximetoxi-4-((E)-3-fenil-alil)-fenol]-metnaol**

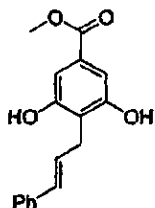
5 A una solución de [3,5-bis-metoximetoxi-4-((E)-3-fenil-alil)-benciloxi]-terc-butil-dimetiisilano (**220d**) (55 g, 0,12 mol) en THF (250 ML) se añadió TBAF(47,2 g, 0,18 mol) en una porción. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 horas, La TLC (EtOAc/éter de petróleo= 1/10) mostró que la reacción había finalizado. La mezcla de reacción se lavó con salmuera (50 ml) y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (12 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título (45 g, rendimiento del 92 %) como un aceite amarillo. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,16 7,41 (m, 5H), 6,82 (s, 2H), 6,47 (m, 2H), 5,22 (s, 4H), 4,71 (s, 2H), 3,62 (d, 2H), 3,45 (s, 6H).

10 Preparación del intermedio 220f: **3,5-Bis-metoximetoxi-4-((E)-3-fenil-alil)-benzaldehído**

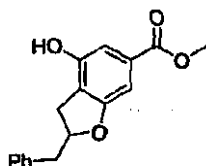
15 A una solución de piridina (62 g, 0,78 mol) en CH₂Cl₂ (500 ml) se añadió CrO₃ (39 g, 0.39 mol) y gel de sílice (40 g) en varias porciones a 0°C. Después de agitar durante 10 minutos se añadió [3,5-bis-metoximetoxi-4-((E)-3-fenil-alil)-fenil]metanol (**220e**) (45 g, 0,13 mol) se añadió en una porción. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La TLC (EtOAc/éter de petróleo= 1/2) indicó que la reacción había finalizado. La mezcla de reacción se filtró y la torta del filtro se lavó con Et₂O. Los filtrados combinados se concentraron. El residuo se suspendió en Et₂O y se volvió a filtrar. El filtrado se concentró al vacío, para dar el compuesto del título en bruto (45 g, rendimiento del 100 %) como un aceite amarillo, que se usó directamente sin más purificación en la etapa siguiente. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 9,89 (s, 1H), 7,16 - 7,41 (m, 5H), 6,25 - 6,44 (m, 2H), 5,36 (s, 4H), 3,66 (d, 2H), 3,47 (s, 6H).

20 Preparación del intermedio 220g: **3,5-Bis-metoximetoxi-4-((E)-3-fenil-alil)-benzoico**

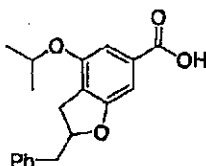
25 A una solución de 3,5-bis-metoximetoxi-4-((E)-3-fenil-alil)-benzaldehído (**220f**) (42 g, 0,12 mol) en Me-OH/H₂O (500 ml) se añadió AgNO₃ (21 g, 0,12 mol), seguido de NaOH (15 g, 0,36 mol) en una porción a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche y después se filtró. El filtrado se concentró al vacío, para eliminar el MeOH. El residuo se extrajo con Et₂O (2X100 ml) para eliminar las impurezas. La capa acuosa se acidificó con HCL conc. hasta pH 4. El sólido blanco resultante se filtró y se secó al vacío para dar el compuesto del título (31 g, rendimiento del 62 %) como un sólido blanco.

Preparación del intermedio 220h: Éster metílico de ácido 3,5-hidroxi-4-((E)-3-fenil-alil)-benzoico

5 A una solución de ácido 3,5-bis-metoximetoxi-4-((E)-3-fenil-alil)-benzoico (**220g**) (18 g, 0,05 mol) en MeOH (300 ml) se añadió una cantidad catalítica de H₂SO₄ conc. (3 mL) en una porción. La mezcla se sometió a reflujo durante una noche. La solución se concentró. El residuo se disolvió en CH₂Cl₂ (75 ml) y se lavó con NaHCO₃ saturado (25 ml). Las capas orgánicas se secaron y se concentraron, para dar un sólido marrón (12 g, rendimiento del 73 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 9,63 (s, 2H), 7,11 - 7,34 (m, 5H), 6,93 (s, 2H), 6,32 (s, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,42 (s, 2H).

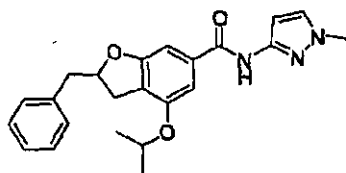
Preparación del intermedio 220i: Éster metílico de ácido 2-bencil-4-hidroxi-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico

10 Una solución de éster metílico del ácido 3,5-hidroxi-4-((E)-3-fenil-alil)-benzoico (**220h**) (12 g, 0,032 mol) en HCl (g)/MeOH (4 N, 150 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. La solución de reacción se concentró, para dar un sólido marrón. El sólido bruto se recrystalizó en EtOAc, para dar el producto (7 g) como un sólido amarillo. El licor madre se concentró, para dar un sólido marrón (5 g). El rendimiento total es del 98 %. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 9,90 (a, 1 H), 7,27 - 7,46 (m, 5H), 7,00 (s, 1H), 6,87 (s, 1 H), 5,07 (d, 1 H), 3,78 (s, 3H), 2,65 (d, 2H), 2,16 (m, 1 H), 1,92 (m, 1H).

Preparación del intermedio 220j: Ácido 2-bencil-4-isopropoxi-2,3-dihidrobzofuran-5-carboxílico

20 A una mezcla de éster metílico del ácido 2-bencil-4-hidroxi-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico (**220i**) (5 g, 0,018 mol) y NaH (60 %, 1,4 g, 0,035 mol) en DMF (15 ml) se añadió bromuro de isopropilo (3,3 g, 0,027 mol) en una porción. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La TLC (EtOAc/éter de petróleo= 1/2) indicó que la reacción había finalizado. La mezcla se inactivó con H₂O (50 ml), La fase acuosa se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron para dar un sólido marrón (6 g). El sólido en bruto se purificó por cromatografía en columna (EtOAc/éter de petróleo= 1/4) para dar el compuesto del título (2 g, rendimiento del 32 %) como un sólido blanco.

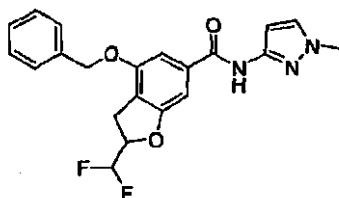
25 **Ejemplo 221: Ácido 2-bencil-4-isopropoxi-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico (1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida**



30 A una solución de ácido 2-bencil-4-isopropoxi-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico (**220j**) (0,5 g, 1,6 mmol) en CH₂Cl₂ (15 ml) se añadió 1-metil-1H-pirazol-3-ilamina (0,16 g, 1,7 mmol), EDCl (0,46 g, 2,4 mmol), HOBT (0,32 g, 2,4 mmol) y N-metilmorfolina (0,81 g, 8 mmol) secuencialmente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La solución de reacción se lavó con agua (5 ml), HCl ac. (1 N, 5 mL) y NaHCO₃ saturado. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para dar un aceite amarillo. El aceite bruto se purificó mediante HPLC preparativa, para proporcionar el producto en forma de un sólido de color blanco (98,6 mg, rendimiento del 16 %, sal TFA). RMN ¹H (400

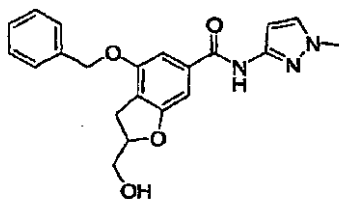
MHz, CDCl₃) δ 10,71 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,30 - 7,48 (m, 5H), 7,01~7,19 (d, 2H), 6,57 (s, 1 H), 5,08 (d, 1H), 4,74 (m, 1 H), 3,74 (s, 3H), 2,66 (d, 2H), 2,17 (m, 1 H), 1,96 (m, 1H), 1,28 (d, 6H).

Ejemplo 222: **Ácido 4-benciloxi-2-difluorometil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico (1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida**



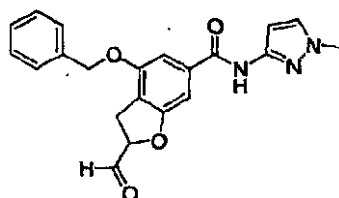
5 A una solución de ácido 4-benciloxi-2-formil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico (1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida (**222b**) (500 mg, 1,32 mmol) en CH₂Cl₂ (3 ml) se añadió una solución de DAST (340 mg, 2,11 mmol) en CH₂Cl₂ (1,5 ml). y se aclaró con CH₂Cl₂ (2 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y se inactivó con H₂O, se extrajo con 3XCHCl₃. se secó con Na₂SO₄, se concentró y se purificó mediante HPLC de fase inversa, para dar un sólido blanco (200 mg, rendimiento del 38 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,75 (s, 1 H) 7,39 - 7,45 (m, 2 H) 7,37 - 7,41 (m, 1 H) 7,34 - 7,40 (m, 2 H) 7,30 (d, J = 2,27 Hz, 1 H) 7,14 (d, J = 1,01 Hz, 1 H) 6,92 (d, J = 1,01 Hz, 1 H) 6,83 (d, J = 2,27 Hz, 1 H) 5,65 - 6,09 (m, 1 H) 5,11 (s, 2 H) 4,87 5,07 (m, 1 H) 3,76 (s, 3 H) 3,27 - 3,42 (m, 2 H); CLEM para C₂₁H₁₉F₂N₃O₃ m/z 400,00 (M+H)⁺.

15 *Preparación del intermedio 222a:* **Ácido 4-benciloxi-2-hidroximetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico (1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida**



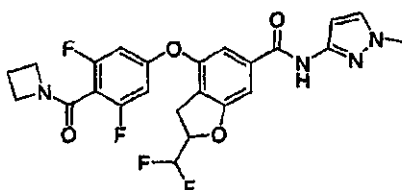
20 El compuesto del título se preparó de un modo similar al descrito en el Ejemplo **200**, a partir de éster terc-butílico de ácido 4-benciloxi-2-hidroximetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico (**204a**) y 3-amino-1-metilpirazol, dando un sólido blanco RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,50 (s, 1 H) 7,33 - 7,45 (m, 5 H) 7,30 (d, J = 2,27 Hz, 1 H) 7,09 (d, J = 1,26 Hz, 1 H) 6,89 (d, J = 1,01 Hz, 1 H) 6,82 (d, J = 2,27 Hz, 1 H) 5,12 (s, 2 H) 4,95 - 5,03 (m, 1 H) 3,81 (s, 3 H) 3,73 - 3,79 (m, 1 H) 3,27 (dd, J = 16,17, 9,60 Hz, 1 H) 3,03 (dd, J = 16,29, 7,20 Hz, 1 H) 2,13 (t, J = 6,44 Hz, 1 H); CLEM para C₂₁H₂₁FN₃O₄ m/z 380,00 (M+H)⁺.

Preparación del intermedio 222b: **Ácido 4-benciloxi-2-formil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico (1-metil-1H-pirazol-3-il)amida**

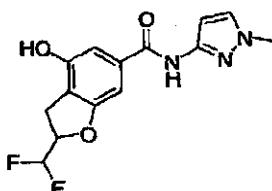


25 A una suspensión de ácido 4-benciloxi-2-hidroximetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico (1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida (**222a**) (1,05 g, 2,77 mmol) en CH₂Cl₂ (25 ml) se añadió peryodinano de Dess-Martin (1,41 g, 3,32 mmol) a 0°C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se inactivó con NaHCO₃ acuoso saturado, se extrajo con 3XEtOAc. se secó con Na₂SO₄, se concentró, y se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida con 55-100 % de EtOAc en hexanos, para dar una espuma amarilla (850 mg).

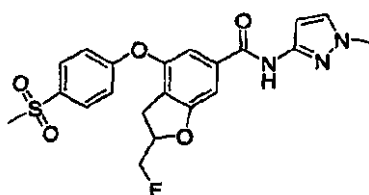
30

Ejemplo 223: Ácido**4-[4-(azetidín-1-carbonil)-3,5-difluoro-fenoxi]-2-difluorometil-2,3-dihidrobenzofuran-6-carboxílico (1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida**

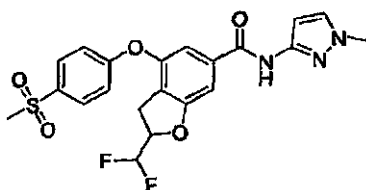
- 5 El compuesto del título se preparó de un modo similar al descrito en el Ejemplo 33, a partir de azetidín-1-il-(2,4,6-trifluorofenil)-metanona (57,4 mg, 0,267 mmol) y ácido 2-difluorometil-4-hidroxi-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico (1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida (**223a**) (75 mg, 0,24 mmol), dando un sólido blanco (20 mg, rendimiento del 16 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,64 (s, 1 H) 7,25 - 7,35 (m, 1 H) 7,12 - 7,21 (m, 2 H) 6,71 - 6,82 (m, 1 H) 6,54 (d, J = 8,34 Hz, 2 H) 5,73 - 6,12 (m, 1 H) 5,02 (d, J = 8,08 Hz, 1 H) 4,23 (t, J = 7,83 Hz, 2 H) 4,00 - 4,10 (m, 2 H) 3,78 (s, 3 H) 3,17 - 3,29 (m, 2 H) 2,36 (t, J = 7,71 Hz, 2 H); CLEM para C₂₄H₂₀F₄N₄O₄ m/z 505,00 y 506,00 (M+H)⁺; Anal. Calcd. para C₂₄H₂₀F₄N₄O₄ : C, 53,77; H, 4,01; N, 9,95; Hallado: C, 53,79; H, 3,91; N, 9,87.

Preparación del intermedio 223a: Ácido 2-difluorometil-4-hidroxi-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico (1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida

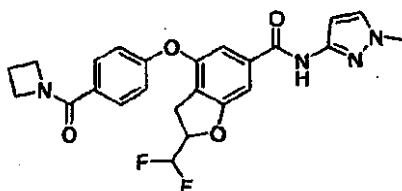
- 15 Se añadió 10 % de Pd sobre carbono (20 mg) a una solución de 4-benciloxi-2-difluorometil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico (1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida (222) (186 mg, 0,466 mmol) en EtOAc (5 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente con un balón de H₂ durante la noche, después se filtró a través de Celite, se lavó con EtOAc, y se concentró para dar un sólido amarillo (143 mg, rendimiento del 99 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 9,44 (a. s., 1 H) 7,27 (s a, 1 H) 7,07 (s a, 1 H) 6,90 (s a, 1 H) 6,79 (s a, 1 H) 5,67 - 6,04 (m, 1 H) 4,94 (s a, 1 H) 3,73 (s a, 3 H) 3,14 - 3,37 (m, 2 H); CLEM para C₁₄H₁₃F₂N₃O₃ m/z 310,00 (M+H)⁺.

Ejemplo 224: Ácido 2-fluorometil-4-(4-metanosulfonil-fenoxi)-2,3-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico (1-metil-1H-pirazol-3-il)amida

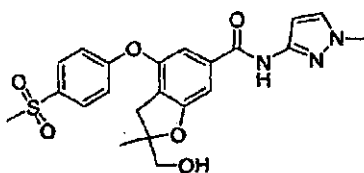
- 25 Una solución de 2,4,6-coliidina (0,0311 ml, 0,235 mmol) y ácido 2-hidroximetil-4-(4-metanosulfonil-fenoxi)-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico (1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida (200) (50 mg, 0,11 mmol) en CH₂Cl₂ (3 ml) se enfrió hasta -15°C. DAST (0,0307 ml, 0,235 mmol) se añadió gota a gota. La mezcla se agitó desde -15°C hasta la temperatura ambiente durante la noche, después se inactivó con MeOH a 0°C, se concentró, y se purificó mediante cromatografía en columna eluyendo con 25-75 % de EtOAc en hexanos, para dar un sólido blanco (9 mg, rendimiento del 18 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,48 (s, 1 H) 7,78 - 8,03 (m, 2 H) 7,20 - 7,34 (m, 2 H) 7,02 - 7,20 (m, 3 H) 6,77 (d, J = 2,27 Hz, 1 H) 5,01 - 5,19 (m, 1 H) 4,42 - 4,78 (m, 2 H) 3,79 (s, 3 H) 3,25 (dd, J = 16,55, 9,73 Hz, 1 H) 3,08 (s, 3 H) 2,99 - 3,06 (m, 1 H); CLEM para C₂₁H₂₀FN₃O₅ m/z 446,00 (M+H)⁺.

Ejemplo 225: Ácido 2-difluorometil-4-(4-metanosulfonil-fenoxi)-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico (1-metil-1H-pirazol-3-il)amida

5 El compuesto del título se preparó de un modo similar al descrito en el Ejemplo 33, a partir de 4-fluorofenil metilsulfona (28,2 mg, 0,162 mmol) y ácido 2-difluorometil-4-hidroxi-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico (1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida (**223a**) (50 mg, 0,160 mmol), dando un sólido blanco (18 mg, rendimiento del 24 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,57 (s, 1 H) 7,85 - 8,02 (m, 2 H) 7,22 - 7,38 (m, 2 H) 7,02 - 7,21 (m, 3 H) 6,77 (d, J = 2,02 Hz, 1 H) 5,94 (t, 1 H) 5,02 (s a, 1 H) 3,78 (s, 3 H) 3,55 - 3,65 (m, 1 H) 3,23 - 3,33 (m, 1 H) 3,09 (s, 3 H); CLEM para C₂₁H₁₉F₂N₃O₅ m/z 464,00 (M+H)⁺.

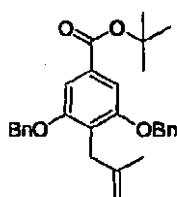
10 Ejemplo 226: Ácido 4-[4-(azetidín-1-carbonil)-fenoxi]-2-difluorometil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico (1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida

15 El compuesto del título se preparó de un modo similar al descrito en el Ejemplo 33, a partir de azetidín-1-il-(4-fluorofenil)-metanona (57,4 mg, 0,32 mmol) y ácido 2-difluorometil-4-hidroxi-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico (1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida (**223a**) (99 mg, 0,32 mmol), dando un sólido blanco (12 mg, rendimiento del 8 %). RMN ¹H (40 MHz, CDCl₃) δ 8,86 (s, 1 H) 7,55 - 7,71 (m, 2 H) 7,22 - 7,31 (m, 1 H) 7,13 - 7,19 (m, 1 H) 7,06 - 7,12 (m, 1 H) 6,96 - 7,03 (m, 2 H) 6,79 (d, J = 2,02 Hz, 1 H) 5,75 - 6,08 (m, 1 H) 4,93 - 5,19 (m, 1 H) 4,35 (s a, 2 H) 4,24 (s a, 2 H) 3,79 (s, 3 H) 3,57 - 3,63 (m, 1 H) 3,14 - 3,31 (m, 2 H) 2,30 - 2,42 (m, 1 H); CLEM para C₂₄H₂₂F₂N₄O₄ m/z 469,00 (M+H)⁺.

20 Ejemplo 227: Ácido 2-hidroximetil-4-(4-metanosulfonil-fenoxi)-2-metil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico (1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida

25 El compuesto del título se preparó de un modo similar al descrito en el Ejemplo 200, a partir de éster terc-butílico del ácido 2-hidroximetil-4-(4-metanosulfonil-fenoxi)-2-metil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico (**227d**). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,50 (s, 1 H) 7,91 (d, J = 8,84 Hz, 2 H) 7,28 (d, J = 2,02 Hz, 1 H) 7,11 (s, 1 H) 7,08 (d, J = 2,53 Hz, 2 H) 7,05 (s, 1 H) 6,77 (d, J = 1,77 Hz, 1 H) 3,79 (s, 3 H) 3,75 (d, J = 11,87 Hz, 1 H) 3,61 (d, J = 11,87 Hz, 1 H) 3,20 (d, J = 16,42 Hz, 1 H) 3,08 (s, 3 H) 2,81 (d, J = 16,42 Hz, 1 H) 1,45 (s, 3 H); CLEM para C₂₂H₂₃N₃O₆S m/z 458,00 (M+H)⁺; Anal. Calcd. para C₂₂H₂₃N₃O₆-0,48 TFA: C, 53,83; H, 4,62; N, 8,20; Hallado: C, 53,62; H, 4,85; N, 8,36.

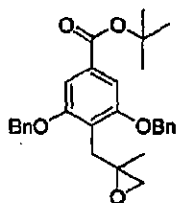
Preparación del intermedio 227a: Éster terc-butílico de ácido 3,5-bis-benciloxi-4-(2-metil-alil)-benzoico



30

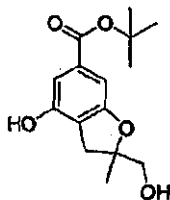
A una suspensión de trozos de Mg (7,9 g, 0,23 mol) en THF (250 ml) se añadió una cantidad I_2 catalítico, seguido de la adición de $i\text{-PrMgBr}$ (15 ml, 7,1 mmol) gota a gota. La mezcla se calentó lentamente hasta **violento reflujo**. Después de agitar durante 2 horas, la solución resultante se añadió al THF (200 ml) y se enfrió hasta $^{\circ}\text{C}$. $n\text{-BuLi}$ (128 ml, 2,5 M en hexano, 0,32 mol) se añadió gota a gota a 0°C . La mezcla se enfrió a -78°C y el éster terc-butílico 3,5-bis-benciloxi-4-bromobenzoico (**200c**) (50 g, 0,107 mol) se añadió gota a gota. Después de agitar la mezcla durante 1 h, CuCN (2,85 g, 0,032 mol), LiCl (2,7 g, 0,064 mol), y 3-bromo-2-metil-propeno (43 ml, 0,43 mol) se añadieron secuencialmente. Después de agitar durante otros 30 min a -78°C , la TLC (EtOAc/éter de petróleo= 1/10) mostró que la reacción había finalizado. La mezcla se inactivó con NH_4Cl saturado acuoso (150 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). La fase orgánica, se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo (40 g, rendimiento del 84,4 %).

Preparación del intermedio 227b: Éster terc-butílico de ácido 3,5-bis-benciloxi-4-(2-metil-oxiranilmetil)-benzoico



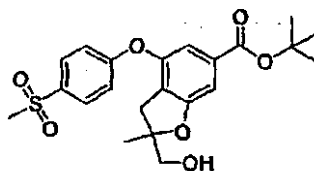
A una solución de éster terc-butílico del ácido 3,5-bis-benciloxi-4-(2-metil-alil)-benzoico (**227a**) (80 g, 0,18 mol) en CH_2Cl_2 (500 ml) se añadió $m\text{-CPBA}$ (62 g, 0,36 mol) en trozos. La mezcla se sometió a reflujo durante una noche. El sólido se filtró y se lavó con CH_2Cl_2 . El filtrado se lavó con $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_8$ acuoso saturado (250 ml) y salmuera (250 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró para dar un aceite marrón. El aceite en bruto se purificó rápidamente por cromatografía en columna (EtOAc/éter de petróleo= 1/10) para dar el compuesto del título (40 g, rendimiento del 48,2 %) como un sólido blanco.

Preparación del intermedio 227c: Éster terc-butílico de ácido 4-hidroxi-2-hidroximetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico



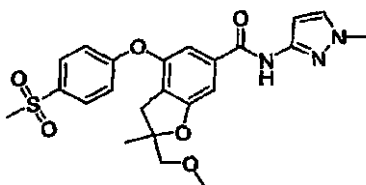
Una mezcla de éster terc-butílico del ácido 3,5-bis-benciloxi-4-(2-metil-oxiranilmetil)-benzoico (**227b**) (158 g, 0,343 mol), 10 % de paladio sobre carbón (15 g), Et_3N (57,3 ml, 0,412 mol) y K_2CO_3 (56,94 g, 0,412 mol) en MeOH (1,5 ml) se agitó a 760 mmHg de H_2 a temperatura ambiente durante la noche. La TLC (EtOAc/éter de petróleo= 1/3) mostró que la reacción había finalizado. La mezcla se filtró a través de Celite. El filtrado se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna (EtOAc/éter de petróleo= 1/3) para dar un aceite marrón. El aceite marrón se purificó mediante HPLC para dar el compuesto del título (18 g, rendimiento del 18,7 %) como un aceite marrón. RMN^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 6,98 (s, 1H), 6,82 (s, 1H), 3,67 (d, 1H), 3,56 (d, 1H), 2,80 (d, 1H), 1,48 (s, 9H), 1,35 (s, 3H).

Preparación del intermedio 227d: Éster terc-butílico de ácido 2-hidroximetil-4-(4-metanosulfonil-fenoxi)-2-metil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico



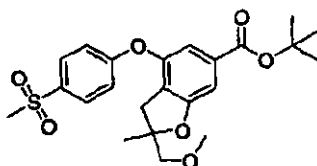
El compuesto del título se preparó de un modo similar al descrito para el intermedio **1f**, a partir de éster terc-butílico de ácido 4-hidroxi-2-metil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico (**227b**) y 4-fluorofenilmetilsulfona. RMN^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,89 - 7,94 (m, 2H) 7,26 - 7,27 (m, 1H) 7,22 (d, $J = 1,26$ Hz, 1H) 7,02 - 7,11 (m, 2H) 3,69 - 3,76 (m, 1H) 3,60 (dd, $J = 11,87, 7,58$ Hz, 1H) 3,16 (d, $J = 16,42$ Hz, 1H) 3,07 (s, 3H) 2,78 (d, $J = 16,67$ Hz, 1H) 1,86 (dd, $J = 7,58, 5,81$ Hz, 1H) 1,57 (s, 9H) 1,44 (s, 3H); CLEM para $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{O}_7$ m/z 435,00 (M+H)+

Ejemplo 228: Ácido 4-(4-ciclopropanosulfonil-3-fluoro-fenoxi)-2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico (1-metil-1H-pirazol-3-il)amida



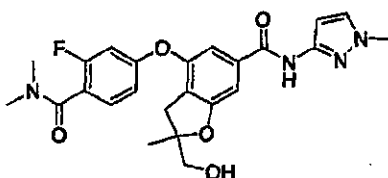
5 El compuesto del título se preparó de un modo similar al descrito en el Ejemplo 200, a partir de éster metílico del ácido 4-(4-metanosulfonil-fenoxi)-2-metoximetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico (**228a**). RMN ¹H (4 MHz, CDCl₃) δ 8,39 (s, 1 H) 7,89 - 7,94 (m, 2 H) 7,28 (d, J = 2,27 Hz, 1 H) 7,08 - 7,13 (m, 3 H) 7,05 (d, J = 1,26 Hz, 1 H) 6,77 (d, J = 2,02 Hz, 1 H) 3,80 (s, 3 H) 3,42 - 3,52 (m, 2 H) 3,41 (s, 3 H) 3,15 (d, J = 16,67 Hz, 1 H) 3,06 - 3,10 (m, 4,1,47 (s, 3 H); CLEM para C₂₃H₂₅N₃O₆S m/z 472,00 (M+H)⁺; Anal.

10 *Preparación del intermedio 228a: Éster terc-butílico de ácido 4-(4-metanosulfonil-fenoxi)-2-metoximetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico*



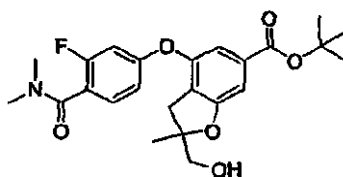
15 El compuesto del título se preparó de un modo similar al descrito para el intermedio **201a**, a partir de éster terc-butílico de ácido 2-hidroximetil-4-(4-metansulfonil-fenoxi)-2-metil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico (**227d**) y yoduro de metilo. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,88 - 7,93 (m, J = 9,47, 2,78, 2,40 Hz, 2 H) 7,28 (s, 1 H) 7,21 (d, J = 1,26 Hz, 1 H) 7,04 - 7,10 (m, 2 H) 3,41 - 3,50 (m, 2 H) 3,40 (s, 3 H) 3,10 (d, J = 16,67 Hz, 1 H) 3,07 (s, 3 H) 2,75 (d, J = 16,67 Hz, 1 H) 1,56 (s, 9 H) 1,46 (s, 3 H); CLEM para C₂₃H₁₆O₇ m/z 449,00 (M+H)⁺

Ejemplo 229: Ácido 4-(4-dimetilcarbamoil-3-fluoro-fenoxi)-2-hidroxitimetil-2-metil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico (1-metil-1H-pirazol-3-il)amida



20 El compuesto del título se preparó de un modo similar al descrito en el Ejemplo 200, a partir de éster terc-butílico del ácido 4-(4-dimetilcarbamoil-3-fluoro-fenoxi)-2-hidroxitimetil-2-metil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico (**229a**). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,38 (s, 1 H) 7,38 (t, J = 8,08 Hz, 1 H) 7,28 (d, J = 2,02 Hz, 1 H) 7,07 (d, J = 7,83 Hz, 2 H) 6,80 (dd, J = 8,59, 2,27 Hz, 1 H) 6,78 (d, J = 2,02 Hz, 1 H) 6,70 (dd, J = 10,61, 2,27 Hz, 1 H) 3,81 (s, 3 H) 3,69 - 3,76 (m, 1 H) 3,58 - 3,65 (m, 1 H) 3,19 (d, J = 16,42 Hz, 1 H) 3,13 (s, 3 H) 2,93 - 3,01 (m, 4 H) 1,46 (s, 3 H); Calcd. para C₂₄H₂₅FN₄O₅, m/z = 469,00 (M+H)⁺.

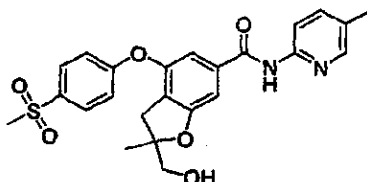
25 *Preparación del intermedio 229a: Éster terc-butílico de ácido 4-(4-dimetilcarbamoil-3-fluoro-fenoxi)-2-hidroxitimetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico*



30

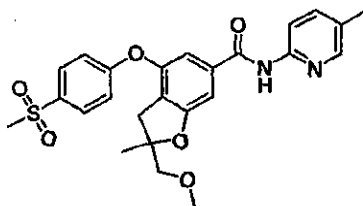
El compuesto del título se preparó de un modo similar al descrito para el intermedio **1f**, a partir de éster terc-butílico de ácido 4-hidroxi-2-hidroximetil-2-metil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico (**227c**) y 2,4-difluoro-H,H-dimetil-benzamida. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,36 (t, J = 8,08 Hz, 1 H) 7,24 (s, 1 H) 7,20 (d, J = 1,26 Hz, 1 H) 6,78 (dd, J = 8,59, 2,27 Hz, 1 H) 6,67 (dd, J = 10,61, 2,27 Hz, 1 H) 3,67 - 3,73 (m, 1 H) 3,56 - 3,62 (m, 1 H) 3,08 - 3,18 (m, 4 H) 2,97 (d, J = 1,52 Hz, 3 H) 2,77 (d, J = 16,67 Hz, 1 H) 1,56 (s, 9 H) 1,43 (s, 3 H); CLEM para C₂₄H₂₈O₈ m/z 446,00 (M+H)⁺

Ejemplo 230: Ácido 2-hidroximetil-4-(4-metanosulfonil-fenoxi)-2-metil-2,3-dihidrobenzofuran-6-carboxílico (5-metil-piridin-2-il)amida



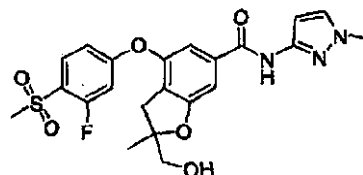
10 El compuesto del título se preparó de un modo similar al descrito en el Ejemplo **200**, a partir de éster terc-butílico de ácido 2-hidroximetil-4-(4-metansulfonil-fenoxi)-2-metil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico (**227d**) y 5-metil-piridin-2-ilamina. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,60 (d, J = 8,84 Hz, 1 H) 8,05 (s, 1 H) 7,92 (d, J = 8,84 Hz, 3 H) 7,28 (s, 1 H) 7,24 (s, 1 H) 7,15 (d, J = 8,84 Hz, 2 H) 3,76 (d, J = 11,87 Hz, 1 H) 3,62 (d, J = 11,87 Hz, 1 H) 3,22 (d, J = 16,67 Hz, 1 H) 3,07 (s, 3 H) 2,83 (d, J = 16,67 Hz, 1 H) 2,42 (s, 3 H) 1,47 (s, 3 H); CLEM para C₂₄H₂₄N₂O₆S m/z 469,00 (M+H).

Ejemplo 231: Ácido 4-(4-metanosulfonil-fenoxi)-2-metoximetil-2-metil-2,3-dihidrobenzofuran-6-carboxílico (5-metil-piridin-2-il)amida



20 El compuesto del título se preparó de un modo similar al descrito en el Ejemplo **200**, a partir de éster terc-butílico de ácido 4-(4-metansulfonil-fenoxi)-2-metoximetil-2-metil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico (**228a**) y 5-metil-piridin-2-ilamina. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,21 (d, J = 8,59 Hz, 1 H) 8,09 (s, 1 H) 7,92 (ddd, J = 9,22, 2,78, 2,40 Hz, : H) 7,65 (dd, J = 8,59, 2,02 Hz, 1 H) 7,19 (s, 1 H) 7,13 (s, 2 H) 7,09 - 7,11 (m, 1 H) 3,43 - 3,53 (m, 2 H) 3,41 (s, 3 H) 3,1 (d, J = 16,42 Hz, 1 H) 3,06 - 3,10 (m, 3 H) 2,80 (d, J = 16,67 Hz, 1 H) 2,34 (s, 3 H) 1,48 (s, 3 H); CLEM para C₂₅H₂₆N₂O₆S m/z 483,00 (M+H)⁺; Anal. Calcd. para C₂₅H₂₆N₂O₆ · 0,36 TFA: C, 58,95; H, 5,18; N, 5,34; Hallado: C, 58,92; H, 5,07; N, 5,34

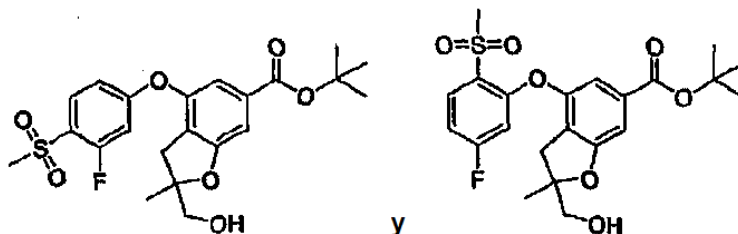
Ejemplo 232: Ácido 4-(3-fluoro-4-metansulfonil-fenoxi)-2-hidroximetil-2-metil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico (1-metil-1H-pirazol-3-il)amida



30 El compuesto del título se preparó de un modo similar al descrito en el Ejemplo **200**, a partir de éster terc-butílico de ácido 4-(3-fluoro-4-metansulfonil-fenoxi)-2-hidroximetil-2-metil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico (**232a**) y 3-amino-1-metil-pirazol. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,36 (s, 1 H) 7,80 - 7,99 (m, 1 H) 7,26 - 7,32 (m, 1 H) 7,11 (dd, J = 17,05, 1,39 Hz, 2 H) 6,73 - 6,92 (m, 3 H) 3,82 (s, 3 H) 3,75 (d, J = 5,56 Hz, 1 H) 3,63 (d, J = 7,58 Hz, 1 H) 3,23 (s, 3 H) 2,81 (d, J = 16,17 Hz, 1 H) 2,04 (d, J = 1,77 Hz, 1 H) 1,47 (s, 3 H); CLEM para C₂₂H₂₂FN₃O₆ m/z 476,00 (M+H)⁺.

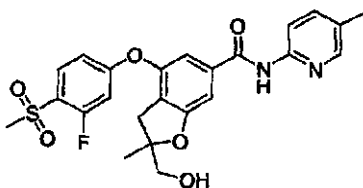
35

Preparación del intermedio 232a: Mezcla de éster terc-butílico de ácido 4-(3-fluoro-4-metansulfonil-fenoxi)-2-hidroxi-2-metil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico y éster terc-butílico de ácido 4-(5-fluoro-2-metansulfonil-fenoxi)-2-hidroxi-2-metil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico



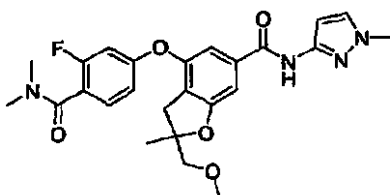
5 El compuesto del título se preparó de un modo similar al descrito para el intermedio **1f**, a partir de éster terc-butílico de ácido 4-hidroxi-2-hidroxi-2-metil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico (**227c**) y 2,4-difluoro-H,H-dimetil-benzamida. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,89 (t, J = 8,34 Hz, 1 H) 7,27 - 7,30 (m, 1 H) 7,22 (d, J = 1,01 Hz, 1 H) 6,85 (dd, J = 8,84, 2,27 Hz, 1 H) 6,77 (dd, J = 11,12, 2,27 Hz, 1 H) 3,66 - 3,76 (m, 1 H) 3,51 - 3,63 (m, 1 H) 3,21 (s, 3 H) 3,16 (d, J = 16,42 Hz, 1 H) 2,69 - 2,82 (m, 1 H) 1,52 - 1,58 (m, 12 H); CLEM para C₂₂H₂₅FO₇ m/z 397,00 (M+H)⁺

Ejemplo 233: Ácido
4-(3-fluoro-4-metansulfonil-fenoxi)-2-hidroxi-2-metil-2,3-dihidrobenzofuran-6-carboxílico (5-metil-piridin-2-il)-amida



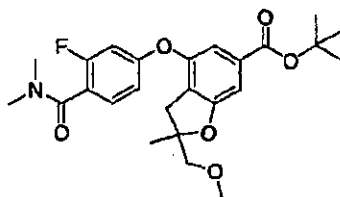
15 El compuesto del título se preparó de un modo similar al descrito en el Ejemplo **200**, a partir de éster terc-butílico de ácido 4-(3-fluoro-4-metansulfonil-fenoxi)-2-hidroxi-2-metil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico (**232a**) y 2-amino-5-picolina. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,39 (s, 1 H) 8,22 (d, J = 8,59 Hz, 1 H) 8,12 (d, J = 2,02 Hz, 1 H) 7,93 (t, J = 8,46 Hz, 1 H) 7,58 (dd, J = 8,34, 2,02 Hz, 1 H) 7,19 (d, J = 1,26 Hz, 1 H) 7,13 (d, J = 1,26 Hz, 1 H) 6,88 (dd, J = 8,84, 2,27 Hz, 1 H) 6,82 (dd, J = 10,86, 2,27 Hz, 1 H) 3,76 (d, J = 5,56 Hz, 1 H) 3,64 (d, J = 7,33 Hz, 1 H) 3,21 (s, 3 H) 2,81 (d, J = 16,67 Hz, 1 H) 2,33 (s, 3 H) 1,97 (d, J = 1,52 Hz, 1 H) 1,47 (s, 3 H); CLEM para C₂₄H₂₃FN₂O₆ m/z 487,00 (M+H)⁺.

Ejemplo 234: Ácido
4-(4-dimetilcarbamoyl-3-fluoro-fenoxi)-2-hidroxi-2-metil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico (1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida



25 El compuesto del título se preparó de un modo similar al descrito en el Ejemplo **200**, a partir de éster terc-butílico del ácido 4-(4-dimetilcarbamoyl-3-fluoro-fenoxi)-2-metoximetil-2-metil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico (**234a**). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,34 (s, 1 H) 7,38 (t, J = 8,08 Hz, 1 H) 7,28 (d, J = 2,27 Hz, 1 H) 7,08 (s, 1 H) 7,06 (s, 1 H) 6,81 (dd, J = 8,46, 2,15 Hz, 1 H) 6,77 (d, J = 2,02 Hz, 1 H) 6,69 (dd, J = 10,61, 2,27 Hz, 1H) 3,81 (s, 3 H) 3,41 - 3,51 (m, 2 H) 3,40 (s, 3 H) 3,13 (s, 3 H) 3,14 (d, J = 16,42 Hz, 1 H) 2,98 (d, J = 1,77 Hz, 3 H) 2,95 - 2,97 (m, 1 H) 1,47 (s, 3 H); CLEM para C₂₅H₂₇FN₄O₅ m/z 483,00 (M+H)⁺; Anal. Calcd. para C₂₅H₂₇FN₄O₅S. 0,49, H₂O: C, 61,11; H, 5,74; N, 11,40; Hallado: C, 61,11; H, 5,68; N, 11,20.

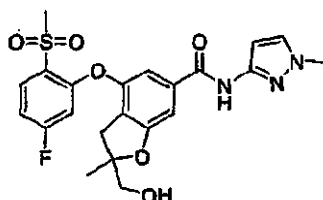
Preparación del intermedio 234a: Éster terc-butílico de ácido
4-(4-dimetilcarbamoil-3-fluoro-fenoxi)-2-metoximetil-2-metil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico



5 El compuesto del título se preparó de un modo similar al descrito para el intermedio **201a**, a partir de éster terc-butílico de ácido 4-(4-dimetilcarbamoil-3-fluoro-fenoxi)-2-hidroximetil-2-metil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico (**229a**) y yoduro de metilo. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,36 (t, J = 8,21 Hz, 1 H) 7,26 (s, 1 H) 7,20 (s, 1 H) 6,78 (dd, J = 8,46, 1,89 Hz, 1 H) 6,66 (dd, J = 10,74, 1,89 Hz, 1 H) 3,40 - 3,49 (m, 2 H) 3,39 (s, 3 H) 3,07 - 3,14 (m, 4 H) 2,97 (s, 3 H) 2,76 (d, J = 16,67 Hz, 1 H) 1,56 (s, 9 H) 1,45 (s, 3 H); CLEM para C₂₅H₃₀FO₆ m/z 482,00 (M+Na)⁺

Ejemplo 235: Ácido

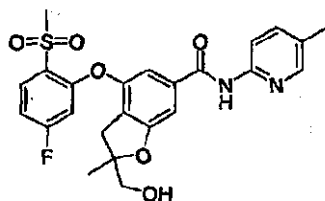
10 **4-(5-fluoro-4-metansulfonil-fenoxi)-2-hidroximetil-2-metil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico (1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida**



15 El compuesto del título se preparó como producto minoritario del Ejemplo **232** a partir del intermedio **232a** y se purificó mediante HPLC de fase inversa. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,38 (s, 1 H) 8,08 (dd, J = 8,84, 6,06 Hz, 1 H) 7,26 - 7,31 (m, 1 H) 7,15 (d, J = 4,80 Hz, 2 H) 6,90 - 7,01 (m, 1 H) 6,77 (d, J = 2,27 Hz, 1 H) 6,61 (dd, J = 9,47, 2,40 Hz, 1 H) 3,81 (s, 3 H) 3,72 (d, J = 5,81 Hz, 1 H) 3,60 (s, 1 H) 3,29 (s, 3 H) 3,18 (d, J = 16,42 Hz, 1 H) 2,84 (d, J = 16,67 Hz, 1 H) 1,96 (d, J = 1,52 Hz, 1 H) 1,45 (s, 3 H); CLEM para C₂₂H₂₂FN₃O₆S m/z 476,00 (M+H)⁺.

Ejemplo 236: Ácido

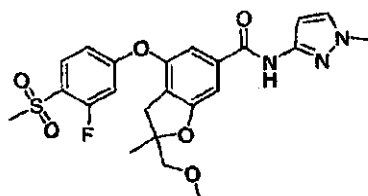
20 **4-(5-fluoro-4-metansulfonil-fenoxi)-2-hidroximetil-2-metil-2,3-dihidrobenzofuran-6-carboxílico (5-metil-piridin-2-il)-amida**



25 El compuesto del título se preparó como producto minoritario del Ejemplo **233** a partir del intermedio **232a** y se purificó mediante HPLC de fase inversa. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,43 (s, 1 H) 8,23 (d, J = 8,34 Hz, 1 H) 8,05 - 8,16 (m, 2 H) 7,58 (dd, J = 8,34, 2,02 Hz, 1 H) 7,21 (s, 2 H) 6,91 - 7,01 (m, 1 H) 6,61 (dd, J = 9,47, 2,40 Hz, 1 H) 3,74 (dd, J = 12,00, 5,68 Hz, 1 H) 3,61 (dd, J = 11,87, 7,33 Hz, 1 H) 3,30 (s, 3 H) 3,19 (d, J = 16,67 Hz, 1 H) 2,84 (d, J = 16,67 Hz, 1 H) 2,33 (s, 3 H) 1,95 (t, J = 6,57 Hz, 1 H) 1,46 (s, 3 H); CLEM para C₂₄H₂₃FN₂O₆S m/z 487,00 (M+H)⁺.

Ejemplo 237: Ácido

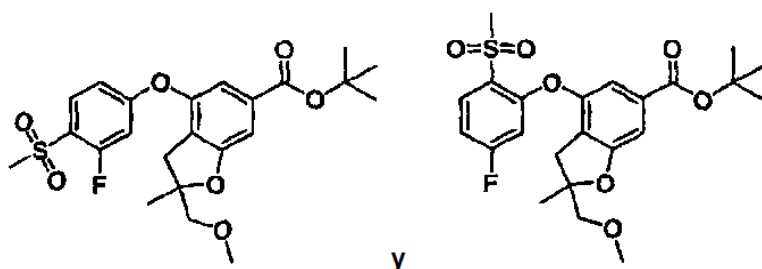
4-(3-fluoro-4-metansulfonil-fenoxi)-2-metoximetil-2-metil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico (1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida



30

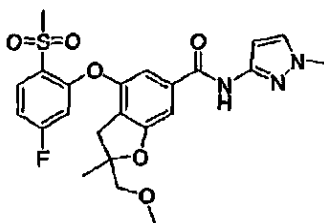
El compuesto del título se preparó de un modo similar al descrito en el Ejemplo **200**, a partir de éster terc-butílico de ácido 4-(3-fluoro-4-metansulfonil-fenoxi)-2-metoximetil-2-metil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico (**237a**) y 3-amino-1-metil-pirazol. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,37 (s, 1 H) 7,92 (t, J = 8,38 Hz, 1 H) 7,29 (d, J = 2,26 Hz, 1 H) 7,12 (d, J = 1,13 Hz, 1 H) 7,08 (d, J = 1,13 Hz, 1 H) 6,88 (dd, J = 8,76, 2,35 Hz, 1 H) 6,76 - 6,84 (m, 2 H) 3,81 (s, 3 H) 3,42 - 3,56 (m, 2 H) 3,41 (s, 3 H) 3,23 (s, 3 H) 3,15 (d, J = 16,58 Hz, 1 H) 2,79 (d, J = 16,58 Hz, 1 H) 1,48 (s, 3 H); CLEM para C₂₃H₂₄FN₃O₆S m/z 490,00 (M+H+).

Preparación del intermedio 237a: Mezcla de éster terc-butílico de ácido 4-(3-fluoro-4-metansulfonil-fenoxi)-2-metoximetil-2-metil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico y éster terc-butílico de ácido 4-(5-fluoro-2-metansulfonil-fenoxi)-2-metoximetil-2-metil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico



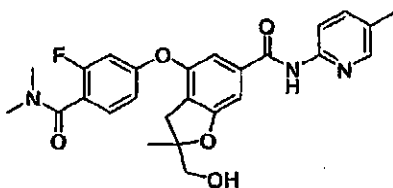
El compuesto del título se preparó de un modo similar al descrito para el intermedio **201a**, a partir del Intermedio **232a** y de yoduro de metilo. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,07 (dd, J = 8,72, 6,19 Hz, 1 H) 7,89 (t, J = 8,34 Hz, 1 H) 7,27 - 7,32 (m, 3 H) 7,21 (d, J = 1,01 Hz, 1 H) 6,89 - 6,95 (m, 1 H) 6,85 (dd, J = 8,84, 2,27 Hz, 1 H) 6,77 (dd, J = 11,24, 2,40 Hz, 1 H) 6,57 (dd, J = 9,85, 2,27 Hz, 1 H) 3,40 - 3,50 (m, 4 H) 3,39 (s, 3 H) 3,37 (s, 3 H) 3,31 (s, 3 H) 3,21 (s, 3 H) 3,11 (d, J = 5,05 Hz, 1 H) 3,07 (d, J = 5,05 Hz, 1 H) 2,77 (t, J = 16,55 Hz, 2 H) 1,57 (s, 9 H) 1,56 (s, 9 H) 1,45 (s, 3 H) 1,44 (s, 3 H); CLEM para C₂₃H₂₇FO₇ m/z 422,00 (M+H+)

Ejemplo 238: Ácido
4-(5-fluoro-4-metansulfonil-fenoxi)-2-metoximetil-2-metil-2,3-dihidrobenzofuran-6-carboxílico (1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida



El compuesto del título se preparó como producto minoritario del Ejemplo **237** a partir del intermedio **237a** y se purificó mediante HPLC de fase inversa. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,55 (s, 1 H) 8,08 (dd, J = 8,85, 6,22 Hz, 1 H) 7,26 - 7,32 (m, 1 H) 7,08 - 7,22 (m, 2 H) 6,87 - 7,01 (m, 1 H) 6,78 (d, J = 2,26 Hz, 1 H) 6,61 (dd, J = 9,70, 2,35 Hz, 1 H) 3,79 (s, 3 H) 3,46 - 3,54 (m, 2 H) 3,39 (s, 3 H) 3,30 (s, 3 H) 3,14 (d, J = 16,58 Hz, 1 H) 2,82 (d, J = 16,58 Hz, 1 H) 1,46 (s, 3 H); CLEM para C₂₃H₂₄FN₃O₆S m/z 490,00 (M+H+).

Ejemplo 239: Ácido
4-(4-dimetilcarbamoil-3-fluoro-fenoxi)-2-hidroximetil-2-metil-2,3-dihidrobenzofuran-6-carboxílico (5-metil-piridin-2-il)-amida

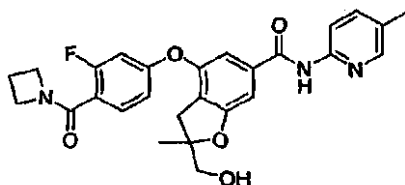


El compuesto del título se preparó de un modo similar al descrito en el Ejemplo **200**, a partir de éster terc-butílico de ácido 4-(4-dimetilcarbamoil-3-fluoro-fenoxi)-2-hidroximetil-2-metil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico (**229a**) y

2-amino-5-metil-piridina. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,56 (s, 1 H) 8,23 (d, J = 8,59 Hz, 1 H) 8,09 (s, 1 H) 7,57 (dd, J = 8,46, 1,89 Hz, 1 H) 7,38 (t, J = 8,08 Hz, 1 H) 7,13 (s, 1 H) 7,10 (s, 1 H) 6,80 (dd, J = 8,59, 2,27 Hz, 1 H) 6,71 (dd, J = 10,61, 2,27 Hz, 1 H) 3,70 - 3,77 (m, 1 H) 3,57 - 3,66 (m, 1 H) 3,19 (d, J = 16,67 Hz, 1 H) 3,13 (s, 3 H) 2,98 (d, J = 1,52 Hz, 3 H) 2,81 (d, J = 16,67 Hz, 1 H) 2,31 (s, 3 H) 1,46 (s, 3 H); CLEM para C₂₆H₂₆FN₃O₅ m/z 480,00 (M+H)⁺.

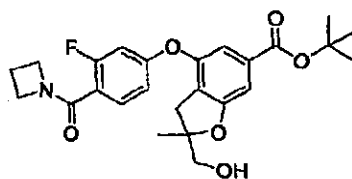
5 **Ejemplo 240: Ácido**

4-[4-(azetidín-1-carbonil)-fenoxi]-3-fluoro-fenoxi]-2-hidroximetil-2-metil-2,3-dihidrobenzofuran-6-carboxílico (5-metil-piridin-2-il)-amida



10 El compuesto del título se preparó de un modo similar al descrito en el Ejemplo **200**, a partir de éster terc-butílico de ácido 4-[4-(azetidín-1-carbonil)-3-fluoro-fenoxi]-2-hidroximetil-2-metil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico (**240a**) y 2-amino-5-metil-piridina. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 9,01 (a. s., 1 H) 8,23 (d, J = 8,59 Hz, 1 H) 8,09 (s, 1 H) 7,62 (dd, J = 8,59, 1,77 Hz, 1 H) 7,53 (t, J = 8,08 Hz, 1 H) 7,15 (s, 1 H) 7,11 (s, 1 H) 6,80 (dd, J = 8,59, 2,27 Hz, 1 H) 6,63 - 6,73 (m, 1 H) 4,22 (t, J = 7,71 Hz, 2 H) 4,15 (t, J = 7,71 Hz, 2 H) 3,74 (d, 1 H) 3,61 (d, J = 11,87 Hz, 1 H) 3,18 (d, J = 16,67 Hz, 1 H) 2,79 (d, J = 16,67 Hz, 1 H) 2,28 - 2,38 (m, 5 H) 1,46 (s, 3 H); CLEM para C₂₇H₂₆FN₃O₅ m/z 492,00 (M+H)⁺.

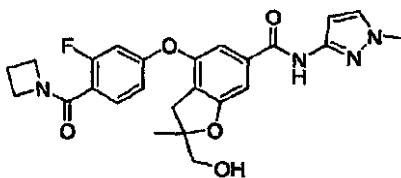
15 *Preparación del intermedio 240a: Éster terc-butílico de ácido 4-4-(azetidín-1-carbonil)-3-fluoro-fenoxi]-2-hidroximetil-2-metil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico*



20 El compuesto del título se preparó de un modo similar al descrito para el intermedio **1f**, a partir de éster terc-butílico de ácido 4-hidroxi-2-hidroximetil-2-metil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico (**227c**) y azetidín-1-il-(2,4-difluoro-fenil)-metanona. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,48 - 7,56 (m, 1 H) 7,24 (s, 1 H) 7,20 (d, J = 1,26 Hz, 1 H) 6,77 (dd, J = 8,59, 2,53 Hz, 1 H) 6,66 (dd, J = 11,24, 2,40 Hz, 1 H) 4,21 (t, J = 7,83 Hz, 2 H) 4,11 - 4,17 (m, 2 H) 3,65 - 3,74 (m, 1 H) 3,55 - 3,63 (m, 1 H) 3,13 (d, J = 16,67 Hz, 1 H) 2,76 (d, J = 16,67 Hz, 1 H) 2,34 (s, J = 15,60, 7,74 Hz, 2 H) 1,89 - 1,97 (m, 1 H) 1,56 (s, 9 H) 1,44 (s, 3 H); CLEM para C₂₅H₂₈O₆ m/z 458,20 (M+H)⁺.

25 **Ejemplo 241: Ácido**

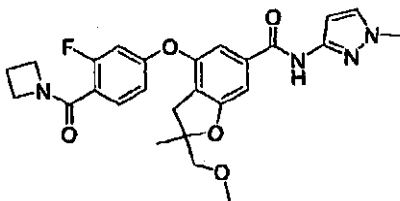
4-[4-(azetidín-1-carbonil)-fenoxi]-3-fluoro-fenoxi]-2-hidroximetil-2-metil-2,3-dihidrobenzofuran-6-carboxílico (1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida



30 El compuesto del título se preparó de un modo similar al descrito en el Ejemplo **200**, a partir de éster terc-butílico de ácido 4-[4-(azetidín-1-carbonil)-3-fluoro-fenoxi]-2-hidroximetil-2-metil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico (**240a**) . RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 9,12 (s, 1 H) 7,53 (t, J = 8,21 Hz, 1 H) 7,32 (d, J = 2,27 Hz, 1 H) 7,15 (s, 1 H) 7,1 (s, 1 H) 6,86 (d, J = 2,27 Hz, 1 H) 6,81 (dd, J = 8,59, 2,27 Hz, 1 H) 6,70 (dd, J = 10,99, 2,15 Hz, 1 H) 4,22 (t, J = 7,83 Hz, : H) 4,16 (t, J = 7,58 Hz, 2 H) 3,84 (s, 3 H) 3,71 - 3,76 (m, 1 H) 3,59 - 3,64 (m, 1 H) 3,18 (d, J = 16,42 Hz, 1 H) 2,80 (c J=16.67 Hz, 2 H) 2,29 - 2,40 (m, 2 H) 1,46 (s, 3 H); CLEM para C₂₅H₂₅FN₄O₅ m/z 481,20 (M+H)⁺.

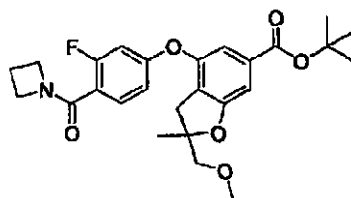
Ejemplo 242: Ácido

4-[4-(azetidín-1-carbonil)-3-fluoro-fenoxi]-3-fluoro-fenoxi]-2-metoximetil-2-metil-2,3-dihidrobenzofuran-6-carboxílico (1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida



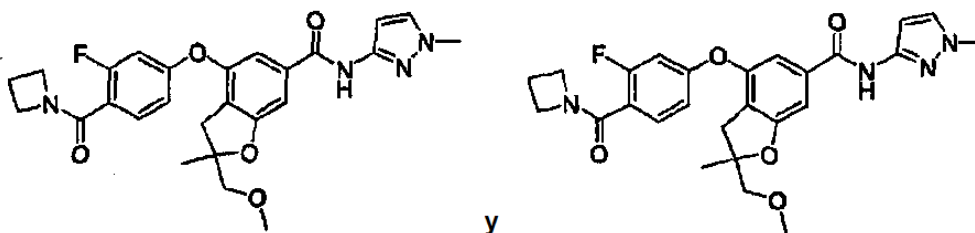
- 5 El compuesto del título se preparó de un modo similar al descrito en el Ejemplo **200**, a partir de éster terc-butílico de ácido 4-[4-(azetidín-1-carbonil)-3-fluoro-fenoxi]-2-hidroximetil-2-metil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico (**242a**) .
 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,37 (s, 1 H) 7,53 (t, J = 8,21 Hz, 1 H) 7,28 (d, J = 2,27 Hz, 1 H) 7,07 (d, J = 9,35 Hz, 2 H) 6,80 (dd, J = 8,59, 2,27 Hz, 1 H) 6,78 (d, J = 2,27 Hz, 1 H) 6,67 (dd, J = 11,12, 2,27 Hz, 1 H) 4,22 (t, J = 7,71 Hz, 2 H) 4,10 - 4,19 (m, 3 H) 3,80 (s, 3 H) 3,40 (s, 3 H) 3,12 (d, J = 16,67 Hz, 1 H) 2,74 - 2,82 (m, 1 H) 2,29 - 2,38 (m, 2 H) 1,47 (s, 3 H); CLEM para C₂₆H₂₇FN₄O₅ m/z 495,20 (M+H)⁺; Anal. Calcd. para C₂₆H₂₇FN₄O₅ · 0,24 H₂O: C, 62,60; H, 5,55; N, 11,23; Hallado: C, 62,64; H, 5,67; N, 10,93.

Preparación del intermedio 242a: Éster terc-butílico de ácido 4-[4-(azetidín-1-carbonil)-3-fluoro-fenoxi]-2-metoximetil-2-metil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico



- 15 El compuesto del título se preparó de un modo similar al descrito para el intermedio **201a**, a partir de éster terc-butílico de ácido 4-[4-(azetidín-1-carbonil)-3-fluoro-fenoxi]-2-hidroximetil-2-metil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico (**240a**) y yoduro de metilo. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,86 (d, J = 8,84 Hz, 2 H) 7,22 (s, 1 H) 7,07 (d, J = 8,84 Hz, 2 H) 3,41 - 3,52 (m, 2 H) 3,40 (s, 3 H) 3,11 (d, J = 16,67 Hz, 1 H) 2,76 (d, J = 16,67 Hz, 1 H) 2,48 (td, J = 7,89, 4,67 Hz, 1 H) 1,56 (s, 9 H) 1,46 (s, 3 H) 1,32 - 1,43 (m, 2 H) 1,00 - 1,12 (m, 2 H); CLEM para C₂₆H₃₀O₆ m/z 472,20 (M+H)⁺

- 20 **Ejemplo 243:** (-) **Ácido**
4-[4-(azetidín-1-carbonil)-3-fluoro-fenoxi]-2-metoximetil-2-metil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico (1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida
 y **Ejemplo 244:** (+) **Ácido**
4-[4-(azetidín-1-carbonil)-3-fluoro-fenoxi]-2-metoximetil-2-metil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico (1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida

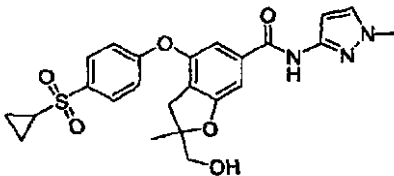


- 25 Los compuestos del título se prepararon mediante separación quiral del Ejemplo **242** mediante cromatografía en columna SFC. Ejemplo **243**: [α]_D = -20,49; 100 %ee; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,30 (s, 1 H) 7,50 - 7,57 (m, 1 H) 7,28 (d, J = 2,27 Hz, 1 H) 7,07 (dd, J = 11,24, 1,39 Hz, 2 H) 6,80 (dd, J = 8,59, 2,53 Hz, 1 H) 6,78 (d, J = 2,27 Hz, 1 H) 6,67 (dd, J = 11,12, 2,27 Hz, 1 H) 4,22 (t, J = 7,71 Hz, 2 H) 4,16 (t, J = 7,71 Hz, 2 H) 3,81 (s, 3 H) 3,41 - 3,51 (m, 2 H) 3,39 - 3,41 (m, 3 H) 3,12 (d, J = 16,42 Hz, 1 H) 2,78 (d, J = 16,42 Hz, 1 H) 2,34 (s, J = 15,47, 7,80 Hz, 2 H) 1,47 (s, 3 H); CLEM para C₂₆H₂₇N₄O₅S m/z 495,20 (M+H)⁺; Anal. Calcd. para C₂₆H₂₇FN₄O₅ - 0,23 H₂O: C, 62,62; H, 5,55; N, 11,24; Hallado: C, 58,286261). H, 5,52; N, 11,25.

- 30 Ejemplo **244**: [α]_D = +14,78; 100 %ee; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,31 (s, 1 H) 7,53 (t, J = 8,21 Hz, 1 H) 7,28 (d, J = 2,27 Hz, 1 H) 7,07 (d, J = 9,85 Hz, 2 H) 6,76 - 6,85 (m, 2 H) 6,67 (dd, J = 11,37, 2,27 Hz, 1 H) 4,19 - 4,26 (m, 2 H) 4,16 (t, J = 7,71 Hz, 2 H) 3,81 (s, 3 H) 3,41 - 3,52 (m, 2 H) 3,40 (s, 3 H) 3,12 (d, J = 16,42 Hz, 1 H) 2,77 (d, J = 16,67 Hz, 1 H) 2,30 - 2,40 (m, 2 H) 1,47 (s, 3 H); CLEM para C₂₆H₂₇FN₄O₅ m/z 495,20 (M+H)⁺; Anal. Calcd. para C₂₆H₂₇FN₄O₅ - 0,20

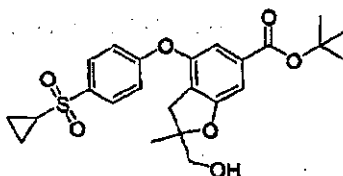
H₂O: C, 62,69; H, 5,54; N, 11,25; Hallado: C, 62,76; H, 5,51; N, 11,14

Ejemplo 245: Ácido 4-(4-ciclopropansulfonil)-2-hidroxi-2-metil-2,3-dihidrobenzofuran-6-carboxílico (1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida



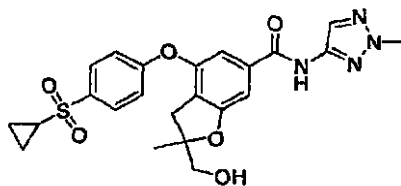
- 5 El compuesto del título se preparó de un modo similar al descrito en el Ejemplo **200**, a partir de éster *tert*-butílico del ácido 4-(4-ciclopropansulfonil-fenoxi)-2-hidroxi-2-metil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico (**245a**). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,36 (s, 1 H) 7,84 - 7,91 (m, 2 H) 7,29 (d, J = 2,27 Hz, 1 H) 7,04 - 7,13 (m, 3 H) 3,81 (s, 3 H) 3,71 - 3,79 (m, 1 H) 3,62 (dd, J = 11,87, 7,07 Hz, 1 H) 3,21 (d, J = 16,42 Hz, 1 H) 2,87 (d, J = 19,96 Hz, 1 H) 2,81 (s, 2 H) 2,44 - 2,53 (m, 1 H) 2,11 (t, J = 6,44 Hz, 1 H) 1,46 (s, 3 H) 1,31 - 1,42 (m, 2 H) 1,01 - 1,11 (m, 2 H); CLEM para C₂₄H₂₅N₃O₆S *m/z* 484,20 (M+H)⁺; Anal. Calcd. para C₂₄H₂₅N₃O₆S • 0,27 H₂O: C, 58,70; H, 5,04; N, 8,55; Hallado: C, 58,71; H, 5,19; N, 8,42.

Preparación del intermedio 245a: Éster *tert*-butílico de ácido 4-(4-ciclopropansulfonil-fenoxi)-2-hidroxi-2-metil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico



- 15 El compuesto del título se preparó de un modo similar al descrito para el intermedio **1f**, a partir de éster *tert*-butílico de ácido 4-hidroxi-2-hidroxi-2-metil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico (**227c**) y 1-ciclopropansulfonil-4-fluoro-benceno. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,86 (d, J = 8,59 Hz, 2 H) 7,23 (s, 1 H) 7,07 (d, J = 8,59 Hz, 2 H) 3,73 (dd, J = 11,87, 5,81 Hz, 1 H) 3,62 (d, J = 7,58 Hz, 1 H) 3,16 (d, J = 16,67 Hz, 1 H) 2,78 (d, J = 16,67 Hz, 1 H) 2,48 (td, J = 8,02, 4,67 Hz, 1 H) 1,55 - 1,58 (m, 12 H) 1,45 (s, 2 H) 1,36 (dd, J = 4,67, 1,89 Hz, 2 H) 0,97 - 1,13 (m, 2 H); CLEM para C₂₄H₂₇O₇ *m/z* 460,80 (M+H)⁺

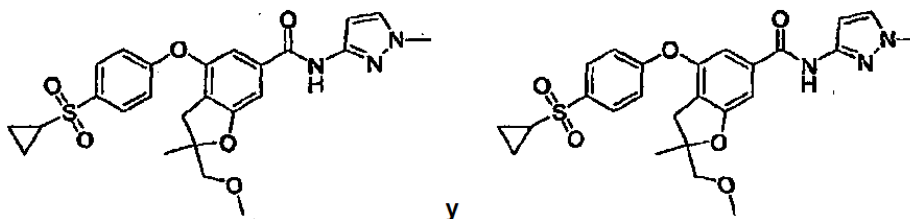
Ejemplo 246: Ácido 4-(4-ciclopropansulfonil-fenoxi)-2-hidroxi-2-metil-2,3-dihidrobenzofuran-6-carboxílico (2-metil-2H-[1,2,3]-triazol-4-il)-amida



- 25 El compuesto del título se preparó de un modo similar al descrito en el Ejemplo **200**, a partir de éster *tert*-butílico del ácido 4-(4-ciclopropansulfonil-fenoxi)-2-hidroxi-2-metil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico (**245a**). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,35 (s, 1 H) 8,08 (s, 1 H) 7,88 (d, J = 8,84 Hz, 1 H) 7,82 - 7,92 (m, 1 H) 7,03 - 7,14 (m, 4 H) 4,12 (s, 3 H) 3,77 (dd, J = 12,00, 5,68 Hz, 1 H) 3,63 (dd, J = 12,00, 7,45 Hz, 1 H) 3,22 (d, J = 16,42 Hz, 1 H) 2,83 (d, J = 16,67 Hz, 1 H) 2,44 - 2,54 (m, 1 H) 1,96 (dd, J = 7,45, 5,68 Hz, 1 H) 1,47 (s, 3 H) 1,37 (dd, J = 4,80, 1,77 Hz, 2 H) 1,07 (dd, J = 7,83, 2,02 Hz, 2 H); CLEM para C₂₃H₂₄N₄O₆S *m/z* 485,00 (M+H)⁺; Anal. Calcd. para C₂₃H₂₄N₄O₆S • 0,26 H₂O: C, 56,47; H, 5,05; N, 11,45; Hallado: C, 56,46; H, 5,00; N, 11,40.

Ejemplo 247: (-) Ácido**4-(4-ciclopropansulfonil-fenoxi)-2-metoximetil-2-metil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico (1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida y Ejemplo 248: (+) Ácido****-4-(4-ciclopropansulfonil-fenoxi)-2-metoximetil-2-metil-2,3-dihidrobenzofuran-6-carboxílico (1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida**

5



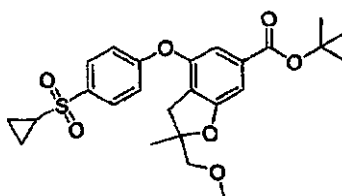
El compuesto del título se preparó de un modo similar al descrito en el Ejemplo 200, a partir de éster terc-butílico del ácido 4-(4-ciclopropansulfonil-fenoxi)-2-metoximetil-2-metil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico (**247a**), seguido de separación quiral mediante cromatografía en columna SFC.

10 **Ejemplo 247:** $[\alpha]_D = -14,75$; 100 %ee; RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,28 (s, 1 H) 7,85 - 7,90 (m, 2 H) 7,29 (d, $J = 2,27$ Hz, 1 H) 7,10 - 7,14 (m, 1 H) 7,09 (s, 2 H) 7,06 (d, $J = 1,26$ Hz, 1 H) 6,77 (d, $J = 2,27$ Hz, 1 H) 3,81 (s, 3 H) 3,43 - 3,52 (m, 2 H) 3,41 (s, 3 H) 3,16 (d, $J = 16,67$ Hz, 1 H) 2,80 (d, $J = 16,42$ Hz, 1 H) 2,45 - 2,53 (m, 1 H) 1,48 (s, 3 H) 1,34 - 1,39 (m, 2 H) 1,07 (dd, $J = 7,83, 2,02$ Hz, 2 H); CLEM para $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_6\text{S}$ m/z 498,20 (M+H) $^+$; Anal. Calcd. para $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_6\text{S}$: C, 60,35; H, 5,47; N, 8,45; Hallado: C, 60,34; H, 5,51; N, 8,37.

15 **Ejemplo 248:** $[\alpha]_D = +14,49$; 100 %ee; RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,30 (s, 1 H) 7,87 (ddd, $J = 9,22, 2,78, 2,40$ Hz, 2 H) 7,29 (d, $J = 2,27$ Hz, 1 H) 7,10 - 7,12 (m, 1 H) 7,08 - 7,10 (m, 2 H) 7,06 (d, $J = 1,52$ Hz, 1 H) 6,77 (d, $J = 2,27$ Hz, 1 H) 3,81 (s, 3 H) 3,42 - 3,52 (m, 2 H) 3,41 (s, 3 H) 3,16 (d, $J = 16,67$ Hz, 1 H) 2,80 (d, $J = 16,42$ Hz, 1 H) 2,49 (ddd, $J = 8,02, 4,86, 3,03$ Hz, 1 H) 1,48 (s, 3 H) 1,31 - 1,39 (m, 2 H) 1,07 (ddd, $J = 14,15, 6,32, 1,26$ Hz, 2 H); CLEM para $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_6\text{S}$ m/z 498,20 (M+H) $^+$; Anal. Calcd. para $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_6\text{S}$. 0,16, H $_2\text{O}$: C, 60,00; H, 5,50; N, 8,40; Hallado: C, 60,01; H, 5,65; N, 8,38.

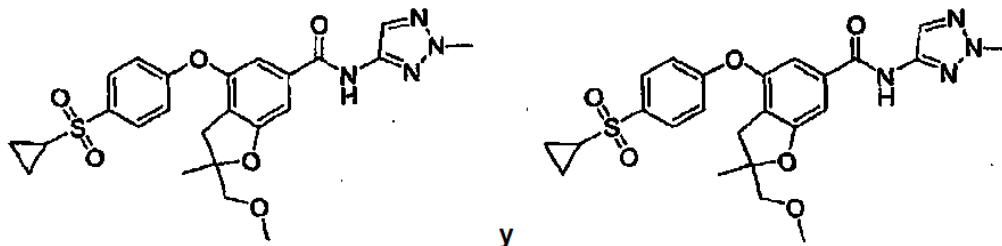
20

Preparación del intermedio 247a: Éster terc-butílico de ácido 4-(4-ciclopropansulfonil-fenoxi)-2-metoximetil-2-metil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico



25 El compuesto del título se preparó de un modo similar al descrito para el intermedio 201a, a partir de éster terc-butílico de ácido 4-(4-ciclopropansulfonil-fenoxi)-2-hidroximetil-2-metil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico (**245a**) y yoduro de metilo. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,86 (d, $J = 8,84$ Hz, 2 H) 7,22 (s, 1 H) 7,07 (d, $J = 8,84$ Hz, 2 H) 3,41 - 3,52 (m, 2 H) 3,40 (s, 3 H) 3,11 (d, $J = 16,67$ Hz, 1 H) 2,76 (d, $J = 16,67$ Hz, 1 H) 2,48 (td, $J = 7,89, 4,67$ Hz, 1 H) 1,56 (s, 9 H) 1,46 (s, 3 H) 1,32 - 1,43 (m, 2 H) 1,00 - 1,12 (m, 2 H); CLEM para $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{O}_7$ m/z 475,20 (M+H) $^+$

Ejemplo 249: (-) **Ácido**
4-(4-ciclopropansulfonil-fenoxi)-2-metoximetil-2-metil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico
(2-metil-2H-[1,2,3]triazol-4-il)-amida y **Ejemplo 250:** (+) **Ácido**
-4-(4-ciclopropansulfonil-fenoxi)-2-metoximetil-2-metil-2,3-dihidrobenzofuran-6-carboxílico
(2-metil)-2H-[1,2,3]-triazol-4-il)-amida

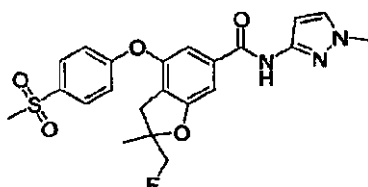


El compuesto del título se preparó de un modo similar al descrito en el Ejemplo **200**, a partir de éster terc-butílico del ácido 4-(4-ciclopropansulfonil-fenoxi)-2-metoximetil-2-metil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico (**247a**), seguido de separación quiral mediante cromatografía en columna SFC.

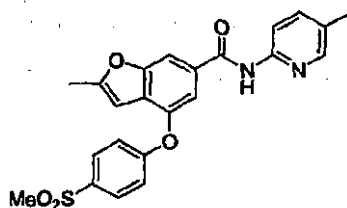
Ejemplo 249: $[\alpha]_D = -11,16$; 100 %ee; RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,31 (s, 1 H) 8,08 (s, 1 H) 7,82 - 7,94 (m, 2 H) 7,11 (d, $J = 9,09$ Hz, 2 H) 7,09 (s, 2 H) 4,12 (s, 3 H) 3,42 - 3,56 (m, 2 H) 3,41 (s, 3 H) 3,17 (d, $J = 16,67$ Hz, 1 H) 2,81 (d, $J = 16,42$ Hz, 1 H) 2,37 - 2,60 (m, 1 H) 1,48 (s, 3 H) 1,37 (dd, $J = 4,80, 2,02$ Hz, 2 H) 1,07 (dd, $J = 7,83, 2,02$ Hz, 2 H); CLEM para $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_6\text{S}$ m/z 499,00 ($\text{M}+\text{H}$)⁺; Anal. Calcd. para $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_6\text{S}$: C, 57,82; H, 5,26; N, 11,24; Hallado: C, 57,70; H, 5,31; N, 11,11.

Ejemplo 250: $[\alpha]_D = 13,33$ >99 %ee; RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,30 (s, 1 H) 8,08 (s, 1 H) 7,79 - 7,95 (m, 2 H) 7,05, -7,14 (m, 4 H) 4,12 (s, 3 H) 3,42 - 3,55 (m, 2 H) 3,41 (s, 3 H) 3,17 (d, $J = 16,42$ Hz, 1 H) 2,81 (d, $J = 16,67$ Hz, 1 H) 2,45, -2,54 (m, 1 H) 1,48 (s, 3 H) 1,37 (dd, $J = 4,55, 2,02$ Hz, 2 H) 1,07 (dd, $J = 7,96, 1,89$ Hz, 2 H); CLEM para $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_6\text{S}$ m/z 499,00 ($\text{M}+\text{H}$)⁺; Anal. Calcd. para $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_6\text{S}$ -0,09 H_2O : C, 58,82; H, 4,77; N, 11,43; Hallado: C, 58,88; H, 4,75; N, 11,33.

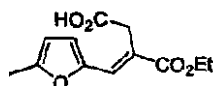
Ejemplo 251: Ácido 2-fluorometil-4-(4-metanosulfonil-fenoxi)-2-metil-2,3-dihidrobenzofuran-6-carboxílico (1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida



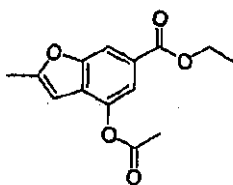
A una solución de ácido 2-hidroximetil-4-(4-metanosulfonil-fenoxi)-2-metil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico (1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida (62 mg, 0,140 mmol) y 2,4,6-colidina (0,0359 ml, 0,271 mmol) en CH_2Cl_2 seco se añadió anhídrido del ácido trifluorometansulfónico (0,0365 ml, 0,217 mmol) a 0°C. La mezcla se agitó desde 0°C hasta la temperatura ambiente durante 1 hora. La TLC mostró que la reacción se había completado. La reacción se inactivó con HCl 0,5 N acuoso saturado, se extrajo con 3X CHCl_3 , se secó con Na_2SO_4 , y se concentró. El residuo se disolvió en CH_2Cl_2 (3ml) anhídrico, y se añadió TBAF (1 ml, 1 M). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas, se inactivó con H_2O , se extrajo con 3X CHCl_3 . La fase orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 , se concentró, y se purificó mediante cromatografía en columna eluyendo con 50-65 % de EtOAc en hexanos, para dar un sólido blanco (18 mg, rendimiento del 28 %). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,55 (s, 1 H) 7,84 - 7,96 (m, 2 H) 7,25 - 7,31 (m, 2 H) 7,02 - 7,15 (m, 3 H) 6,72 - 6,83 (m, 1 H) 4,26 - 4,54 (m, 2 H) 3,79 (s, 3 H) 3,20 (d, $J = 16,67$ Hz, 1 H) 3,08 (s, 3 H) 2,89 (dd, $J = 16,67, 1,77$ Hz, 1 H) 1,52 (s, 3 H); CLEM para $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{FN}_3\text{O}_5\text{S}$ m/z 460,00 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Ejemplo 252: 2-metil-N-(5-metilpiridin-2-il)-4-(4-(metilsulfonil)-fenoxi)-benzofuran-6-carboxamida

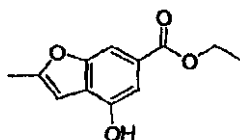
2-amino-5-metilpiridina (289 mg, 2,67 mmol) se disolvió en DCE (10 ml) a 0°C, después $Al(CH_3)_2Cl$ (2,67 ml, 1M en hexanos) se añadió gota a gota. Después de la adición, se retiró el baño de hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. 2-metil-4-[4-(metilsulfonil)fenoxi]-1-benzofuran-6-carboxilato de etilo (100 mg, 0,267 mmol) se añadió y se continuó agitando durante 14 horas. La reacción se inactivó con precaución con tartrato de sodio potasio tetrahidratado (20 % w/w). El producto se extrajo con $CHCl_3$, se lavó con salmuera y se secó con $MgSO_4$. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice usando $CHCl_3/MeOH$ (100/0 a 98/2), dando el compuesto del título (100 mg, 86 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN 1H (300 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 2,32 (s, 3 H) 2,48 (s, 3 H) 3,07 (s, 3 H) 6,24 (s, 1 H) 7,08 - 7,16 (m, 2 H) 7,48 (d, J = 1,32 Hz, 1 H) 7,57 (dd, J = 8,29, 2,35 Hz, 1 H) 7,81 - 7,97 (m, 3 H) 8,12 (d, J = 2,35 Hz, 1 H) 8,25 (d, J = 8,29 Hz, 1 H) 8,44 (s, 1 H). CLEM para $C_{23}H_{20}N_2O_5S$ m/z 437,4 (M+H).

Preparación del intermedio 252a: Ácido 3-(etoxicarbonil)-4-(5-metil-2-furil)but-3-enóico

Etilato de sodio (74,2 g, 1,09 mol) se añadió con agitación enérgica a una solución de ácido 5-metil-2-furaldehído 1 (100 g, 0,91 mol) y succinato de dietilo (316 g, 0,181 mol) en etanol (1 l). La mezcla de la reacción se sometió a reflujo durante 8 horas y se evaporó al vacío (~20 mmHg) a 50°C hasta que cesó la destilación del disolvente. El residuo obtenido se disolvió en 500 ml de HCl 10 % y 500 ml de acetato de etilo. La mezcla se agitó. La capa orgánica se separó, se diluyó en 500 ml de una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$, y se agitó. La capa acuosa se separó se acidificó con 10 % de HCl hasta pH 2, y se sometió a extracción con 1 l de acetato de etilo. La capa orgánica se evaporó al vacío (~20 mmHg) a 60°C y se sometió a cromatografía en una capa de gel de sílice (200 x 150 mm) con mezcla de hexano/acetato de etilo, 1:1 como eluyente. Fracciones con el producto diana se recogieron y se evaporaron al vacío para dar 45 g (0,19 mol, 21 %) del compuesto deseado en forma de un sólido de color amarillo.

Preparación del intermedio 252b: 4-(azetiloxi)-2-metil-1-benzofuran-6-carboxilato de etilo

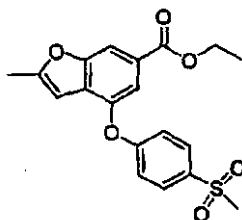
Se añadió acetato de sodio (30 g, 0,36 mol) bajo agitación enérgica a una solución de ácido 3-(etoxicarbonil)-4-(5-metil-2-furil)but-3-enoico (45 mg, 0,19 mol) en 250 ml de anhídrido acético. La mezcla de la reacción se sometió a reflujo durante 2 horas y se evaporó al vacío (~20 mmHg) a 50°C hasta que cesó la destilación del disolvente. El producto bruto se suspendió en 500 ml de diclorometano. La suspensión se filtró. El sólido se lavó con 200 ml de diclorometano. Las soluciones combinadas se lavaron con 200 ml de una solución de $NaHCO_3$ acuosa saturada y se evaporó al vacío hasta secarse. El producto crudo obtenido se sometió a cromatografía en una capa de gel de sílice (200 x 150 mm) con mezcla de hexano/acetato de etilo, 3:2 como eluyente para dar 25 g (95 mmol, 51 %) del compuesto deseado en forma de un sólido de color amarillo.

Preparación del intermedio 252c: 4-hidroxi-2-metil-1-benzofuran-6-carboxilato de etilo

35

- Una mezcla de 4-(acetiloxi)-2-metil-1-benzofuran-6-carboxilato de etilo en etanol puro (500 ml) y carbonato de potasio (18 g, 0,13 mol) se agitó durante 3 horas a 60°C. La mezcla se diluyó con 500 ml de diclorometano y la suspensión se filtró. El precipitado se lavó con 200 ml de diclorometano. Las soluciones combinadas se lavaron con 10 % de una solución de ácido cítrico acuosa y se evaporó al vacío hasta secarse. El producto bruto se introdujo en una columna de gel de sílice y se eluyó con una mezcla de hexano/acetato de etilo (2:1) para dar 20 g (91 mmol, 95 %) del compuesto deseado en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹H (DMSO d-6): 1,30 (t, 3H), 2,45 (s, 3H), 4,30 (ct, 2H), 6,65 (s, 1H), 7,282, 1H), 7,53 (s, 1 H), 10,25 (s, 1 H).

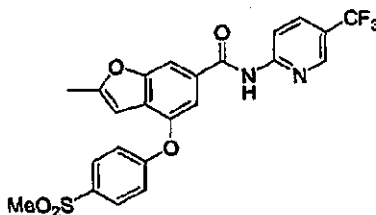
Preparación del intermedio 252d: 2-metil-4-[4-(metilsulfonyl)fenoxi]-1-benzofuran-6-carboxilato de etilo



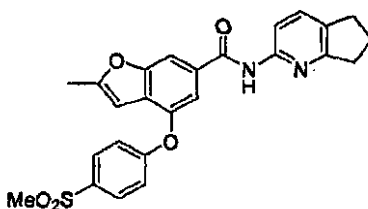
- Una mezcla de 4-hidroxi-2-metilbenzofuran-6-carboxilato de etilo (4,5 g, 20,4 mmol), 1-fluoro-4-(metilsulfonyl)benzene (5,24 g, 30,7 mmol) y Cs₂CO₃ (9,99 g, 30,7 mmol) en DMF (10 ml) se calentó en el microondas a 120°C durante 60 minutos. La muestra se filtró y el filtrado se concentró para dar un residuo de aceite. El aceite se purificó mediante HPLC, dando el compuesto del título (5,074 g, 66 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 1,39 (t, J = 7,16 Hz, 3 H) 2,46 (s, 3 H) 3,06 (s, 3 H) 4,38 (s, J = 7,16 Hz, 2 H) 6,21 (s, 1 H) 7,00 - 7,14 (m, 2 H) 7,62 (s, 1 H) 7,81 - 7,95 (m, 2 H) 8,01 (s, 1 H).

Los ejemplos 253-270 se prepararon de un modo similar al descrito para el Ejemplo 252 a partir del Intermedio 252d y los heterociclos adecuados.

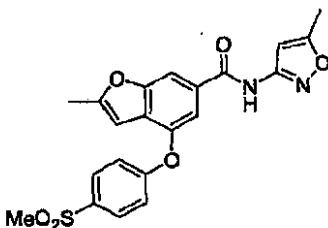
Ejemplo 253: 2-metil-4-(4-(metilsulfonyl)fenoxi)-N-(5-(trifluorometil)-piridin-2-il)benzofuran-6-carboxamida



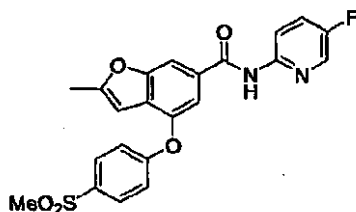
- Ejemplo 254: N-(6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridin-2-il)-2-metil-4-(4-(metilsulfonyl)-fenoxi)benzofuran-6-carboxamida**



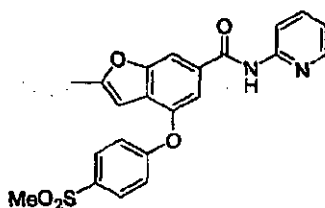
Ejemplo 255: 2-metil-N-(5-metilisoxazol-3-il)-4-(4-(metilsulfonyl)-fenoxi)-benzofuran-6-carboxamida



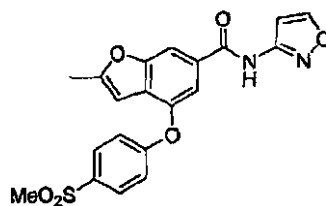
Ejemplo 256: N-(5-fluoropiridin-2-il)-2-metil-4-(4-(metilsulfonil)-fenoxi)benzofuran-6-carboxamida



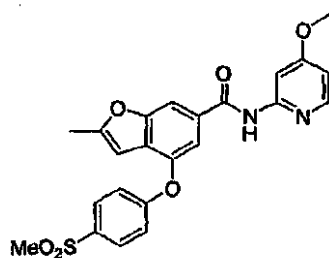
Ejemplo 257: 2-metil-4-(4-(metilsulfonil)fenoxi)-N-(piridin-2-il)benzofuran-6-carboxamida



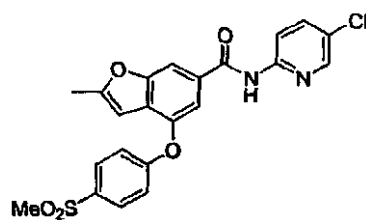
5 Ejemplo 258: N-(Isoxazol-3-il)-2-metil-4-(4-(metilsulfonil)-fenoxi)benzofuran-6-carboxamida



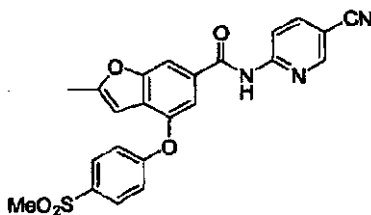
Ejemplo 259: N-(4-metoxipiridin-2-il)-2-metil-4-(4-(metilsulfonil)-fenoxi)benzofuran-6-carboxamida



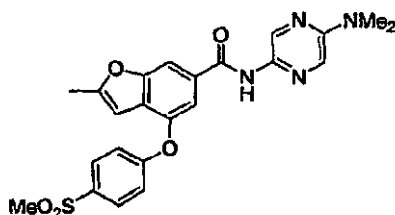
Ejemplo 260: N-(5-cloropiridin-2-il)-2-metil-4-(4-(metilsulfonil)-fenoxi)benzofuran-6-carboxamida



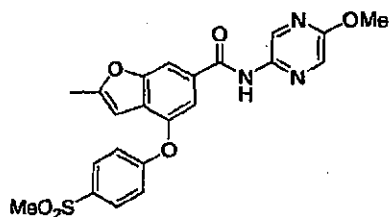
Ejemplo 261: N-(5-cianopiridin-2-il)-2-metil-4-(4-(metilsulfonyl)-fenoxi)benzofuran-6-carboxamida



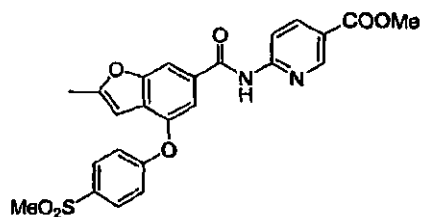
Ejemplo 262: N-(5-dimetilamin)pirazin-2-il)-2-metil-4-(4-(metilsulfonyl)-fenoxi)benzofuran-6-carboxamida



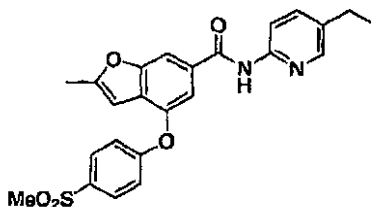
5 Ejemplo 263: N-(5-metoxipirazin-2-il)-2-metil-4-(4-(metilsulfonyl)-fenoxi)benzofuran-6-carboxamida



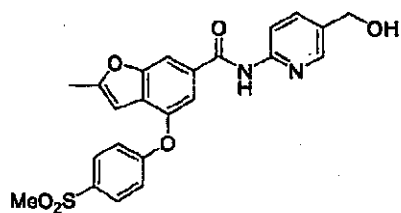
Ejemplo 264: 6-(2-metil-4-(4-(metilsulfonyl)fenoxi)benzofuran-6-carboxamida)nicotinato de metilo



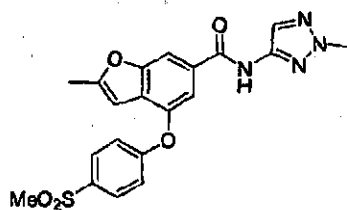
Ejemplo 265: N-(5-etilpiridin-2-il)-2-metil-4-(4-(metilsulfonyl)-fenoxi)benzofuran-6-carboxamida



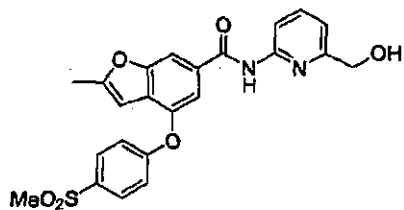
Ejemplo 266: N-(5-hidroximetil)piridin-2-il)-2-metil-4-(4-(metilsulfonil)-fenoxi)benzofuran-6-carboxamida



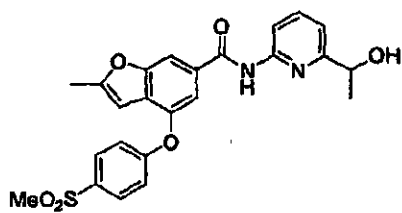
Ejemplo 267: 2-metil-N-(2-metil-2H1,2,3-triazol-4-il)-4-(4-(metilsulfonil)-fenoxi)-benzofuran-6-carboxamida



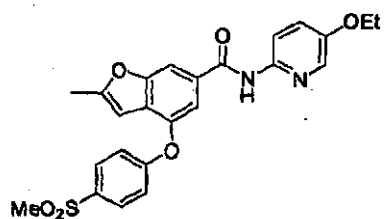
5 Ejemplo 268: N-(6-hidroximetil)piridin-2-il)-2-metil-4-(4-(metilsulfonil)-fenoxi)benzofuran-6-carboxamida



Ejemplo 269: N-(6-hidroxietil)piridin-2-il)-2-metil-4-(4-(metilsulfonil)-fenoxi)benzofuran-6-carboxamida



Ejemplo 270: N-(5-etoxipiridin-2-il)-2-metil-4-(4-(metilsulfonil)-fenoxi)benzofuran-6-carboxamida

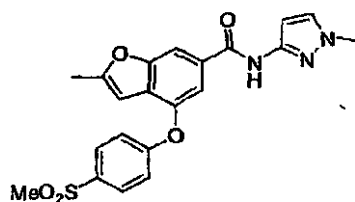


ES 2 487 967 T3

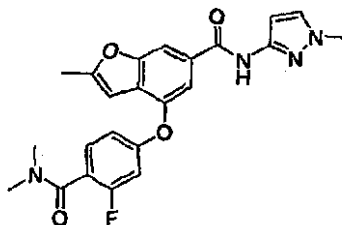
Ejemplo	PM	MF	RMN	m/z
253	490,5	C23H17 F3 N2 O5 S	RMN 1H (300 MHz, CLOROFORMO-D) d ppm 2,50 (s, 3 H) 3,03 - 3,18 (m, 3 H) 6,25 (s, 1 H) 7,05 - 7,20 (m, 2 H) 7,51 (d, J = 1,13 Hz, 1 H) 7,86 - 7,97 (m, 3 H) 8,02 (d, 1 H) 8,49 (d, 1 H) 8,58 (s, 1 H) 8,72 (s, 1 H)	491,00
254	462,5	C25H22 N2 O5 S	RMN 1H (300 MHz, CLOROFORMO-D) d ppm 2,16 (d, J = 7,35 Hz, 2 H) 2,48 (s, 3 H) 2,87 - 3,03 (m, 4 H) 3,08 (s, 3 H) 6,25 (s, 1 H) 7,11 (d, J = 8,67 Hz, 2 H) 7,49 (s, 1 H) 7,60 (d, 1 H) 7,85 - 8,04 (m, 3 H) 8,14 (d, J = 8,29 Hz, 1 H) 8,50 (s, 1 H)	463,00
255	426,5	C21H18 N2 O6 S	RMN 1H (300 MHz, CLOROFORMO-D) d ppm 2,43 (s, 3 H) 2,48 (s, 3 H) 3,09 (s, 3 H) 6,24 (s, 1 H) 6,85 (s, 1 H) 7,12 (d, J = 8,85 Hz, 2 H) 7,57 (s, 1 H) 7,90 (d, J = 8,85 Hz, 2 H) 7,98 (s, 1 H)	427,00
256	440,5	C22H17 F N2 O5 S	RMN 1H (300 MHz, CLOROFORMO-D) d ppm 2,49 (s, 3 H) 3,07 (s, 3 H) 6,24 (s, 1 H) 7,05 - 7,19 (m, 2 H) 7,45 - 7,63 (m, 2 H) 7,84 - 8,01 (m, 3 H) 8,16 (d, J = 2,83 Hz, 1 H) 8,32 - 8,46 (m, J = 9,23, 4,14 Hz, 1 H) 8,57 (s, 1 H)	441,30
257	422,5	C22H18 N2 O5 S	RMN 1H (300 MHz, CLOROFORMO-D) d ppm 2,49 (s, 3 H) 3,08 (s, 3 H) 6,25 (s, 1 H) 7,04 - 7,20 (m, J = 8,85 Hz, 3 H) 7,51 (d, J = 1,32 Hz, 1 H) 7,78 (s, 1 H) 7,88 - 8,03 (m, 3 H) 8,27 - 8,45 (m, 2 H) 8,58 (s, 1 H)	423,40
258	412,4	C20H16 N2 O6 S	RMN 1H (300 MHz, CLOROFORMO-D) d ppm 2,50 (s, 3 H) 3,09 (s, 3 H) 6,26 (s, 1 H) 7,13 (d, J = 8,85 Hz, 2 H) 7,19 - 7,25 (m, 1 H) 7,50 (s, 1 H) 7,82 - 8,02 (m, 3 H) 8,33 (s, 1 H) 9,01 (s, 1 H)	413,40
259	452,5	C23H20 N2 O6 S	RMN 1H (300 MHz, CLOROFORMO-D) d ppm 2,49 (s, 3 H) 3,02 - 3,18 (m, 3 H) 3,85 - 4,03 (m, 3 H) 6,26 (s, 1 H) 6,64 (dd, J = 5,65, 2,26 Hz, 1 H) 7,02 - 7,20 (m, 2 H) 7,49 (d, J = 1,13 Hz, 1 H) 7,86 - 7,98 (m, 3 H) 7,98 - 8,17 (m, 2 H) 8,63 (s, 1 H)	453,35
260	456,9	C22H17 Cl N2 O5 S	RMN 1H (300 MHz, CLOROFORMO-D) d ppm 2,49 (s, 3 H) 3,08 (s, 3 H) 6,25 (s, 1 H) 7,10 (d, J = 1,51 Hz, 1 H) 7,50 (d, J = 0,94 Hz, 1 H) 7,63 (d, J = 0,94 Hz, 1 H) 7,69 - 7,78 (m, 1 H) 7,84 - 7,96 (m, 2 H) 8,02 (s, 1 H) 8,26 (d, J = 2,45 Hz, 1 H) 8,37 (d, J = 8,85 Hz, 1H), 8,63 (s, 1H)	457,20
261	447,5	C23H17 N3 O5 S	RMN 1H (300 MHz, CLOROFORMO-D) d ppm 2,48 (s, 3 H) 3,08 (s, 3 H) 6,26 (s, 1 H) 7,07 - 7,20 (m, 2 H) 7,54 (d, J = 1,32 Hz, 1 H) 7,87 - 8,04 (m, 3 H) 8,33 - 8,44 (m, 1 H) 8,48 (d, J = 8,67 Hz, 1 H) 8,93 (d, J = 1,70 Hz, 1 H) 9,07 (s, 1 H)	448,20
262	466,5	C23H22 N4 O5 S	RMN 1H (300 MHz, CLOROFORMO-D) d ppm 2,48 (s, 3 H) 3,08 (s, 3 H) 3,13 (s, 6 H) 6,25 (s, 1 H) 7,05 - 7,18 (m, 2 H) 7,49 (d, J = 1,13 Hz, 1 H) 7,71 (d, J = 1,51 Hz, 1 H) 7,84 - 8,01 (m, 3 H) 8,18 (s, 1 H) 9,15 (d, J = 1,32 Hz, 1 H)	467,20
263	453,5	C22H19 N3 O6 S	RMN 1H (300 MHz, CLOROFORMO-D) d ppm 2,49 (s, 3 H) 2,99 - 3,23 (m, 3 H) 3,99 (s, 3 H) 6,25 (s, 1 H) 7,12 (d, J = 8,67 Hz, 2 H) 7,50 (s, 1 H) 7,81 - 8,08 (m, 4 H) 8,41 (s, 1 H) 9,19 (s, 1 H)	454,20
264	480,5	C24H20 N2 O7 S	RMN 1H (300 MHz, CLOROFORMO-D) d ppm 2,44-2,61 (M, 3 H) 3,08 (s, 3 H) 3,95 (s, 3 H) 6,26 (s, 1 H) 7,07 - 7,20 (m, 2 H) 7,54 (d, J = 1,32 Hz, 1 H) 7,87 - 8,04 (m, 3 H) 8,33 - 8,44 (m, 1 H) 8,48 (d, J = 8,67 Hz, 1 H) 8,93 (d, J = 1,70 Hz, 1 H) 9,07 (s, 1 H)	481,20
265	450,5	C24H22 N2 O5 S	RMN 1H (300 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 1,26 (t, J = 7,54 Hz, 3 H) 2,49 (s, 3 H) 2,65 (s, J = 7,72 Hz, 2 H) 3,08 (s, 3 H) 6,25 (s, 1 H) 7,12 (d, J = 8,67 Hz, 2 H) 7,50 (s, 1 H) 7,63 (s, 1 H) 7,84 - 8,03 (m, 3 H) 8,14 (s, 1 H) 8,28 (d, J = 8,48 Hz, 1 H) 8,54 (s, 1 H)	451,40
266	452,5	C23H20 N2 O6 S	RMN 1H (300 MHz, CLOROFORMO-D) d ppm 2,48 (s, 3 H) 3,08 (s, 3 H) 4,72 (s, 2 H) 6,25 (s, 1 H) 7,03 (m, 2 H) 7,53 (s, 1 H) 7,78 - 7,87 (m, 1 H) 7,87 - 8,02 (m, 3 H) 8,41 (s, 2 H) 8,95 (s, 1 H) 11,85 (s, 1 H)	453,20

(continuación)

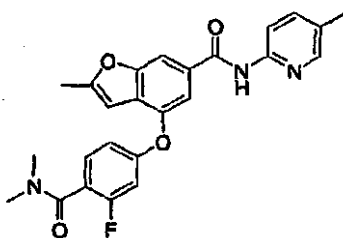
Ejemplo	PM	MF	RMN	m/z
267	426,5	C20H18 N4 O5 S	RMN 1H (300 MHz, CLOROFORMO-D) d ppm 2,49 (s, 3 H) 3,08 (s, 3 H) 4,13 (s, 3 H) 6,25 (s, 1 H) 7,12 (d, J = 8,85 Hz, 2 H) 7,46 (s, 1 H) 7,85 (s, 1 H) 7,92 (d, J = 8,67 Hz, 2 H) 8,11 (s, 1 H) 8,49 (s, 1 H)	427,20
268	452,5	C23H20 N2 O6 S	RMN 1H (300 MHz, CLOROFORMO-D) d ppm 2,47 (s, 3 H) 3,07 (s, 3 H) 5,29 (s, 2 H) 6,23 (d, J = 0,94 Hz, 1 H) 6,46 (d, J = 8,10 Hz, 1 H) 6,78 (d, J = 7,35 Hz, 1 H) 7,03 - 7,16 (m, 2 H) 7,45 (t, J = 7,82 Hz, 1 H) 7,68 (d, J = 1,13 Hz, 1 H) 7,85 - 7,98 (m, 2 H) 8,09 (s, 1 H)	453,30
269	466,5	C24H22 N2 O6 S	RMN 1H (300 MHz, CLOROFORMO-D) d ppm 1,52 (d, J = 6,59 Hz, 3 H) 2,50 (s, 3 H) 3,09 (s, 3 H) 3,70 (d, 1 H) 4,87 (d, J = 6,22 Hz, 1 H) 6,25 (d, J = 0,94 Hz, 1 H) 7,02 - 7,23 (m, 3 H) 7,54 (d, J = 1,32 Hz, 1 H) 7,79 (t, J = 7,91 Hz, 1 H) 7,88 - 8,02 (m, 3 H) 8,27 (d, J = 8,29 Hz, 1 H) 8,58 (s, 1 H)	467,20
270	466,5	C24H22 N2 O6 S	RMN 1H (300 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 1,44 (t, J = 6,97 Hz, 3 H) 2,48 (s, 3 H) 3,07 (s, 3 H) 4,08 (s, J = 6,97 Hz, 2 H) 6,24 (s, 1 H) 7,06 - 7,22 (m, 2 H) 7,31 (dd, J = 9,04, 3,01 Hz, 1 H) 7,50 (s, 1 H) 7,87 - 8,10 (m, 4 H) 8,30 (d, J = 9,04 Hz, 1 H) 8,59 (s, 1 H)	467,00

Ejemplo 271: 4-(4-(metilsulfonyl)fenoxi)-2-metil-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)benzofuran-6-carboxamida

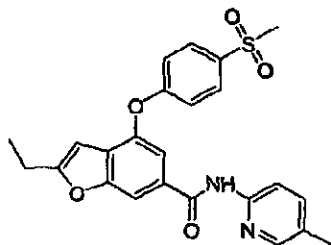
- 5 Cs₂CO₃ (0,806 g, 2,47 mmol) se añadió a una solución de 4-hidroxi-2-metilbenzofuran-6-carboxilato de etilo (0,273 g, 1,24 mmol) y 1-fluoro-4-(metilsulfonyl)benzene (0,22 g, 1,26 mmol) en DMF (5 ml). La mezcla se agitó a 120°C durante 8 horas y después se enfrió a la temperatura ambiente. Gota a gota se añadió 1-metil-1H-pirazol-3-amina (0,18 g, 1,85 mmol) y HATU (0,7 g, 1,85 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 1 hora y después se filtró. La purificación mediante HPLC dió un sólido (20 mg, rendimiento del 4 %) como el producto esperado. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD δ 7,99 ppm. 1 H) 7,93 - 7,96 (m, 2 H) 7,56 (m, 1H) 7,50 (m, 1 H) 7,18 - 7,20 (m, 2 H) 6,59 - 6,60 (m, 1 H) 6,33 (s, 1 H) 3,83 (s, 3 H), 3,12 (s, 3H), 2,47 (s, 3 H). CLEM para C₂₁H₁₉N₃O₅S m/z 426,10 (M+H).

Ejemplo 272:**4-(4-(dimetilcarbamoyl)-3-fluorofenoxi)-2-metil-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)benzofuran-6-carboxamida**

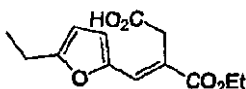
- 15 El compuesto del título se preparó de un modo similar al descrito en el Ejemplo 271, a partir de 4-hidroxi-2-metilbenzofuran-6-carboxilato (0,275 g, 1,25 mmol), 2,4-difluoro-N,N-dimetilbenzamida (0,289 g, 1,56 mmol) y 1-metil-1H-pirazol-3-amina (0,21 g, 2,12 mmol) en dos etapas para dar un sólido (5 mg, rendimiento del 1 %) como el producto esperado. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,90 (s, 1 H) 8,12 (s, 1 H) 7,61 - 7,62 (m, 2H) 7,38 - 7,42 (t, 1 H) 7,03 - 7,06 (m, 1 H) 6,88 - 6,91 (m, 1 H) 6,58 - 6,59 (m, 1 H) 6,50 (m, 1 H) 3,78 (s, 3 H) 3,00 (s, 3 H) 2,88 (m, 3 H) 2,47 - 2,48 (m, 3 H). CLEM para C₂₃H₂₁FN₄O₄ m/z 437,20 (M+H)+.

Ejemplo 273: 4-(4-(dimetilcarbamoil)-3-fluorofenoxi)-2-metil-N-(5-metilpiridin-2-il)benzofuran-6-carboxamida

El compuesto del título se preparó de un modo similar al descrito en el Ejemplo 271, a partir de 4-hidroxi-2-metilbenzofuran-6-carboxilato (0,275 g, 1,25 mmol), 2,4-difluoro-N,N-dimetilbenzamida (0,289 g, 1,56 mmol) y 2-amino-5-metil piridina (0,229 g, 2,1 mmol) en dos etapas para dar un sólido (131 mg, rendimiento del 24 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,79 (s, 1 H) 8,21 (m, 1 H) 8,16 (s, 1H) 8,06 - 8,08 (d, 1 H) 7,66 (m, 1 H) 7,64 (m, 1H) 7,37 - 7,41 (t, 1 H) 7,02 - 7,06 (m, 1 H) 6,89 - 6,92 (m, 1 H) 6,50 (s, 1 H) 2,99 (s, 3 H) 2,87 (m, 3 H) 2,47 (m, 3 H) 2,27 (s, 3 H).

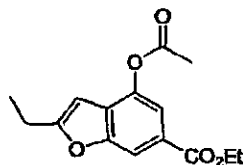
Ejemplo 274: 2-etil-N-(5-metilpiridin-2-il)-4-(4-(metilsulfonyl)-fenoxi)-benzofuran-6-carboxamida

Una solución de ácido 2-etil-4-(4-(metilsulfonyl)fenoxi)-1-benzofuran-6-carboxílico (300 mg, 0,83 mmol), HATU (476 mg, 1,3 mmol) y DIPEA (162 mg, 1,33 mmol) en DMF (20 ml) se agitó durante 1 hora. Después se añadió 5-metilpiridin-2-amina (108 mg, 1,0 mmol). La mezcla resultante se agitó a durante la noche. La reacción se monitorizó mediante TLC (EtOAc/éter de petróleo 1:1). La mezcla se vertió agua (30 ml) y se extrajo con EtOAc (30 ml x 3). La fase orgánica se lavó con salmuera, (20 ml x 2). se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. El residuo se purificó por HPLC prep. para proporcionar el producto puro (115,0 mg, 31 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,52 (s, 1H), 8,18 (d, 1 H), 8,04 (s, 1H), 7,86 (d, 3H), 7,52 (d, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,06 (d, 2H), 6,20 (s, 1H), 3,00 (s, 3H), 2,74 (c, 2H), 2,24 (s, 3H), 1,26 (t, 3H); MS (ACPI, pos): 451,2.

Preparación del intermedio 274a: Ácido (3E)-3-(etoxicarbonil)-4-(5-etil-2-furil)but-3-enoico

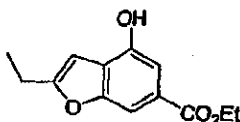
A una suspensión de ^tBuOK (61,4 g 0,54 mol) en ^tBuOH (180 ml) se le añadió una suspensión de 5-etil-2-furaldehído (22,5 g, 0,18 mol) en éster dietílico de ácido succínico (142,1 g, 0,82 mol). La mezcla de la reacción se sometió a reflujo durante una hora. Después las mismas cantidades de ^tBuOK, ^tBuOH y éster dietílico de ácido succínico se añadieron a la misma temperatura. y la mezcla de la reacción se agitó a reflujo durante otra hora. La TLC (éter de petróleo/EtOAc 2:1) mostró que el furaldehído se había consumido. La mezcla de reacción se dejó después enfriar hasta la temperatura ambiente, se acidificó hasta pH~2 mediante 20 % de HCl acuoso (200 ml) y se extrajo con EtOAc (500 ml x 3). La fase orgánica se lavó con 10 % de Na₂CO₃ (500 ml x 3). Las capas acuosas combinadas se lavaron con éter de etilo (500 ml) y se acidificaron hasta un pH-2 con 20 % de HCL acuoso (100ml). La fase acuosa se extrajo finalmente con EtOAc (500 ml x 4). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron para dar el ácido bruto (45,4 g, 100 %), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Preparación del intermedio 247b: 4-(acetiloxi)-2-etil-1-benzofuran-6-carboxilato de etilo



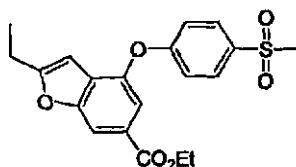
5 Una mezcla del ácido (etoxicarbonil)-4-(5-etil-2-furil)but-3-enoico (45,4 g 0,18 mol) y acetato sódico (59,0, 0,72 mol) en acético anhídrido (450 ml) se calentó a reflujo durante 5 horas. La TLC (éter de petróleo/EtOAc 1:1) mostró que el material inicial se había consumido. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se vertió en 15 % de Na₂CO₃ ac. (500ml), y se extrajo con EtOAc (500 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (200 ml) , se secó con Na₂SO₄, y se concentró. El producto se purificó mediante cromatografía en columna con gel de sílice usando éter de petróleo/EtOAc (70:1) para conseguir el compuesto deseado (13,0 g, 28 %) en forma de un sólido de color amarillo.

10 Preparación del intermedio 274c: 2-etil-4-hidroxi-1-benzofuran-6-carboxilato de etilo



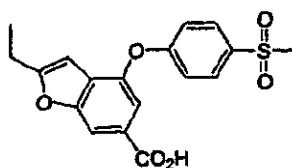
15 Una suspensión de 4-(acetiloxi)-2-etil-1-benzofuran-6-carboxilato de etilo (8,0 g, 29,0 mmol) y K₂CO₃ (4,81 g, 34,8 mmol) en etanol (80 ml) se calentó a reflujo durante 24 horas. La TLC (éter de petróleo/EtOAc 4:1) mostró que el acetato se había consumido por completo. El disolvente orgánico se eliminó a presión reducida y el residuo se vertió en agua (30 ml). La fase acuosa se acidificó hasta un pH~ 2 con 10 % de HCl acuoso (50 ml) y se extrajo con EtOAc(100 ml x 2). La fase orgánica combinada se secó con Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con éter de petróleo/EtOAc (40:1) para conseguir el compuesto deseado (6,0 g, 88 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,87 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 6,46 (s, 1H), 6,36 (s, 1H), 4,34-4,27 (q, 2H), 2,77-2,71 (q, 2H), 1,40-1,31 (t, 3H), 1,31-1,21 (t, 3H).

20 Preparación del intermedio 274d: 2-etil-4-[4-(metilsulfonil)fenoxi]-1-benzofuran-6-carboxilato de etilo



25 Una mezcla de 2-etil-4-hidroxi-1-benzofuran-6-carboxilato de etilo (0,80 g, 3,4 mmol), 4-fluorofenil metilsulfona (0,60 g, 3,4 mmol) y Cs₂CO₃ (1,12 g, 3,4 mmol) en DMF (40 ml) se calentó hasta 100°C durante la noche. La reacción se monitorizó mediante TLC (EtOAc/éter de petróleo 4:1). La mezcla se vertió en agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (90 ml x 3). La capa orgánica se lavó con salmuera, (50 ml x 2). se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. El producto se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílica eluyendo con éter de petróleo/EtOAc (20: 1) para dar el compuesto deseado (0,80 g, 60 %) como aceite incoloro.

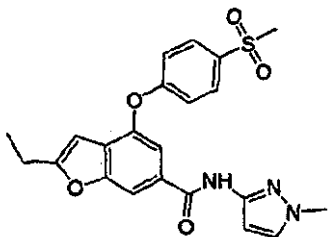
Preparación del intermedio 274e: Ácido 2-etil-4-[4-(metilsulfonil)fenoxi]-1-benzofuran-6-carboxílico



30 Una mezcla de 2-etil-4-[4-(metilsulfonil)fenoxi]-1-benzofuran-6-carboxilato de etilo (0,80 g, 2,1 mmol) y KOH (0,35 g, 6,3 mmol) en MeOH (40 ml) y agua (4 ml) se calentó hasta reflujo durante la noche. La reacción se monitorizó mediante TLC (EtOAc/éter de petróleo 4:1). La mezcla de la reacción se concentró hasta secarse y se vertió en agua (50 ml). La capa acuosa se acidificó hasta un pH~ 2 con HCl concentrado (4 ml) y se extrajo con EtOAc (50 ml x 3). La capa orgánica se lavó con salmuera, (50 ml x 2). se secó con Na₂SO₄ y se concentró para proporcionar el compuesto

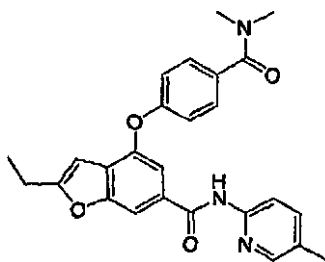
deseado. 94 %) en forma de un sólido de color blanquecino.

Ejemplo 275: 2-etil-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-4-(4-(metilsulfonyl)-fenoxi)-benzofuran-6-carboxamida



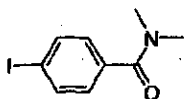
5 Una solución de ácido 2-etil-4-(4-(metilsulfonyl)fenoxi)-1-benzofuran-6-carboxílico (400 mg, 1,1 mmol), HATU (635 mg, 1,6 mmol) y DIPEA (214 mg, 1,6 mmol) en DMF (20 ml) y se agitó durante 1 hora. Después, 1-metil-1H-pirazol-3-amina (129 mg, 1,3 mmol) se añadió. La solución resultante se agitó a durante la noche. La reacción se monitorizó mediante TLC (EtOAc/éter de petróleo 1:1). La mezcla se vertió agua (30 ml) y se extrajo con EtOAc (30 ml x 3). La capa orgánica se lavó con salmuera, (20 ml x 2). se secó con Na₂SO₄, se concentró y se purificó por HPLC prep. para proporcionar el producto deseado (109,5 mg, 22 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 10,89 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,94 (d, 2H), 7,65 (s, 1H), 7,00 (s, 1 H), 7,24 (d, 2H), 6,61 (s, 1 H), 6,55 (d, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,20 (s, 3H), 2,82 (c, 2H), 1,25 (t, 3H); MS (APCI, pos): 440,3.

Ejemplo 276: 4-{4-[(dimetilamino)carbonil]fenoxi}-2-etil-H-(5-metilpiridin-2-il)benzofuran-6-carboxamida

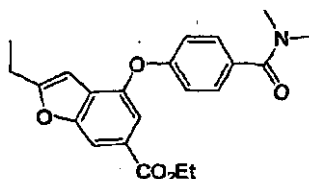


15 Una solución de ácido 4-{4-[(dimetilamino)carbonil]fenoxi}-2-etil-1-benzofuran-6-carboxílico (400 mg, 1,13 mmol), HATU (671 mg, 1,70 mmol) y DIPEA (226 mg, 1,70 mmol) en DMF (20 ml) se agitó durante 1 hora. Después se añadió 5-metilpiridin-2-amina (146 mg, 2,26 mmol) . La solución resultante se agitó durante la noche. La reacción se monitorizó mediante TLC (EtOAc/éter de petróleo 1:1). La mezcla se vertió agua (30 ml) y se extrajo con EtOAc (30 ml x 3). La capa orgánica se lavó con salmuera, (20 ml x 2). se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. El producto se purificó por HPLC prep. para proporcionar el compuesto puro (133,7 mg, 27 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,92 (s, 1H), 8,25 (d, 1 H), 8,03 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,55 (d, 2H), 7,44-7,37 (m, 3H), 6,96 (d, 2H), 6,22 (s, 1H), 3,10-2,93 (d, 6H), 2,74 (c, 2H), 2,26 (s, 3H), 1,26 (t, 3H). CLEM: m/z = 444,40 (M+H)⁺

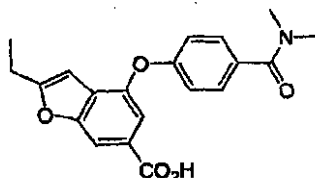
Preparación del intermedio 276a: 4-yodo-N,N-dimetilbenzamida



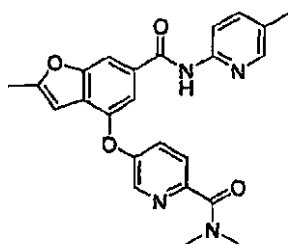
25 Una solución de ácido 4-yodobenzoico (2,0 g, 8,0 mmol), HATU (4,6 g, 12,0 mmol) y DIPEA (1,6 g, 12,0 mmol) en DMF (30 ml) se agitó durante 1 hora. Después, clorhidrato de metilamina (0,98 mg; 12,0 mmol) . La solución resultante se agitó durante la noche. La reacción se monitorizó mediante TLC (EtOAc/éter de petróleo 2:1). La mezcla de la reacción se vertió en agua (30 ml) y se extrajo con EtOAc (40 ml x 3). La capa orgánica se lavó con salmuera, (20 ml x 2). se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. El producto se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice usando éter de petróleo/EtOAc (4:1) para conseguir el compuesto deseado (1,5 g, 60 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,75 (d, 2H), 7,16 (d, 2H), 3,15-2,97 (d, 6H).

Preparación del intermedio 276b: 4-{4-[(dimetilamin)carbonil]-2-etil-1-benzofuran-6-carboxilato de etilo

Una mezcla de 2-etil-4-hidroxi-1-benzofuran-6-carboxilato de etilo (0,8 g, 3,4 mmol), 4-yodo-N,N-dimetilbenzamida (0,9 g, 3,3 mmol), Cs₂CO₃ (1,12 g, 3,4 mmol) y CuI (400 mg, 2,1 mmol) en piridina (30 ml) se calentó hasta 100°C durante 24 horas. La TLC (éter de petróleo/EtOAc 4:1) mostró que el fenol se había consumido por completo. El disolvente se eliminó a presión reducida. La mezcla se vertió en agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (30 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución de salmuera (20 ml x 2), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. El producto se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice usando éter de petróleo/EtOAc (20:1 a 1:1) para conseguir el compuesto deseado (400 mg, 30 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,97 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,43 (d, 2H), 7,00 (d, 2H), 6,27 (s, 1 H), 4,44-4,35 (q, 2H), 3,15-3,04 (d, 6H), 2,83-2,78 (q, 2H), 1,45-1,37 (t, 3H), 1,37-1,26 (t, 3H).

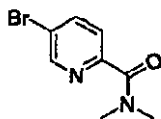
Preparación del intermedio 276c: Ácido 4-{4-[(dimetilamin)carbonil]-fenoxi}-2-etil-1-benzofuran-6-carboxílico

Una suspensión de 4-{4-[(dimetilamin)carbonil]fenoxi}-2-etil-1-benzofuran-6-carboxilato de etilo (400 mg, 1,0 mmol) y LiOH-H₂O (200 mg, 4,7 mmol) en MeOH (20 ml) y agua (2 ml) se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente. La TLC (éter de petróleo/EtOAc 4:1) mostró que la reacción había acabado. La mezcla de la reacción se concentró hasta secarse y se vertió en agua (30 ml). La capa acuosa se acidificó hasta un pH~ 2 con HCl concentrado y se extrajo con EtOAc (20 ml x 3). La capa orgánica se lavó con salmuera, (25 ml x 2), se secó con Na₂SO₄ y se concentró para proporcionar el compuesto deseado (350 mg, 99 %) en forma de un sólido de color amarillo.

Ejemplo 277:**N,N-Dimetil-5-[(2-metil-6-[(5-metilpiridin-2-il)amino]-carbonil]-1-benzofuran-4-il)oxi]piridin-2-carboxamida**

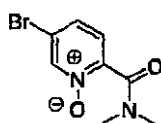
A una solución de ácido 5-metilpiridin-2-amina (191 mg, 1,76 mmol) en DCE a 0°C se añadió Al(CH₃)₂ gota a gota. Después de haber agitado la mezcla a temperatura ambiente durante 20 minutos se añadió 4-({6-[(dimetilamin)carbonil]piridin-3-il}-2-metil-1-benzofuran-6-carboxilato de etilo (65 mg, 0,18 mmol) . La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas. La muestra se diluyó con CH₂Cl₂ y se inactivó con tartrato de potasio sodio tetrahidratado (20 % w/w) (1 ml). Precaución: la adición se realizó lentamente. La fase orgánica, se lavó con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. La muestra bruta se introdujo en una columna de gel de sílice y se eluyó con MeOH/CHCl₃ (3/97) para dar el producto (35 mg, rendimiento del 85 %) como un sólido blanco. RMN ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 2,32 (s, 3 H) 2,48 (s, 3 H) 3,16 (d, J = 7,54 Hz, 6 H) 6,26 (s, 1 H) 7,31 (dd, J = 8,67, 2,83 Hz, 1 H) 7,48 (d, J = 1,13 Hz, 1 H) 7,58 (d, J = 6,78 Hz, 1 H) 7,69 (d, J = 8,67 Hz, 1 H) 7,87 (s, 1 H) 8,12 (s, 1 H) 8,26 (d, J = 8,48 Hz, 1 H) 8,38 (d, J = 2,64 Hz, 1 H) 8,53 (s, 1 H); MS (ESI): pos): 431.

Preparación del intermedio 277a: 5-bromo-N,N-dimetilpiridin-2-carboxamida



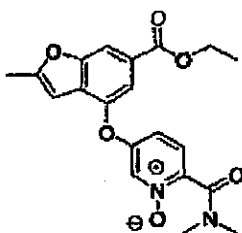
5 A una solución de ácido 5-bromopiridin-4-carboxílico (1,5g, 7,4 mmol), dimetil aminea(1,3 gm, 16 mmol), diisopropiletilamina (en exceso) en DMF (10 ml) se añadió una solución de HATY en DMF (5ml). Después de agitar la reacción durante 14 horas a temperatura ambiente, el disolvente se retiró al vacío. El residuo se suspendió en acetato de etilo, se lavó HCl 1 N (2x), salmuera (2x), NaOH 1 N (2x), salmuera (3x), se secó con MgSO₄, y se concentró. El producto bruto se usó en la etapa posterior sin purificación adicional.

Preparación del intermedio 277b: 5-bromo-N,N-dimetilpiridin-2-carboxamida 1-óxido



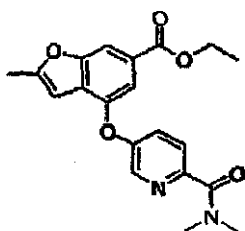
10 A una solución de ácido 5-bromo-N,N-dimetilpiridin-2-carboxamida (730 mg, 3,19 mmol) en 10 ml de HOAc se añadió 1 ml de 35 % de H₂O₂. Después de agitar la mezcla a 78°C durante 14 h, se enfrió y se concentró a presión reducida. El residuo se hizo alcalino con exceso de Na₂CO₃ sólido y se diluyó con 25 ml de CHCl₃ con agitación. Las sales inorgánicas se retiraron por filtración, y la capa orgánica se secó con Na₂SO₄. El disolvente se evaporó a presión reducida, dando el compuesto (750 mg, 98 %), que se usó sin purificación adicional. MS (ESI): pos): 247,00.

15 *Preparación del intermedio 277c:*
4-({6-[(dimetilamino)carbonil]-1-oxidopiridin-3-il}oxi)-2-metil-1-benzofuran-6-carboxilato de etilo



20 El compuesto del título se sintetizó de un modo similar al descrito para el intermedio **252d**, haciendo reaccionar 4-hidroxi-2-metilbenzofuran-6-carboxilato de etilo y 5-bromo-N,N-dimetilpiridin-2-carboxamida 1-óxido. CL-EM (ESI, pos): 386,00.

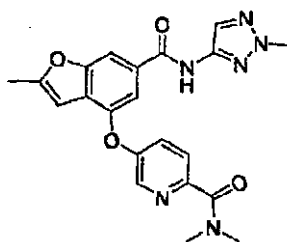
Preparación del intermedio 277d:
4-({6-[(dimetilamino)carbonil]-1-oxidopiridin-3-il}oxi)-2-metil-1-benzofuran-6-carboxilato de etilo



25 A una solución agitada de 4-({6-[(dimetilamino)carbonil]-1-oxidopiridin-3-il}oxi)-2-metil-1-benzofuran-6-carboxilato de etilo (176 mg, 0,457 mmol) en 15 ml de ácido acético. se añadió Fe en polvo manteniendo la temperatura a 70°C durante 2 horas. La LC-MS indicó que la reacción había finalizado. La reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente. y el material insoluble se retiró por filtración. La licor madre se diluyó con EtOAc, se lavó con NaHCO₃, salmuera, y se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró. El producto bruto se introdujo en una columna de gel de sílice y se eluyó con MeOH/CHCl₃ (2/98 a 5/95) para dar el producto (135 mg, rendimiento del 85 %) como aceite incoloro. RMN ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 1,40 (t, J = 7,16 Hz, 3 H) 2,47 (s, 3 H) 3,15 (d, 6 H) 4,39 (s, J = 7,03 Hz, 2 H) 6,25 (s, 1 H) 7,30 (d, J = 2,45 Hz, 1 H) 7,55 - 7,64 (m, 1 H) 7,64 - 7,76 (m, 1 H) 8,00 (s, 1 H) 8,38 (s, 1 H); CL/EM +m/z =369,00 (M+H)⁺.

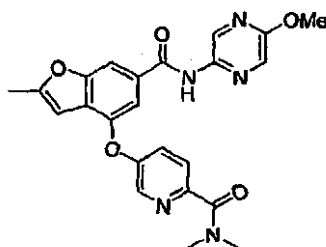
30

Ejemplo 278: N,N-Dimetil-5-(2-metil-6-((2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)carbamoil)-benzofuran-4-iloxi)picolinamida



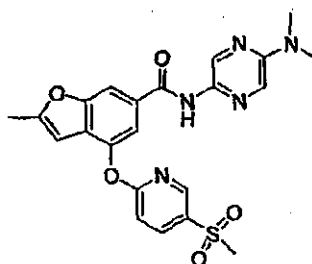
5 El compuesto del título se preparó de un modo similar al descrito en el Ejemplo 277, a partir del intermedio 277d y 2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-amina. RMN ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 2,48 (s, 3 H) 3,15 (d, J = 7,16 Hz, 6 H) 4,12 (s, 3 H) 6,27 (s, 1 H) 7,31 (dd, J = 8,67, 2,83 Hz, 1 H) 7,43 (s, 1 H) 7,69 (d, J = 8,67 Hz, 1 H) 7,83 (s, 1 H) 8,10 (s, 1 H) 8,37 (d, J = 2,64 Hz, 1 H) 8,51 (s, 1 H). CLEM: m/z = 421,00 (M+H)⁺

Ejemplo 279: 5-(6-((5-Metoxipirazin-2-il)carbamoil)-2-metilbenzofuran-4-iloxi)-N,N-dimetilpicolinamida



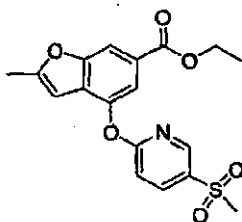
10 El compuesto del título se preparó de un modo similar al descrito en el Ejemplo 277, a partir del intermedio 277d y 5-metoxipirazin-2-amina. RMN ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 2,48 (s, 3 H) 3,15 (d, 6 H) 3,99 (s, 3 H) 6,27 (s, 1 H) 7,28 - 7,38 (m, 1 H) 7,48 (s, 1 H) 7,61 - 7,76 (m, 1 H) 7,79 - 8,02 (m, 2 H) 8,30 - 8,47 (m, 2 H) 9,19 (s, 1 H). CLEM: m/z = 448,00 (M+H)⁺

15 **Ejemplo 280:** N-[5-(Dimetilamino)pirazin-2-il]-2-metil-4-[[5-(metilsulfonil)piridin-2-il]oxi]-1-benzofuran-6-carboxamida



20 A una solución de N²-N²-dimetilpirizan-diamina (368 mg, 2,66 mmol) en DCE a 0°C se añadió Al(CH₃)₂ (3,0 ml, 1,0 M) gota a gota. Después de agitar la reacción a temperatura ambiente durante 20 minutos, se añadió 2-metil-4-[[5-(metilsulfonil)piridin-2-il]oxi]-1-benzofuran-6-carboxilato de etilo- 0,26 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas. La muestra se diluyó con CH₂Cl₂ y se inactivó con tartrato de potasio sodio tetrahidratado (20 % w/w) (1 ml) lentamente (con precaución). La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó con Na₂SO₄ y se concentró. La muestra bruta se introdujo en una columna de gel de sílice y se eluyó con (5-10 % MeOH/CHCl₃) para dar el producto (110 mg, rendimiento del 85 %) como un sólido blanco. RMN ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ 1,59 (s, 3 H) 2,48 (s, 3 H) 3,12 (s, 6 H) 6,22 (s, 1 H) 7,16 (d., J = 8,67 Hz, 1 H) 7,58 (d, J = 1,13 Hz, 1 H) 7,70 (d, J = 1,32 Hz, 1 H) 7,92 (s, 1 H) 8,23 (dd, J = 8,57, 2,54 Hz, 2 H) 8,69 (d, J = 2,45 Hz, 1 H) 9,15 (d, J = 1,32 Hz, 1 H); MS (ESI): pos): 468.

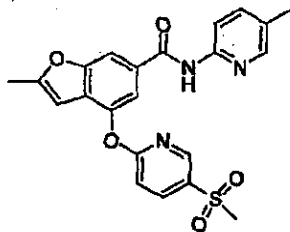
Preparación del intermedio 280a: 2-metil-4-[[5-(metilsulfonil)piridin-2-il]oxi]-1-benzofuran-6-carboxilato de etilo



Una mezcla de 4-etil-4-hidroxi-2-metil-1-benzofuran-6-carboxilato de etilo (500 mg, 2,27mmol),
 2-bromo-5-metansulfonil piridina (590 mg, 2,57 mmol), Cs₂CO₃ (1,1 g, 4,12 mmol) y CuI (100 mg, 1 mmol) en DMF (20
 5 ml) se calentó hasta 100°C durante 4 horas. El disolvente se eliminó a presión reducida. La mezcla se vertió en agua
 (20 ml) y se extrajo con EtOAc (50 ml x 2). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, (20 ml x 2). se secaron
 sobre Na₂SO₄ y se concentraron. El producto se purificó mediante cromatografía por gradiente en gel de sílice usando
 EtOAc/Hex (10/90 a 30/70) para conseguir el compuesto del título (830 mg, 88 %) en forma de un sólido de color
 10 blanco. RMN ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 1,42 (t, J = 7,16 Hz, 3 H) 2,48 (s, 3 H) 3,01 - 3,19 (m, 3 H) 4,41
 (s, J = 7,16 Hz, 2 H) 6,23 (d, J = 0,94 Hz, 1 H) 7,02 - 7,18 (m, 2 H) 7,64 (d, J = 1,13 Hz, 1 H) 7,85 - 7,96 (m, 1 H) 8,02
 - 8,10 (m, 1 H); (ESI, pos): 376.

Los ejemplos **281-284** se prepararon de un modo similar al descrito para el Ejemplo **280** a partir del Intermedio **280a** y los aminoheterociclos adecuados.

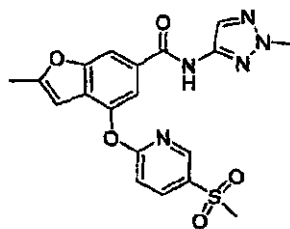
Ejemplo 281: 2-metil-N-(5-metilpiridin-2-il)-4-(5-(metilsulfonil)piridin-2-iloxi)-benzofuran-6-carboxamida



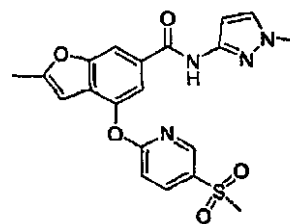
15

Ejemplo 282:

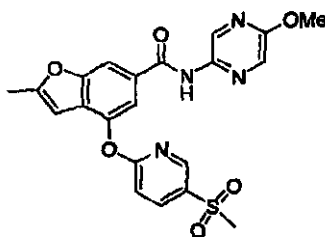
2-metil-N-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)-4-(5-(metilsulfonil)piridin-2-iloxi)-benzofuran-6-carboxamida



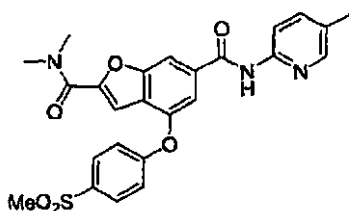
Ejemplo 283: 2-metil-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-4-(5-(metilsulfonil)piridin-2-iloxi)-benzofuran-6-carboxamida



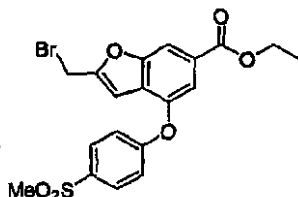
20

Ejemplo 284: N-(5-metoxipirazin-2-il)-2-metil-4-(5-(metilsulfonil)-piridin-2-iloxi)benzofuran-6-carboxamida

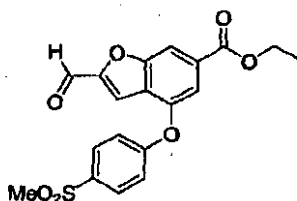
Ejemplo	PM	MF	RMN	m/z
281	437,5	C22 H19 N3 O5 S	RMN 1H (300 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 2,32 (s, 3 H) 2,48 (s, 3 H) 3,11 (s, 3 H) 6,23 (s, 1 H) 7,17 (d, J = 8,67 Hz, 1 H) 7,55 - 7,68 (m, 2 H) 7,95 (s, 1 H) 8,11 (s, 1 H) 8,19 - 8,40 (m, 2 H) 8,64 (d, 1 H) 8,69 (d, J = 2,45 Hz, 1 H)	438,00
282	427,4	C19 H17 N5 O5 S	RMN 1H (300 MHz, DMSO-d6) δ ppm 2,50 (s, 3 H) 3,33 (s, 3 H) 4,14 (s, 3 H) 6,50 (s, 1 H) 7,44 (d, J = 8,67 Hz, 1 H) 7,80 (s, 1 H) 8,02 (s, 1 H) 8,22 (s, 1 H) 8,42 (dd, J = 8,67, 2,64 Hz, 1 H) 8,66 (d, J = 2,45 Hz, 1 H) 11,35 (s, 1 H)	428,00
283	426,5	C20 H18 N4 O5 S	RMN 1H (300 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 2,47 (s, 3 H) 3,11 (s, 3 H) 3,77 (s, 3 H) 6,22 (s, 1 H) 6,82 (d, J = 2,26 Hz, 1 H) 7,05 - 7,21 (m, 1 H) 7,28 (d, J = 2,26 Hz, 1 H) 7,55 (d, J = 1,13 Hz, 1 H) 7,89 (s, 1 H) 8,22 (dd, J = 8,67, 2,45 Hz, 1 H) 8,68 (d, J = 2,45 Hz, 1 H) 8,86 (s, 1 H)	427,00
284	454,5	C21 H18 N4 O6 S	RMN 1H (300 MHz, DMSO-d6) δ ppm 2,47 (s, 3 H) 3,32 (s, 3 H) 3,93 (s, 3 H) 6,47 (s, 1 H) 7,41 (d, J = 8,67 Hz, 1 H) 7,80 (s, 1 H) 8,20 (d, J = 7,16 Hz, 2 H) 8,39 (dd, J = 8,67, 2,64 Hz, 1 H) 8,63 (d, J = 2,45 Hz, 1 H) 8,94 (s, 1 H) 10,94 (s, 1 H)	455,00

5 Ejemplo 285: N2,N2-dimetil-N6-(5-metilpiridin-2-il)-4-(4-(metilsulfonil)-fenoxi)-benzofuran-2,6-dicarboxamida

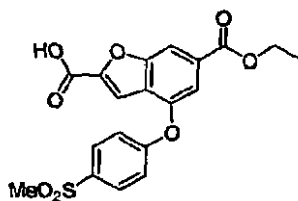
2-amino-5-metilpiridina (226 mg, 2,09 mmol) se disolvió en DCE (10 ml) a 0°C, y $Al(CH_3)_2Cl$ (2,67 ml, 1 M en hexanos) se añadió gota a gota. Después de agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 30 minutos, 2-(dimetilcarbamoyl)-4-(4-(metilsulfonil)fenoxi)-benzofuran-6-carboxilato de etilo (90 mg, 0,21 mmol) se añadió y se continuó agitando durante 14 horas. La reacción se inactivó con precaución con tartrato de sodio potasio tetrahidratado (20 % w/w). El producto se extrajo con $CHCl_3$, se lavó con salmuera, después se secó con $MgSO_4$. El producto se purificó mediante HPLC de fase inversa, dando el compuesto del título (61 mg, 61 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN 1H (300 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 2,32 (s, 3 H) 3,08 (s, 3 H) 3,15 (s, 3 H) 3,34 (s, 3 H) 7,12 - 7,18 (m, 2 H) 7,19 (s, 1 H) 7,52 (s, 1 H) 7,58 (dd, J = 8,48, 2,26 Hz, 1 H) 7,87 - 7,98 (m, 2 H) 7,99 (s, 1 H) 8,11 (s, 1 H) 8,24 (d, J = 8,48 Hz, 1 H) 8,64 (s, 1 H). CLEM: m/z = 494,0 (M+H)⁺

Preparación del intermedio 285a: 2-(bromometil)-4-(4-(metilsulfonyl)fenoxi)-benzofuran-6-carboxilato de etilo

5 A una solución de 2-metil-4-[4-(metilsulfonyl)fenoxi]benzofuran-6-carboxilato de etilo (252d) (226 mg, 0,604 mmol) y NBS (183 mg, 1,03 mmol) en CHCl_3 (10 ml) se le añadió peróxido de benzoil (14,6 mg; 0,0604 mmol). Después de agitar la mezcla a reflujo durante 4 h, el disolvente se evaporó. El producto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice con hexanos/EtOAc (100/0 a 70/30) ,dando el compuesto del título (200 mg, 73 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^1H (300 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 1,39 (t, J = 7,16 Hz, 3 H) 3,07 (s, 3 H) 4,39 (s, J = 7,16 Hz, 2 H) 4,53 (s, 2 H) 6,62 (s, 1 H) 7,05 - 7,18 (m, 2 H) 7,62 (d, J = 0,75 Hz, 1 H) 7,86 - 7,98 (m, 2 H) 8,07 (d, J = 0,75 Hz, 1 H).

10 Preparación del intermedio 285b: 2-formil-4-[4-(metilsulfonyl)fenoxi]-1-benzofuran-6-carboxilato de etilo

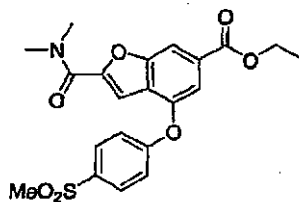
15 Una solución de 2-(bromometil)-4-(4-(metilsulfonyl)fenoxi)-benzofuran-6-carboxilato de etilo (320 mg, 0,706 mmol) y IBX (395 mg, 1,41 mmol) en DMSO (2 ml) se calentó a 65°C durante 3 horas. La reacción se inactivó con agua y el producto se extrajo con CHCl_3 . Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2x), se secó con MgSO_4 , y se concentró. El producto se purificó mediante cromatografía por gradiente en gel de sílice con hexanos/EtOAc (100/0 a 40/60) ,dando el compuesto del título (230 mg, 84 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^1H (300 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 1,40 (t, J = 7,16 Hz, 3 H) 3,09 (s, 3 H) 4,41 (s, J = 7,16 Hz, 2 H) 7,14 - 7,23 (m, 2 H) 7,46 (d, J = 0,94 Hz, 1 H) 7,62 (d, J = 0,94 Hz, 1 H) 7,89 - 8,02 (m, 2 H) 8,15 (t, J = 0,94 Hz, 1 H) 9,89 (s, 1 H).

Preparación del intermedio 285c: Ácido 6-(etoxicarbonil)-4-(4-(metilsulfonyl)-fenoxi)-benzofuran-2-carboxílico

20 A 10 ml de acetonitrilo se añadió ácido periódico (232 mg, 1,02 mmol), y la solución se agitó enérgicamente a temperatura ambiente durante 15 minutos. Después se añadió 2-formil-4-(4-(metilsulfonyl)fenoxi)-benzofuran-6-carboxilato de etilo (360 mg, 0,927 mmol) a 0°C seguido de la adición de fluorocromato de piridio (3,96 mg, 0,0185 mmol) en CH_3CN (1 ml). La reacción se agitó a 0°C durante 1 hora. La reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó y se concentró para proporcionar el título del compuesto (355 mg, 95 %) en forma de un sólido de color naranja. El producto bruto se usó en la siguiente etapa sin posterior purificación. RMN ^1H (300 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 1,40 (t, J = 7,16 Hz, 3 H) 3,09 (s, 3 H) 4,41 (s, J = 7,16 Hz, 2 H) 7,12 - 7,22 (m, 2 H) 7,55 (d, J = 1,13 Hz, 1 H) 7,63 (d, J = 1,13 Hz, 1 H) 7,92 - 8,02 (m, 2 H) 8,17 (s, 1 H).

30

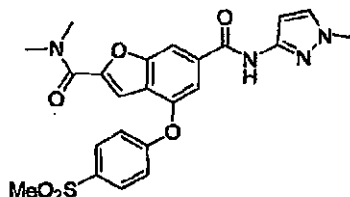
Preparación del intermedio 285d: 2-(dimetilcarbamoil)-4-[4-(metilsulfonil)-fenoxy]-benzofuran-6-carboxilato de etilo



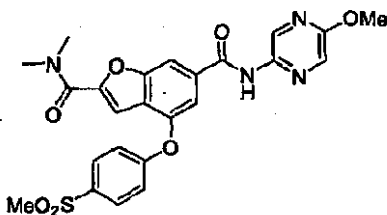
5 A una solución de ácido 6-(etoxicarbonil)-4-[4-(metilsulfonil)fenoxy]benzofuran-6-carboxílico (450 mg, 1,11 mmol) en DMF (10 ml) se le añadió HATU (846 mg; 2,23 mmol), DIEA (719 mg, 5,56 mmol) y la solución se agitó a 0°C durante 15 minutos. Dimetilamin clorhidrato (136 mg, 1,67 mmol) se añadió y la solución se calentó gradualmente hasta temperatura ambiente y se agitó durante 14 horas. Se añadió agua y se extrajo el producto con CHCl₃. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2x), salmuera, se secó con Na₂SO₄, y se concentró. El producto se purificó mediante cromatografía por gradiente en gel de sílice usando CHCl₃/MeOH (100/0a 95/5), dando el compuesto del título (460 mg, 96 %) en forma de un sólido de color amarillo brillante. RMN ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 1,40 (t, J = 7,16 Hz, 3 H) 3,07 (s, 3 H) 3,13 (s, 3 H) 3,33 (s, 3 H) 4,40 (s, J = 7,16 Hz, 2 H) 7,07 - 7,15 (m, 2 H) 7,16 (d, J = 0,75 Hz, 1 H) 7,65 (d, J = 0,94 Hz, 1 H) 7,87 - 7,94 (m, 2H) 8,10 - 8,15 (d, J = 0,94 Hz, 1 H).

15 Los ejemplos 286-292 se prepararon de un modo similar al descrito para el Ejemplo 285 a partir del intermedio 285d o de 2-(azetidín-1-carbonil)-4-[4-(metilsulfonil)fenoxy]benzofuran-6-carboxilato de etilo, que se preparó de un modo similar al descrito para el intermedio 285d, a partir del intermedio 285c y clorhidrato de azetidina.

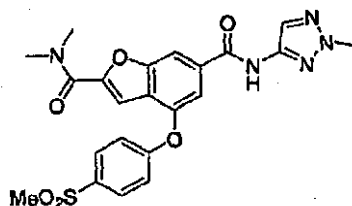
Ejemplo 286: N₂,N₂-Dimetil-N₆-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-4-[4-(metilsulfonil)fenoxy]-1-benzofuran-2,6-dicarboxamida

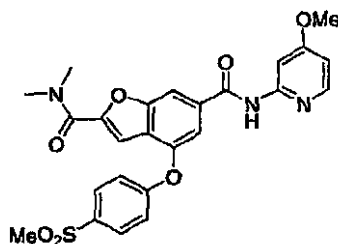


20 **Ejemplo 287:** N₆-(5-Metoxipirazin-2-il)-N₂,N₂-dimetil-4-[4-(metilsulfonil)fenoxy]-1-benzofuran-2,6-dicarboxamida

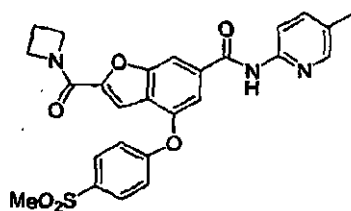


Ejemplo 288: N²,N²-Dimetil-4-[4-(metilsulfonil)fenoxy]-N₆-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)-1-benzofuran-2,6-dicarboxamida

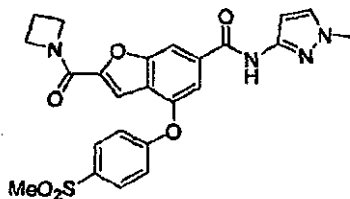


Ejemplo 289:**N6-(4-Metoxipirazin-2-il)-N2,N2-dimetil-4-[4-(metilsulfonyl)fenoxi]-1-benzofuran-2,6-dicarboxamida**

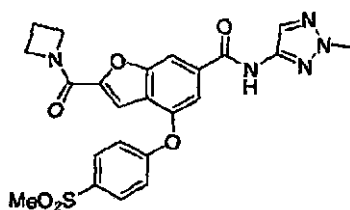
5 **Ejemplo 290:** 2-(Azetidin-1-ilcarbonil)-N-(5-metilpiridin-2-il)-4-[4-(metilsulfonyl)-fenoxi]-1-benzofuran-6-carboxamida



Ejemplo 291: 2-(Azetidin-1-ilcarbonil)-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-4-[4-(metilsulfonyl)-fenoxi]-1-benzofuran-6-carboxamida



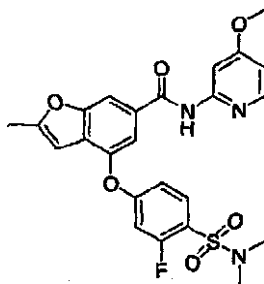
10 **Ejemplo 292:** 2-(Azetidin-1-ilcarbonil)-4-[4-(metilsulfonyl)-fenoxi]-N-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)-1-benzofuran-6-carboxamida



Ejemplo	PM	MF	RMN	m/z
286	482,5	C23 H22 N4 O6 S	RMN 1H (300 MHz, CLOROFORMO-D) d ppm 3,08 (s, 3 H) 3,14 (s, 3 H) 3,33 (s, 3 H) 3,79 (s, 3 H) 6,79 (d, J = 2,26 Hz, 1 H) 7,11 -7,20 (m, 3 H) 7,29 (d, J = 2,26 Hz, 1 H) 7,45 (d, J = 1,13 Hz, 1 H) 7,88 - 8,05 (m, 3 H) 8,58 (s, 1 H)	483,00
287	510,5	C24 H22 N4 O7 S	RMN 1H (300 MHz, CLOROFORMO-D) d ppm 3,08 (s, 3 H) 3,15 (s, 3 H) 3,34 (s, 3 H) 3,98 (s, 3 H) 7,16 (d, J = 8,67 Hz, 2 H) 7,19 (s, 1 H) 7,52 (s, 1 H) 7,88 - 7,97 (m, 3 H) 7,98 (s, 1 H) 8,40 (s, 1 H) 9,16 (s, 1 H)	511,00
288	483,5	C22 H21 N5 O6 S	RMN 1H (300 MHz, CLOROFORMO-D) d ppm 3,08 (s, 3 H) 3,15 (s, 3 H) 3,33 (s, 3 H) 4,11 (s, 3 H) 7,10 - 7,21 (m, 3 H) 7,48 (d, J = 1,13 Hz, 1 H) 7,88 - 7,99 (m, 3 H) 8,09 (s, 1 H) 8,64 (s, 1 H)	484,00

(continuación)

Ejemplo	PM	MF	RMN	m/z
289	509,5	C25 H23 N3 O7 S	RMN ¹ H (300 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 3,08 (s, 3 H) 3,15 (s, 3 H) 3,34 (s, 3 H) 3,90 (s, 3 H) 6,64 (dd, J = 5,84, 2,26 Hz, 1 H) 7,17 (d, J = 8,67 Hz, 2 H) 7,20 (s, 1 H) 7,53 (s, 1 H) 7,93 (d, J = 8,67 Hz, 2 H) 7,97 - 8,03 (m, 2 H) 8,05 (d, J = 5,84 Hz, 1 H) 9,02 (s, 1 H)	510,00
290	505,6	C26 H23 N3 O6 S	RMN ¹ H (300 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 2,32 (s, 3 H) 2,39 - 2,56 (m, 2 H) 3,08 (s, 3 H) 4,26 (t, J = 7,82 Hz, 2 H) 4,69 (t, J = 7,82 Hz, 2 H) 7,09 - 7,19 (m, 2 H) 7,28 (s, 1 H) 7,51 (d, J = 1,13 Hz, 1 H) 7,58 (dd, J = 8,29, 1,98 Hz, 1 H) 7,88 - 7,96 (m, 2 H) 7,97 (s, 1 H) 8,12 (s, 1 H) 8,23 (d, J = 8,29 Hz, 1 H) 8,49 (s, 1 H)	506,00
291	494,5	C24 H22 N4 O6 S	RMN ¹ H (300 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 2,38-2,53 (m, 2 H) 3,09 (s, 3 H) 3,81 (s, 3 H) 4,25 (t, J = 7,82 Hz, 2 H) 4,68 (t, J = 7,63 Hz, 2 H) 6,79 (d, J = 2,26 Hz, 1 H) 7,10 - 7,20 (m, 2 H) 7,27 (s, 1 H) 7,30 (d, J = 2,26 Hz, 1 H) 7,45 (d, J = 1,13 Hz, 1 H) 7,84 - 8,04 (m, 3 H) 8,50 (s, 1 H)	495,00
292	495,5	C23 H21 N5 O6 S	RMN ¹ H (300 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 2,37-2,55 (m, 2 H) 3,09 (s, 3 H) 4,12 (s, 3 H) 4,26 (t, J = 7,72 Hz, 2 H) 4,69 (t, J = 7,63 Hz, 2 H) 7,11 - 7,19 (m, 2 H) 7,27 (s, 1 H) 7,47 (d, J = 0,94 Hz, 1 H) 7,86 - 8,00 (m, 3 H) 8,10 (s, 1 H) 8,54 (s, 1 H)	496,00

Ejemplo 293:**4-{4-[(Dimetilamin)sulfonyl]-3-fluorofenoxy}-N-(4-metoxipiridin-2-il)-2-metil-1-benzofuran-6-carboxamida**

5

A una solución de 4-metoxipiridin-2-amina (295 mg, 2,37 mmol) en DCE a 0°C se añadió Al(CH₃)₂ (3,0 ml, 1,0 M) gota a gota. La reacción se agitó durante 20 minutos a temperatura ambiente. Se añadió 4-{4-[(dimetilamin)sulfonyl]-3-fluorofenoxy}-2-metil-1-benzofuran-6-carboxilato de etilo (100 mg, 0,24 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas adicionales. La muestra se diluyó con CH₂Cl₂ y se inactivó con tartrato de potasio sodio tetrahidratado (20 % w/w) (1 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó con Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. La muestra bruta se introdujo en una columna de gel de sílice y se eluyó con MeOH/CHCl₃ (5/95-10/90) para dar el producto (110 mg, rendimiento del 93 %) como un sólido blanco. RMN ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 2,49 (s, 3 H) 2,84 (d, J = 1,51 Hz, 6 H) 3,91 (s, 3 H) 6,26 (s, 1 H) 6,64 (dd, J = 5,75, 2,35 Hz, 1 H) 6,71 - 6,91 (m, 2 H) 7,52 (s, 1 H) 7,81 (t, J = 8,29 Hz, 1 H) 7,91 (s, 1 H) 8,01 (s, 1 H) 8,09 (d, J = 5,84 Hz, 1 H) 8,59 (s, 1 H); MS (ESI): pos): 500.

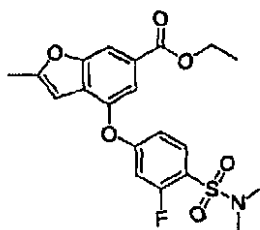
15

Preparación

del

intermedio

293a:

4-{4-[(dimetilamino)sulfonyl]-3-fluorofenoxy}-2-metil-1-benzofuran-6-carboxilato de etilo

Una mezcla de 4-hidroxi-2-metil-1-benzofuran-6-carboxilato de etilo (500 mg, 2,27 mmol), 2,4-difluoro-N,N-dimetilbencenesulfonamida (553 mg, 2,75 mmol), Cs₂CO₃ (1,1 g, 4,12 mmol) y CuI (100 mg, 1 mmol) en DMF (20 ml)

20

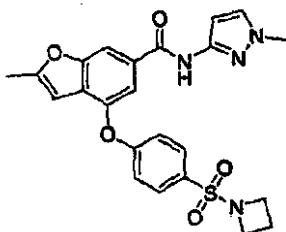
se calentó hasta 100°C durante 4 horas. El disolvente se eliminó a presión reducida. La mezcla se vertió en agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (50 ml x 2). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, (20 ml x 2). se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. El producto se purificó mediante cromatografía por gradiente en gel de sílice usando EtOAc/Hex (10/90 a 30/70) para conseguir el compuesto deseado (850 mg, 91 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 1,41 (t, J = 7,16 Hz, 3 H) 2,48 (s, 3 H) 2,78 - 2,94 (m, 6 H) 4,40 (s, J = 7,10 Hz, 2 H) 6,24 (s, 1 H) 6,66 - 6,94 (m, 2 H) 7,65 (s, 1 H) 7,79 (t, J = 8,38 Hz, 1 H) 8,04 (s, 1 H); MS (ESI): pos): 422.

5

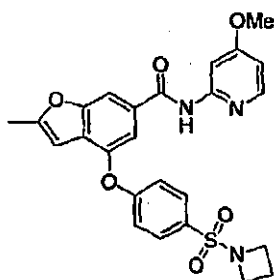
10

Los ejemplos **294-308** se prepararon de un modo similar al descrito para el Ejemplo **293** a partir del intermedio **293a**, o de 4-(4-(azetidín-1-ilsulfonil)fenoxi)-2-metilbenzofuran-6-carboxilato de etilo, que se preparó de un modo similar al descrito para el intermedio **293a**, a partir de 4-hidroxi-2-metil-1-benzofuran-6-carboxilato de etilo y 1-(4-fluorofenil-sulfonil)azetidina.

Ejemplo 294: 4-(4-(azetidín-1-ilsulfonil)fenoxi)-2-metil-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)benzofuran-6-carboxamida

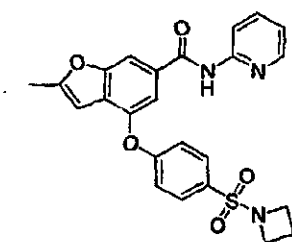


Ejemplo 295: 4-(4-(Azetidín-1-ilsulfonil)fenoxi)-N-(4-metoxipiridin-2-il)-2-metil-benzofuran-6-carboxamida

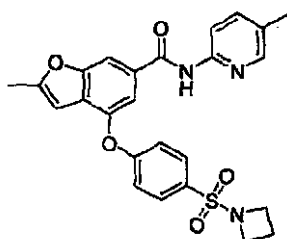


15

Ejemplo 296: 4-(4-(azetidín-1-ilsulfonil)fenoxi)-2-metil-N-(piridin-2-il)benzofuran-6-carboxamida



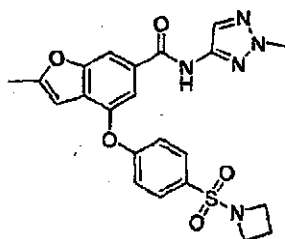
Ejemplo 297: 4-(4-(azetidín-1-ilsulfonil)fenoxi)-2-metil-N-(5-metilpiridin-2-il)benzofuran-6-carboxamida



20

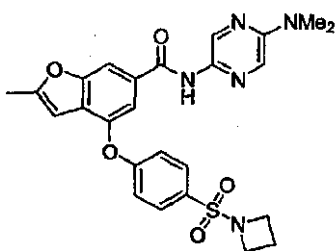
Ejemplo 298:

4-(4-(azetidin-1-ilsulfonil)fenoxi)-2-metil-N-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)benzofuran-6-carboxamida

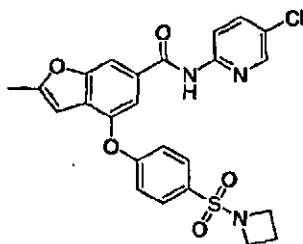


Ejemplo 299:

5 4-(4-(Azetidin-1-ilsulfonil)fenoxi)-N-(5-(dimetilamin)-pirazin-2-il)-2-metilbenzofuran-6-carboxamida

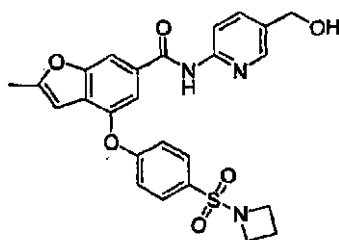


Ejemplo 300: 4-(4-(Azetidin-1-ilsulfonil)fenoxi)-N-(5-cloropiridin-2-il)-2-metilbenzofuran-6-carboxamida

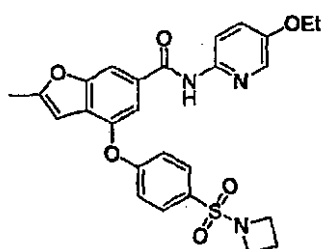


Ejemplo 301:

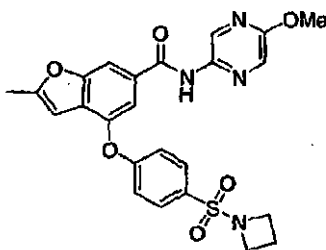
10 4-(4-(Azetidin-1-ilsulfonil)fenoxi)-N-(5-(hidroximetil)-piridin-2-il)-2-metilbenzofuran-6-carboxamida



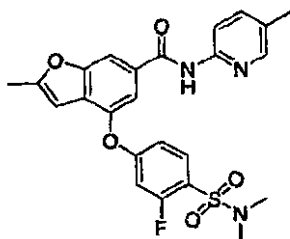
Ejemplo 302: 4-(4-(Azetidin-1-ilsulfonil)fenoxi)-N-(5-etoxipiridin-2-il)-2-metil-benzofuran-6-carboxamida



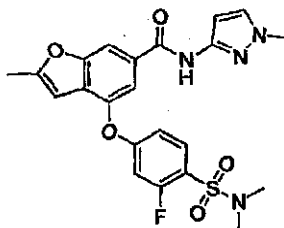
Ejemplo 303: 4-(4-(Azetidín-1-ilsulfonil)fenoxi)-N-(5-metoxipiridin-2-il)-2-metil-benzofuran-6-carboxamida



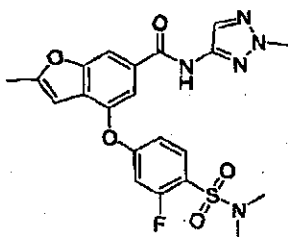
Ejemplo 304: 4-{4-[(Dimetilamin)sulfonil]-3-fluorofenoxi}-N-(5-metil-ipuridin-2-il)-1-benzofuran-6-carboxamida



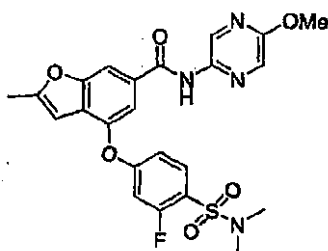
5 Ejemplo 305:
4-{4-[(Dimetilamin)sulfonil]-3-fluorofenoxi}-2-metil-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-1-benzofuran-6-carboxamida



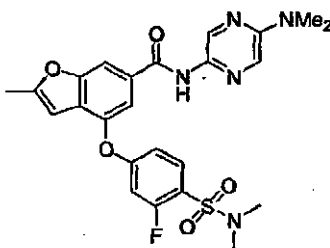
10 Ejemplo 306:
4-{4-[(Dimetilamin)sulfonil]-3-fluorofenoxi}-2-metil-N-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)-1-benzofuran-6-carboxamida



Ejemplo 307:
4-{4-[(Dimetilamin)sulfonil]-3-fluorofenoxi}-N-(5-metoxipirazin-2-il)-2-metil-1-benzofuran-6-carboxamida



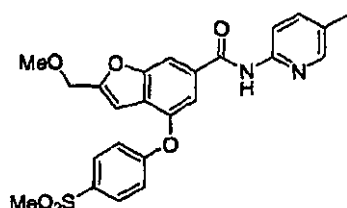
Ejemplo 308: N-[5-(Dimetilamino)pirazin-2-il]-4-{4-[(dimetilamino)-sulfonil]-3-fluorofenoxi}-2-metil-9-benzofuran-6-carboxamida



Ejemplo	PM	MF	RMN	m/z
294	466,5	C23 H22 N4 O5 S	RMN ¹ H (300 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 2,02-2,25 (M, 2 H) 2,48 (s, 3 H) 3,71 - 3,93 (m, 7 H) 6,25 (d, J = 0,75 Hz, 1 H) 6,82 (d, J = 2,26 Hz, 1 H) 7,06 - 7,17 (m, 2 H) 7,30 (d, J = 2,26 Hz, 1 H) 7,48 (d, J = 1,13 Hz, 1 H) 7,75 - 7,92 (m, 3 H) 8,62 (s, 1 H)	467,20
295	493,5	C25 H23 N3 O6 S	RMN ¹ H (300 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 2,00-2,29 (m, 2 H) 2,50 (s, 3 H) 3,82 (t, J = 7,54 Hz, 4 H) 3,92 (s, 3 H) 6,27 (s, 1 H) 6,64 (dd, J = 5,84, 2,45 Hz, 1 H) 7,06 - 7,20 (m, 2 H) 7,52 (d, J = 1,13 Hz, 1 H) 7,78 - 7,87 (m, 2 H) 7,90 (s, 1 H) 8,02 (d, J = 2,28 Hz, 1 H) 8,09 (d, J = 5,84 Hz, 1 H) 8,63 (s, 1 H)	494,00
296	463,5	C24 H21 N3 O5 S	RMN ¹ H (300 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 2,03-2,22 (m, 2 H) 2,49 (s, 3 H) 3,81 (t, J = 7,63 Hz, 4 H) 6,26 (s, 1 H) 7,05 - 7,18 (m, 3 H) 7,53 (d, J = 1,13 Hz, 1 H) 7,72 - 7,87 (m, 3 H) 7,90 (s, 1 H) 8,37 (d, J = 8,29 Hz, 2 H) 8,57 (s, 1 H)	464,00
297	477,5	C25 H23 N3 O5 S	RMN ¹ H (300 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 2,03-2,21 (M, 2 H) 2,32 (s, 3 H) 2,44 - 2,58 (m, 3 H) 3,80 (t, J = 7,54 Hz, 4 H) 6,25 (s, 1 H) 7,05 - 7,20 (m, 2 H) 7,52 (d, J = 1,13 Hz, 1 H) 7,58 (dd, J = 8,67, 2,07 Hz, 1 H) 7,76 - 7,87 (m, 2 H) 7,90 (s, 1 H) 8,12 (s, 1 H) 8,26 (d, J = 8,48 Hz, 1 H) 8,57 (s, 1 H)	478,00
298	467,5	C22 H21 N5 O5 S	RMN ¹ H (300 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 2,05-2,28 (m, 2 H) 2,50 (s, 3 H) 3,75 - 3,99 (m, 4 H) 4,14 (s, 3 H) 6,23 - 6,38 (m, 1 H) 7,06 - 7,24 (m, 2 H) 7,47 - 7,62 (m, 1 H) 7,78 - 7,99 (m, 3 H) 8,13 (s, 1 H) 8,43 (s, 1 H)	468,20
299	507,6	C22 H25 N5 O5 S	RMN ¹ H (300 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 2,01-2,22 (M, 2 H) 2,48 (s, 3 H) 3,13 (s, 6 H) 3,80 (t, J = 7,63 Hz, 4 H) 6,25 (s, 1 H) 7,06 - 7,18 (m, 2 H) 7,52 (d, J = 1,13 Hz, 1 H) 7,71 (d, J = 1,13 Hz, 1 H) 7,76 - 7,85 (m, 2 H) 7,87 (s, 1 H) 8,22 (s, 1 H) 9,14 (d, J = 1,32 Hz, 1 H)	508,00
300	498	C24 H20 Cl N3 O5 S	RMN ¹ H (300 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 2,06-2,23 (m, 2 H) 2,49 (s, 3 H) 3,81 (t, J = 7,63 Hz, 4 H) 6,26 (d, J = 0,75 Hz, 1 H) 7,07 - 7,20 (m, 2 H) 7,52 (d, J = 1,32 Hz, 1 H) 7,73 (dd, J = 8,95, 2,54 Hz, 1 H) 7,78 - 7,88 (m, 2 H) 7,89 (s, 1 H) 8,26 (d, J = 2,45 Hz, 1 H) 8,37 (d, J = 9,04 Hz, 1 H) 8,63 (s, 1 H)	498,20
301	493,5	C25 H23 N3 O6 S	RMN ¹ H: HB110684-112 RMN ¹ H (300 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 1,98-2,25 (m, 2 H) 2,49 (s, 3 H) 3,80 (t, J = 7,63 Hz, 4 H) 4,72 (s, 2 H) 6,26 (d, J = 0,75 Hz, 1 H) 7,04 - 7,19 (m, 2 H) 7,53 (s, 1 H) 7,75 - 7,88 (m, 3 H) 7,91 (s, 1 H) 8,23 - 8,47 (m, 2 H) 8,67 (s, 1 H)	494,20
302	507,6	C26 H25 N3 O6 S	RMN ¹ H (300 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm -0,12 (t, J = 6,97 Hz, 3 H) 0,46 - 0,67 (m, 2 H) 0,92 (s, 3 H) 2,24 (t, J = 7,63 Hz, 4 H) 2,52 (s, J = 6,97 Hz, 2 H) 4,69 (s, 1 H) 5,51 - 5,63 (m, 2 H) 5,74 - 5,81 (m, 1 H) 5,95 (d, J = 1,13 Hz, 1 H) 6,25 (d, J = 8,85 Hz, 2 H) 6,30 - 6,37 (m, 1 H) 6,39 - 6,48 (m, 1 H) 6,72 (s, 1 H) 6,84 - 6,97 (m, 1 H)	508,20

(continuación)

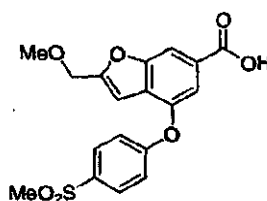
Ejemplo	PM	MF	RMN	m/z
303	494,5	C24 H22 N4 O6 S	RMN 1H (300 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 2,01-2,27 (m, 2 H) 2,49 (s, 3 H) 3,81 (t, J = 7,63 Hz, 4 H) 3,99 (s, 3 H) 6,26 (s, 1 H) 7,06 - 7,20 (m, 2 H) 7,52 (d, J = 1,32 Hz, 1 H) 7,75 - 7,87 (m, 2 H) 7,88 (s, 1 H) 7,95 (d, J = 1,32 Hz, 1 H) 8,33 (s, 1 H) 9,19 (d, J = 1,32 Hz, 1 H)	495,20
304	483,5	C24 H22 F N3 O5 S	RMN 1H (300 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 2,32 (s, 3 H) 2,49 (s, 3 H) 2,84 (d, J = 1,88 Hz, 6 H) 6,26 (d, J = 0,94 Hz, 1 H) 6,69 - 6,96 (m, 2 H) 7,53 (d, J = 1,32 Hz, 1 H) 7,59 (dd, J = 8,38, 2,17 Hz, 1 H) 7,74 - 7,87 (m, 1 H) 7,91 (s, 1 H) 8,13 (s, 1 H) 8,26 (d, J = 8,48 Hz, 1 H) 8,54 (s, 1 H)	484,00
305	472,5	C22 H21 F N4 O5 S	RMN 1H (300 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 2,48 (s, 3 H) 2,84 (d, J = 1,88 Hz, 6 H) 3,77 - 3,92 (m, 3 H) 6,25 (s, 1 H) 6,69 - 6,94 (m, 3 H) 7,30 (d, J = 2,07 Hz, 1 H) 7,45 - 7,56 (m, 1 H) 7,73 - 7,93 (m, 2 H) 8,58 (s, 1 H)	473,00
306	473,5	C21 H20 F N5 O5 S	RMN 1H (300 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 2,50 (s, 3 H) 2,84 (d, J = 1,70 Hz, 6 H) 4,13 (s, 3 H) 6,26 (d, J = 0,75 Hz, 1 H) 6,70 - 6,95 (m, 2 H) 7,49 (d, J = 1,32 Hz, 1 H) 7,81 (t, J = 8,38 Hz, 1 H) 7,87 (s, 1 H) 8,12 (s, 1 H) 8,47 (s, 1 H)	474,00
307	500,5	C23 H21 F N4 O6 S	RMN 1H (300 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 2,50 (s, 3 H) 2,84 (d, J = 1,70 Hz, 6 H) 3,99 (s, 3 H) 6,26 (s, 1 H) 6,70 - 6,97 (m, 2 H) 7,53 (s, 1 H) 7,81 (t, J = 8,29 Hz, 1 H) 7,91 (s, 1 H) 7,95 (d, J = 1,13 Hz, 1 H) 8,35 (s, 1 H) 9,19 (d, J = 1,13 Hz, 1 H)	501,00
308	513,6	C24 H24 F N5 O5 S	RMN 1H (300 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 2,49 (s, 3 H) 2,84 (d, J = 1,70 Hz, 6 H) 3,13 (s, 6 H) 6,26 (s, 1 H) 6,69 - 6,92 (m, 2 H) 7,53 (s, 1 H) 7,70 (d, J = 1,32 Hz, 1 H) 7,80 (t, J = 8,29 Hz, 1 H) 7,90 (s, 1 H) 8,28 (s, 1 H) 9,15 (s, 1 H)	514,00

Ejemplo 309: 2-(metoximetil)-N-(5-metilpiridin)-4-[4-(metilsulfonyl)-fenoxy]-1-benzofuran-6-carboxamida

- 5 A una solución de ácido 2-(metoximetil)-4-[4-(metilsulfonyl)fenoxy]benzofuran-6-carboxílico (130 mg, 0,345 mmol) en DMF (5 ml) se añadió HATU (263 mg, 0,691 mmol) y DIEA (89,3 mg, 0,691 mmol). Después de agitar la solución a 0 °C durante 15 minutos, 2-amino-5-metilpiridina (74,7 mg, 0,691 mmol). La solución se calentó gradualmente a temperatura ambiente y se agitó durante 14 horas. La reacción se concentró en alto vacío, y el producto se purificó mediante HPLC de fase inversa, dando el compuesto del título (88 mg, 55 %) en forma de un sólido de color blanco.
- 10 RMN ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 2,36 (s, 3 H) 3,07 (s, 3 H) 3,46 (s, 3 H) 4,56 (s, 2 H) 6,59 (s, 1 H) 7,07 - 7,18 (m, 2 H) 7,53 (d, J = 1,32 Hz, 1 H) 7,74 (dd, J = 8,67, 1,32 Hz, 1 H) 7,85 - 7,95 (m, 2 H) 8,00 (s, 1 H) 8,09 (s, 1 H) 8,22 (d, J = 8,67 Hz, 1H) 9,10 (s, 1 H). CLEM: m/z = 467,20 (M+H)⁺

Preparación del intermedio 309a: **Ácido 2-(metoxicarbonil)-4-[4-(metilsulfonyl)-fenoxy]-benzofuran-6-carboxílico**

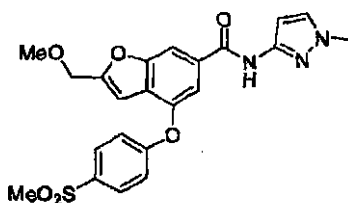
1



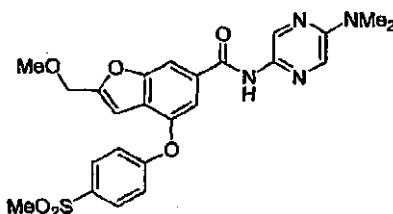
A una solución de 2-(bromometil)-4-(4-(metilsulfonyl)fenoxi)-benzofuran-6-carboxilato de etilo (750 mg, 1,65 mmol) en THF y MeOH (25 % w/w, 15 ml) se añadió NaOMe en MeOH (25 % w/w, 1 ml) gota a gota a 0°C. Después de agitar la solución a 0°C durante 2 horas, se añadió agua y se continuó agitando durante 14 horas. Los disolventes se redujeron a presión reducida. A una solución acuosa se añadió HCl 1N hasta llegar a pH~1. El producto se extrajo con CHCl₃ y se secó sobre MgSO₄. La solución se concentró al vacío para dar el compuesto del título (610 mg, 98 %) en forma de un sólido de color blanco. El producto se usó en la siguiente etapa sin posterior purificación. RMN ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 3,07 (s, 3 H) 3,46 (s, 3 H) 4,56 (s, 2 H) 6,58 (s, 1 H) 7,07 - 7,17 (m, 2 H) 7,67 (d, J = 1,13 Hz, 1 H) 7,85 - 7,99 (m, 2 H) 8,13 (d, J = 1,13 Hz, 1 H).

Los ejemplos 310-315 se prepararon de un modo similar al descrito para el Ejemplo 309 a partir del Intermedio 309a y los aminoheterociclos adecuados.

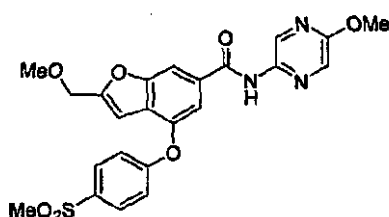
Ejemplo 310: 2-(metoximetil)-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-4-[4-(metilsulfonyl)-fenoxi]-1-benzofuran-6-carboxamida



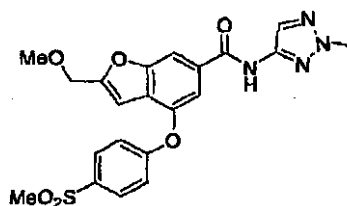
Ejemplo 311: N-[5-(Dimetilamin)pirazin-2-il]-2-(metoximetil)-4-[4-(metilsulfonyl)-fenoxi]-1-benzofuran-6-carboxamida



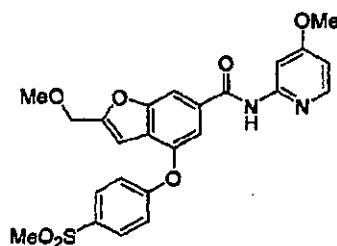
Ejemplo 312: 2-(metoximetil)-N-(5-metoxipirazin-2-il)-4-[4-(metilsulfonyl)-fenoxi]-1-benzofuran-6-carboxamida



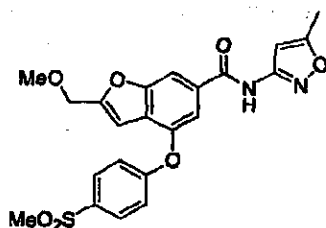
Ejemplo 313: 2-(Azetidín-1-ilcarbonil)-4-[4-(metilsulfonyl)-fenoxi]-N-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)-1-benzofuran-6-carboxamida



Ejemplo 314: 2-(metoximetil)-N-(4-metoxipiridin-2-il)-4-[4-(metilsulfonil)-fenoxy]-1-benzofuran- 6-carboxamida



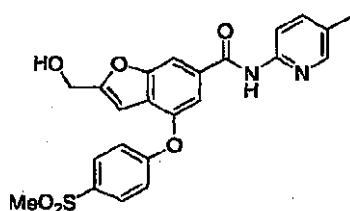
Ejemplo 315: 2-(metoximetil)-N-(5-metoxipiridin-3-il)-4-[4-(metilsulfonil)-fenoxy]-1-benzofuran- 6-carboxamida



Ejemplo	PM	MF	RMN	m/z
310	455,5	C22 H21 N3 O6 S	RMN 1H (300 MHz, CLOROFORMO-D) d ppm 3,07 (s, 3 H) 3,45 (s, 3 H) 3,80 (s, 3 H) 4,55 (s, 2 H) 6,58 (s, 1 H) 6,81 (d, J = 2,26 Hz, 1 H) 7,07 -7,19 (m, 2 H) 7,29 (d, J = 2,26 Hz, 1 H) 7,47 (d, J = 1,13 Hz, 1 H) 7,84 - 8,00 (m, 3 H) 8,78 (s, 1 H)	456,00
311	496,5	C24 H24 N4 O6 S	RMN 1H (300 MHz, CLOROFORMO-D) d ppm 3,06 (s, 3 H) 3,11 (s, 6 H) 3,45 (s, 3 H) 4,54 (s, 2 H) 6,57 (s, 1 H) 7,04 - 7,19 (m, 2 H) 7,51 (d, J = 1,13 Hz, 1 H) 7,67 (d, J = 1,51 Hz, 1 H) 7,83 -8,06 (m, 3 H) 8,43 (s, 1 H) 9,12 (d, J = 1,51 Hz, 1 H)	497,00
312	483,5	C23 H21 N3 O7 S	RMN 1H (300 MHz, CLOROFORMO-D) d ppm 3,07 (s, 3 H) 3,46 (s, 3 H) 3,99 (s, 3 H) 4,56 (s, 2 H) 6,58 (s, 1 H) 7,10 - 7,20 (m, 2 H) 7,53 (d, J = 1,13 Hz, 1 H) 7,90 - 8,00 (m, 4 H) 8,66 (s, 1 H) 9,21 (d, J = 1,32 Hz, 1 H)	484,00
313	456,5	C21 H20 N4 O6 S	RMN 1H (300 MHz, CLOROFORMO-D) d ppm 3,07 (s, 3 H) 3,45 (s, 3 H) 4,12 (s, 3 H) 4,55 (s, 2 H) 6,58 (s, 1 H) 7,08 - 7,20 (m, 2 H) 7,46 (d, J = 1,13 Hz, 1 H) 7,83 - 8,01 (m, 3 H) 8,10 (s, 1 H) 8,48 (s, 1 H)	457,00
314	482,5	C24 H22 N2 O7 S	RMN 1H (300 MHz, DMSO-d6) d ppm 3,21 (s, 3 H) 3,31 (s, 3 H) 3,86 (s, 3 H) 4,56 (s, 2 H) 6,78 -6,86 (m, 2 H) 7,27 (d, J = 8,67 Hz, 2 H) 7,69 (s, 1 H) 7,77 (d, J = 1,70 Hz, 1 H) 7,94 (d, J = 8,67 Hz, 2 H) 8,21 (d, J = 5,65 Hz, 1 H) 8,26 (s, 1 H) 10,98 (s, 1 H)	483,20
315	456,5	C22 H20 N2 O7 S	RMN 1H (300 MHz, CLOROFORMO-D) d ppm 2,43 (s, 3 H) 3,08 (s, 3 H) 3,46 (s, 3 H) 4,56 (s, 2 H) 6,58 (s, 1 H) 6,82 (s, 1 H) 7,10 - 7,18 (m, 2 H) 7,46 (d, J = 1,32 Hz, 1 H) 7,88 - 7,99 (m, 3 H) 8,69 (s, 1 H)	457,00

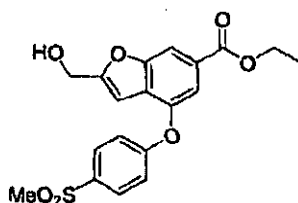
5

Ejemplo 316: 2-(hidroximetil)-N-(5-metilpiridin-2-il)-4-[4-(metilsulfonil)-fenoxy]-1-benzofuran- 6-carboxamida



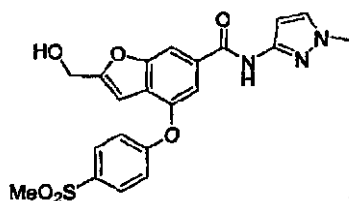
A una solución de ácido 2-amino-5-metil piridina (305mg, 2,82 mmol) en DCE (10 ml) a 0°C se añadió gota a gota clorhidrato de dimetilaluminio (1 M en hexanos, 2,82 ml). Después de la adición, se retiró el baño de hielo. La mezcla se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. Después se añadió 2-(hidroximetil)-4-(4-(metilsulfonyl)fenoxi)-benzofuran-6-carboxilato de etilo (110 mg, 0,282 mmol), y se continuó agitando durante 14 horas. La reacción se inactivó con precaución con tartrato de sodio potasio tetrahidratado (20 % w/w). El producto se extrajo con CHCl₃, se lavó con salmuera y se secó con MgSO₄. El producto se purificó mediante HPLC de fase inversa, dando el compuesto del título (90 mg, 71 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,27 (s, 3 H) 3,20 (s, 3 H) 4,58 (d, J = 5,84 Hz, 2 H) 5,60 (t, J = 5,84 Hz, 1 H) 6,61 (s, 1 H) 7,24 (d, J = 8,67 Hz, 2 H) 7,66 (dd, J = 8,48, 2,26 Hz, 1 H) 7,70 (s, 1 H) 7,93 (d, J = 8,67 Hz, 2 H) 8,06 (d, J = 8,48 Hz, 1 H) 8,22 (d, J = 2,26Hz, 1 H) 8,24 (s, 1 H) 10,83 (s, 1 H). CLEM: m/z = 453,0 (M+H)⁺

Preparación del intermedio 316a: 2-(hidroximetil)-4-(4-(metilsulfonyl)-fenoxi)-benzofuran-6-carboxilato de etilo



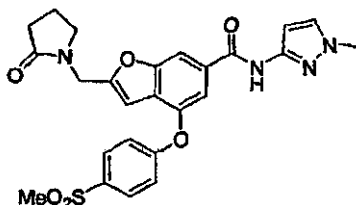
A una solución de 2-formil-4-[4-(metilsulfonyl)fenoxi]benzofuran-6-carboxilato de etilo (**285b**) (230 mg, 0,592 mmol) en MeOH (10 ml) se añadió NaBH₄ (50mg, 1,3 mmol). La mezcla se agitó durante media hora. El disolvente se evaporó, y el producto se purificó mediante cromatografía por gradiente en gel de sílice usando CHCl₃/MeOH (100/0a 98/2). El compuesto del título se aisló como un sólido blanco (170 mg, 74 %). RMN ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 1,40 (t, J = 7,16 Hz, 3 H) 1,99 (t, J = 6,22 Hz, 1 H) 3,06 (s, 3 H) 4,39 (s, J = 7,16 Hz, 2 H) 4,78 (d, J = 6,22 Hz, 2 H) 6,52 (d, J = 1,13 Hz, 1 H) 7,00 - 7,17 (m, 2 H) 7,64 (d, J = 1,13 Hz, 1 H) 7,87 - 7,97 (m, 2 H) 8,06 (s, 1 H).

Ejemplo 317: 2-(hidroximetil)-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-4-[4-(metilsulfonyl)-fenoxi]-1-benzofuran-6-carboxamida



El compuesto del título se preparó de un modo similar al descrito en el Ejemplo **316**, a partir del intermedio 316a y 1-metil-pirazol-3-amina. RMN ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 3,07 (s, 3 H) 3,83 (s, 3 H) 4,78 (s, 2 H) 6,55 (s, 1 H) 6,84 (d, J = 2,26 Hz, 1 H) 7,05 - 7,18 (m, 2 H) 7,31 (d, J = 2,26 Hz, 1 H) 7,48 (d, J = 1,13 Hz, 1 H) 7,79 - 8,06 (m, 3 H) 8,98 (s, 1 H); CLEM: m/z = 442,00 (M+H)⁺

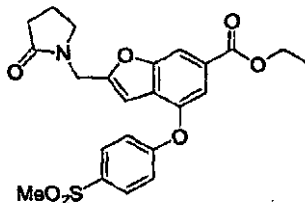
Ejemplo 318: N-(1-Metil-1H-pirazol-3-il)-4-[4-(metilsulfonyl)fenoxi]-2-[(2-oxopirrolidin-1-il)metil]-1-benzofuran-6-carboxamida



A una solución de ácido 3-amino-5-metil pirazol (106 mg, 1,09 mmol) en DCE (10 ml) a 0°C se añadió Al(CH₃)₂ Cl (1,09 ml, 1 M en hexanos) gota a gota. Después de la eliminación del baño de hielo, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. 4-(4-(metilsulfonyl)fenoxi)-2-[(2-oxopirrolidin-1-il)metil]benzofuran-6-carboxilato de etilo (50 mg, 0,11 mmol) se añadió y se continuó agitando durante 14 horas. La reacción se inactivó con precaución con tartrato de sodio potasio tetrahidratado (20 % w/w). El producto se extrajo con CHCl₃, se lavó con salmuera y se secó con MgSO₄. El producto se purificó mediante HPLC de fase inversa, dando el compuesto del título (22 mg, 47 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 1,97 - 2,13 (m, 2 H) 2,44 (t, J = 8,01 Hz, 2 H) 3,08 (s, 3 H) 3,46 (t, J = 6,97 Hz, 2 H) 3,81 (s, 3 H) 4,60 (s, 2 H) 6,54 (s, 1 H) 6,79 (d, J = 2,26 Hz, 1 H) 7,09 -

7,17 (m, 2 H) 7,29 (d, J = 2,26 Hz, 1 H) 7,44 (s, 1 H) 7,81 - 7,98 (m, 3 H) 8,54 (s, 1 H). CLEM: m/z = 509,0 (M+H)⁺

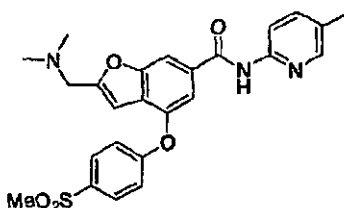
Preparación del intermedio 318a:
4-(4-(metilsulfonyl)fenoxi)-2-((2-oxopirrolidin-1-il)metil)benzofuran-6-carboxilato de etilo



- 5 A una solución de ácido 2-ketopirrolidina (75,1 mg, 0,882 mmol) en DMF (10 ml) se añadió NaH (60 % en aceite mineral, 44 mg, 1.1 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar la reacción durante 30 minutos, se añadió 2-(bromometil)-4-(4-(metilsulfonyl)fenoxi)-benzofuran-6-carboxilato de etilo (**285a**) (200 mg, 0,441 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante otras 2 horas. Se añadió agua a la reacción, y el producto se extrajo con CHCl₃. La capa orgánica combinada se secó y se concentró. El producto se purificó mediante cromatografía por
- 10 gradiente en gel de sílice usando CHCl₃/MeOH (100/0 a 95/5), dando el compuesto del título (50 mg, 25 %) como aceite amarillo. RMN ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 1,38 (t, J = 7,16 Hz, 3 H) 1,98 - 2,14 (m, 2 H) 2,42 (t, J = 8,10 Hz, 2 H) 3,06 (s, 3 H) 3,44 (t, J = 7,06 Hz, 2 H) 4,38 (s, J = 7,16 Hz, 2 H) 4,58 (s, 2 H) 6,49 (d, J = 0,75 Hz, 1 H) 7,04 - 7,12 (m, 2 H) 7,61 (d, J = 1,13 Hz, 1 H) 7,83 - 7,94 (m, 2 H) 8,05 (t, J = 1,13 Hz, 1 H).

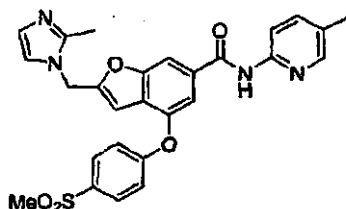
- 15 Los ejemplos **319** y **320** se prepararon de un modo similar al descrito para el Ejemplo **318**, a partir de los ésteres etílicos intermedios correspondientes, que se prepararon de un modo similar al descrito para el intermedio **318a**, empezando a partir del intermedio 285a y de dimetilamina o 2-metil-1H-imidazol, respectivamente.

Ejemplo 319: **2-[(dimetilamin)metil]-N-(5-metilpiridin-2-il)-4-[4-(metilsulfonyl)-fenoxi]-1-benzofuran-6-carboxamida**

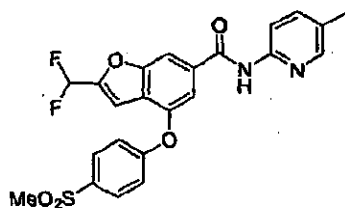


- 20 RMN ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 2,30 (s, 3 H) 2,32 (s, 6 H) 3,06 (s, 3 H) 3,61 (s, 2 H) 6,48 (s, 1 H) 7,07 - 7,18 (m, 2 H) 7,50 (d, J = 1,13 Hz, 1 H) 7,57 (dd, J = 8,48, 2,26 Hz, 1 H) 7,85 - 7,93 (m, 2 H) 7,94 (s, 1 H) 8,08 (s, 1 H) 8,25 (d, J = 8,48 Hz, 1 H) 8,76 (s, 1 H); CLEM: m/z = 480,20 (M+H)⁺

Ejemplo 320: **2-[(2-metil-1H-imidazol-1-il)metil]-N-(5-metilpiridin-2-il)-4-[4-(metilsulfonyl)-fenoxi]-1-benzofuran-6-carboxamida**

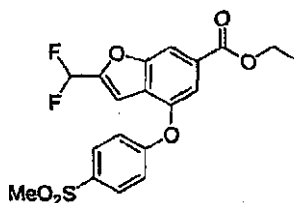


- 25 RMN ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 2,31 (s, 3 H) 2,46 (s, 3 H) 3,07 (s, 3 H) 5,16 (s, 2 H) 6,45 (s, 1 H) 6,91 - 6,94 (m, 1 H) 6,95 (d, J = 1,32 Hz, 1 H) 7,08 - 7,19 (m, 2 H) 7,49 (d, J = 1,32 Hz, 1 H) 7,58 (dd, J = 8,67, 2,26 Hz, 1 H) 7,87 - 8,01 (m, 3 H) 8,10 (s, 1 H) 8,23 (d, J = 8,48 Hz, 1 H) 8,67 (s, 1 H); CLEM: m/z = 517,00 (M+H)⁺

Ejemplo 321: 2-(difluorometil)-N-(5-metilpiridin-2-il)-4-[4-(metilsulfonyl)-fenoxy]-1-benzofuran-6-carboxamida

2-amino-5-metilpiridina (264 mg, 2,44 mmol) se disolvió en DCE (10 ml) a 0°C, después $\text{Al}(\text{CH}_3)_2\text{Cl}$ (2,44 ml, 1M en hexanos) se añadió gota a gota. Después de la adición, se retiró el baño de hielo, La mezcla se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. 2-(difluorometil)-4-(4-(metilsulfonyl)fenoxy)-benzofuran-6-carboxilato de etilo (100 mg, 0,244 mmol), y se continuó agitando durante 14 horas. La reacción se inactivó con precaución con tartrato de sodio potasio tetrahidratado (20 % w/w) . El producto se extrajo con CHCl_3 , se lavó con salmuera y se secó con MgSO_4 . El producto se purificó mediante HPLC de fase inversa, dando el compuesto del título (92 mg, 80 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^1H (400 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 2,31 (s, 3 H) 3,08 (s, 3 H) 6,75 (t, J = 53,94 Hz, 1 H) 6,98 (s, 1 H) 7,12 - 7,20 (m, 2 H) 7,51 (d, J = 1,01 Hz, 1 H) 7,58 (dd, J = 8,46, 2,15 Hz, 1 H) 7,91 - 7,96 (m, 2 H) 7,97 (s, 1 H) 8,11 (d, J = 2,15 Hz, 1 H) 8,23 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 8,54 (s, 1 H). CLEM: m/z = 473,0 (M+H) $^+$

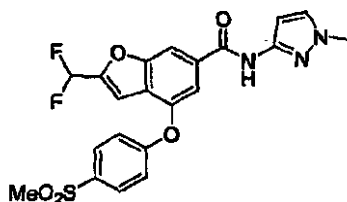
Preparación del intermedio 321a: 2-(difluorometil)-4-(4-(metilsulfonyl)fenoxy)-benzofuran-6-carboxilato de etilo



A una solución de 2-formil-4-[4-(metilsulfonyl)fenoxy]benzofuran-6-carboxilato de etilo (**285b**) (500 mg, 1,14 mmol) en CH_2Cl_2 (15 ml) se añadió DAST (238 mg, 1,48 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 1 hora y se añadió agua. El producto se extrajo con CHCl_3 , se secó sobre MgSO_4 y se concentró. El producto se pasó a través de una columna en gel de sílice con hexanos/EtOAc (100/0 a 70/30), dando el compuesto del título (400 mg, 86 %) como aceite incoloro. RMN ^1H (300 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 1,40 (t, J = 7,16 Hz, 3 H) 3,07 (s, 3 H) 4,40 (s, J = 7,16 Hz, 2 H) 6,74 (t, J = 53,78 Hz, 1 H) 6,95 (s, 1 H) 7,09 - 7,19 (m, 2 H) 7,65 (d, J = 1,13 Hz, 1 H) 7,87 - 8,00 (m, 2 H) 8,13 (s, 1 H).

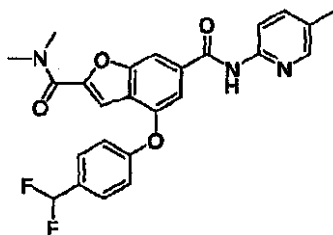
Ejemplo 322: 2-(difluorometil)-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-4-[4-(metilsulfonyl)-fenoxy]-1-benzofuran-6-carboxamida

1



El compuesto del título se preparó de un modo similar al descrito en el Ejemplo 321, a partir del intermedio 321a y 1-metil-pirazol-3-amina. RMN ^1H (400 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 3,06 (s, 3 H) 3,79 (s, 3 H) 6,73 (t, J = 53,81 Hz, 1 H) 6,77 (d, J = 2,27 Hz, 1 H) 6,95 (s, 1 H) 7,11 - 7,19 (m, 2 H) 7,28 (d, J = 2,27 Hz, 1 H) 7,52 (d, J = 1,26 Hz, 1 H) 7,87 - 7,95 (m, 2 H) 7,99 (s, 1 H); CLEM: m/z = 462,0 (M+H) $^+$

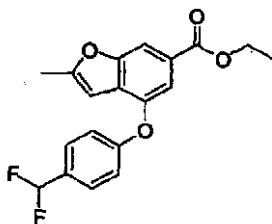
Ejemplo 323: 4-[4-(Difluorometil)fenoxi]-N²,N²-dimetil-N⁶-(5-metilpiridin-2-il)-1-benzofuran-2,6-dicarboxamida



5 A una solución de 4-(4-formilfenoxi)-N²,N²-dimetil-N⁶-(5-metilpiridin-2-il)-1-benzofuran-2,6-dicarboxamida 0,09 mmol en CH₂Cl₂ (5 ml) se añadió DAST (18,9 mg, 0.117 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 1 hora y se añadió agua. El producto se extrajo tres veces con CHCl₃, se secó con MgSO₄, y se concentró. El producto se purificó mediante HPLC de fase inversa, dando el compuesto del título (9 mg, 20 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 2,31 (s, 3 H) 3,14 (s, 3 H) 3,33 (s, 3 H) 6,64 (t, J = 56,59 Hz, 1 H) 7,12 (d, J = 8,59 Hz, 2 H) 7,19 (s, 1 H) 7,39 (d, J = 1,26 Hz, 1 H) 7,52 (d, J = 8,59 Hz, 2 H) 7,58 (dd, J = 8,46, 2,15 Hz, 1 H) 7,91 (s, 1 H) 8,10 (d, J = 2,15 Hz, 1 H) 8,23 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 8,60 (s, 1 H). CLEM: m/z = 466,0 (M+H)⁺

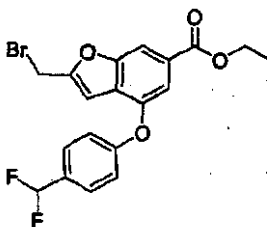
Preparación del intermedio 323a: 4-[4-[(difluorometil)fenoxi]-2-metil-1-benzofuran-6-carboxilato de etilo

1



15 Una mezcla de 4-hidroxi-2-metil-1-benzofuran-6-carboxilato de etilo (252c) (1,10 g, 5 mmol), 1-bromo-4-(difluorometil)benzoceno (1,24 g, 6 mmol), Cs₂CO₃ (2,44 g, 7,5 mmol) y CuI (5 mg, 0,03 mmol) en DMF (5 ml) se calentó en microondas a 160 °C durante 60 minutos. Se añadió agua y el producto se extrajo con CHCl₃(3x), se secó con MgSO₄ y se concentró para dar un residuo oleoso. El producto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice con hexanos/EtOAc (100/0 a 70/30), dando el compuesto del título (710 mg, 41 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 1,38 (t, J = 7,06 Hz, 3 H) 2,44 (s, 3 H) 4,37 (s, J = 7,06 Hz, 2 H) 6,22 (d, J = 0,94 Hz, 1 H) 6,63 (t, J = 56,61 Hz, 1 H) 7,03 (d, J = 8,29 Hz, 2 H) 7,46 (d, J = 8,29 Hz, 2 H) 7,55 (d, J = 1,13 Hz, 1 H) 7,89 - 8,05 (m, 1 H).

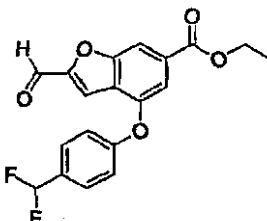
Preparación del intermedio 323b: 2-(bromometil)-4-[4-(difluorometil)fenoxi]-benzofuran-6-carboxilato de etilo



25 A una solución de 4-metil-4-[4-(difluorometil)fenoxi]-1-benzofuran-6-carboxilato de etilo (710 mg, 2,05 mmol) y NBS (438 mg, 2,46 mmol) en CHCl₃ (25 ml) se le añadió peróxido de benzoil (49,7 mg; 0,205 mmol). La solución se sometió a reflujo durante 14 horas. El disolvente se evaporó, y el producto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice con hexanos/EtOAc (100/0 a 70/30), dando el compuesto del título (440 mg, 51 %) en forma de un sólido de color amarillo claro. RMN ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 1,38 (t, J = 7,16 Hz, 3 H) 4,38 (s, J = 7,16 Hz, 2 H) 4,53 (s, 2 H) 6,39 - 6,89 (m, 2 H) 7,07 (d, J = 8,48 Hz, 2 H) 7,49 (d, J = 8,48 Hz, 2 H) 7,54 (d, J = 0,94 Hz, 1 H) 8,01 (s, 1 H).

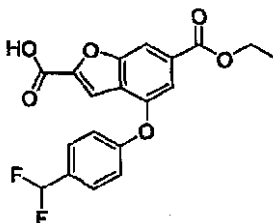
30

Preparación del intermedio 323c: 4-{4-[(difluorometil)fenoxi]-2-formil-1-benzofuran-6-carboxilato de etilo



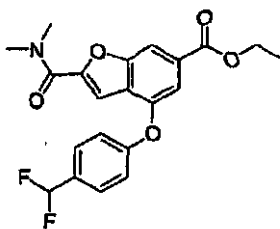
Una solución de 2-(bromometil)-4-(4-(difluorometil)fenoxi)-benzofuran-6-carboxilato de etilo (440 mg, 1,03 mmol) y IBX (579 mg, 2,07 mmol) en DMSO (2 ml) se calentó a 65°C durante 3 horas. La reacción se inactivó con agua y el producto se extrajo con CHCl_3 (3x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2x), se secó sobre MgSO_4 y se concentró. El producto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice con hexanos/EtOAc (100/0 a 50/50), dando el compuesto del título (300 mg, 81 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^1H (300 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 1,39 (t, J = 7,16 Hz, 3 H) 4,39 (s, J = 7,16 Hz, 2 H) 6,67 (t, J = 56,42 Hz, 1 H) 7,11 - 7,18 (m, J = 8,67 Hz, 2 H) 7,48 (d, J = 0,94 Hz, 1 H) 7,51 (d, J = 0,94 Hz, 1 H) 7,55 (d, J = 8,67 Hz, 2 H) 8,08 (d, J = 0,94 Hz, 1 H) 9,87 (s, 1 H).

Preparación del intermedio 323d; Ácido 4-(4-(difluorometil)fenoxi)-6-(etoxicarbonil)-1-benzofuran-2-carboxílico



A acetonitrilo (10ml) se añadió ácido periódico (209 mg, y la solución se agitó enérgicamente a temperatura ambiente durante 15 minutos. Después se añadió 4-formil-4-(4-(metansulfonil)fenoxi)-benzofuran-6-carboxilato de etilo (300 mg, 0,833 mmol) a 0°C (en baño de hielo), seguido de la adición de fluorocromato de piridio (332 mg, 0,02 mmol) en CH_3CN (5 ml). La reacción se agitó a 0°C durante 1 hora. La reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con salmuera/agua (1:1), se secó con MgSO_4 y se concentró para dar el compuesto del título (300 mg, 96 %) en forma de un sólido de color naranja, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN ^1H (300 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 1,33 (t, J = 7,16 Hz, 3 H) 4,33 (s, J = 7,16 Hz, 2 H) 6,61 (t, J = 56,52 Hz, 1 H) 7,06 (d, J = 8,48 Hz, 2 H) 7,37 (s, 1 H) 7,43 - 7,54 (m, 3 H) 8,02 (s, 1 H).

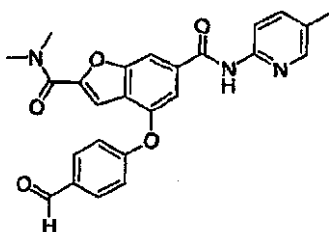
Preparación del intermedio 323e: 4-(4-(difluorometilsulfonil)fenoxi)-2-[(dimetilamino)-carbonil]-1-benzofuran-6-carboxilato de etilo



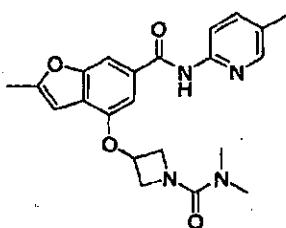
A una solución de ácido 4-(4-(difluorometil)fenoxi)-6-(etoxicarbonil)-1-benzofuran-2-carboxílico (300 mg, 0,80 mmol) en DMF (10 ml) se añadió HATU (606 mg, 1,59 mmol), DIEA (515 mg, 4,0 mmol) y la solución se agitó a 0°C durante 15 minutos. Se añadió dimetilamina clorhidrato (97,5 mg, 1,20 mmol) y la solución se calentó gradualmente hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 14 horas. Se añadió agua a la reacción y se extrajo el producto con CHCl_3 . Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua dos veces, se secaron con MgSO_4 , y se concentraron. El producto se purificó mediante cromatografía por gradiente en gel de sílice usando $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ (100/0 a 95/5), dando el compuesto del título (240 mg, 70 %) en forma de un sólido de color amarillo brillante. RMN ^1H (300 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 1,38 (t, J = 7,16 Hz, 3 H) 3,13 (s, 3 H) 3,32 (s, 3 H) 4,38 (s, J = 7,16 Hz, 2 H) 6,64 (t, J = 56,61 Hz, 1 H) 7,09 (d, J = 8,48 Hz, 2 H) 7,16 (s, 1 H) 7,50 (d, J = 8,48 Hz, 2 H) 7,55 (s, 1 H) 8,05 (s, 1 H).

Preparación del intermedio
4-(formulfenoxi)-N²,N²-dimetil-N²-(5-metilpiridin-2-il)-1-benzofuran-2,6-dicarboxamida

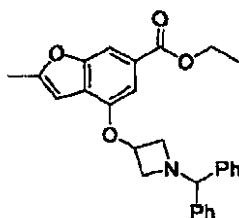
323f:



5 2-amino-5-metilpiridina (214 mg, 1,98 mmol) se disolvió en DCE (10 ml) a 0°C, después se añadió $\text{Al}(\text{CH}_3)_2\text{Cl}$ (1,98 ml, 1M en hexanos) gota a gota. Después de la adición, se retiró el baño de hielo, y la mezcla se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. Se añadió 4-(4-(difluorometil)fenoxi)-2-[[dimetilamino]-carbonil]-1-benzo-furan-6-carboxilato de etilo (80 mg, 0,2 mmol), y se continuó agitando durante 14 horas adicionales. La reacción se inactivó con precaución con tartrato de sodio potasio tetrahidratado (20 % p/p). El producto se extrajo con CHCl_3 , se lavó con salmuera y se secó con MgSO_4 . El producto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice, dando el compuesto del título (40 mg, 45 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 2,26 (s, 3 H) 3,12 (s, 3 H) 3,31 (s, 3 H) 7,10 (d, J = 8,67 Hz, 2 H) 7,15 (s, 1 H) 7,48 (d, J = 1,13 Hz, 1 H) 7,54 (dd, J = 8,48, 2,17 Hz, 1 H) 7,86 (d, J = 8,67 Hz, 2 H) 7,95 (s, 1 H) 8,01 (s, 1 H) 8,22 (d, J = 8,48 Hz, 1 H) 8,94 (s, 1 H) 9,92 (s, 1 H).

Ejemplo 324:**N,N-Dimetil-3-[[2-metil-6-[[5-metilpiridin-2-il]amino]-carbonil]-1-benzofuran-4-il]oxi]azetidín-2-carboxamida**

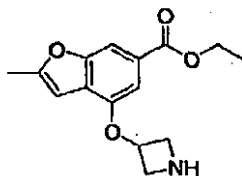
15 A una solución de 2-amino-5-metil piridina (203 mg, 1,88 mmol) en diclorometano (5 ml) a 0°C se añadió $\text{Al}(\text{CH}_3)_2\text{Cl}$ (1,88 ml, 1 M en hexanos) gota a gota. Después de la adición, se retiró el baño de hielo, y la mezcla se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. Se añadió 4-[[1-[[dimetilamino]carbonil]azetidín-3-il]oxi]-2-metil-1-benzofuran-6-carboxilato de etilo (65 mg, 0,19 mmol) se añadió y se continuó agitando durante 14 horas. La reacción se inactivó con precaución con tartrato de sodio potasio tetrahidratado (20 % w/w). El producto se extrajo con CHCl_3 , se lavó con salmuera y se secó con Na_2SO_4 . El producto se purificó mediante cromatografía por gradiente en gel de sílice usando $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ (95/5 a 85/15), dando el compuesto del título (70 mg, 90 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,15 (s, 3 H) 2,37 (s, 3 H) 2,78 (s, 6 H) 3,30 - 3,44 (m, 2 H) 3,44 - 3,60 (m, 1 H) 3,88 (dd, J = 12,13, 6,06 Hz, 1 H) 4,05 (dd, J = 11,75, 2,40 Hz, 1 H) 6,70 (s, 1 H) 6,98 (d, J = 9,60 Hz, 1 H) 7,71 - 7,85 (m, 1 H) 7,92 (s, 1 H) 8,17 (d, J = 8,34 Hz, 1 H) 8,28 - 8,44 (m, 2 H); MS (ESI): pos): 409.

Preparación del intermedio 324a: 4-{1-[[difenilmetil]azetidín-3-il]oxi}-2-metil-1-benzofuran-6-carboxilato de etilo

30 Una mezcla de 4-hidroxi-2-metil-1-benzofuran-6-carboxilato de etilo (**252c**) (1,70g, 7,72 mmol), 1-(difenilmetil)azetidín-3-il metanosulfonato (**193a**) (2,95 g, 9,29 mmol) y Cs_2CO_3 (6,29 g, 19,3 mmol) en DMF (10 ml) se agitó durante 4 horas a 100 °C. La reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc y se lavó con agua y con salmuera, se secó con MgSO_4 , y se concentró a presión reducida. El producto se purificó mediante cromatografía por gradiente en gel de sílice usando EtOAc/Hexanos (10/90 a 40/60) para dar el compuesto deseado (2,15 g, 63 %) como un sólido blanco después de la evaporación del disolventet. RMN ¹H (300 MHz,

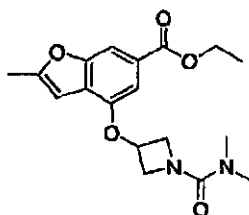
CLOROFORMO-D) δ ppm 1,32 - 1,49 (m, 3 H) 2,42 - 2,57 (m, 3 H) 3,10 - 3,29 (m, 2 H) 3,75 - 3,94 (m, 2 H) 4,27 - 4,42 (m, 2 H) 4,43 - 4,52 (m, 1 H) 4,91 - 5,10 (m, 1 H) 6,50 (s, 1 H) 7,05 (s, 1 H) 7,15 - 7,25 (m, 2 H) 7,24 - 7,35 (m, 4 H) 7,39 - 7,54 (m, 4 H) 7,74 (s, 1 H); MS (ESI): pos): 442.

Preparación del intermedio 324b: 4-(azetidín-3-iloxi)-2-metil-1-benzofuran-6-carboxilato de etilo



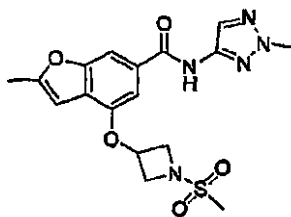
5 Una mezcla de 4-{1-[(difenilmetil)azetidín-3-il]oxi}-2-metil-1-benzofuran-6-carboxilato de etilo (2,1 g, 4,77 mmol) en EtOAc/MeOH (10 ml/20ml) y Pd/C (0,060 g, 10 %, 0.048 mmol) se agitó a durante 14 horas en atmósfera de hidrógeno (globo). La mezcla se filtró a través de un lecho de Celite lavando con metanol. La muestra se concentró para dar un sólido blanco claro (Rendimiento cuantitativo), que se usó sin purificación adicional. RMN ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 1,35 - 1,52 (m, 3 H) 2,18 (s, 1 H) 2,47 (s, 3 H) 3,78 - 3,94 (m, 2 H) 4,00 - 4,13 (m, J = 7,16 Hz, 2 H) 4,29 - 4,49 (m, 2 H) 5,11 - 5,27 (m, 1 H) 6,52 (s, 1 H) 7,05 (s, 1 H) 7,78 (s, 1 H); MS (ESI): pos): 276.

Preparación del intermedio 324c:
4-{1-[(dimetilamino)carbonil]azetidín-3-il]oxi}-2-metil-1-benzofuran-6-carboxilato de etilo



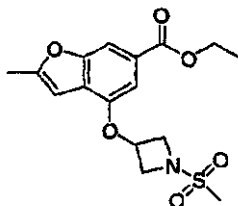
15 A una solución de 4-(azetidín-3-iloxi)-2-metil-1-benzofuran-6-carboxilato de etilo (200 mg, 0,73 mmol) disuelta en DCM con TEA (0,4 mL, 2,9 mmol) se añadió cloruro dimetilcarbámico (0,1 ml, 1,09 mmol). La solución de la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se diluyó con DCM se lavó con NaHCO₃, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. El producto se purificó mediante cromatografía por gradiente en gel de sílice usando EtOAc/Hexanos (60/40 a 60/40) para proporcionar el producto (138 mg, 55 %) como un aceite incoloro.
20 RMN ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 1,36 - 1,54 (m, 3 H) 2,49 (s, 3 H) 2,88 (s, 6 H) 4,06 - 4,20 (m, 2 H) 4,33 - 4,53 (m, 4 H) 5,04 - 5,18 (m, 1 H) 6,52 (s, 1 H) 7,01 (s, 1 H) 7,80 (s, 1 H); MS (ESI): pos): 347.

Ejemplo 325: 2-Metil-4-{[1-(metilsulfonyl)azetidín-3-il]oxi}-N-(2-metil-2N-1,2,3-triazol-4-il)-1-benzofuran-6-carboxamida



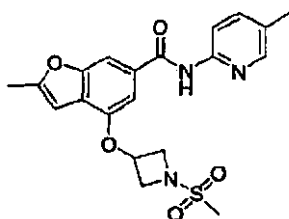
25 A una solución de 2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-amina (267 mg, 1,98 mmol) en diclorometano (5 ml) a 0°C se añadió Al(CH₃)₂ Cl (1,88 ml, 1,98 mmol, 1 M en hexanos) gota a gota. Después de la adición, se retiró el baño de hielo, y la mezcla se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente.
30 2-metil-4-{[1-(metilsulfonyl)azetidín-3-il]oxi}-1-benzofuran-6-carboxilato de etilo (70 mg, 0,198 mmol) se añadió y se continuó agitando durante 14 horas. La reacción se inactivó con precaución con tartrato de sodio potasio tetrahidratado (20 % w/w) El producto se extrajo con CHCl₃, se lavó con salmuera y se secó con Na₂SO₄. El producto se purificó mediante cromatografía por gradiente en gel de sílice usando CHCl₃/MeOH (95/5 a 85/15), dando el compuesto del título (55 mg, 68 %) como un sólido blanco después de la evaporación de los disolventes. RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 2,51 (s, 3 H) 2,94 (s, 3 H) 4,06 - 4,15 (m, 3 H) 4,16 (d, J = 4,80 Hz, 2 H) 4,39 (dd, J = 9,60, 6,32 Hz, 2 H) 5,05 - 5,23 (m, 1 H) 6,54 (s, 1 H) 6,97 (s, 1 H) 7,54 (s, 1 H) 8,12 (s, 1 H) 8,46 (s, 1 H); MS (ESI): pos): 406.

35

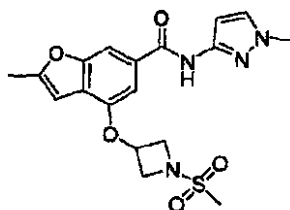
Preparación del intermedio 325a: 2-metil-4-[[1-(metilsulfonil)azetidín-3-il]oxi]-1-benzofuran-6-carboxilato de etilo

5 A una solución de 4-(azetidín-3-iloxi)-2-metil-1-benzofuran-6-carboxilato de etilo (324b) (200 mg, 0,73 mmol) disuelta en DCM con TEA (0,4 ml, 2,9 mmol) se añadió cloruro de metanosulfonilo (0,07 ml, 0,87 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se diluyó con DCM, se lavó con NaHCO₃, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. El producto se purificó mediante cromatografía por gradiente en gel de sílice usando EtOAc/Hexanos (10/90 a 30/70) para proporcionar el producto (206 mg, 80 %) como un sólido blanco después de la evaporación de los disolventes. RMN ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 1,34 - 1,51 (m, 3 H) 2,49 (s, 3 H) 2,89 - 3,07 (m, 3 H) 4,06 - 4,22 (m, J = 9,23, 4,33 Hz, 2 H) 4,33 - 4,54 (m, 4 H) 5,07 - 5,23 (m, 1 H) 6,52 (s, 1 H) 7,02 (s, 1 H) 7,82 (s, 1 H); MS (ESI): pos): 354.

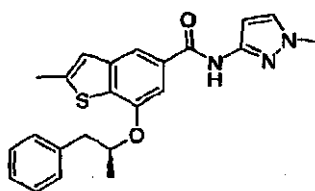
Los ejemplos **326** y **327** se prepararon de un modo similar al descrito para el Ejemplo **325**, a partir del Intermedio **325a** y los aminoheterociclos adecuados.

Ejemplo 326: 2-Metil-N-(5-metilpiridin-2-il)-4-[[1-(metilsulfonil)azetidín-3-il]oxi]-1-benzofuran-6-carboxamida

15 RMN ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 2,34 (s, 3 H) 2,51 (s, 3 H) 2,95 (s, 3 H) 4,08 - 4,23 (m, 2 H) 4,34 - 4,50 (m, 2 H) 5,10 - 5,26 (m, 1 H) 6,54 (s, 1 H) 6,98 (s, 1 H) 7,57 - 7,70 (m, 2 H) 8,14 (s, 1 H) 8,27 (d, J = 8,67 Hz, 1 H) 8,57 (s, 1 H); CLEM: m/z = 416 (M+H)⁺

Ejemplo 327:**2-Metil-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-4-[[1-(metilsulfonil)azetidín-3-il]oxi]-1-benzofuran-6-carboxamida**

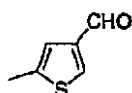
20 RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 2,45 - 2,69 (m, 3 H) 2,85 - 3,13 (m, 3 H) 3,64 - 3,83 (m, 3 H) 4,11 (dd, J = 9,09, 4,80 Hz, 2 H) 4,35 (dd, J = 8,97, 6,44 Hz, 2 H) 4,95 - 5,24 (m, 1 H) 6,52 (s, 1 H) 6,85 (s, 1 H) 6,95 (s, 1 H) 7,31 (d, J = 2,27 Hz, 1 H) 7,56 (s, 1 H) 9,04 (s, 1 H); CLEM: m/z = 405 (M+H)⁺

Ejemplo 328: 2-Metil-7-(1-metil-2-feniletoksi)-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-1-benzotiofene-5-carboxamida

25

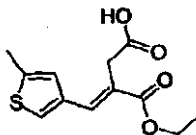
3-amino-5-metil pirazol (649 mg, 6,69 mmol) se disolvió en DCE (10 ml) a 0°C, después se añadió $\text{AL}(\text{CH}_3)_2\text{Cl}$ (6,69 ml, 1M en hexanos) gota a gota. Después de la adición, se retiró el baño de hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. 2-metil-7-[(1S)-1-metil-2-feniletioxi]-1-benzotiofen-5-carboxilato de etilo (237 mg, 0,669 mmol) se añadió y se continuó agitando durante 14 horas. La reacción se inactivó con precaución con tartrato de sodio potasio tetrahidratado (20 % w/w) El producto se extrajo con CHCl_3 , se lavó con salmuera y se secó con MgSO_4 . El producto se purificó mediante HPLC de fase inversa, dando el compuesto del título (155 mg, 57 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^1H (300 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 1,38 (d, J = 6,03 Hz, 3 H) 2,59 (s, 3 H) 2,95 (dd, J = 13,75, 6,22 Hz, 1 H) 3,16 (dd, J = 13,75, 6,03 Hz, 1 H) 3,74 (s, 3 H) 4,78 - 5,01 (m, 1 H) 6,89 (d, J = 2,26 Hz, 1 H) 7,00 (d, J = 1,13 Hz, 1 H) 7,12 - 7,23 (m, 1 H) 7,26 - 7,42 (m, 6 H) 7,81 (d, J = 1,13 Hz, 1 H) 9,60 (s, 1 H). CLEM: m/z = 406,0 (M+H)⁺.

Preparación del intermedio 328a: 5-metiltiofen-3-carbaldehído



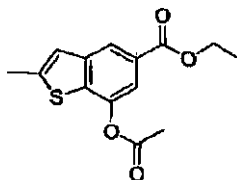
A una solución de N-metilpiperazina (32,5 g, 36 mL, 0,33 mol) en THF (500 ml) a -78°C se añadió gota a gota una solución de n-BuLi (1,6 M en hexano, 210 mL). La mezcla se agitó durante 0,25 horas, y se añadió 3-tiofencarbaldehído (30 g, 0,27 mol) gota a gota. La mezcla se agitó durante 15 minutos más. TMEDA (81 ml, 63 g, 0,54 mol) y después se añadió sec-BuLi (1,3 M en ciclohexano, 250 ml). La mezcla se agitó a -78°C durante 2 horas. Se añadió yoduro de metilo 8153 g, 67 ml, 1,08 mol) gota a gota. La mezcla se dejó llegar a la temperatura ambiente, se agitó durante la noche, se vertió en agua helada (1 l), se extrajo con éter (1 l). La capa etérea se lavó con salmuera, se secó con Na_2SO_4 , y se evaporó al vacío. El producto crudo se purificó en una capa de gel de sílice (300 x 150 mm) con mezcla de hexano/acetato de etilo, (5:1). Fracciones con el producto diana se recogieron y se evaporaron al vacío para dar 26 g (0,2 mol, 76 %) de una mezcla del producto deseado y 2-metiltiofen-3-carbaldehído en proporción 9:1 como un líquido incoloro.

Preparación del intermedio 328b: Ácido 3-(etoxicarbonil)-4-(5-metil-2-tienil)but-3-enoico



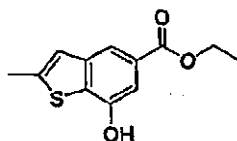
Etilato de sodio (17 g, 0,24 mol) se añadió con agitación enérgica a una solución de 5-metiltiofen-3-carbaldehído (26 g, pureza del 90 %, 0,20 mol) y succinato de dietilo (54 g, 0,31 mol) en etanol (400 ml). La mezcla de la reacción se sometió a reflujo durante 3 horas y se evaporó al vacío (~20 mmHg) a 50°C hasta que cesó la destilación del disolvente. El residuo obtenido se disolvió en 300 ml de 10 % de HCl y 500 ml de acetato de etilo. La mezcla se agitó. La capa orgánica se separó, se diluyó con 700 ml de una solución de NaHCO_3 acuosa saturada, y se agitó. La capa acuosa se separó se neutralizó con 10 % de HCl hasta pH 2, y se sometió a extracción con 1 l de acetato de etilo. La capa orgánica se evaporó al vacío (~20 mmHg) a 60°C. El residuo se sometió a cromatografía en una capa de gel de sílice (200 x 150 mm) con mezcla de hexano/acetato de etilo (1:1), Fracciones con el producto diana se recogieron y se evaporaron al vacío para dar 30 g del producto deseado (0,12 mol, 57 %) como aceite.

Preparación del intermedio 328c: 7-(azetiloxi)-2-metil-1-benzotiofen-6-carboxilato de etilo



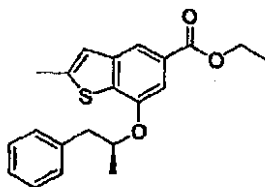
Se añadió acetato de sodio (30 g, 0,36 mol) bajo agitación enérgica a una solución de ácido 3-(etoxicarbonil)-4-(5-metil-3-tienil)but-3-enoico (30 g, 0,12 mol) en 300 ml de anhídrido acético. La mezcla de la reacción se sometió a reflujo durante 3 horas y se evaporó al vacío (~20 mmHg) a 70°C hasta que cesó la destilación del disolvente. El producto bruto se suspendió en 500 ml de diclorometano. La suspensión se filtró. El precipitado se lavó con 250 ml de diclorometano. Las soluciones combinadas se lavaron con 350 ml de una solución de NaHCO_3 acuosa saturada y se evaporó al vacío hasta secarse. El producto crudo obtenido se sometió a cromatografía en una capa de gel de sílice (250 x 150 mm) con mezcla de hexano/acetato de etilo (3:1) para dar el producto deseado (14 g) (50 mmol, 42 %) en forma de un sólido.

Preparación del intermedio 328d: 7-hidroxi-2-metil-1-benzotiofen-5-carboxilato de etilo



7-(acetiloxi)-2-metil-1-benzotiofen-5-carboxilato de etilo se disolvió en etanol absoluto (500 ml). Se añadió carbonato potásico (18 g, 0,13 mol). La mezcla de la reacción se agitó durante 3 horas a 60°C y se diluyó con 200 ml de diclorometano. La suspensión se filtró. El precipitado se lavó con 100 ml de diclorometano. Las soluciones combinadas se lavaron con 200 ml de 10 % de una solución acuosa de ácido cítrico y se evaporó al vacío hasta secarse. El residuo se cristalizó a partir de una mezcla de éter/hexano (1:5) para dar el producto deseado (10 g) (42 mmol, 84 %) como un sólido crema. RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 1,30 (t, 3H), 2,50 (s, 3H), 4,30 (qt, 2H), 7,20 (s, 1H), 7,95 (s, 1 H), 7,85 (s, 1H); MS (APCI, pos): 237,1.

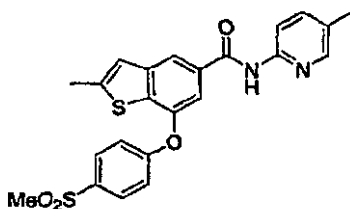
10 Preparación del intermedio 328e: 2-metil-7-[(1-metil-2-feniletoksi)-1-benzotiofen-5-carboxilato de etilo



A una solución de 7-hidroxi-2-metil-1-benzotiofen-5-carboxilato de etilo (500 mg, 2,12 mmol), Ph₃P (1110 mg, 4,23 mmol) y 1-fenil-2-propano (576 mg, 4,23 mmol) en CH₂Cl₂ (20 ml) se añadió DIAD (856 mg, 4,23 mmol) gota a gota a 0°C. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de la reacción se concentró para dar un residuo oleoso. El aceite se purificó mediante HPLC, dando el compuesto del título (500 mg, 67 %) como un aceite incoloro. RMN ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 1,36 - 1,47 (m, 6 H) 2,59 (d, J = 1,13 Hz, 3 H) 2,84 - 3,00 (m, 1 H) 3,10 - 3,27 (m, 1 H) 4,38 (s, J = 7,16 Hz, 2 H) 4,71 - 4,93 (m, 1 H) 7,01 (d, J = 1,13 Hz, 1 H) 7,26 - 7,33 (m, 5 H) 7,35 (s, 1 H) 7,97 (d, J = 1,13 Hz, 1 H).

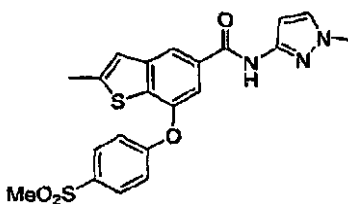
Los ejemplos 329 y 330 se prepararon de un modo similar al descrito para el Ejemplo 252, mediante dos etapas, a partir del intermedio 328d,

Ejemplo 329: 2-metil-N-(5-metilpiridin-2-il)-7-(4-(metilsulfonyl)-fenoxi)-benzotiofen-5-carboxamida

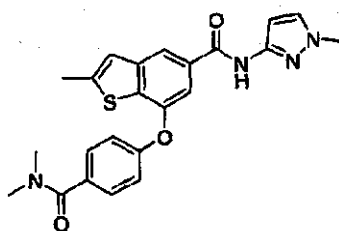


RMN ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 2,38 (s, 3 H) 2,61 (s, 3 H) 3,06 (s, 3 H) 7,09 - 7,23 (m, 3 H) 7,55 (s, 1 H) 7,80 (d, J = 8,85 Hz, 1 H) 7,86 - 7,99 (m, 2 H) 8,08 (s, 1 H) 8,21 (s, 1 H) 8,51 (d, J = 8,85 Hz, 1 H) 10,52 (s, 1 H); CLEM: m/z = 453,0 (M+H)⁺

Ejemplo 330: 2-metil-N-(1-metilpiridin-1H-pirazol-3-il)-7-(4-(metilsulfonyl)-fenoxi)-benzotiofen-5-carboxamida



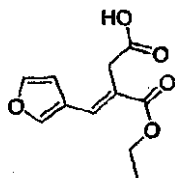
RMN ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 2,60 (s, 3 H) 3,06 (s, 3 H) 3,80 (s, 3 H) 6,85 (d, J = 2,26 Hz, 1 H) 7,12 (d, J = 1,13 Hz, 1 H) 7,14 - 7,23 (m, 2 H) 7,28 (d, J = 2,26 Hz, 1 H) 7,53 (d, J = 1,51 Hz, 1 H) 7,81 - 7,98 (m, 2 H) 8,14 (d, J = 1,32 Hz, 1 H) 9,62 (s, 1 H); CLEM: m/z = 442,0 (M+H)⁺

Ejemplo 331:**7-((4-[(dimetilamino)carbonil]fenoxi)-2-metil-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-1-benzotiofen-5-carboxamida**

5 El compuesto del título se preparó de un modo similar al descrito en el Ejemplo 276, mediante tres etapas a partir del intermedio **328d**. RMN ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 2,59 (s, 3 H) 3,07 (s, 6 H) 3,75 (s, 3 H) 6,81 (d, J = 2,26 Hz, 1 H) 6,97 - 7,14 (m, 3 H) 7,27 (d, J = 2,26 Hz, 1 H) 7,35 - 7,52 (m, 3 H) 7,99 (d, J = 1,13 Hz, 1 H) 9,22 (s, 1 H); CLEM: m/z = 435,0 (M+H)⁺

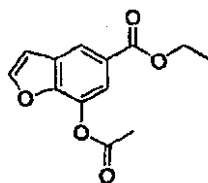
Los ejemplos **332** y **333** se prepararon de un modo similar al descrito para el Ejemplo **252**, mediante dos etapas, a partir de 7-hidroxi-benzofuran-5-carboxilato de etilo (**332c**).

10 **Preparación del intermedio 332a: Ácido 3-(etoxicarbonil)-4-(furan-3-il)but-3-enoico**



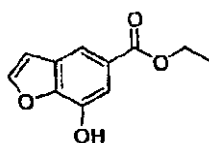
15 Etilato de sodio (6,5 g, 95 mmol) se añadió con agitación enérgica a una solución de 2-furaldehído 1 (10 g, 79 mmol) y succinato de dietilo (27,6 g, 158 mmol) en etanol (300 ml). La mezcla de la reacción se sometió a reflujo durante 3 horas y se evaporó al vacío (~20 mmHg) a 50°C hasta que cesó la destilación del disolvente. El residuo obtenido se disolvió en 200 ml de 10 % de HCl y 500 ml de acetato de etilo. La mezcla se agitó. La capa orgánica se separó, se diluyó con 200 ml de una solución de NaHCO₃ acuosa saturada, y se agitó. La capa acuosa se separó se neutralizó con 10 % de HCl hasta pH 2, y se sometió a extracción con 400 ml de acetato de etilo. La capa orgánica se evaporó al vacío (~20 mmHg) a 60°C y se sometió a cromatografía en una capa de gel de sílice (200 x 150 mm) con mezcla de hexano/acetato de etilo. Fracciones con el producto diana se recogieron y se evaporaron al vacío para dar 9,3 g del producto (38 mmol, 49 %) como aceite marrón claro.

20 **Preparación del intermedio 332b: 7-(acetiloxi)-1-benzofuran-5-carboxilato de etilo**



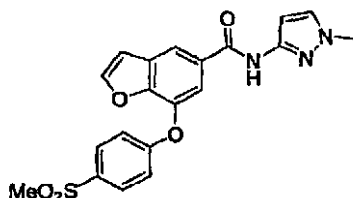
25 Se añadió acetato de sodio (10 g, 120 mmol) bajo agitación enérgica a una solución de ácido 3-(etoxicarbonil)-4-(furan-3-il)but-3-enoico (12,3 g, 48 mmol) en 100 ml de anhídrido acético. La mezcla de la reacción se sometió a reflujo durante 3 horas y se evaporó al vacío (~20 mmHg) a 50°C hasta que cesó la destilación del disolvente. El producto bruto se suspendió en 250 ml de diclorometano. La suspensión se filtró. El precipitado se lavó con 100 ml de diclorometano. Las soluciones combinadas se lavaron con 200 ml de una solución de NaHCO₃ acuosa saturada y se evaporó al vacío hasta secarse. El producto crudo obtenido se sometió a cromatografía en una capa de gel de sílice (150 x 100 mm) con mezcla de hexano/acetato de etilo (3:1) para dar el producto deseado (5,2 g) (29 mmol, 61 %) en forma de un sólido de color amarillo.

30 **Preparación del intermedio 332c: 7-hidroxi-1-benzofuran-5-carboxilato de etilo**



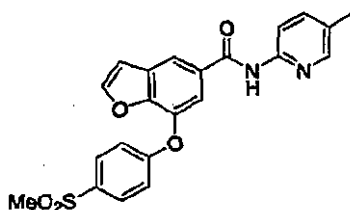
- 5 7-(acetiloxi)-1-benzofuran-5-carboxilato de etilo se disolvió en etanol absoluto (200 ml). Se añadió carbonato potásico (7 g, 50 mmol). La mezcla de la reacción se agitó durante 3 horas a 60°C y se diluyó con 200 ml de diclorometano. La suspensión se filtró. El precipitado se lavó con 100 ml de diclorometano. Las soluciones combinadas se lavaron con 200 ml de 10 % de una solución acuosa de ácido cítrico y se evaporó al vacío hasta secarse. El producto crudo obtenido se sometió a cromatografía en una capa de gel de sílice (150 x 100 mm) con mezcla de hexano/acetato de etilo (2:1) para dar el producto deseado (2,8 g) (13 mmol, 38 %) como un sólido crema. RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 1,35 (s, 3H), 4,20 (qt, 2H), 7,15 (m, 1H), 7,39 (m, 1H), 7,77 (m, 1H), 8,04 (m, 1H); MS (APCI, pos): 241,1.

Ejemplo 332: N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-7-[4-(metilsulfonyl)fenoxi]-1-benzofuran-5-carboxamida



- 10 RMN ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 3,06 (s, 3 H) 3,77 (s, 3 H) 6,82 (d, J = 2,26 Hz, 1 H) 6,90 (d, J = 2,07 Hz, 1 H) 7,05 - 7,20 (m, 2 H) 7,29 (d, J = 2,26 Hz, 1 H) 7,63 (d, J = 1,51 Hz, 1 H) 7,67 (d, J = 2,07 Hz, 1 H) 7,84 - 7,97 (m, 2 H) 8,02 (d, J = 1,51 Hz, 1 H) 9,02 (s, 1 H); CLEM: m/z = 412,0 (M+H)⁺

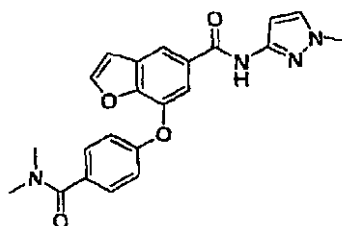
Ejemplo 333: N-(5-metilpiridin-2-il)-7-[4-(metilsulfonyl)fenoxi]-1-benzofuran-5-carboxamida



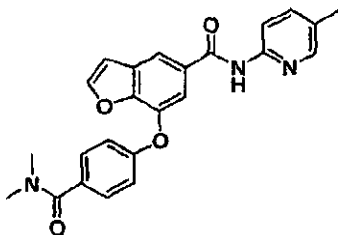
- 15 RMN ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 2,42 (s, 3 H) 3,06 (s, 3 H) 6,96 (d, J = 2,07 Hz, 1 H) 7,12 - 7,23 (m, 2 H) 7,69 (d, J = 2,07 Hz, 1 H) 7,77 (d, J = 1,51 Hz, 1 H) 7,84 - 8,00 (m, 3 H) 8,06 (s, 1 H) 8,26 (d, J = 1,51 Hz, 1 H) 8,64 (d, J = 8,85 Hz, 1 H) 11,57 (s, 1 H); CLEM: m/z = 423,0 (M+H)⁺

Los ejemplos 334 y 335 se prepararon de un modo similar al descrito para el Ejemplo 276, mediante tres etapas, a partir de 7-hidroxibenzofuran-5-carboxilato de etilo (332c).

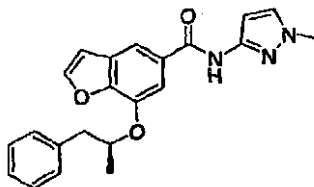
- 20 **Ejemplo 334: 7-[(4-[(dimetilamino)carbonil]fenoxi)-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-1-benzofuran-5-carboxamida**



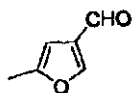
- RMN ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 3,06 (d, J = 9,04 Hz, 6 H) 3,74 (s, 3 H) 6,80 (d, J = 2,07 Hz, 1 H) 6,87 (d, J = 2,26 Hz, 1 H) 7,04 (d, J = 8,48 Hz, 2 H) 7,27 (d, J = 2,26 Hz, 1 H) 7,42 (d, J = 8,48 Hz, 2 H) 7,52 (s, 1 H) 7,67 (d, J = 2,07 Hz, 1 H) 7,93 (d, J = 1,32 Hz, 1 H) 8,89 (s, 1 H); CLEM: m/z = 405,0 (M+H)⁺

Ejemplo 335 7-[(4-[(dimetilamino)carbonil]fenoxi)-N-(5-metilpiridin-2-il)-1-benzofuran-5-carboxamida

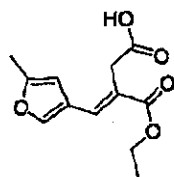
5 RMN ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 2,31 (s, 3 H) 3,08 (s, 6 H) 6,90 (d, J = 2,26 Hz, 1 H) 7,05 (d, J = 8,67 Hz, 2H) 7,38 - 7,47 (d, J = 8,67 Hz, 2 H) 7,57 (s, 1 H) 7,61 (d, J = 8,48 Hz, 1 H) 7,69 (d, J = 2,26 Hz, 1 H) 8,02 (d, J = 1,51 Hz, 1 H) 8,09 (s, 1 H) 8,23 (d, J = 8,48 Hz, 1 H) 8,91 (s, 1 H); CLEM: m/z = 416,0 (M+H)⁺

Ejemplo 336: 7-[(1S)-1-Metil-2-feniletoksi]-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-1-benzofuran-5-carboxamida

10 El compuesto del título se preparó de un modo similar al descrito en el Ejemplo **328**, mediante dos etapas, a partir de 7-hidroxibenzofuran-5-carboxilato de etilo (**332c**). RMN ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 1,38 (d, J = 6,03 Hz, 3 H) 2,92 (dd, J = 13,75, 6,78 Hz, 1 H) 3,22 (dd, J = 13,56, 6,03 Hz, 1 H) 3,66 (s, 3 H) 4,85 - 5,03 (m, 1 H) 6,79 (d, J = 2,26 Hz, 1 H) 6,89 (d, J = 2,26 Hz, 1 H) 7,12 - 7,24 (m, 1 H) 7,25 - 7,36 (m, 5 H) 7,46 (s, 1 H) 7,67 (d, J = 2,07 Hz, 1 H) 7,73 (d, J = 1,32 Hz, 1 H) 9,71 (s, 1 H); CLEM: m/z = 376,0 (M+H)⁺ Los ejemplos **337** y **338** se prepararon de un modo similar al descrito para el Ejemplo **252**, mediante dos etapas, a partir de 7-hidroxi-2-metilbenzofuran-5-carboxilato de etilo (**337d**).

15 **Preparación del intermedio 337a: 5-metil-3-furaldehído**

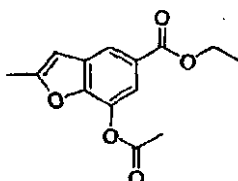
20 A una solución de N-metilpiperazina (31 g, 35 mL, 0,31 mol) en THF (500 ml) a -78°C se añadió gota a gota una solución de n-BuLi (1,6 M en hexano, 200 mL). La mezcla se agitó durante 0,25 horas, y se añadió 3-furaldehído (25 g, 0,26 mol) gota a gota. La mezcla se agitó durante 0,25 horas más. TMEDA (77 ml, 60g, 0,52 mol) y se añadió después sec-BuLi (1,3 M en ciclohexano, 250 ml) y la mezcla se agitó a -78°C durante 2 horas. Se añadió yoduro de metilo (148 g, 65 mL, 1,04 mol) gota a gota. La mezcla se dejó llegar a la temperatura ambiente, se agitó durante la noche, se vertió en agua helada (1 l), se extrajo con éter (1 l). La capa etérea se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄, y se evaporó al vacío. El producto crudo se purificó en una capa de gel de sílice (300 x 150 mm) con mezcla de hexano/acetato de etilo, 5:1 como eluyente). Fracciones con el producto diana se recogieron y se evaporaron al vacío para dar 21 g (0,19 mol, 74 %) de una mezcla del producto deseado y 2-metil-3-furaldehído en proporción 4:1 como un líquido incoloro.

25 **Preparación del intermedio 337b: Ácido 3-(etoxicarbonil)-4-(5-metil-3-furil)but-3-enóico**

30 Etilato de sodio (16 g, 0,23 mol) se añadió con agitación enérgica a una solución de 5-metil-3-furaldehído (21 g, pureza del 80 %, 0,19 mol) y succinato de dietilo (50 g, 0,286 mol) en etanol (400 ml). La mezcla de la reacción se sometió a reflujo durante 3 horas y se evaporó al vacío (~20 mmHg) a 50°C hasta que cesó la destilación del disolvente. El residuo obtenido se disolvió en 300 ml de 10 % de HCl y 500 ml de acetato de etilo. La mezcla se agitó. La capa

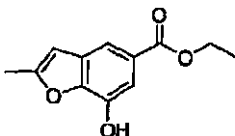
- orgánica se separó, se diluyó con 700 ml de una solución de NaHCO₃ acuosa saturada, y se agitó. La capa acuosa se separó se neutralizó con 10 % de HCl hasta pH 2 , y se sometió a extracción con 1 l de acetato de etilo. La capa orgánica se evaporó al vacío (~20 mmHg) a 60°C y se sometió a cromatografía en una capa de gel de sílice (200 x 150 mm) con mezcla de hexano/acetato de etilo, Se recogieron fracciones con el producto diana, se evaporaron al vacío y se cristalizaron a partir de una mezcla de éter/hexano, 1:3 para dar el compuesto deseado (14 g) (58 mmol, 31 %) como cristales amarillos.

Preparación del intermedio 337c: **7-(acetiloxi)-2-metil-1-benzofuran-5-carboxilato de etilo**



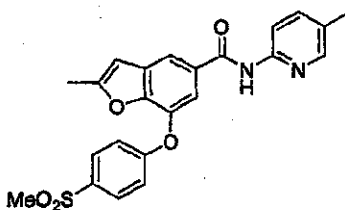
- Se añadió acetato de sodio (15 g, 0,18 mol) bajo agitación energética a una solución de ácido 3-(etoxicarbonil)-4-(5-metil-2-furil)but-3-enoico (14 g, 58 mmol) en 150 ml de anhídrido acético. La mezcla de la reacción se sometió a reflujo durante 3 horas y se evaporó al vacío (~20 mmHg) a 50°C hasta que cesó la destilación del disolvente. El producto bruto se suspendió en 300 ml de diclorometano. La suspensión se filtró. El precipitado se lavó con 250 ml de diclorometano. Las soluciones combinadas se lavaron con 350 ml de una solución de NaHCO₃ acuosa saturada y se evaporó al vacío hasta secarse. El producto crudo obtenido se sometió a cromatografía en una capa de gel de sílice (250 x 150 mm) con mezcla de hexano/acetato de etilo (3:1) para dar el producto deseado (12,5 g) (47 mmol, 81 %) en forma de un sólido.

Preparación del intermedio 377d: **7-hidroxi-2-metil-1-benzofuran-5-carboxilato de etilo**

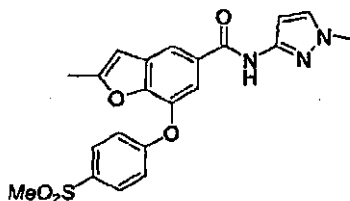


- 7-(acetiloxi)-2-metil-1-benzofuran-5-carboxilato de etilo se disolvió en etanol absoluto (200 ml). Se añadió carbonato potásico (18 g, 0,13 mol) . La mezcla de la reacción se agitó durante 3 horas a 60°C y se diluyó con 200 ml de diclorometano. La suspensión se filtró. El precipitado se lavó con 100 ml de diclorometano. Las soluciones combinadas se lavaron con 200 ml de 10 % de una solución acuosa de ácido cítrico y se evaporó al vacío hasta secarse. El residuo se cristalizó a partir de una mezcla de éter/hexano, 1:5 para dar el compuesto deseado (8,5 g) (38 mmol, 81 %) como un sólido crema. RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 1,35 (t, 3H), 2,40 (s, 3H), 4,20 (qt, 2H), 6,65 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,65 (s, 1H); MS (APCI, pos): 221,1.

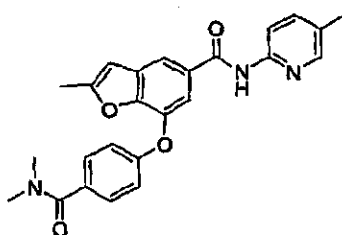
Ejemplo 337: 2-metil-N-(5-metilpiridin-2-il)-7-(4-(metilsulfonil)-fenoxi)-1-benzofuran-5-carboxamida



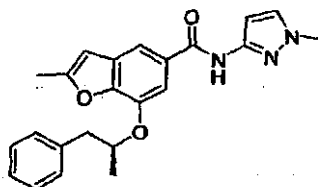
- RMN ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 2,30 (s, 3 H) 2,45 (s, 3 H) 3,06 (s, 3 H) 6,52 (d, J = 0,94 Hz, 1 H) 7,07 - 7,21 (m, 2 H) 7,47 - 7,65 (m, 2 H) 7,84 - 8,00 (m, 3 H) 8,10 (s, 1 H) 8,24 (d, J = 8,29 Hz, 1 H) 8,59 (s, 1 H); CLEM: m/z = 437,0 (M+H)⁺

Ejemplo 338: 2-metil-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-7-(4-(metilsulfonil)-fenoxi)-1-benzofuran-5-carboxamida

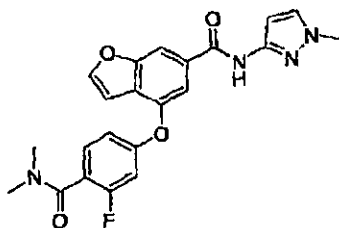
5 RMN ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 2,45 (s, 3 H) 3,06 (s, 3 H) 3,78 (s, 3 H) 6,52 (d, J = 1,13 Hz, 1 H) 6,84 (d, J = 2,26 Hz, 1 H) 7,08 - 7,22 (m, 2 H) 7,28 (d, J = 2,26 Hz, 1 H) 7,59 (d, J = 1,70 Hz, 1 H) 7,83 - 7,95 (m, 2 H) 7,97 (d, J = 1,70 Hz, 1 H) 9,65 (s, 1 H); CLEM: m/z = 426,0 (M+H)⁺

Ejemplo 339: 7-((4-((dimetilamino)carbonil)fenoxi)-2-metil-N-(5-metilpiridin-2-il)-1-benzofuran-5-carboxamida

10 El compuesto del título se preparó de un modo similar al descrito en el Ejemplo 276, mediante tres etapas, a partir de 7-hidroxi-2-metilbenzofuran-5-carboxilato de etilo (337d). RMN ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 2,30 (s, 3 H) 2,46 (s, 3 H) 3,06 (d, J = 11,11 Hz, 6 H) 6,51 (s, 1 H) 7,01 - 7,15 (m, 2 H) 7,38 - 7,45 (m, 2 H) 7,46 (d, J = 1,51 Hz, 1 H) 7,59 (dd, J = 8,48, 2,07 Hz, 1 H) 7,88 (d, J = 1,51 Hz, 1 H) 8,08 (s, 1 H) 8,23 (d, J = 8,48 Hz, 1 H) 8,87 (s, 1 H); CLEM: m/z = 430,0 (M+H)⁺

Ejemplo 340: 2-metil-7-[(1S)-1-metil-2-feniletoksi]-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-1-benzofuran-5-carboxamida

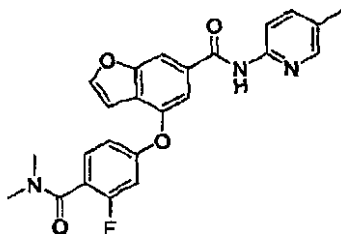
15 El compuesto del título se preparó de un modo similar al descrito en el Ejemplo 328, mediante dos etapas, a partir de 7-hidroxi-2-metilbenzofuran-5-carboxilato de etilo (337d). RMN ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 1,38 (d, J = 6,03 Hz, 3 H) 2,49 (s, 3 H) 2,91 (dd, J = 13,56, 6,97 Hz, 1 H) 3,23 (dd, J = 13,56, 6,03 Hz, 1 H) 3,72 (s, 3 H) 4,78 - 4,97 (m, 1 H) 6,39 (d, J = 0,94 Hz, 1 H) 6,84 (d, J = 2,26 Hz, 1 H) 7,16 - 7,24 (m, 1 H) 7,26 - 7,31 (m, 5 H) 7,33 (d, J = 1,51 Hz, 1 H) 7,54 (d, J = 1,51 Hz, 1 H) 8,98 (s, 1 H); CLEM: m/z = 390,0 (M+H)⁺

Ejemplo 341: 4-(4-(dimetilcarbamoil)-3-fluorofenoxi)-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)benzofuran-6-carboxamida

25 Cs₂CO₃ (0,806 g, 2,47 mmol) se añadió a una solución de 4-hidroxi-benzofuran-6-carboxilato de etilo (8a) (0,256 g, 1,24 mmol) y 2,4-difluoro-N,N-dimetilbenzamida (0,287 g, 1,55 mmol) en DMF (5 ml). La mezcla se agitó a 120°C durante 8 horas y después se enfrió a la temperatura ambiente. Gota a gota se añadieron 1-metil-1H-pirazol-3-amina (0,21 g, 2,11 mmol) y después HATU (0,71 g, 1,87 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 1 hora y después se filtró. La purificación mediante HPLC dió un sólido (200 mg, rendimiento del 39 %) como el producto esperado. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,95 (s, 1 H)

8,22 (s, 1 H) 8.16 (m, 1H) 7,62 - 7,36 (s, 1 H) 7,60 - 7,61 (m, 1 H) 7,39 - 7,43 (m, 1 H) 7,08 - 7,11 (m, 1 H) 6,95 - 6,97 (m, 1 H) 6,89 (s, 1 H) 6,59 - 6,60 (m, 1 H) 3,78 (s, 3 H) 2,99 (s, 3 H) 2.88 (m, 3 H). CLEM para $C_{22}H_{19}FN_4O_4$ m/z 423,10 (M+H)⁺.

Ejemplo 342: 4-(4-(dimetilcarbamoil)-3-fluorofenoxi)-N-(5-metilpiridin-2-il)benzofuran-6-carboxamida

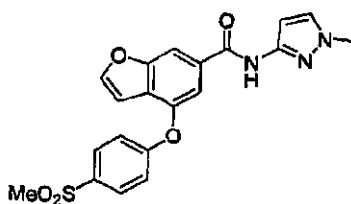


5

El compuesto del título se preparó de un modo similar al descrito en el Ejemplo 341, a partir de 4-hidroxi-benzofuran-6-carboxilato de etilo (**8a**) (0,26 g, 1,24 mmol), 2,4-difluoro-N,N-dimetilbenzamida (0,287 g, 1,55 mmol), y 2-amin-5-metil piridina (0,228 g, 2,11 mmol) (a excepción de que el acoplamiento de amida se llevó a cabo a 75°C durante cuatro horas) para dar un sólido (81 mg, rendimiento del 15 %) como el producto esperado. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,84 (s, 1 H) 8,27 (s, 1 H) 8,22 - 8,23 (m, 1 H) 8,18 - 8,19 (m, 1H) 8,06 - 8,08 (d, 1 H) 7.67 (m, 1 H) 7.64 (m, 1H) 7,39 - 7,44 (t, 1 H) 7,09 - 7,12 (m, 1 H) 6,95 - 6,97 (m, 1 H) 6.90 (m, 1 H) 3,00 (s, 3 H) 2.88 (m, 3 H) 2,28 (s, 3 H). CLEM para $C_{24}H_{20}FN_3O_4$ m/z 434,10 (M+H)⁺.

10

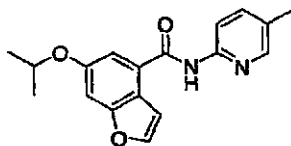
Ejemplo 343: 4-(4-(metilsulfonyl)fenoxi)-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)benzofuran-6-carboxamida



15 Cs₂CO₃ (0,806 g, 2,47 mmol) se añadió a una solución de 4-hidroxi-benzofuran-6-carboxilato de etilo (**8a**) (0,27 g, 1,24 mmol) y 1-fluoro-4-(metilsulfonyl)benzeno (0,22 g, 1,26 mmol) en DMF (5 ml). La mezcla se agitó a 120°C durante 8 horas y después se enfrió a la temperatura ambiente. Gota a gota se añadieron 1-metil-1H-pirazol-3-amina (0,18 g, 1,85 mmol) y HATU (0,7 g, 1,85 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 1 hora y después se filtró. La purificación mediante HPLC dió un sólido (103 mg, rendimiento del 21 %) como el producto esperado. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,97 (s, 1 H) 8,24 - 8,26 (m, 1 H) 8,17 - 8,19 (m, 1 H) 7,92 - 7,97 (m, 2 H) 7,65 - 7,67 (m, 1 H) 7,60 - 7,61 (m, 2 H) 7,25 - 7,29 (m, 1 H) 6,87 - 6,88 (m, 1 H) 6.58 (m, 1 H) 3,78 (s, 3 H), 3,21 (s, 3 H), 2,58 (m, 3 H). CLEM para $C_{20}H_{17}N_3O_5S$ m/z 412,10 (M+H).

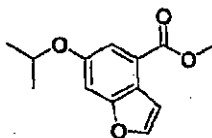
20

Ejemplo 344: 6-isopropoxi-N-(5-metilpiridin-2-il)benzofuran-4-carboxamida

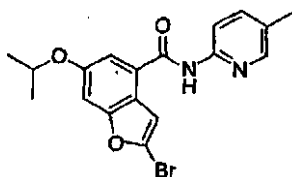


25 El compuesto del título se preparó de un modo similar al descrito en el Ejemplo 1, a partir de 2-amino-5-metil piridina y de 6-isopropoxibenzofuran-4-carboxilato (**344a**) para dar un sólido blanco (28 mg, rendimiento del 37 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,77 (s, 1 H) 8,29 (d, J = 8,56 Hz, 1 H) 8,04 (d, J = 2,52 Hz, 1 H) 7,65 (d, J = 2,27 Hz, 1 H) 7,58 (dd, J = 8,31, 2,27 Hz, 1 H) 7,34 (d, J = 2,01 Hz, 1H) 7,21 - 7,23 (m, 2 H) 4,55 - 4,64 (m, 1 H) 2,30 (s, 3H) 1.37 (d, J = 6,04 Hz, 6 H); CLEM para $C_{18}H_{18}N_2O_3$ m/z 311,10 (M+H)⁺.

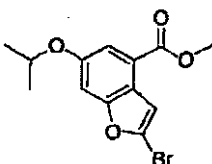
30

Preparación del intermedio 344a: 6-but-2-iniloxibenzoato de metilo

5 El compuesto del título se preparó de un modo similar al descrito en el Ejemplo 1, RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,64 (d, J = 2,01 Hz, 1 H) 7,61 (d, J = 2,27 Hz, 1 H) 7,26 (d, J = 2,27 Hz, 1 H) 7,24 (d, J = 2,27 Hz, 1H) 4,59 - -4,66 (m, 'H), 3,98 (s, 3H), 1,38 (d, J = 6,04 Hz, 6 H); CLEM para C₁₃H₁₄O₄ m/z 235,10 (M+H)⁺

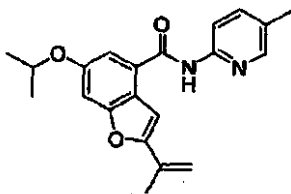
Ejemplo 345: 2-bromo-6-isopropoxi-N-(5-metilpiridin-2-il)benzofuran-4-carboxamida

10 El compuesto del título se preparó de un modo similar al descrito en el Ejemplo 1, a partir de 2-amino-5-metil piridina y de 2-bromo-6-isopropoxibenzo-furan-4-carboxilato (**345a**) para dar un sólido blanquecino (1,45 mg, rendimiento del 53 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,47 (s, 1 H) 8,27 (d, J = 8,31 Hz, 1 H) 8,14 (s, 1 H) 7,60 (dd, J = 8,44, 1,89 Hz, 1 H) 7,30 (d, J = 2,01 Hz, 1 H) 7,24 (s, 1 H) 7,16 (d, J = 1,76 Hz, 1H) 4,57 - -4,64 (m, 1 H) 2,34 (s, 3 H) 1,38 (d, J = 6,04 Hz, 6 H); CLEM para C₁₈H₁₇FN₂O₃ m/z 389,00 (M+H)⁺.

Preparación del intermedio 345a: 2-bromo-6-isopropoxibenzo-furan-4-carboxilato de metilo

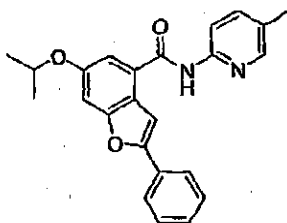
15 Una mezcla de 6-sopropoxibenzo-furan-4-carboxilato de metilo (**344a**)(2,17 g, 9,25 mmol) y NBS (4,12 g, 23,1 mmol) en 50 ml de CHCl₃ se calentó a 60 °C durante 5 horas, seguido por la adición de otro lote de NBS (2,50 g, 14,0 mmol). Después de agitar durante 1,2 horas, y la reacción se concentró, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna Blotage eluyendo con CHCl₃ para dar un aceite amarillo (2,52 g, rendimiento del 87 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,57 (d, J = 2,27 Hz, 1 H) 7,22 (s, 1 H) 7,18 (d, J = 2,01 Hz, 1H) 4,56 - -4,64 (m, 1 H), 3,97 (s, 3H), 1,37 (d, J = 6,04 Hz, 6 H); CLEM para C₁₃H₁₃O₄ m/z 312,0 (M+H)⁺.

20

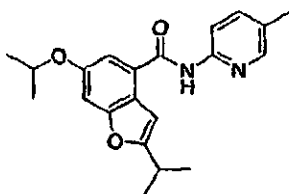
Ejemplo 346: 6-isopropoxi-N-(5-metilpiridin-2-il)-2-(prop-1-en-2-il)benzofuran-4-carboxamida

25 Una solución de 2-bromo-6-isopropoxi-N-(5-metilpiridin-2-il)benzofuran-4-carboxamida (263 mg, 0,68 mmol), ácido isopropenilborónico (58,4 mg, 0,68 mmol), Pd(PPh₃)Cl₂ (23,9 mg, 0,034 mmol) y Na₂CO₃ acuoso (1,0 M en H₂O, 1,36 ml) en 1,4 ml de CH₃CN se calentó en un reactor de microondas a 150°C durante 5 minutos. El disolvente se eliminó al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna Biotage, dando un sólido amarillo claro (102 mg, rendimiento del 43 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 9,07 (s, 1 H) 8,30 (d, J = 8,56 Hz, 1 H) 7,96 (d, J = 2,01 Hz, 1 H) 7,56 (dd, J = 8,56, 2,27 Hz, 1 H) 7,26 (d, J = 2,27 Hz, 1 H) 7,14 (d, J = 1,51 Hz, 1 H) 7,09 (s, 1 H) 5,76 (s, 1 H) 5,17 (s, 1H) 4,53 - -4,59 (m, 1 H) 2,27 (s, 3H), 2,11 (s, 3 H) 1,36 (d, J = 6,04 Hz, 6 H); CLEM para C₂₁H₂₂N₂O₃ m/z 351,10 (M+H)⁺.

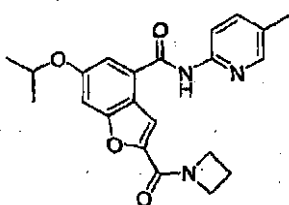
30

Ejemplo 347: 6-isopropoxi-N-(5-metilpiridin-2-il)-2-fenilbenzofuran-4-carboxamida

5 El compuesto del título se preparó de un modo similar al descrito en el Ejemplo 346, RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,82 (s, 1 H) 8,32 (d, J = 8,56 Hz, 1 H) 8,08 (d, J = 2,27 Hz, 1 H) 7,85-7,89 (m, 2 H) 7,59 (dd, J = 8,56, 2,27 Hz, 1 H) 7,52 (s, 1 H) 7,45 (t, J = 7,55 Hz, 2 H) 7,36 (t, J = 7,30 Hz, 1 H) 7,32 (d, J = 2,01 Hz, 1 H) 7,24 (d, J = 1,26 Hz, 1H) 4,58 - -4,65 (m, 1 H) 2,31 (s, 3H) 1.39 (d, J = 6,04 Hz, 6 H); CLEM para C₂₄H₂₂N₂O₃ m/z 387,10 (M+H)⁺.

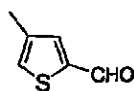
Ejemplo 348: 6-isopropoxi-2-isopropil-N-(5-metilpiridin-2-il)benzofuran-4-carboxamida

10 Una solución de 6-isopropoxi-N-(5-metilpiridin-2-il)benzofuran-4-carboxamida (118 mg, 0,34 mmol) en 10 ml de MeOH se pasó a través de H-cubo (10 bar de H₂, 15 °C, 5 % de Pd/C) a una velocidad de 1,0 ml/min. La solución recogida se concentró posteriormente para dar una goma amarilla clara (65 mg 54 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,53 (s, 1 H) 8,31 (d, J = 8,56 Hz, 1 H) 8,14 (s, 1 H) 7,60 (dd, J = 8,44, 2,14 Hz, 1 H) 7,29 (d, J = 2,01 Hz, 1 H) 7,16 (d, J = 2,01 Hz, 1 H) 6,84 (s, 1H) 4,56 - -4,63 (m, 1 H), 3,04-3,13 (m, 1 H), 2,34 (s, 3H), 1,37 (m, 12 H); CLEM para C₂₁H₂₄N₂O₃ m/z 353,20 (M+H)⁺.

15 Ejemplo 349: 2-(acetidin-1-carbonil)-6-isopropoxi-N-(5-metilpiridin-2-il)benzofuran-4-carboxamida

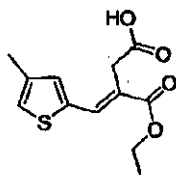
20 Un vial para microondas de 0,5-2,0 ml se cargó con 2-bromo-6-isopropoxi-N-(5-metilpiridin-2-il)benzofuran-4-carboxamida (156 mg, 0,40 mmol), Paladaciclo d eHerrmann (20 mg, 0,02 mmol), Mo(CO)₆ (106 mg, 0,40 mmol), acetidina(80 µl, 1,2 mmol), DBU (180 ml, 1,2 mmol) y THF seco (1,0 ml). El vial se selló inmediatamente y se irradió con microondas a 150°C durante 15 minutos. Después de enfriar, la reacción se concentró, y el residuo se purificó dos veces mediante cromatografía en columna Biotage, primero eluyendo con EtOAc y después con 5 % de MeOH/CHCl₃, dando un sólido blanco (62 mg, 39 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,57 (s, 1 H) 8,26 (d, J = 8,31 Hz, 1 H) 8,12 (d, J = 2,01 Hz, 1 H) 7,74 (s, 1 H) 7,59 (dd, J = 8,31, 2,27 Hz, 1 H) 7,35 (d, J = 2,01 Hz, 1 H) 7,19 (d, J = 1,26 Hz, 1H) 4,59 - -4,67 (m, 3 H), 4,27 (t, J = 7,43 Hz, 2 H) 2,39 -2,48 (m, 2 H), 2,33 (s, 3H), 1,37 (d, J = 6,04 Hz, 6 H); CLEM para C₂₂H₂₃N₃O₄ m/z 394,20 (M+H)⁺.

Los ejemplos 350 y 351 se prepararon de un modo similar al descrito para el Ejemplo 252, mediante dos etapas, a partir de 4-hidroxi-3-metil-1-benzotiofen-6-carboxilato de etilo (350d).

Preparación del intermedio 350a: 4-metiltiofen-2-carbaldehído

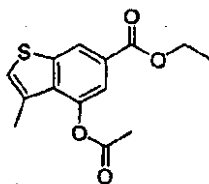
5 A una solución de 3-metiltiofeno(75 g, 0,762 mol) en éter (750 ml) se añadió gota a gota una solución de n-BuLi (1,6 M en hexano, 500 mL). La mezcla se agitó durante 1,5 hora a temperatura ambiente. DMF (73 g, 1 mol). La mezcla de reacción se dejó agitar durante la noche, se vertió en cloruro amónico saturado (1 l), se extrajo con éter (1 l). La capa etérea se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄, y se evaporó al vacío. El producto crudo se purificó en una capa de gel de sílice (300 x 150 mm) con mezcla de hexano/acetato de etilo, 5:1 como eluyente). Fracciones con el producto diana se recogieron y se evaporaron al vacío para dar 88 g (0,7 mol, 91 %) de una mezcla del producto deseado y 3-metiltiofen-3-carbaldehído en proporción 4:1 como un líquido incoloro.

Preparación del intermedio 350b: Ácido 3-(etoxicarbonil)-4-(4-metil-2-il)but-3-enoico



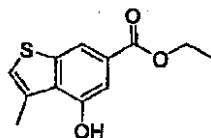
10 Etolato de sodio (71 g, 1,05 mol) se añadió con agitación enérgica a una solución de 4-metil-2-tiofeno-carbaldehído (88 g, pureza del 80 %, 0,56 mol) y succinato de dietilo (183 g, 1,05 mol) en etanol (1 l). La mezcla de la reacción se sometió a reflujo durante 3 horas y se evaporó al vacío (~20 mmHg) a 50°C hasta que cesó la destilación del disolvente. El residuo obtenido se disolvió en 500 ml fr HCl 10 % y 500 ml de acetato de etilo. La mezcla se agitó. La capa orgánica se separó, se diluyó con 1 l de una solución de NaHCO₃ acuosa saturada, y se agitó. La capa acuosa se separó se
15 neutralizó con 10 % de HCl hasta pH 2 , y se sometió a extracción con 1 l de acetato de etilo. La capa orgánica se evaporó al vacío (~20 mmHg) a 60°C y se sometió a cromatografía en una capa de gel de sílice (300 x 150 mm) con mezcla de hexano/acetato de etilo, 1:1 como eluyente). Fracciones con el producto diana se recogieron y se evaporaron al vacío para dar 61 g del producto deseado (0,24 mol, 43 %) como cristales amarillos.

Preparación del intermedio 350c: 4-(acetiloxi)-3-metil-1-benzotiofen-6-carboxilato de etilo

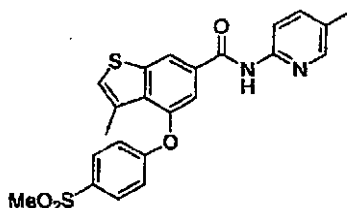


20 Se añadió acetato de sodio (90 g, 1,08 mol) bajo agitación enérgica a una solución de ácido 3-(etoxicarbonil)-4-(4-metil-2-il)but-3-enoico (61 g, 0,24 mol) en 700 ml de anhídrido acético. La mezcla de la reacción se sometió a reflujo durante 3 horas y se evaporó al vacío (~20 mmHg) a 50°C hasta que cesó la destilación del disolvente. El producto bruto se suspendió en 500 ml de diclorometano. La suspensión se filtró. El precipitado se
25 lavó con 250 ml de diclorometano. Las soluciones combinadas se lavaron con 350 ml de una solución de NaHCO₃ acuosa saturada y se evaporó al vacío hasta secarse. El producto crudo obtenido se sometió a cromatografía en una capa de gel de sílice (250 x 150 mm) con mezcla de hexano/acetato de etilo (3:1) para dar el producto deseado (38,5 g) (140 mmol, 58 %) en forma de un sólido.

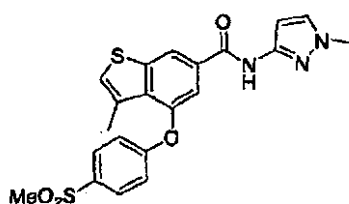
Preparación del intermedio 350d: 4-hidroxi-3-metil-1-benzotiofen-5-carboxilato de etilo



30 4-(acetiloxi)-3-metil-1-benzotiofen-5-carboxilato de etilo se disolvió en etanol absoluto (500 ml). Se añadió carbonato potásico (35 g, 0,25 mol) . La mezcla de la reacción se agitó durante 3 horas a 60°C y se diluyó con 200 ml de diclorometano. La suspensión se filtró. El precipitado se lavó con 100 ml de diclorometano. Las soluciones combinadas se lavaron con 200 ml de 10 % de una solución acuosa de ácido cítrico y se evaporó al vacío hasta secarse. El
35 producto crudo obtenido se sometió a cromatografía en una capa de gel de sílice (150 x 100 mm) con mezcla de hexano/acetato de etilo (2:1) para dar el producto deseado (19,5 g) (82 mmol, 60 %) como un sólido crema. RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 1,35 (t,3H), 2,60 (s, 3H), 4,20 (qt, 2H), 7,29 (m, 1 H), 7,35 (s, 1H), 7,95 (s, 1 H); MS (APCI, pos): 237,1.

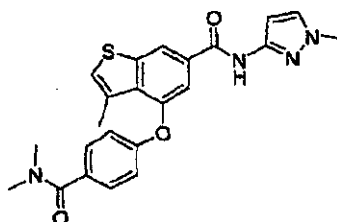
Ejemplo 350: 3-metil-N-(5-metilpiridin-2-il)-4-(4-(metilsulfonil)-fenoxi)-1-benzotiofen-6-carboxamida

5 RMN ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 2,31 (s, 3 H) 2,44 (s, 3 H) 3,06 (s, 3 H) 7,00 - 7,16 (m, 2 H) 7,21 (d, J = 0,94 Hz, 1 H) 7,53 (d, J = 1,32 Hz, 1 H) 7,60 (dd, J = 8,57, 2,17 Hz, 1 H) 7,85 - 7,99 (m, 2 H) 8,06 (s, 1 H) 8,29 (d, J = 8,48 Hz, 1 H) 8,35 (d, J = 1,32 Hz, 1 H) 9,27 (s, 1 H); CLEM: m/z = 453,0 (M+H)⁺

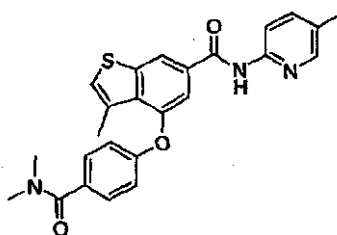
Ejemplo 351: 3-metil-N-(9-metilpiridin-1H-pirazol-3-il)-4-(4-(metilsulfonil)-fenoxi)-benzotiofen-6-carboxamida

10 RMN ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 2,44 (d, J = 0,94 Hz, 3 H) 3,05 (s, 3 H) 3,79 (s, 3 H) 6,87 (d, J = 2,45 Hz, 1 H) 7,01 - 7,16 (m, 2 H) 7,19 (d, J = 1,13 Hz, 1 H) 7,29 (d, J = 2,26 Hz, 1 H) 7,56 (d, J = 1,51 Hz, 1 H) 7,80 - 7,98 (m, 2 H) 8,36 (d, J = 1,51 Hz, 1 H) 9,87 (s, 1 H); CLEM: m/z = 442,0 (M+H)⁺

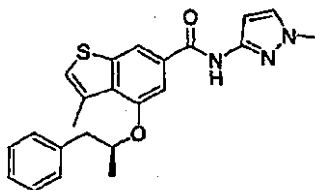
Los ejemplos 352 y 353 se prepararon de un modo similar al descrito para el Ejemplo 276, mediante tres etapas, a partir de 4-hidroxi-3-metil-1-benzotiofen-6-carboxilato de etilo (350d).

Ejemplo 352:**4-((4-((dimetilamin)carbonil)fenoxi)-3-metil-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-1-benzotiofen-6-carboxamida**

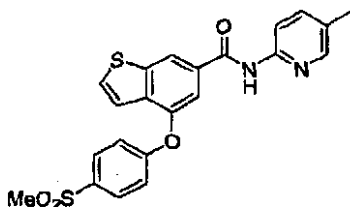
15 RMN ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 2,47 (s, 3 H) 3,06 (s, 6 H) 3,70 (s, 3 H) 6,80 (d, J = 2,07 Hz, 1 H) 6,94 (d, J = 8,67 Hz, 2 H) 7,13 (d, J = 1,13 Hz, 1 H) 7,27 (d, J = 2,07 Hz, 1 H) 7,34 - 7,50 (m, 3 H) 8,16 (d, J = 1,13 Hz, 1 H) 9,33 (s, 1 H); CLEM: m/z = 435,0 (M+H)⁺

Ejemplo 353: 4-((4-((dimetilamin)carbonil)fenoxi)-3-metil-N-(5-metilpiridin-2-il)-1-benzotiofen-6-carboxamida

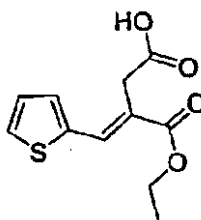
20 RMN ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 2,31 (s, 3 H) 2,49 (s, 3 H) 3,08 (s a, 6 H) 6,93 - 7,02 (m, 2 H) 7,18 (d, J = 1,13 Hz, 1 H) 7,35 - 7,46 (m, 3 H) 7,62 (dd, J = 8,48, 2,26 Hz, 1 H) 8,08 (d, J = 2,26 Hz, 1 H) 8,22 (d, J = 8,48 Hz, 1 H) 8,26 (d, J = 1,13 Hz, 1 H) 9,09 (s, 1 H); CLEM: m/z = 446,0 (M+H)⁺

Ejemplo 354: 3-metil-4-[(1S)-1-metil-2-feniletoksi]-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-1-benzotiofen-6-carboxamida

El compuesto del título se preparó de un modo similar al descrito en el Ejemplo 328, mediante dos etapas, a partir de 4-hidroxi-3-metil-1-benzotiofen-6-carboxilato de etilo (**350d**). RMN ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 1,38 (d, J = 6,03 Hz, 3 H) 2,58 (d, J = 1,13 Hz, 3 H) 2,96 (dd, J = 13,75, 6,22 Hz 1 H) 3,17 (dd, J = 13,75, 6,03 Hz, 1 H) 3,77 (s, 3 H) 4,81 - 5,01 (m, 1 H) 6,86 (d, J = 2,26 Hz, 1 H) 7,00 (d, J = 1,13 Hz, 1 H) 7,13 - 7,24 (m, 1 H) 7,25 - 7,37 (m, 6 H) 7,84 (d, J = 1,32 Hz, 1 H) 8,99 (s, 1 H); CLEM: m/z = 406,0 (M+H)⁺.

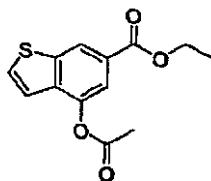
Ejemplo 355: Ácido 4-(4-metanosulfonil-fenoxi)-benzo[b]tiofen-6-carboxílico (5-metil-piridin-2-il)-amida

Se añadió cloruro dimetilaluminico (15,5 mmol) 15,5 ml de 1 M en hexanos) a una solución de 2-amin-5-picolina (1,67 g, 15,5 mmol) en dicloroetano (10 ml) a 0°C. La mezcla se dejó calentar hasta la temperatura ambiente, se mantuvo 30 minutos a temperatura ambiente, después se enfrió a 0°C y se trató con éster etílico de ácido 4-(4-metansulfonil-fenoxi)-benzo[b]tiofen-6-carboxílico (0,58 g, producto bruto de la etapa anterior) en dicloroetano (5ml). La mezcla se dejó calentar hasta la temperatura ambiente y se mantuvo a temperatura ambiente durante 8 horas. La reacción se inactivó mediante la adición gota a gota de MeOH (2ml) a 0°C, seguido de un tampón fosfato 1 M acuoso hasta pH6 (10 ml), después acetato de etilo (50 ml). Se separó la capa orgánica seguido de la evaporación que dio el producto bruto (1,1, g). Esto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-20 % de MeOH/CHCl₃) para dar 0,35 g (59 %) de ácido 4-(4-metansulfonil-fenoxi)-benzo[b]tiofen-6-carboxílico (5-metil-piridin-2-il)-amida. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10,85 (s, 1 H), 8,69 (s, 1H), 8,22(d, J = 8,8, 2H), 8,10 (d, J = 8,6, 1 H), 8,03 (d, J = 5,5, 1 H), 7,94 (d, J = 8,8, 2H), 7,76 (d, J = 1,3, 1H), 7,67 (dd, J = 9,0, 2,0, 1H), 7,38 (d, J = 5,5, 1H), 7,26 (d, J = 8,8, 2H), 3,21 (s, 3H), 2,28 (s, 3H). CLEM para C₂₂H₁₈N₂O₄S₂ m/z 439 (M+H)⁺. Anal. Calcd. para C₂₂H₁₆N₂O₄ S C, 60,26; H, 4,14; N, 6,39; Hallado: C, 60,58; H, 4,23; N, 6,22.

Preparación del intermedio 355a: Ácido 3-(etoxicarbonil)-4-tien-2-ilbut-3-enoico

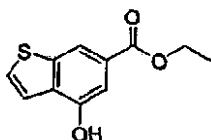
Etilato de sodio (41,4 g, 0,61 mol) se añadió con agitación enérgica a una solución de triófen-2-carbaldehído (57 g, 0,51 mol) y succinato de dietilo (176 g, 1,01 mol) en etanol (1 l). La mezcla de la reacción se sometió a reflujo durante 3 horas y se evaporó al vacío (~20 mmHg) a 50°C hasta que cesó la destilación del disolvente. El residuo obtenido se disolvió en 500 ml fr HCl 10 % y 500 ml de acetato de etilo. La mezcla se agitó. La capa orgánica se separó, se diluyó con 200 ml de una solución de NaHCO₃ acuosa saturada, y se agitó. La capa acuosa se separó se neutralizó con 10 % de HCl hasta pH 2 , y se sometió a extracción con 1 l de acetato de etilo. La capa orgánica se evaporó al vacío (~20 mmHg) a 60°C y se sometió a cromatografía en una capa de gel de sílice (300 x 150 mm) con mezcla de hexano/acetato de etilo, 1:1 como eluyente). Fracciones con el producto diana se recogieron y se evaporaron al vacío para dar 60 g (0,25 mol, 49 %) de ácido 3-(etoxicarbonil)-4-tien-2-ilbut-3-enoico como un aceite marrón claro.

Preparación del intermedio 355b: Éster metílico de ácido 4-(4-benciloxycarbonil-3-fluoro-fenoxi)-1,-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico



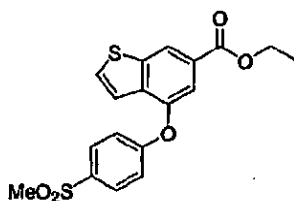
5 Se añadió acetato de sodio (30 g, 0,36 mol) bajo agitación enérgica a una solución de ácido 3-(etoxicarbonil)-4-tien-2-ilbut-3-enoico (60 g, 0,25 mol) en 250 ml de anhídrido acético. La mezcla de la reacción se sometió a reflujo durante 3 horas y se evaporó al vacío (~20 mmHg) a 50°C hasta que cesó la destilación del disolvente. El producto bruto se suspendió en 500 ml de diclorometano. La suspensión se filtró. El precipitado se lavó con 250 ml de diclorometano. Las soluciones combinadas se lavaron con 350 ml de una solución de NaHCO₃ acuosa saturada y se evaporó al vacío hasta secarse. El producto crudo obtenido se sometió a cromatografía en una capa de gel de sílice (250 x 150 mm) con mezcla de hexano/acetato de etilo, 3:2 como eluyente para dar 21 g (79 mmol, 32 %) del compuesto éster etílico de ácido 4-(acetiloxi)-1-benzotiofen-6-carboxílico como un sólido gris.

Preparación del intermedio 355c: Éster metílico de ácido 4-hidroxi-1-benzotiofen-6-carboxílico



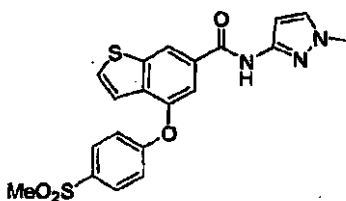
15 4-(acetiloxi)-1-benzotiofen-6-carboxilato se disolvió en etanol absoluto (200 ml). Se añadió carbonato potásico (14 g, 0,1 mol) . La mezcla de la reacción se agitó durante 3 horas a 60°C y se diluyó con 200 ml de diclorometano. La suspensión se filtró. El precipitado se lavó con 100 ml de diclorometano. Las soluciones combinadas se lavaron con 200 ml de 10 % de una solución acuosa de ácido cítrico y se evaporó al vacío hasta secarse. El producto crudo obtenido se sometió a cromatografía en una capa de gel de sílice (150 x 100 mm) con mezcla de hexano/acetato de etilo, 2:2 como eluyente para dar 6,5 g (29 mmol, 37 %) de 4-hidroxi-1-benzotiofen-6-carboxilato de etilo como un sólido crema.

Preparación del intermedio 355d: Éster etílico de ácido 4-(4-metansulfonil-fenoxi)-benzo[b]tiofen-6-carboxílico



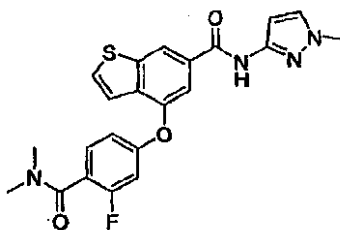
25 Éster etílico de ácido 4-hidroxi-1-benzotiofen-6-carboxílico (300 mg, 1,35 mmol) en dimetilacetamida (6,8 ml) se trató con carbonato de cesio (0,44 g, 1,35 mmol) y 4-fluorofenilmetansulfonamida (0,23 g, 1,35 mmol) y se calentó a 100 °C durante 3 horas. La reacción se diluyó con EtOAc (50 ml) y se lavó con 500 ml de bicarbonato sódico acuoso saturado 3x10⁻³. La evaporación dio 0,58 g de éster etílico de ácido 4-(4-metansulfonil-fenoxi)-benzo[b]tiofen-6-carboxílico. CLEM para C₁₈H₁₇O₅S₂ m/z 377 (M+H)⁺

Ejemplo 356: 4-(4-(metilsulfonil)fenoxi)-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)benzo-[b]-tiofen-6-carboxamida



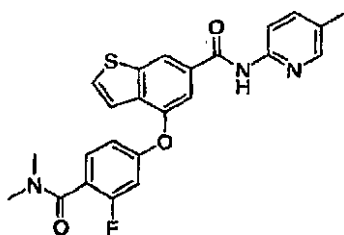
5 Cs_2CO_3 (0,806 g, 2,47 mmol) se añadió a una solución de 4-hidroxibenzo[b]tiofen-6-carboxilato de etilo (0,275 g, 1,24 mmol) y 1-fluoro-4-(metilsulfonil)benzeno (0,22 g, 1,26 mmol) en DMF (5 ml). La mezcla se agitó a 120°C durante 8 horas y después se enfrió a la temperatura ambiente. Gota a gota se añadieron 1-metil-1H-pirazol-3-amina (0,18 g, 1,85 mmol) y HATU (0,7 g, 1,85 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 1 hora y después se filtró. La purificación mediante HPLC dió un sólido (127 mg, rendimiento del 24 %) como el producto esperado. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,97 (s, 1 H) 8,57 - 8,63 (m, 1 H) 8,01 - 8,07 (m, 1 H) 7,94-7,96 (m, 2 H) 7,73 (m, 1 H) 7,61 (m, 1 H) 7,38 - 7,41 (m, 1 H) 7,25 - 7,27 (m, 2 H) 6,60 (m, 1 H) 3,78 (s, 3 H), 3,22 (s, 3 H). CLEM para $\text{C}_{20}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}_2$ m/z 428,10 (M+H) $^+$

Ejemplo 357: 4-(4-(dimetilcarbamoil)-3-fluorofenoxi)-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)benzo[b]tiofen-6-carboxamida



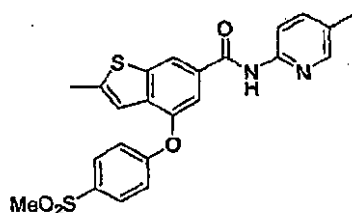
10 Cs_2CO_3 (0,806 g, 2,47 mmol) se añadió a una solución de 4-hidroxibenzo[b]tiofen-6-carboxilato de etilo (0,275 g, 1,24 mmol) y 2,4-difluoro-N,N-dimetilbenzamida (0,234 g, 1,26 mmol) en DMF (5 ml). La mezcla se agitó a 120°C durante 10 horas y después se enfrió a la temperatura ambiente. Gota a gota se añadieron 1-metil-1H-pirazol-3-amina (0,18 g, 1,85 mmol) y HATU (0,7 g, 1,85 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 1 hora y después se filtró. La purificación mediante HPLC dió un sólido (200 mg, rendimiento del 38 %) como el producto esperado. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,96 (s, 1 H) 8,59 (m, 1 H) 8,00 (m, 1 H) 7,61 - 7,68 (m, 2 H) 7,39 - 7,43 (m, 2 H) 7,08 - 7,11 (m, 1 H) 6,92 - 6,95 (m, 1 H) 6,60 (s, 1 H) 3,79 (s, 3 H) 3,00 (s, 3 H) 2,88 (m, 3 H). CLEM para $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{FN}_4\text{O}_3$ m/z 439,10 (M+H) $^+$.

Ejemplo 358: 4-(4-(dimetilcarbamoil)-3-fluorofenoxi)-N-(5-metilpiridin-2-il)benzo[b]tiofen-6-carboxamida



20 Cs_2CO_3 (0,806 g, 2,47 mmol) se añadió a una solución de 4-hidroxibenzo[b]tiofen-6-carboxilato de etilo (0,275 g, 1,24 mmol) y 2,4-difluoro-N,N-dimetilbenzamida (0,286 g, 1,55 mmol) en DMF (5 ml). La mezcla se agitó a 120°C durante 8 horas y después se enfrió a la temperatura ambiente. 2-amino-5-metilpiridina (0,228 g, 2,11 mmol) y después HATU (0,7 g, 1,85 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 75°C durante cuatro horas y después se filtró. La purificación mediante HPLC dió un sólido (57 mg, rendimiento del 10 %) como el producto esperado. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,84 (s, 1 H) 8,64 (s, 1 H) 8,22 (m, 1 H) 8,07 - 8,09 (d, 1 H) 8,01 - 8,02 (d, 1 H) 7,69 (m, 1 H) 7,65 - 7,68 (m, 1 H) 7,39 - 7,43 (m, 2 H) 7,08 - 7,11 (m, 1 H) 6,93 - 6,95 (m, 1 H) 2,99 (s, 3 H) 2,87 (m, 3 H) 2,28 (s, 3 H). CLEM para $\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{FN}_3\text{O}_3$ m/z 450,10 (M+H) $^+$.

Ejemplo 359: Ácido 4-(4-metanosulfonil-fenoxi)-benzo[b]tiofen-6-carboxílico (5-metil-piridin-2-il)-amida

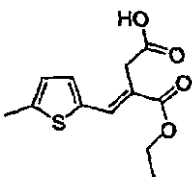


30 Se añadió cloruro dimetilaluminico (16,1 mmol) 16,1 ml de 1 M en hexanos) a una solución de 2-amin-5-picolina (1,74g, 16,1 mmol) en diclorometano (10 ml) a 0°C. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente durante un período de 1 hora, después se reenfrío a 0°C y se trató con éster etílico de ácido 4-(4-metansulfonil-fenoxi)-2-metil-benzo[b]tiofen-6-carboxílico (0,63 g, producto bruto de la etapa anterior) en

dicloroetano (5ml) a 0°C. La mezcla se dejó calentar hasta la temperatura ambiente, y se mantuvo a temperatura ambiente durante 8 horas. La reacción se inactivó mediante la adición gota a gota de MeOH (2 ml) a 0°C, seguido de un tampón fosfato 1 M acuoso hasta pH6 (10 ml), después se añadió acetato de etilo (50 ml). Se separó la capa orgánica seguido de la evaporación que dio el producto bruto (0.80g). La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (0-20 % de MeOH-CHCl3) dio 0,30g (68 %) de producto ácido 4-(4-metansulfonil-fenoxi)-2-metil-benzo[b]tiefen-6-carboxílico (5-metil-piridin-2-il)-amida CLEM para $C_{23}H_{20}N_2O_4S_2$ m/z 453 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 10,80 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,22 (d, J = 2,3, 1H), 8,08 (d, J = 8,3, 1H), 7,93 (d, J = 8,8, 2H), 7,74 (d, J = 1,2, 2H), 7,67 (dd, J = 8,6, 2,0, 1H), 7,22 (d, J = 8,8, 2H), 7,09 (s, 1H), 3,21 (s, 3H), 2,59 (d, J = 1,0, 3H), 2,28 (s, 3H). Anal. Calcd. para $C_{23}H_{20}N_2O_4S_2$: C, 61,04; H, 4,45; N, 6,19; Hallado: C, 61,01; H, 4,47; N, 5,96.

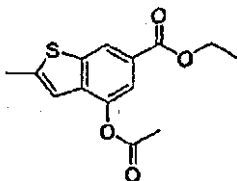
Preparación del intermedio 359a: Ácido 3-(etoxicarbonil)-4-(5-metil-2-tienil)but-3-enóico

1



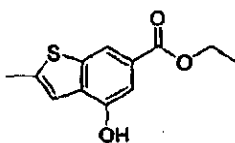
Etilato de sodio (6,5 g, 95 mmol) se añadió con agitación enérgica a una solución de ácido 5-metiltiofen-2-carbaldehído (10 g, 79 mmol) y succinato de dietilo (27,6 g, 158 mmol) en etanol (300 ml). La mezcla de la reacción se sometió a reflujo durante 3 horas y se evaporó al vacío (~20 mmHg) a 50°C hasta que cesó la destilación del disolvente. El residuo obtenido se disolvió en 200 ml de 10 % de HCl y 500 ml de acetato de etilo. La mezcla se agitó. La capa orgánica se separó, se diluyó con 200 ml de una solución de NaHCO₃ acuosa saturada, y se agitó. La capa acuosa se separó se neutralizó con 10 % de HCl hasta pH 2, y se sometió a extracción con 400 ml de acetato de etilo. La capa orgánica se evaporó al vacío (~20 mmHg) a 60°C y se sometió a cromatografía en una capa de gel de sílice (200 x 150 mm) con mezcla de hexano/acetato de etilo, 1:1 como eluyente). Fracciones que contienen el producto diana se recogieron y se evaporaron al vacío para dar 12,3 g (48 mmol, 61 %) de ácido 3-(etoxicarbonil)-4-(5-metil-2-tienil)but-3-enoico como un aceite marrón claro.

Preparación del intermedio 359b: Éster etílico de ácido 4-acetiloxi-2-metil-1-benzotiofen-6-carboxílico



Se añadió acetato de sodio (10 g, 120 mmol) bajo agitación enérgica a una solución de ácido 3-(etoxicarbonil)-4-(5-metil-2-tienil)but-3-enoico (12,3 g, 48 mmol) en 100 ml de anhídrido acético. La mezcla de la reacción se sometió a reflujo durante 3 horas y se evaporó al vacío (~20 mmHg) a 70°C hasta que cesó la destilación del disolvente. El producto bruto se suspendió en 250 ml de diclorometano. La suspensión se filtró. El precipitado se lavó con 100 ml de diclorometano. Las soluciones combinadas se lavaron con 200 ml de una solución de NaHCO₃ acuosa saturada y se evaporó al vacío hasta secarse. El producto crudo obtenido se sometió a cromatografía en una capa de gel de sílice (150 x 100 mm) con mezcla de hexano/acetato de etilo, 3:2 como eluyente para dar 8,2 g (29 mmol, 61 %) del compuesto éster etílico de ácido 4-(acetiloxi)-2-metil-1-benzo-tiofen-6-carboxílico como un sólido amarillo.

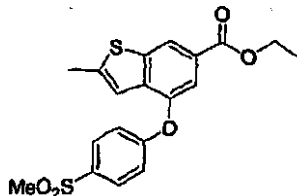
Preparación del intermedio 359c: Éster etílico de ácido 4-hidroxi-2-metil-1-benzotiofen-6-carboxílico



4-(acetiloxi)-2-metil-1-benzotiofen-6-carboxilato de etilo se disolvió en etanol absoluto (200 ml). Se añadió carbonato potásico (7 g, 50 mmol). La mezcla de la reacción se agitó durante 3 horas a 60°C y se diluyó con 200 ml de diclorometano. La suspensión se filtró. El precipitado se lavó con 100 ml de diclorometano. Las soluciones combinadas se lavaron con 200 ml de 10 % de una solución acuosa de ácido cítrico y se evaporó al vacío hasta secarse. El producto crudo obtenido se sometió a cromatografía en una capa de gel de sílice (150 x 100 mm) con mezcla de

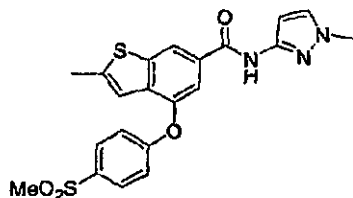
hexano/acetato de etilo, 2:2 como eluyente para dar 5,5 g (23 mmol, 79 %) de éster etílico de ácido 4-hidroxi-2-metil-1-benzotiofen-6-carboxílico como un sólido crema.

Preparación del intermedio 359d: Éster etílico de ácido 4-(4-metansulfonyl-fenoxi)-2-metil-benzo[b]tiofen-6-carboxílico



5 Se trató éster etílico de ácido 4-hidroxi-2-metil-1-benzotiofen-6-carboxílico (300 mg, 1,27 mmol) en dimetilacetamida (6,36 ml, 0,2 M) con carbonato de cesio (0,41 g, 1,27 mmol) y 4-fluorofenilmetansulfonamida (0,22 g, 1,27 mmol) y se calentó a 100 °C durante 3 horas. La reacción se diluyó con EtOAc (50 ml), y se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado (3x10 ml). La evaporación dio 0,63 g de éster etílico de ácido 10 4-(4-metansulfonyl-fenoxi)-2-metil-benzo[b]tiofen-6-carboxílico. CLEM para $C_{19}H_{19}O_5$ S_2 m/z 391 (M+H)⁺

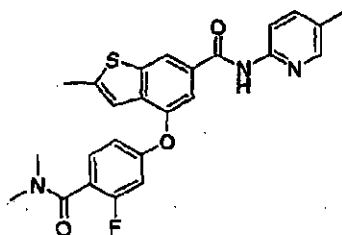
Ejemplo 360: 4-(4-(metilsulfonyl)fenoxi)-2-metil-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)benzo[b]tiofen-6-carboxamida



15 Cs_2CO_3 (0,806 g, 2,47 mmol) se añadió a una solución de 4-hidroxibenzo[b]tiofen-6-carboxilato de etilo (0,293 g, 1,24 mmol) y 1-fluoro-4-(metilsulfonyl)benzoceno (0,22 g, 1,26 mmol) en DMF (5 ml). La mezcla se agitó a 120°C durante 8 horas y después se enfrió a la temperatura ambiente. Gota a gota se añadieron 1-metil-1H-pirazol-3-amina (0,18 g, 1,85 mmol) y HATU (0,7 g, 1,85 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 1 hora y después se filtró. La purificación mediante HPLC dio un sólido (107 mg, rendimiento del 20 %) como el producto esperado. RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,91 (s, 1 H) 8,51 (s, 1 H) 7,92 - 7,94 (m, 2 H) 7,71 (m, 1 H) 7,60 - 7,61 (m, 1 H) 7,20 - 7,23 (m, 2 H) 20 7,08 - 7,10 (m, 1 H) 6,58 - 6,59 (m, 1 H) 3,78 (s, 3 H), 3,21 (s, 3 H), 2,58 (m, 3 H). CLEM para $C_{21}H_{19}N_3O_4S_2$ m/z 442,10 (M+H)⁺.

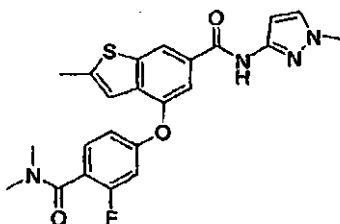
Ejemplo 361:

4-(4-(dimetilcarbamoyl)-3-fluorofenoxi)-2-metil-N-(5-metilpiridin-2-il)benzo[b]tiofen-6-carboxamida

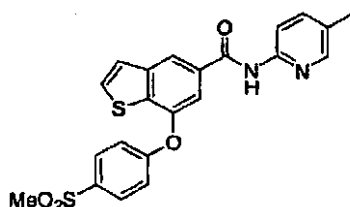


25 Cs_2CO_3 (0,806 g, 2,47 mmol) se añadió a una solución de 4-hidroxi-2-metilbenzo[b]tiofen-6-carboxilato de etilo (0,275 g, 1,16 mmol) y 2,4-difluoro-N,N-dimetilbenzamida (0,269 g, 1,45 mmol) en DMF (5 ml). La mezcla se agitó a 120°C durante 8 horas y después se enfrió a la temperatura ambiente. 2-amino-5-metilpiridina (0,214 g, 2 mmol) y HATU (0,67 g, 1,75 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 75°C durante cuatro horas y después se filtró. La purificación mediante HPLC dio un sólido (92 mg, rendimiento del 17 %) como el producto esperado. RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,79 (s, 1 H) 8,52 (s, 1 H) 8,21 (m, 1 H) 8,06 - 8,08 (d, 1 H) 7,68 (m, 1 H) 7,64 - 7,67 (m, 1 H) 7,37 - 7,41 (t, 1 H) 7,12 (s, 1 H) 7,02 - 7,06 (m, 1 H) 6,87 - 6,90 (m, 1 H) 2,99 (s, 3 H) 2,87 (s, 3 H) 2,59 - 2,60 (m, 3 H) 2,28 (s, 1 H). CLEM para $C_{25}H_{22}FN_3O_3S$ m/z 464,10 (M+H)⁺.

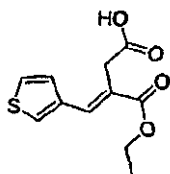
30

Ejemplo 362:**4-(4-(dimetilcarbamoyl)-3-fluorofenoxi)-2-metil-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)benzo[b]tiofen-6-carboxamida**

5 Cs₂CO₃ (0,806 g, 2,47 mmol) se añadió a una solución de 4-hidroxi-2-metilbenzo[b]tiofen-6-carboxilato de etilo (0,275 g, 1,16 mmol) y 2,4-difluoro-N,N-dimetilbenzamida (0,269 g, 1,45 mmol) en DMF (5 ml). La mezcla se agitó a 120°C durante 8 horas y después se enfrió a la temperatura ambiente. 1-metil-1-H-pirazol-3-amina (0,19 g, 1,98 mmol) y HATU (0,664 g, 1,75 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 1 hora y después se filtró. La purificación mediante HPLC dió un sólido (100 mg, rendimiento del 19 %) como el producto esperado. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃OD) δ 8,27 (s, 1 H) 7,54 (m, 1 H) 7,48 (m, 1H) 7,34 - 7,38 (t, 1 H) 7,00 (s, 1 H) 6,82 - 6,89 (m, 2 H) 6,59 - 6,60 (m, 1 H) 3,81 (s, 3 H) 3,09 (s, 3 H) 2,97 (m, 3 H) 2,58 (m, 3 H). CLEM para C₂₃H₂₁FN₄O₃S m/z 453,10 (M+H⁺).

Ejemplo 363: Ácido 4-(4-metansulfonil-fenoxi)-benzo[b]tiofen-6-carboxílico (5-metil-piridin-2-il)-amida

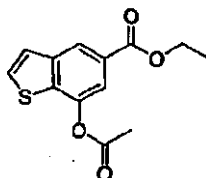
15 Éster etílico de ácido 7-hidroxi-benzo[b]tiofen-5-carboxílico (295 mg, 1,33 mmol) en dimetilacetamida (6,5ml) se trató con carbonato de cesio (0,43 g, 1,33 mmol), y 4-fluorofenilmetansulfonamida (0,23 g, 1,33 mmol), y se calentó a 100 °C durante 3 horas. La mezcla se diluyó con EtOAc (50 ml) y se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado (3x10 ml). La evaporación dio 0,56 g de éster etílico de ácido 4-(4-metansulfonil-fenoxi)-benzo[b]tiofen-6-carboxílico (6). CLEM para C₁₈H₁₇FN₂O₅ m/z 377 (M+H)⁺. Se añadió cloruro dimetilaluminico (7,5 mmol) 7,5 ml de 1 M en hexanos) a una solución de 2-amin-3-picolina (0,81 g, 7,50 mmol) en diclorometano (10 ml) a 0°C. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente, se mantuvo 30 minutos a temperatura ambiente, después se volvió a enfriar a 0°C y se trató con éster etílico de ácido 4-(4-metansulfonil-fenoxi)-benzo[b]tiofen-6-carboxílico (0,56 g, producto bruto de la etapa anterior) en dicloroetano (5ml). La mezcla se dejó calentar hasta la temperatura ambiente y se mantuvo a temperatura ambiente durante 8 horas. La reacción se inactivó mediante la adición gota a gota de metanol (2ml) a 0°C, seguido de un tampón fosfato 1 M acuoso hasta pH6 (10 ml), después acetato de etilo (50 ml). Se separó la capa orgánica seguido de la evaporación que dio el producto bruto (0,89 g). Esto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice usando un gradiente de 0-20 % de MeOH/CHCl₃ para dar 0,26 g (45 %) de ácido 7-(4-metansulfonil-fenoxi)-benzo[b]tiofen-6-carboxílico (5-metil-piridin-2-il)-amida (7). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10,86 (s, 1H), 8,55 (d, J = 1,3, 1 H), 8,22 (d, J = 1,8, 1 H), 8,09 (d, J = 8,6, 1 H), 7,96 (dt, J = 8,8, 2,0, 2H), 7,95 (d, J = 5,8, 1 H), 7,77 (d, J = 1,0, 1 H), 7,69 (d, J = 5,3, 1 H), 7,67 (dd, J = 8,8, 2,3, 1 H), 7,32 (dt, J = 8,8, 2,0, 2H), 3,23 (s, 3H), 2,28 (s, 3H). CLEM para C₂₂H₁₈N₂O₄S₂ m/z 439 (M+H)⁺. Anal. Calcd. para C₂₂H₁₈N₂O₄ S C, 60,26; H, 4,14; N, 6,39; Hallado: C, 60,13; H, 4,08; N, 6,32.

Preparación del intermedio 363a: Ácido 3-(etoxicarbonil)-4-(2-tienil)but-3-enoico

35 Se añadió etilato de sodio (36,3 g, 0,53 mol) con agitación energética a una solución de 3-tiofencarboxicarbaldehído (50 g, 0,44 mol) y succinato de dietilo (116 g, 0,66 mol) en etanol (1 l). La mezcla de la reacción se sometió a reflujo durante 8 horas y se evaporó al vacío (~20 mmHg) a 50°C hasta que cesó la destilación del disolvente. El residuo obtenido se disolvió en 500 ml de 10 % de HCl y 500 ml de acetato de etilo. La mezcla se agitó. La capa orgánica se separó, se diluyó en 500 ml de una solución acuosa saturada de NaHCO₃, y la capa acuosa se agitó. Después se separó, se neutralizó con 10 % de HCl hasta pH 2 , y se sometió a extracción con 1 l de acetato de etilo. La capa orgánica se

evaporó al vacío (~20 mmHg) a 60°C y se sometió a cromatografía en una capa de gel de sílice (200 x 150 mm) con mezcla de hexano/acetato de etilo, Fracciones 1:1' con el producto diana se recogieron y se evaporaron al vacío para dar 61 g (0,25 mol, 57 %) de ácido 3-(etoxicarbonil)-4-(2-metil-2-tienil)but-3-enoico como un aceite marrón claro.

Preparación del intermedio 363b: 7-acetoxi-1-benzotiofen-5-carboxilato de etilo

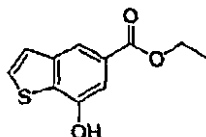


5

Se añadió acetato de sodio (40 g, 0,48 mol) bajo agitación enérgica a una solución de ácido 3-(etoxicarbonil)-4-(2-tienil)but-3-enoico (61 g, 0,25 mol) en 250 ml de anhídrido acético. La mezcla de la reacción se sometió a reflujo durante 2 horas y se evaporó al vacío (~20 mmHg) a 50°C hasta que cesó la destilación del disolvente. El producto bruto se suspendió en 500 ml de diclorometano. La suspensión se filtró. El precipitado se lavó con 200 ml de diclorometano. Las soluciones combinadas se lavaron con 200 ml de una solución acuosa saturada de NaHCO_3 y se evaporó al vacío hasta secarse. El producto crudo obtenido se sometió a cromatografía en una capa de gel de sílice (200 x 150 mm) con mezcla de hexano/acetato de etilo, 3:2 como eluyente para dar 31 g (0,12 mol, 46 %) de 7-acetoxi-1-benzotiofen-5-carboxilato de etilo como un sólido amarillo.

10

Preparación del intermedio 363c: 7-hidroxi-1-benzotiofen-5-carboxilato de etilo

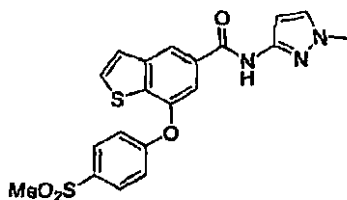


15

7-(acetoxo)-1-benzotiofen-5-carboxilato de etilo se disolvió en etanol absoluto (500 ml). Se añadió carbonato potásico (21 g, 0,15 mol). La mezcla de la reacción se agitó durante 3 horas a 60°C y se diluyó con 500 ml de diclorometano. La suspensión se filtró. El precipitado se lavó con 200 ml de diclorometano. Las soluciones combinadas se lavaron con 200 ml de 10 % de una solución acuosa de ácido cítrico y se evaporó al vacío hasta secarse. El producto crudo obtenido se sometió a cromatografía en una capa de gel de sílice (200 x 150 mm; con mezcla de hexano/acetato de etilo, 2:1) para dar 16,5 g (63 mmol, 63 %) del compuesto 7-hidroxi-1-benzotiofen-5-carboxilato de etilo como un sólido rojo-marrón. CLEM para $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{SO}_3$ m/z 223 (M+H)⁺

20

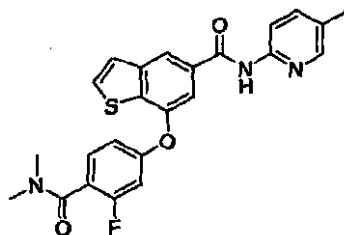
Ejemplo 364: 7-(4-(metilsulfonil)fenoxi)-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)benzo-[b]tiofen-5-carboxamida



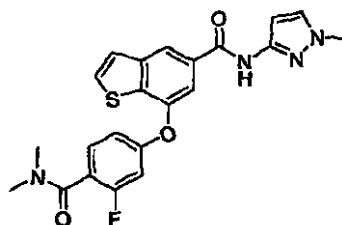
25

Cs_2CO_3 (0,806 g, 2,47 mmol) se añadió a una solución de 7-hidroxibenzo[b]tiofen-5-carboxilato de etilo (0,275 g, 1,24 mmol) y 1-fluoro-4-(metilsulfonil)benceno (0,22 g, 1,26 mmol) en DMF (5 ml). La mezcla se agitó a 120°C durante 8 horas y después se enfrió a la temperatura ambiente. Gota a gota se añadieron 1-metil-1H-pirazol-3-amina (0,21 g, 2,17 mmol) y después HATU (0,71 g, 1,87 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 1 hora y después se filtró. La purificación mediante HPLC dió un sólido (6 mg, rendimiento del 1 %) como el producto esperado. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,38 (s, 1 H) 7,96 - 7,99 (m, 2 H) 7,73 - 7,76 (m, 1 H) 7,58 - 7,61 (m, 2 H) 7,53 (s, 1 H) 7,23 - 7,28 (m, 2 H) 6,60 (s, 1 H) 3,84 (s, 3 H) 3,13 (s, 3 H). CLEM para $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}_2$ m/z 428,10 (M+H)⁺.

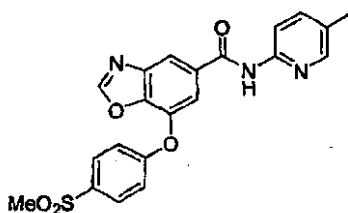
30

Ejemplo 365: 7-(4-(dimetilcarbamoil)-3-fluorofenoxi)-N-(5-metilpiridin-2-il)benzo[b]tiofen-5-carboxamida

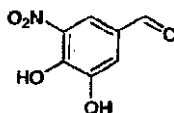
5 Cs₂CO₃ (0,806 g, 2,47 mmol) se añadió a una solución de 7-hidroxibenzo[b]tiofen-5-carboxilato de etilo (0,275 g, 1,24 mmol) y 2,4-difluoro-N,N-dimetilbenzamida (0,286 g, 1,55 mmol) en DMF (5 ml). La mezcla se agitó a 120°C durante 8 horas y después se enfrió a la temperatura ambiente. 2-amino-5-metilpiridina (0,228 g, 2,11 mmol) y después HATU (0,7 g, 1,85 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 75°C durante cuatro horas y después se filtró. La purificación mediante HPLC dió un sólido (56 mg, rendimiento del 10 %) como el producto esperado. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,90 (s, 1 H) 8,51 (m, 1 H) 8,23 (s, 1H) 8,07 - 8,09 (d, 1H) 7,93 - 7,94 (m, 1 H) 7,67 - 7,70 (m, 3H) 7,41 - 7,46 (t, 1 H) 7,15 - 7,17 (m, 1 H) 7,00 - 7,03 (m, 1 H) 3,00 (s, 3 H) 2,88 (m, 3 H) 2,29 (s, 3 H). CLEM para C₂₄H₂₀FN₃O₃ m/z 450,10 (M+H)⁺.

Ejemplo 366: 7-(4-(dimetilcarbamoil)-3-fluorofenoxi)-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)benzo[b]tiofen-6-carboxamida

15 Cs₂CO₃ (0,806 g, 2,47 mmol) se añadió a una solución de 7-hidroxibenzo[b]tiofen-5-carboxilato de etilo (0,275 g, 1,24 mmol) y 2,4-difluoro-N,N-dimetilbenzamida (0,286 g, 1,55 mmol) en DMF (5 ml). La mezcla se agitó a 120°C durante 8 horas y después se enfrió a la temperatura ambiente. Gota a gota se añadieron 1-metil-1H-pirazol-3-amina (0,21 g, 2,17 mmol) y después HATU (0,71 g, 1,87 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 1 hora y después se filtró. La purificación mediante HPLC dió un sólido (100 mg, rendimiento del 19 %) como el producto esperado. DMSO-d₆ δ 10,96 (s, 1 H) 8,46 (m, 1H) 7,91 - 7,93 (d, 1 H) 7,67 (m, 1 H) 7,65 - 7,66 (m, 1 H) 7,60 - 7,61 (m, 1H) 7,41 - 7,45 (t, 1 H) 7,14 - 7,17 (m, 1 H) 6,99 - 7,01 (m, 1 H) 6,59 (m, 1 H) 3,78 (s, 3 H) 3,00 (s, 3 H) 2,88 (m, 3 H).

Ejemplo 367: N-(5-metilpiridin-2-il)-7-[4-(metilsulfonil)fenoxi]-1,3-benzofuran-5-carboxamida

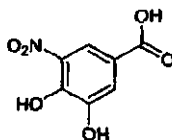
25 El compuesto del título se preparó de un modo similar al descrito en el Ejemplo 252, mediante dos etapas, a partir de 7-hidrobenzo[d]oxazol-5-carboxilato de metilo (367e). RMN ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 2,30 (s, 3 H) 3,06 (s, 3 H) 7,12 - 7,22 (m, 2 H) 7,58 (dd, J = 8,48, 2,26 Hz, 1 H) 7,80 (d, J = 1,32 Hz, 1 H) 7,88 - 7,98 (m, 2 H) 8,09 (d, J = 2,26 Hz, 1 H) 8,17 (s, 1 H) 8,23 (d, J = 8,48 Hz, 1 H) 8,26 (d, J = 1,32Hz, 1 H); CLEM: m/z = 424,40 (M+H)⁺.

Preparación del intermedio 367a: 3,4-dihidroxi-5-nitrobenzaldehído

A una suspensión enérgicamente agitada de 4-hidroxi-3-metoxi-5-nitrobenzaldehído (47,0 g, 238 mmol) en EtOAc (450 ml) a temperatura ambiente, cloruro de aluminio anhidrico (38,1 g, 286 mmol) se añadió en una porción. Después

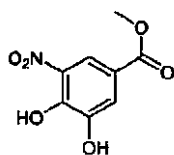
se añadió piridina (77 ml, 954 mmol) gota a gota a 45-50°C durante 30 minutos. La mezcla de la reacción se sometió a reflujo durante 2 horas y se dejó enfriar a 60°C. La mezcla de la reacción se vertió con precaución en una mezcla de hielo/HCl concentrado (265 ml). Después de agitar a 50 °C durante 1 minutos, la mezcla de la reacción se enfrió a 0°C. El precipitado formado se separó por filtración, lavó con agua, y se secó al vacío para dar el compuesto deseado (29,4 g, 161 mmol, rendimiento del 67,3 %).

Preparación del intermedio 367b: **Ácido 3,4-dihidroxi-5-nitrobenzoico**



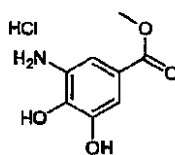
Se añadió una solución de clorito sódico (47,6 g, 526 mmol) en agua (350 ml) gota a gota a una solución de 3,4-dihidroxi-5-nitrobenzaldehído (68,8 g, 376 mmol) y dihidrogenofosfato de sodio (45,1 g, 376 mmol) en mezcla de DMSO/H₂O (375 ml/150ml) a temperatura ambiente durante 1,5 horas. La mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y se vertió en un embudo de separación que contiene una solución de 5 % de NaHCO₃ (500ml). La mezcla se extrajo con diclorometano (3 x 100 ml). La capa acuosa se acidificó después con HCl concentrado hasta un pH ~1 y se extrajo con éter (3 x 250 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (200 ml), se secaron con Na₂SO₄, y se secaron al vacío para dar el ácido deseado (70,3 g, 353 mmol, rendimiento del 94 %).

Preparación del intermedio 367c: **3,4-dihidroxi-5-nitrobenzoato de metilo**



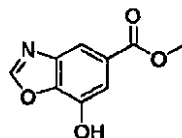
Se añadió cloruro de tionilo (6,07 ml, 83 mmol) gota a gota a una solución agitada de ácido 3,4-dihidroxi-5-nitrobenzoico (14,4 g, 72,3 mmol) en MeOH (70 ml) a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de la reacción se sometió a reflujo durante 3 horas y se concentró. El residuo se recrystalizó a partir de agua y se secó al vacío para dar el éster deseado (11,0 g, 51,6 mmol, rendimiento del 71,4 %).

Preparación del intermedio 367d: **Hidrocloreto de 3-amino-4,5-dihidroxibenzoato de metilo**



A una solución agitada de 3,4-dihidroxi-5-nitrobenzoato (11,9 g, 55,8 mmol) en EtOH (200 ml), se añadieron HCl 4M en dioxano (13,96 ml, 55,8 mmol) y 10 % de paladio sobre carbón (4,0 g, 3,76 mmol). La mezcla de la reacción se hidrogenizó a presión atmosférica de H₂ durante 3 horas (monitorizado por TLC). La mezcla resultante se filtró y se concentró. El residuo se trituró con éter (100 ml). El precipitado se filtró y se secó al vacío para dar el producto amino como la sal hidrocloreto (12,0 g, 54,6 mmol, rendimiento del 98 %).

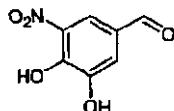
Preparación del intermedio 367e: **7-dihidroxi--1,3-benzoxazol-5-carboxilato de metilo**



A tortoformato de trietil agitado (35,0 ml, 210 mmol) se añadió clorhidrato de 3-amino-4,5-dihidroxibenzoato de metilo (28,7 mmol). La suspensión agitada se sometió a reflujo durante 20 minutos (hasta que una solución clara se forme), se enfrió a temperatura ambiente, y se vertió en hexano (200 ml). El precipitado formado se separó por filtración y se secó al vacío para proporcionar el benzoxazo deseado (4,26 g, 22,05 mmol, rendimiento del 77 %) RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,90 (a. s., 1H), 8,79 (s, 1H), 7,80 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 1,3 Hz, 1 H), 3,86 (s, 3H).

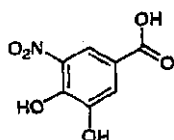
Los ejemplos **368** y **369** se prepararon de un modo similar al descrito para el Ejemplo **252**, mediante dos etapas, a partir de 7-hidroxi-2-metilbenzo[d]oxazol-5-carboxilato de metilo (**368e**).

Preparación del intermedio 368a: 3,4-dihidroxi-5-nitrobenzaldehído



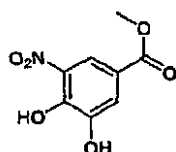
- 5 A una suspensión enérgicamente agitada de 4-hidroxi-3-metoxi-5-nitrobenzaldehído (47,0 g, 238 mmol) en EtOAc (450 ml) a temperatura ambiente, cloruro de aluminio anhidrico (38,1 g, 286 mmol) se añadió en una porción. Después se añadió piridina (77 ml, 954 mmol) gota a gota a 45-50°C durante 30 minutos. La mezcla de la reacción se sometió a reflujo durante 2 horas y se dejó enfriar a 60°C. La mezcla de la reacción se vertió con precaución en una mezcla de hielo/HCl concentrado (265 ml). Después de agitar a 50 °C durante 1 minutos, la mezcla de la reacción se enfrió a 0°C.
- 10 El precipitado formado se separó por filtración, lavó con agua, y se secó al vacío para dar el compuesto deseado (29,4 g, 161 mmol, rendimiento del 67,3 %).

Preparación del intermedio 368b: Ácido 3,4-dihidroxi-5-nitrobenzoico



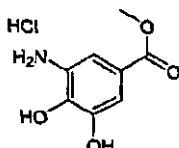
- 15 Una solución de clorito sódico (47,6 g, 526 mmol) en agua (350 ml) gota a gota a una solución de 3,4-dihidroxi-5-nitrobenzaldehído (68,8 g, 376 mmol) y dihidrogenofosfato de sodio (45,1 g, 376 mmol) en mezcla de DMSO/H₂O (375 ml/150ml) a temperatura ambiente durante 1,5 horas. La mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y se vertió en un embudo de separación que contiene una solución de 5 % de NaHCO₃ (500ml). La mezcla se extrajo con diclorometano (3 x 100 ml). La capa acuosa se acidificó después con HCl concentrado hasta un pH ~1 y se extrajo con éter (3 x 250 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (200 ml), se secaron con Na₂SO₄, y se secaron al vacío para dar el ácido deseado (70,3 g, 353 mmol, rendimiento del 94 %).
- 20

Preparación del intermedio 368c: 3,4-dihidroxi-5-nitrobenzoato de metilo



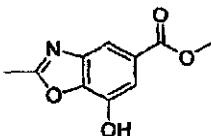
- 25 Se añadió cloruro de tionilo (6,07 ml, 83 mmol) gota a gota a una solución agitada de ácido 3,4-dihidroxi-5-nitrobenzoico (14,4 g, 72,3 mmol) en MeOH (70 ml) a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de la reacción se sometió a reflujo durante 3 horas y se concentró. El residuo se recrystalizó a partir de agua y se secó al vacío para dar el éster deseado (11,0 g, 51,6 mmol, rendimiento del 71,4 %).

Preparación del intermedio 368d: Hidrocloruro de 3-amin-4,5-dihidroxibenzoato de metilo



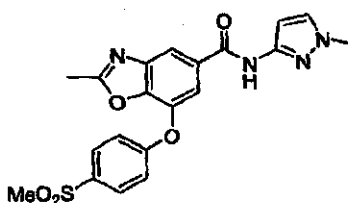
- 30 A una solución agitada de 3,4-dihidroxi-5-nitrobenzoato (11,9 g, 55,8 mmol) en EtOH (200ml) se añadió HCl 4M en dioxano (13,96 ml, 55,8 mmol) y 10 % de paladio sobre carbón (4,0 g, 3,76 mmol). La mezcla de la reacción se hidrogenizó a presión atmosférica de H₂ durante 3 horas (monitorizado por TLC). La mezcla resultante se filtró y se concentró. El residuo se trituró con éter (100 ml). El precipitado se filtró y se secó al vacío para dar el producto amino como la sal hidrocloruro (12,0 g, 54,6 mmol, rendimiento del 98 %).
- 35

Preparación del intermedio 36e: 7-hidroxi-2-metil-1,3-benzoxazol-5-carboxilato de metilo



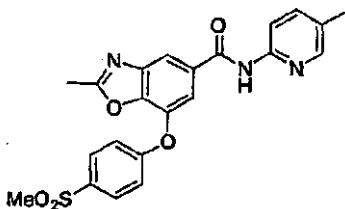
- 5 A l ortoacetato de trietil agitado (35,0 ml, 190 mmol) se añadió clorhidrato de 3-amino-4,5-dihidroxi benzoato de metilo (-86,00 g, 27,3 mmol). La suspensión agitada se sometió a reflujo durante 20 minutos y se enfrió hasta la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en hexano (200 ml). El precipitado formado se separó por filtración y se secó al vacío para proporcionar el benzoxazol deseado (4,98 g, 24,04 mmol, rendimiento del 88 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,74 (a. s., 1H), 7,66 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 3,85 (s, 3H), 2,62 (s, 3H).

Ejemplo 368: 2-metil-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-7-(4-(metilsulfonyl)-fenoxi)-1,3-benzoxazol-5-carboxamida



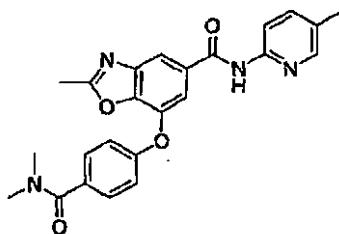
- 10 RMN ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 2,65 (s, 3 H) 3,07 (s, 3 H) 3,79 (s, 3 H) 6,79 (d, J = 2,26 Hz, 1 H) 7,08 - 7,22 (m, 2 H) 7,29 (d, J = 2,26 Hz, 1 H) 7,64 (d, J = 1,32 Hz, 1 H) 7,88 - 7,98 (m, 2 H) 8,01 (d, J = 1,32 Hz, 1 H) 8,83 (s, 1 H); CLEM: m/z = 427,40 (M+H)⁺

Ejemplo 369: 2-metil-N-(5-metilpiridin-2-il)-7-(4-(metilsulfonyl)-fenoxi)-1,3-benzoxazol-5-carboxamida



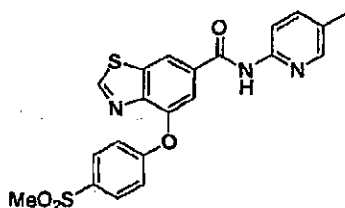
- 15 RMN ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 2,32 (s, 3 H) 2,66 (s, 3 H) 3,07 (s, 3 H) 7,11 - 7,22 (m, 2 H) 7,60 (dd, J = 8,48, 2,26 Hz, 1 H) 7,70 (d, J = 1,51 Hz, 1 H) 7,87 - 8,01 (m, 2 H) 8,08 (d, J = 2,26 Hz, 1 H) 8,12 (d, J = 1,51 Hz, 1 H) 8,28 (d, J = 8,48 Hz, 1 H) 9,29 (s, 1 H); CLEM: m/z = 438,40 (M+H)⁺

Ejemplo 370: 7-((4-((dimetilamin)carbonil)fenoxi)-2-metil-N-(5-metilpiridin-2-il)-1,3-benzoxazol-6-carboxamida

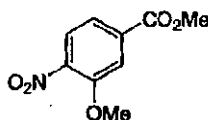


- 20 El compuesto del título se preparó de un modo similar al descrito en el Ejemplo 276, mediante tres etapas, a partir de 7-hidroxi-2-metilbenzo[d]oxazol-5-carboxilato de metilo (368e). RMN ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 2,33 (s, 3H) 2,65 - 2,67 (s, 3 H) 3,03 (s, 3 H) 3,11 (s, 3 H) 7,05 (d, J = 8,67 Hz, 2 H) 7,41 (d, J = 8,67 Hz, 2 H) 7,53 (d, J = 1,32 Hz, 1 H) 7,65 (dd, J = 8,57, 2,17 Hz, 1 H) 7,99 (d, J = 1,32 Hz, 1 H) 8,12 (d, J = 2,17 Hz, 1 H) 8,17 (d, J = 8,57 Hz, 1 H) 9,04 (s, 1 H); CLEM: m/z = 431,40 (M+H)⁺

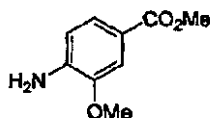
25

Ejemplo 371: N-(5-metilpiridin-2-il)-4-[4-(metilsulfonyl)fenoxi]-1,3-benzotiazol-6-carboxamida

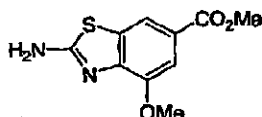
El compuesto del título se preparó de un modo similar al descrito en el Ejemplo 252, mediante dos etapas, a partir de 4-hidrobenczo[d]tiazol-5-carboxilato de metilo (**371e**). RMN ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 2,32 (s, 3 H) 3,06 (s, 3 H) 7,07 - 7,22 (m, 2 H) 7,59 (dd, J = 8,48, 2,45 Hz, 1 H) 7,73 (d, J = 1,51 Hz, 1 H) 7,86 - 8,01 (m, 2 H) 8,11 (s, 1 H) 8,24 (d, J = 8,48 Hz, 1 H) 8,44 (d, J = 1,70 Hz, 1 H) 8,70 (s, 1 H) 9,11 (s, 1 H); CLEM: m/z = 440,20 (M+H)⁺

Preparación del intermedio 371a: 3-metoxi-4-nitrobenzoato de metilo

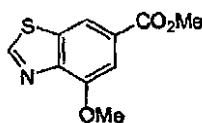
A una solución de ácido 3-hidroxi-4-nitrobenzoico (203 g, 1,109 mol) y K₂CO₃ (345 g, 2,496 mol) en DMF (3000 ml) se añadió gota a gota Cu(OAc)₃ (400 g, 2,817 mol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 13 horas. La TLC (EtOAc: éter de petróleo 1:4) mostró que la reacción había finalizado. La mayor parte del disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se diluyó con agua (2 l). Después la mezcla se extrajo con EtOAc (2l x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (1 l x 3), se secó con Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida para proporcionar el éster deseado (172 g, 73,5 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,848-7,827 (d, 2H), 7,759 (s, 1H), 7,705-7,681 (d, 1 H), 4,018 (s, 3H), 3,969 (s, 3H).

Preparación del intermedio 371b: 4-amino-3-metoxibenzoato de metilo

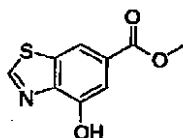
A una solución de 3-metoxi-4-nitrobenzoato de metilo (172 g, 0,815 mol) en metanol (2l) se añadió Ni Raney (60 g) en una porción. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente en H₂ durante 24 horas. La TLC (EtOAc éter de petróleo 1:3) mostró que la reacción había finalizado. La mezcla de la reacción se filtró a través de un lecho de Celite y la torta de filtro se lavó con metanol (100 ml x 5). El filtrado se concentró al vacío para dar la amina deseada (128 g). 86,7 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,383-7,349 (dd, 1H), 7,268 (d, 1H), 6,633-6,605 (d, 1H), 5,617 (s, 2H), 3,782 (s, 3H), 3,740 (s, 3H).

Preparación del intermedio 371c: 2-amino-4-metoxi-1,3-benzotiazol-6-carboxilato de metilo

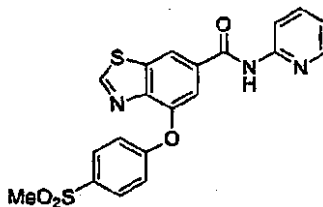
A una solución de 4-amino-3-metoxibenzoato de metilo (307 g, 1,696 mol) en metanol anhidro (4 l) se añadió una mezcla íntima de KSCN (1640 g, 16,9 mol) y CuSO₄ anhidro (1350 g, 8,44 mol) en una porción. La mezcla se calentó hasta reflujo durante 4 horas. La TLC (EtOAc/éter de petróleo 1:4) mostró que la reacción había finalizado. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se diluyó con agua. La solución se calentó hasta ebullición hasta que se formó una solución ligeramente transparente. La mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente y se mantuvo durante 1 día. Se formó un sólido amarillo oscuro, que se recogió por filtración para proporcionar el producto deseado (338 g, 84 %) en forma de un sólido de color amarillo oscuro. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 9,000-8,200 (dd, 2H), 8,052 (s, 1H), 7,435 (s, 1H), 3,927 (s, 3H), 3,827 (s, 3H).

Preparación del intermedio 371d: 4-metoxi-1,3-benzotiazol-6-carboxilato de metilo

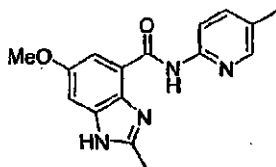
5 A una solución agitada de 2-amino-4-metoxi-1,3-benzotiazol-6-carboxilato de metilo (100 g, 0,42 mol) en DMF (1 l) se añadió gota a gota nitrito de isoamil (108 g, 0,92 mol) a 65°C. Después la mezcla resultante se agitó a 65°C durante 20 minutos. La TLC (EtOAc/éter de petróleo 1:4) mostró que la reacción había finalizado. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se vertió en agua helada (1 l). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (1 l x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (1 l x 2), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía (gel de sílice, EtOAc/éter de petróleo 1:50 a 1:10) para dar el producto 822g 23 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 9,050 (s, 1 H), 8,285-8,281 (d, 1 H), 7,592-7,587 (d, 1H), 4,110 (s, 3H), 3,965 (s, 3H).

Preparación del intermedio 371e: 4-hidroxi-1,3-benzotiazol-6-carboxilato de metilo

15 Se añadió gota a gota a una solución agitada de 4-metoxi-1,3-benzotiazol-6-carboxilato de metilo (20,0 g, 0,0897 mol) en CH₂Cl₂ anhidro (300 ml) BBr₃ (112,5 g, 0,448 mol) a -78°C. después la mezcla resultante se agitó a -78°C durante 3 horas y se dejó calentar a temperatura ambiente durante la noche. La TLC (EtOAc/éter de petróleo 1:4) mostró que la reacción había finalizado. La mezcla de la reacción se concentró al vacío y se añadió metanol (100 ml) gota a gota al residuo. Después la mezcla se concentró al vacío otra vez. El residuo se lavó con agua y se recristalizó a partir de metanol para dar el producto deseado (12 g, 64 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 10,671 (s, 1H), 9,437 (s, 1H), 8,252,-8,248 (s, 1H), 7,488,-7,484 (s, 1H), 3,898 (s, 3H).

Ejemplo 372: 4-[4-(Metilsulfonil)fenoxi]-N-piridin-2-il-1,3-benzotiazol-6-carboxamida

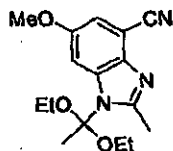
25 El compuesto del título se preparó de un modo similar al descrito en el Ejemplo 252, mediante dos etapas, a partir de 4-hidrobenzo[d]tiazol-5-carboxilato de metilo (371e). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 10,000-9,500 (dd, 1 H), 9,135 (s, 1 H), 8,524-8,490 (m, 2H), 8,299 (br, 1H), 7,979-7,896 (m, 3H), 7,786 (s, 1H), 7,212-7,190 (m, 3H), 3,071 (s, 3H). 426,1 426,1.

Ejemplo 373: Se añadió ácido 6-Metoxi-2-metil-1H-benzimidazol-4-carboxílico (5-metil-piridin-2-il)-amida

30 HATU (431 mg, 1,13 mmol) a una solución de ácido 6-metoxi-2-metil-1H-benzimidazol-4-carboxílico (350 mg, 1,0 mmol), 2-amin-5-picolina (134 mg, 1,24 mmol), y DIEA (0,359 ml, 2,06 mmol) en DMF(5 ml) mientras se agita a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de N₂ durante 16 horas. La mezcla se procesó con agua y se extrajo en cloroformo; la capa orgánica se lavó con MgSO₄, se concentró. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice ultrarrápida (ISCO) eluyendo con CHCl₃, MeOH (95:5) para obtener 85 mg de un producto sólido marrón claro con un rendimiento del 27 % RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,68 (s, 1 H) 12,41 (s, 1 H) 8,27 (d, J = 8,56 Hz, 1 H) 8,23 (s, 1 H) 7,68 (dd, J = 8,56, 1,76 Hz, 1 H)

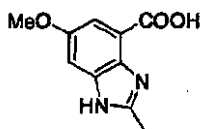
7,51 (d, J = 2,27 Hz, 1 H) 7,23 (d, J = 2,27 Hz, 1 H) 3,85 (s, 3 H) 2,61 (s, 3 H) 2,29 (s, 3 H). CLEM para $C_{16}H_{16}FN_4O_2$ m/z 297 (M+H)⁺.

Preparación del intermedio 373a: 1-(1,1-Dietoxi-etil)-6-metoxi-2-metil-1N-benzoimidazol-4-carbonitrilo



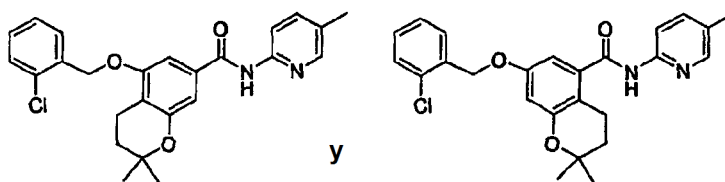
- 5 Una mezcla de 2-3-diamino-5-metoxibenzonitrilo (Ref: US 6,387,938 B1 8,7 mmol) en ortoacetato de trietilo (16,5 ml, 87,3 mmol) se agitó a 120°C durante 2 horas. La mezcla se concentró hasta sequedad para obtener 2,55 g de un aceite coloreado oscuro. El producto se usó en la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional. CLEM para $C_{16}H_{21}N_3O_3$ m/z 304,2 (M+H)⁺.

Preparación del intermedio 373b: Ácido 6-Metoxi-2-metil-1N-benzoimidazol-4-carboxílico



- 10 Una mezcla de 1-(1,1-dietoxi-etil)-6-metoxi-2-metil-1H-benzoimidazol-4-carbonitrilo (2,5 g 8,2 mmol), dietilenglicol (5 ml) y solución acuosa 6N de KOH (2,5 ml) se agitó a 150°C durante 16 horas. La mezcla se vertió en aguahelada (15 ml) y se lavó con acetato de etilo (3 x 100 ml). Después, la capa acuosa se ajustó hasta un pH de 7-6 con una solución acuosa de HCl 6 N. La mezcla resultante se lavó con EtOAc y la capa acuosa se concentró hasta un volumen de 1 ml.
- 15 El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa para obtener 350 mg de una goma pegajosa coloreada oscura. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 13,98 (as, 1 H) 7,55 (d, J = 2,5 Hz, 1 H) 7,51 (d, J = 2,5 Hz, 1H) 4,20 (s, 1 H) 3,9 (s, 3H), 2,77 (s, 3H). CLEM para $C_{16}H_{21}N_3O_3$ m/z 205 (M+H)⁺.

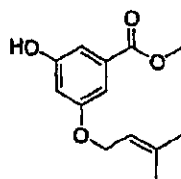
Ejemplo 374: Ácido 5-(2-cloro-benciloxi)-2,2-dimetil-croman-7-carboxílico (5-metil-piridin-2-il)amida y Ejemplo 375: Ácido 7-(2-cloro-benciloxi)-2,2-dimetil-croman-7-carboxílico (5-metil-piridin-2-il)amida



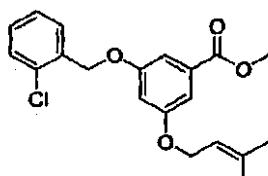
- 20 El compuesto del título se preparó de un modo similar al descrito en el Ejemplo 1, a partir de cloruro de dimetilaluminio (1,0M en hexanos, 2,9 ml, 2,9 mmol), 5-metil-2-aminopiridina (314 mg, 2,9 mmol), y una mezcla de éster metílico de ácido 5-(2-cloro-benciloxi)-2,2-dimetil-croman-7-carboxílico y éster metílico de ácido (2-cloro-benciloyl)-2,2-dimetil-croman-5-carboxílico. La purificación mediante cromatografía de fase inversa dio ácido 5-(2-cloro-benciloxi)-2,2-dimetil-croman-7-carboxílico (5-metil-piridin-2-il)amida (**374**) (11 mg, rendimiento del 10 %) y ácido 7-(2-cloro-benciloxi)-2,2-dimetil-croman-5-carboxílico o (5-metil-piridin-2-il)amida (**375**) como un sólido blanco (25 mg, rendimiento del 23 %).

- 30 **Ejemplo 374:** RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 12,26 (a. s., 1 H) 8,81 (d, J = 8,84 Hz, 1 H) 7,99 - 8,08 (m, 2 H) 7,58 (dd, J = 6,95, 2,40 Hz, 1 H) 7,38 - 7,44 (m, 1 H) 7,33 (s, 1 H) 7,28 - 7,32 (m, 2 H) 7,23 (s, 1 H) 5,30 (s, 2 H) 2,77 (t, J = 6,82 Hz, 2 H) 2,44 (s, 3 H) 1,81 (t, J = 6,82 Hz, 2 H) 1,34 (s, 6 H); CLEM para $C_{25}H_{25}ClN_2O_3$ m/z 436,90 (M+H)⁺; Anal. Calcd. para $C_{25}H_{25}ClN_2O_3$ • 1,29 de TFA: C, 56,72; H, 4,54; N, 4,89; Hallado: C, 56,68; H, 4,53; N, 4,89.

- 35 **Ejemplo 375:** RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 12,27 (s, 1 H) 8,80 (d, J = 8,84 Hz, 1 H) 8,00 - 8,09 (m, 2 H) 7,57 (dd, J = 7,45, 1,64 Hz, 1 H) 7,39 (dd, J = 7,58, 1,52 Hz, 1 H) 7,23 - 7,32 (m, 2 H) 6,95 (d, J = 2,53 Hz, 1 H) 6,61 (d, J = 2,53 Hz, 1 H) 5,20 (s, 2 H) 2,92 (t, J = 6,69 Hz, 2 H) 2,45 (s, 3 H) 1,77 (t, J = 6,69 Hz, 2 H) 1,36 (s, 6 H); CLEM para $C_{25}H_{25}ClN_2O_3$ m/z 436,90 (M+H)⁺; Anal. Calcd. para $C_{25}H_{25}ClN_2O_3$ • 1,30 de TFA: C, 56,65; H, 4,53; N, 4,79; Hallado: C, 56,51; H, 4,43; N, 4,89.

Preparación del intermedio 374a: Éster metílico de ácido 3-hidroxi-5-(3-metil-buti-2-eniloxi)benzoico

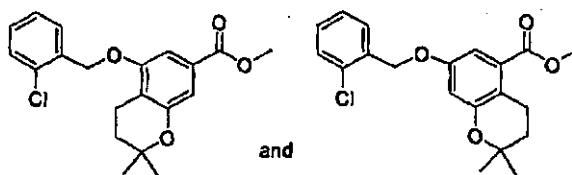
5 El compuesto del título se preparó de un modo similar al descrito para el intermedio **1a**, a partir de 3,5-dihidroxibenzoato (11,3 g, 67 mmol), se añadió carbonato potásico (18,5 g, 134 mmol), y 1-bromo-3-metil-but-2-eno (10 g, 67 mmol). La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida eluyendo con 20 % de EtOAc en hexanos, dando un sólido amarillo claro (3,41 g, rendimiento del 20 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,17 - 7,20 (m, 1 H) 7,12 - 7,17 (m, 1 H) 6,63 (t, J = 2,27 Hz, 1 H) 5,41 - 5,51 (m, 1 H) 5,50 (s, 1H) 4,53 (d, J = 6,57 Hz, 2 H) 3,91 (m, 3 H) 1,80 (s, 3 H) 1,69 (s, 3 H); CLEM para C₁₃H₁₆O₄ m/z 237,10 (M+H)⁺

Preparación del intermedio 374b: Éster metílico de ácido 3-(2-cloro-benciloxi)-5-(3-metil-but-2-eniloxi)-benzoico

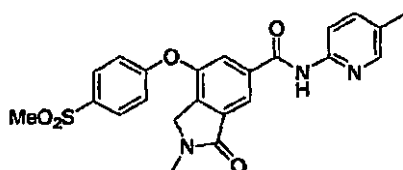
10 El compuesto del título se preparó de un modo similar al descrito para el intermedio **1a**, a partir de carbonato potásico (1,25 g, 9,06 mmol), bromuro de 2-clorobencilo (0,59 ml, 4,53 mmol), y éster metílico de ácido 3-hidroxi-5-(3-metil-but-2-eniloxi)benzoico (**374a**) (1,07 g, 4,53 mmol). La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida eluyendo con 5 % de EtOAc en hexanos dio un aceite incoloro (1,60 g, rendimiento del 100 %).
 15 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,51 - 7,61 (m, 1 H) 7,37 - 7,45 (m, 1 H) 7,30 (dd, J = 3,92, 2,40 Hz, 2 H) 7,27 - 7,29 (m, 1 H) 7,24 (dd, J = 2,27, 1,26 Hz, 1 H) 6,76 (t, J = 2,40 Hz, 1 H) 5,49 (tt, J = 6,82, 1,39 Hz, 1 H) 5,15 - 5,23 (m, 3 H) 4,54 (d, J = 6,82 Hz, 2 H) 3,92 (s, 3H), 1,81 (s, 3 H) 1,73 - 1,79 (m, 3 H); CLEM para C₂₀H₂₁FO₄ m/z 383,00 (M+Na)⁺

20 **Preparación del intermedio 374c: Mezcla de éster metílico de ácido 5-(2-cloro-benciloxi)-2,2-dimetil-croman-7-carboxílico y de éster metílico de ácido 7-(2-cloro-benciloxi)-2,2-dimetil-croman-5-carboxílico**

1



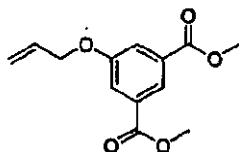
25 Se añadió montarillonita K10 (404 MG) a una solución de éster metílico del ácido 3-(2-cloro-benciloxi)-5-(3-metil-but-2-eniloxi)benzoico (**374b**) (304 mg, 0,84 mmol) en CCl₄ (3 ml). La suspensión se agitó a 50 °C durante la noche. La mezcla se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida con 5 % de EtOAc en hexanos, para dar una mezcla de éster metílico de ácido 5-(2-cloro-benciloxi)-2,2-dimetil-croman-7-carboxílico y material de partida como aceite incoloro (104 mg) que se usó en la siguiente etapa como tal. CLEM para C₂₀H₂₁ClO₄ m/z 383,00 (M+Na)⁺

Ejemplo 376: 2-metil-N-(5-metilpiridin-2-il)-7-(4-(metilsulfonil)-fenoxi)-3-oxoisindolin-5-carboxamida

30

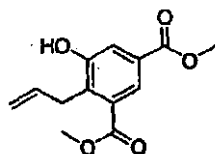
A una solución de 5-metilpiridin-2-amina (144 mg, 1,33 mmol) en DCE a 0°C se añadió $\text{Al}(\text{CH}_3)_2 \text{Cl}$ gota a gota. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos seguido de la adición de 2-metil-6-(4-metilsulfonyl)fenoxi)-3-oxoisindolin-5-carboxilato de metilo. Después de agitar la reacción a temperatura ambiente durante 14 horas, se diluyó con CH_2Cl_2 y se inactivó con tartrato de potasio sodio tetrahidratado (20 % p/p) (1 ml) lentamente. La solución se lavó con salmuera, se secó con Na_2SO_4 , y se concentró. La muestra bruta se introdujo en una columna de gel de sílice y se eluyó con 5-10 % $\text{MeOH}/\text{CHCl}_3$ para dar el producto (40 mg, rendimiento del 85 %) como un sólido blanco. RMN ^1H (300 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 2,33 (s, 3 H) 3,10 (s, 3 H) 3,19 - 3,33 (m, 3 H) 4,40 (s, 2 H) 7,19 (d, J = 8,67 Hz, 2 H) 7,53 - 7,66 (m, 1 H) 7,82 (s, 1 H) 7,97 (d, J = 8,67 Hz, 2 H) 8,10 - 8,17 (m, 1 H) 8,19 (s, 2 H) 8,81 (s, 1 H); CL-EM (ESI+) m/z 452,00 (M+H)+.

10 **Preparación del intermedio 376a: 5-(alilozi)isofталato de dimetilo**



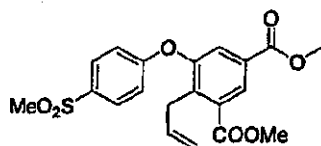
15 A una mezcla de 5-hidroxi-isofталato de dimetilo (10 g, 47,577 mmol), Cs_2CO_3 (31 g, 95,2mmol) en DMF se añadió bromuro de alilo (4,83 ml, 57,1 mmol). Después de agitar la mezcla durante 14 horas, la reacción se trató con agua, se extrajo con EtOAc (2 x). El extracto orgánico combinado se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido blanco (12 g, rendimiento del 100 %). Se usó el producto bruto sin purificación adicional. RMN ^1H (300 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 3,94 (s, 6 H) 4,56 - 4,71 (m, 2 H) 5,33 (dd, J = 10,46, 1,41 Hz, 1 H) 5,39 - 5,53 (m, 1 H) 5,96 - 6,17 (m, 1 H) 7,76 (d, J = 1,32 Hz, 2 H) 8,28 (t, J = 1,41 Hz, 1 H); CL-EM: (ESI)+ m/z = 251,00 (M+1)+.

Preparación del intermedio 376b: 4-alil-5-hidroxiisofталato de dimetilo



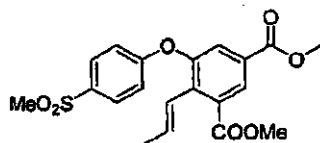
20 Una solución de 5-(alilozi)isofталato de dimetilo (1,5 g, 5,994 mmol) en N,N-dimetilalanina (15 ml) se calentó a 200°C durante 14 horas. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, la reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con HCl 0,5 N, salmuera, y se secó sobre Na_2SO_4 . El disolvente se evaporó a presión reducida. El producto deseado se purificó mediante cromatografía en columna con gel de sílice usando EtOAc/Hex (10-25 %) para conseguir el compuesto deseado (750 mg, rendimiento del 70 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^1H (300 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 3,82 (d, J = 6,22 Hz, 2 H) 3,92 (d, J = 5,84 Hz, 6 H) 5,02 - 5,11 (m, 1 H) 5,10 - 5,17 (m, 1 H) 5,81 (s, 1 H) 5,90 - 6,13 (m, 1 H) 7,70 (d, J = 1,70 Hz, 1 H) 8,11 (d, J = 1,51 Hz, 1 H); CL-EM (ESI+) m/z = 251,00 (M+H)+.

Preparación del intermedio 376c: 4-alil-5-(4-metilsulfonyl)fenoxi)isofталato de dimetilo

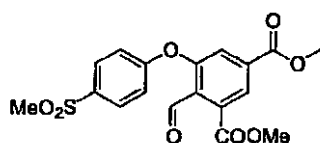


30 Una mezcla de 4-alil-5-hidroxiisofталato de dimetilo (2,0 g, 7,99 mmol), 4-fluorofenil metilsulfona (2,1 g, 12 mmol), Cs_2CO_3 (5,2 g, 16 mmol) y CuI (400 mg, 2,1 mmol) en DMF (20 ml) se calentó hasta 100°C durante 4 horas. El disolvente se eliminó a presión reducida. La mezcla se vertió en agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (50 ml x 2). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, (20 ml x 2), se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron. El producto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice con gradiente eluyó con EtOAc en hexanos (10/90 a 30/90) para dar el compuesto del título (2,5 g, 78 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^1H (300 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 1,83 (dd, J = 6,69, 1,60 Hz, 2 H) 3,03 - 3,16 (m, 3 H) 3,93 (d, 6 H) 6,14 - 6,34 (m, 1 H) 6,63 (dd, J = 16,11, 1,60 Hz, 1 H) 6,88 - 6,98 (m, 1 H) 6,97 - 7,09 (m, 2 H) 7,79 (d, J = 1,70 Hz, 1 H) 7,87 - 8,01 (m, 2 H) 8,29 (d, J = 1,70 Hz, 1 H); CL-EM (ESI+) m/z = 405,00 (M+H)+.

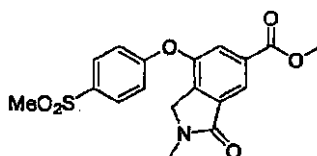
40

Preparación del intermedio 376d: **5-(4-metilsulfonyl)fenoxi-4-(prop-1-enil)isofalato de dimetilo**

5 A una solución de 4-alil-5-(4-(metilsulfonyl)fenoxi)isofalato de dimetilo (3,0 g, 8,814 mmol) en CH₂Cl₂ (25 ml) se añadibis)Acetonitrilo-paladio (0) (229 mg, 0,881 mmol). La mezcla se sometió a reflujo en N₂ durante 14 horas. Después de la retirada del disolvente, el material bruto se introdujo en una columna de gel de sílice y eluyó con EtOAc en hexanos (1E/90 a 30/70), para dar el compuesto del título (2,65 g, 88 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (300 MHz, J = 6,69, 1,79 Hz, 3 H) 3,04 - 3,18 (m, 3 H) 3,93 (d, 1 H) 6,22 (dd, J = 16,01, 6,78 Hz, 1 H) 6,62 (dd, J = 16,01, 1,70 Hz, 1 H) 6,94 - 7,09 (m, 2 H) 7,77 (d, J = 1,70 Hz, 1 H) 7,85 - 8,00 (m, 2 H) 8,28 (d, J = 1,70 Hz, 1 H);

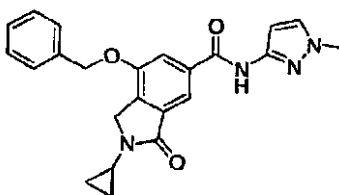
Preparación del intermedio 376e: **4-formil-5-(4-metilsulfonyl)-fenoxi-isofalato de dimeitilo**

10 Una solución de 5-(4-metilsulfonyl)-4-(prop-1-enil)isofalato de dimetilo (2,6 g, 7,8 mmol) en CH₂Cl₂ y metanol se enfrió hasta -78 °C y se trató con ozono hasta que la solución tuvo un aspecto azul (20 min). Se introdujeron burbujas de nitrógeno a través de la solución hasta que desapareció el color azul. Se añadió dimetilsulfuro (1,0 ml) y el baño frío se eliminó, permitiendo que la mezcla de reacción se calentara hasta la temperatura ambiente durante la noche. La concentración de la solución al vacío proporcionó un aceite, que se introdujo en una columna de gel de sílice y eluyó con 10-30 % en hexanos, dando el compuesto del título (2,5 g 98 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 3,08 (c, 3 H) 3,95 (dd, 6 H) 7,08 - 7,16 (m, 2 H) 7,98 (c, J = 2,07 Hz, 2 H) 7,99 - 8,03 (m, 1 H) 8,33 - 8,39 (m, 1 H) 10,46 (s, 1 H); CL-EM (ESI+) m/z = 393,00 (M+H)+.

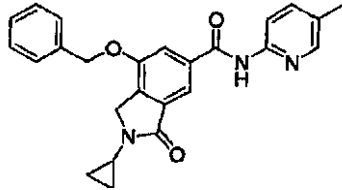
Preparación del intermedio 376f: **2-metil-7-(4-(metilsulfonyl)fenoxi-3-oxoisindol-5-carboxilato de metilo**

20 Un tubo sellado se cargó con una solución de 4-formil-5-(4-(metilsulfonyl)fenoxi)-isofalato de dimetilo (210 mg, 0,535 mmol) en MeOH y aminometano clorhidrato (72,3 mg, 1,07 mmol). Después de agitar la reacción a temperatura ambiente durante 2 horas, NaCNBH₃ (84,1 mg, 1,34 mmol). Después, la mezcla se agitó a 65°C durante 14 horas. El disolvente se evaporó y sustituyó con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera (·x), se secó con MgSO₄, y se concentró. La muestra bruta se introdujo en una columna de gel de sílice y se eluyó con 5-10 % MeOH/CHCl₃ para dar el producto deseado (100 mg, rendimiento del 50 %) como un sólido blanco. RMN ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 3,09 (s, 3 H) 3,21 (s, 3 H) 3,94 (s, 3 H) 4,36 (s, 2 H) 7,07 - 7,21 (m, 2 H) 7,84 (d, J = 1,13 Hz, 1 H) 7,90 - 8,03 (m, 2 H) 8,37 (d, J = 1,13 Hz, 1 H); CL-EM (ESI+) m/z = 376,00 (M+H)+.

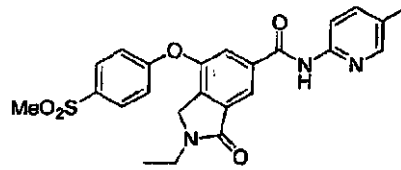
30 Los ejemplos **377-388** se prepararon de un modo similar al descrito para el Ejemplo **376** a partir de los aminoheterociclos y aminas primarias adecuadas. Para los Ejemplos 377 y 378 se usó bromuro de bencilo en lugar de fluorofensulfona.

Ejemplo 377: 7-(Benciloxi)-2-ciclopropil-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-3-oxoisindolin-5-carboxamida

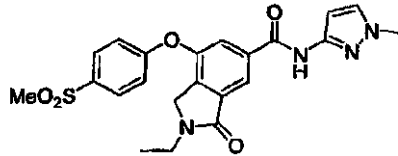
Ejemplo 378: 7-(benciloxi)-2-ciclopropil-N-(5-metilpiridin-2-il)-3-oxoindoilne.



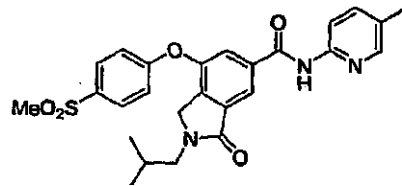
Ejemplo 379: 2-Etil-N-(5-metilpiridin-2-il)-7-(4-(metilsulfonil)-fenoxi)-3-oxoisoindolin-5-carboxamida



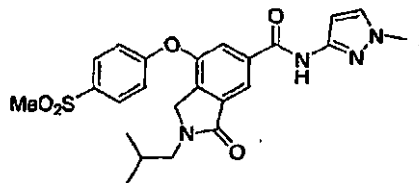
5 Ejemplo 380: 2-Etil-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-7-(4-(metilsulfonil)-fenoxi)-3-oxoisoindolin-5-carboxamida



Ejemplo 381: 2-Isobutil-N-(5-metilpiridin-2-il)-7-(4-(metilsulfonil)-fenoxi)-3-oxoisoindolin-5-carboxamida

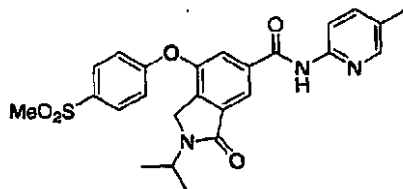


Ejemplo 382: 2-isobutil-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-7-(4-(metilsulfonil)-fenoxi)-3-oxoisoindolin-5-carboxamida

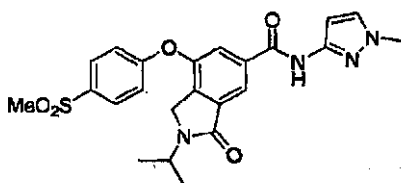


10

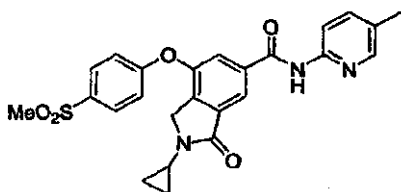
Ejemplo 383: 2-Isopropil-N-(5-metilpiridin-2-il)-7-(4-(metilsulfonil)-fenoxi)-3-oxoisoindolin-5-carboxamida



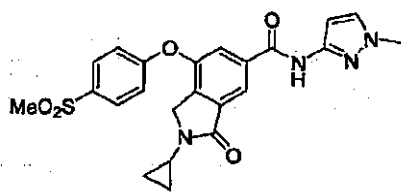
Ejemplo 384: 2-isopropil-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-7-(4-(metilsulfonil)-fenoxi)-3-oxoisindolin-5-carboxamida



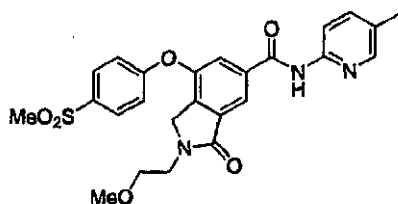
Ejemplo 385: 2-cilopropil-N-(5-metilpiridin-2-il)-7-(4-(metilsulfonil)-fenoxi)-3-oxoisindolin-5-carboxamida



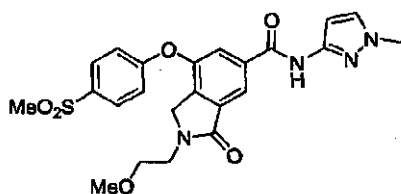
5 Ejemplo 386: 2-cilopropil-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-7-(4-(metilsulfonil)-fenoxi)-3-oxoisindolin-5-carboxamida



Ejemplo 387: 2-(2-(metoximetil)-N-(5-metilpiridin-2-il)-7-[4-(metilsulfonil)-fenoxi]-3-oxoindolin-6-carboxamida

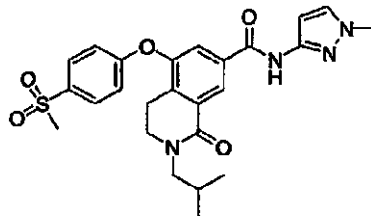


10 Ejemplo 388: 2-(2-(metoximetil)-N-(1-metil-1H-piazol-3-il)-7-[4-(metilsulfonil)-fenoxi]-3-oxoindolin-6-carboxamida



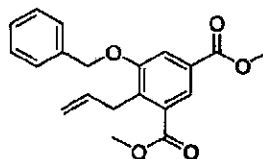
ES 2 487 967 T3

Ejemplo	PM	MF	RMN	m/z
377	402,5	C23 H22 N4 O3	RMN 1H (300 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 0,78-1,05 (m, 4 H) 2,88 - 3,04 (m, J = 3,96 Hz, 1 H) 3,82 (s, 3 H) 4,33 (s, 2 H) 5,21 (s, 2 H) 6,79 (d, J = 2,26 Hz, 1 H) 7,30 (d, J = 2,26 Hz, 1 H) 7,35 - 7,50 (m, 5 H) 7,79 (s, 1H) 7,83 (d, J = 0,94 Hz, 1 H) 8,78 (s, 1 H)	403,00
378	413,5	C25 H23 N3 O3	RMN 1H (300 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 0,79-1,03 (m, 4 H) 2,33 (s, 3 H) 2,87 - 3,09 (m, 1 H) 4,35 (s, 2 H) 5,23 (s, 2 H) 7,34 - 7,50 (m, 5 H) 7,58 (dd, J = 8,38, 1,98 Hz, 1 H) 7,78 (d, J = 1,13 Hz, 1 H) 7,90 (d, J = 0,94 Hz, 1 H) 8,15 (s, 1 H) 8,24 (d, J = 8,48 Hz, 1 H) 8,71 (s, 1 H)	414,00
379	465,5	C24 H23 N3 O5 S	RMN 1H (300 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 1,29 (t, 3 H) 2,32 (s, 3 H) 3,10 (s, 3 H) 3,72 (c, 2 H) 4,41 (s, 2 H) 7,20 (dd, 2 H) 7,59 (dd, 1 H) 7,80 (s, 1 H) 7,97 (d, J = 9,04 Hz, 2 H) 8,09 - 8,29 (m, 3 H) 8,68 (s, 1 H)	466,00
380	454,5	C22 H22 N4 O5 S	RMN 1H (300 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 1,29 (t, J = 7,25 Hz, 3 H) 3,10 (s, 3 H) 3,71 (c, 2 H) 3,83 (s, 3 H) 4,41 (s, 2 H) 6,75 (s, 1 H) 7,19 (d, J = 8,67 Hz, 2 H) 7,29 (s, 1 H) 7,79 (s, 1 H) 7,97 (d, J = 8,67 Hz, 2 H) 8,10 (s, 1 H) 8,61 (s, 1 H)	455,00
381	493,6	C26 H27 N3 O5 S	RMN 1H (300 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 0,97 (d, J = 6,59 Hz, 6 H) 2,00 - 2,15 (m, 1 H) 2,32 (s, 3 H) 3,10 (s, 3 H) 3,45 (d, J = 7,35 Hz, 2 H) 4,41 (s, 2 H) 7,12 - 7,25 (m, 2 H) 7,57 (dd, J = 8,38, 2,17 Hz, 1 H) 7,81 (d, J = 1,32 Hz, 1 H) 7,92 - 8,06 (m, 2 H) 8,14 (s, 1 H) 8,20 (t, J = 4,14 Hz, 2 H) 8,85 (s, 1 H)	494,00
382	482,6	C24 H26 N4 O5 S	RMN 1H (300 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 0,95 (d, J = 6,59 Hz, 6 H) 1,77 - 1,99 (m, 2 H) 1,99 - 2,16 (m, 1 H) 3,10 (s, 3 H) 3,45 (d, J = 7,54 Hz, 2 H) 3,83 (s, 3 H) 4,40 (s, 2 H) 6,76 (d, J = 1,70 Hz, 1 H) 7,19 (d, J = 8,67 Hz, 2 H) 7,30 (d, J = 1,88 Hz, 1 H) 7,81 (s, 1 H) 7,97 (d, J = 8,67 Hz, 2 H) 8,16 (s, 1 H) 8,98 (s, 1 H)	483,00
383	479,6	C25 H25 N3 O5 S	RMN 1H (300 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 1,32 (d, J = 6,78 Hz, 6 H) 2,32 (s, 3 H) 3,10 (s, 3 H) 4,39 (s, 2 H) 4,62 - 4,82 (m, J = 6,59 Hz, 1 H) 7,20 (d, J = 8,85 Hz, 2 H) 7,52 - 7,65 (m, 1 H) 7,79 (s, 1 H) 7,98 (d, J = 8,67 Hz, 2 H) 8,25 (s, 3 H) 8,72 (s, 1 H)	480,00
384	468,5	C23 H24 N4 O5 S	RMN 1H (300 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 1,31 (d, J = 6,78 Hz, 6 H) 3,10 (s, 3 H) 3,83 (s, 3 H) 4,39 (s, 2 H) 4,62 - 4,80 (m, 1 H) 6,75 (d, J = 2,26 Hz, 1 H) 7,16 - 7,25 (m, 2 H) 7,30 (d, J = 2,26 Hz, 1 H) 7,78 (d, J = 1,32 Hz, 1 H) 7,93 - 8,04 (m, 2 H) 8,12 (d, J = 1,13 Hz, 1 H) 8,74 (s, 1 H)	469,00
385	477,5	C25 H23 N3 O5 S	RMN 1H (300 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 0,82-1,04 (m, 4 H) 2,35 (s, 3 H) 2,87 - 3,01 (m, 1 H) 3,10 (s, 3 H) 4,35 (s, 2 H) 7,13 - 7,23 (m, 2 H) 7,68 (d, 1 H) 7,86 (d, J = 1,13 Hz, 1 H) 7,92 - 8,03 (m, 2 H) 8,09 (s, 1 H) 8,23 (d, J = 1,13 Hz, 1 H) 8,34 (d, 1 H) 9,64 (s, 1 H)	478,00
386	466,5	C23 H22 N4 O5 S	RMN 1H (300 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 0,83-1,02 (m, 4 H) 2,88 - 3,03 (m, 1 H) 3,10 (s, 3 H) 3,83 (s, 3 H) 4,35 (s, 2 H) 6,76 (d, J = 2,07 Hz, 1 H) 7,11 - 7,22 (m, 2 H) 7,30 (d, J = 2,26 Hz, 1 H) 7,79 (s, 1 H) 7,97 (d, J = 8,85 Hz, 2 H) 8,11 (s, 1 H) 8,84 (s, 1H)	467,00
387	495,6	C25 H25 N3 O6 S	RMN 1H (300 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 2,33 (s, 3 H) 3,10 (s, 3 H) 3,36 (s, 3 H) 3,61 - 3,71 (m, 2 H) 3,82 (t, J = 4,90 Hz, 2 H) 4,56 (s, 2 H) 7,11 - 7,25 (m, 2 H) 7,59 (dd, J = 8,48, 2,26 Hz, 1 H) 7,81 (d, J = 1,32 Hz, 1 H) 7,92 - 8,04 (m, 2 H) 8,15 (s, 1 H) 8,17 - 8,28 (m, 2 H) 8,69 (s, 1 H)	496,00
388	484,5	C23 H24 N4 O6 S	RMN 1H (300 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 3,10 (s, 3 H) 3,35 (s, 3 H) 3,57 - 3,71 (m, 2 H) 3,78 - 3,92 (m, 5 H) 4,55 (s, 2 H) 6,77 (d, J = 2,07 Hz, 1 H) 7,14 - 7,24 (m, 2 H) 7,30 (d, J = 2,07 Hz, 1 H) 7,80 (d, J = 1,13 Hz, 1 H) 7,92 - 8,04 (m, 2 H) 8,15 (s, 1 H) 8,79 (s, 1 H)	485,00

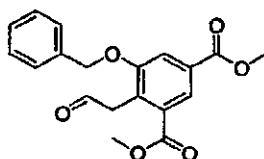
Ejemplo 389:**2-isobutil-N-(1-metil-1N-pirazol-3-il)-5-(4-(metilsulfonyl)-fenoxi)1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-carboxamida**

- 5 A una solución de aminometipirazol (338 mg, 3,48 mmol) en DCE a 0°C se añadió gota a gota $\text{Al}(\text{CH}_3)_2$ (4,0 ml, 1,0M). Tras la adición, se eliminó el baño de hielo y la reacción se agitó durante 20 minutos a temperatura ambiente. Se añadió 2-isobutil-5-[4-(metilsulfonyl)fenoxi]-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-carboxilato y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se diluyó con CH_2Cl_2 , se inactivó mediante la adición lenta de tartrato de sodio potasio tetrahidrato (20 % p/p) (1 ml) lentamente. La muestra se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. El producto se purificó mediante cromatografía por gradiente en gel de sílice usando $\text{MeOH}/\text{CHCl}_3$ (5/95 to 10/90), dando el producto deseado (105 mg, rendimiento del 85 %) como un sólido blanco. RMN ^1H (300 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 0,98 (d, J = 6,59 Hz, 6 H) 1,97 - 2,21 (m, 1 H) 2,98 (t, J = 6,50 Hz, 2 H) 3,08 (s, 3 H) 3,42 (d, J = 7,54 Hz, 2 H) 3,57 (t, J = 6,50 Hz, 2 H) 3,83 (s, 3 H) 6,76 (d, J = 2,07 Hz, 1 H) 7,08 (d, J = 8,85 Hz, 2 H) 7,29 (d, J = 2,26 Hz, 1 H) 7,82 (s, 1 H) 7,93 (d, J = 8,85 Hz, 2 H) 8,45 (s, 1 H) 8,94 (s, 1 H); MS (ESI): pos): 497.

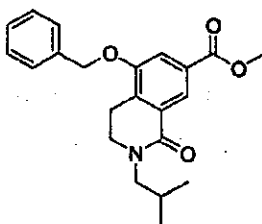
- 15 *Preparación del intermedio 389a: 4-alil-5-(benciloxi)isofalato de dimetilo*



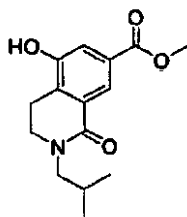
- A una mezcla de 4-alil-5-hidroxiisofalato de dimetilo (5,05 g, 20,18 mmol) y Cs_2CO_3 (13 g, 40,1 mmol) en CH_3CN (30 ml) se añadió bromuro de bencilo (3,6 ml, 30,27 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas. La solución se trató con agua, y se extrajo con EtOAc (2 x). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido blanco (6,5 g, rendimiento del 98 %). Se usó el producto bruto sin purificación adicional. RMN ^1H (300 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 3,85 (t, J = 6,78 Hz, 2 H) 3,89 - 3,93 (m, 3 H) 3,93 (s, 3 H) 4,93 - 4,99 (m, 1 H) 4,99 - 5,07 (m, 1 H) 5,16 (s, 2 H) 5,87 - 6,11 (m, 1 H) 7,30 - 7,38 (m, 1 H) 7,39 - 7,55 (m, 4 H) 7,74 (d, J = 1,51 Hz, 1 H) 8,12 (d, J = 1,70 Hz, 1 H); MS (ESI): pos):341.

Preparación del intermedio 389b: 5-(benciloxi)-4(2-oxoetil)isofalato de dimetilo

- 25 Una solución de 4-alil-5-(benciloxi)isofalato (3,5 g, 10,28 mmol) en CH_2Cl_2 y metanol se enfrió hasta -78 °C y se trató con ozono hasta que la solución tuvo un aspecto azul (20 min).. Se introdujeron burbujas de nitrógeno a través de la solución hasta que desapareció el color azul. Se añadió dimetilsulfuro (1,0 ml) y el baño frío se eliminó, permitiendo que la mezcla de reacción se calentara hasta la temperatura ambiente durante la noche. La concentración de la solución al vacío proporcionó un aceite que se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluida con 10-30 % de EtOAc en hexanos, para dar el aldehído (3,0 g 98 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^1H (300 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 3,90 (s, 3 H) 3,95 (s, 3 H) 4,29 (s, 2 H) 5,14 (s, 2 H) 7,31 - 7,56 (m, 5 H) 7,81 (d, J = 1,32 Hz, 1 H) 8,29 (d, J = 1,51 Hz, 1 H) 9,75 (s, 1 H); EM (IEN): pos): 343.

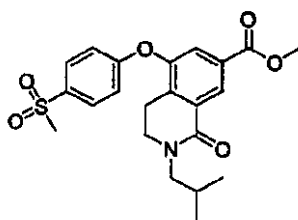
Preparación del intermedio 389c: 5-(benciloxi)-2-isobutil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-carboxilato de metilo

5 A una solución de N-(5-(benciloxi)-4-(2-oxoetil)isofalato de dimetilo (1,5 g, 4,38 mmol) en DCM se le añadió NBS (385 mg, 0,522 ml). 5,26 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, después se añadió NaCNBH₃ (84,1 mg, 1,34 mmol). La mezcla se agitó a 75°C durante la noche. El disolvente se retiró a presión reducida, se diluyó con acetato de etilo y se lavó con salmuera (3x). El producto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice con gradiente usando MeOH/CHCl₃ (5/95 to 10/90) para proporcionar el producto (1,1 g, rendimiento del 50 %) como una película RMN ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0,96 (dd, 6 H) 1,96 - 2,16 (m, 1 H) 3,05 (t, J = 6,69 Hz, 2 H) 3,36 - 3,46 (m, J = 7,63, 7,63 Hz, 2 H) 3,49 - 3,62 (m, 2 H) 3,88 - 4,02 (m, 3 H) 5,16 (s, 2 H) 7,32 - 7,56 (m, 5 H) 7,74 (d, J = 1,32 Hz, 1 H) 8,42 (d, J = 1,32 Hz, 1 H); EM (IEN): pos): 368.

Preparación del intermedio 389d: 5-hidroxi-2-isobutil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-carboxilato de metilo

15 A una solución de 5-(benciloxi)-2-isobutil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-carboxilato de metilo (1 g, 2,72 mmol) en MeOH (10 ml) se añadió una cantidad catalizadora de 10 % Pd sobre C. Esta mezcla se agitó en globo de H₂ a temperatura ambiente durante 3 horas. Los sólidos se filtraron a través de un lecho de Celite. La eliminación del disolvente proporcionó el producto (750 mg, 98 %) en forma de un sólido de color amarillo brillante. RMN ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0,97 (d, 6 H) 1,98 - 2,16 (m, 1 H) 3,05 (t, J = 6,59 Hz, 2 H) 3,38 - 3,50 (m, 2 H) 3,57 (t, J = 6,69 Hz, 2 H) 3,82 - 3,93 (m, 3 H) 7,50 (s, 1 H) 7,74 (d, J = 1,51 Hz, 1 H) 8,30 (d, J = 1,32 Hz, 1 H); MS (ESI): pos): 278.

20 *Preparación del intermedio 389e:*
2-isobutil-5-[4-(metilsulfonyl)fenoxi]-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-carboxilato de metilo



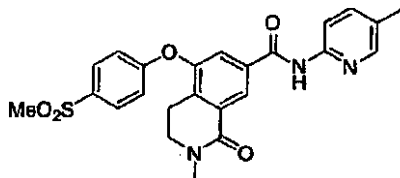
25 Una mezcla de 5-hidroxi-2-isobutil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-carboxilato de metilo (250 mg, 0,90 mmol), 4-fluorofenil metilsulfona (236 mg, 1,35 mmol), Cs₂CO₃ (441 mg, 1,35 mmol) y CuI (100 mg, 1 mmol) en DMF (20 ml) se calentó a 100 °C durante 4 horas. El disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se vertió en agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (50 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml x 2), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. El producto se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con 10-30 % de EtOAc en hexanos, dando el éter (312 mg, 78 %) como un sólido de color blanco. RMN ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0,97 (d, J = 6,78 Hz, 6 H) 1,94 - 2,16 (m, 1 H) 2,94 (t, J = 6,59 Hz, 2 H) 3,04 - 3,16 (m, 3 H) 3,41 (d, J = 7,54 Hz, 2 H) 3,55 (t, J = 6,59 Hz, 2 H) 3,87 - 4,01 (m, 3 H) 7,00 - 7,11 (m, 2 H) 7,80 (d, J = 1,70 Hz, 1 H) 7,88 - 8,00 (m, 2 H) 8,66 (d, J = 1,51 Hz, 1 H); MS (ESI): pos): 432.

Los ejemplos **390-393** se prepararon de un modo similar al descrito para el Ejemplo **376** a partir de los aminoheterociclos, aminas primarias y fluorofenil intermedios adecuados. El Ejemplo **394** se aisló como producto lateral minoritario durante la preparación del Ejemplo **390**. a partir de

5-(benciloxi)-2-metil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-carboxilato de metilo (la hidrogenación de 5-(benciloxi)-2-metil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-carboxilato de metilo dio 5-hidroxi-2-metil-1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-7-carboxilato de metilo como producto lateral).

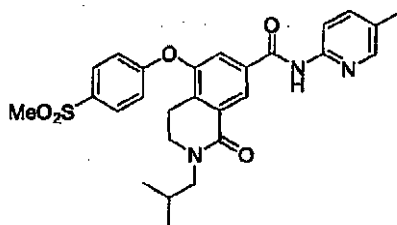
Ejemplo 390:

5 2-Metil-N-(5-metilpiridin-2-il)-5-(4-(metilsulfonil)-fenoxi)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-carboxamida

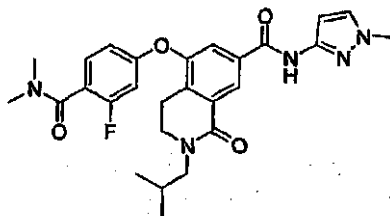


Ejemplo 391:

2-isobutil-N-(5-metilpiridin-2-il)-5-(4-(metilsulfonil)-fenoxi)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-carboxamida

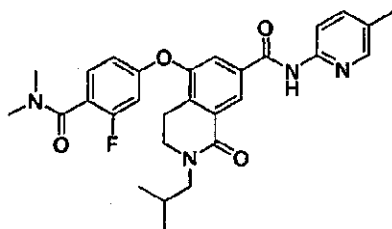


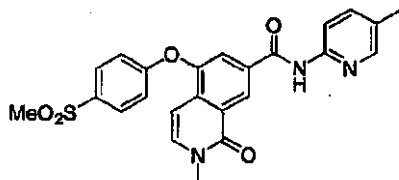
10 **Ejemplo 392:** 5-(4-(Dimetilcarbamoil)-3-fluorofenoxi)-2-isobutil-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-carboxamida



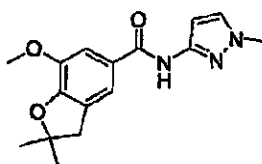
Ejemplo 393: 5-(4-(Dimetilcarbamoil)-3-fluorofenoxi)-2-isobutil-N-(5-metilpiridin-2-il)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-carboxamida

15 1



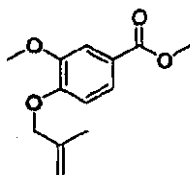
Ejemplo 394:**2-Metil-N-(5-metilpiridin-2-il)-5-(4-(metilsulfonil)-fenoxi)-1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-7-carboxamida**

Ejemplo	PM	MF	RMN	m/z
390	465,5	C24 H23 N3 O5 S	RMN 1H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 2,36 (s, 3 H) 3,01 (t, J = 6,69 Hz, 2 H) 3,08 (s, 3 H) 3,20 (s, 3 H) 3,60 (t, J = 6,69 Hz, 2 H) 7,09 (d, J = 8,85 Hz, 1 H) 7,69 (dd, J = 8,67, 1,70 Hz, 1 H) 7,85 - 7,98 (m, 3 H) 8,11 (d, J = 0,94 Hz, 1 H) 8,37 (d, J = 8,67 Hz, 1 H) 8,57 (d, J = 1,51 Hz, 1 H) 9,67 (s, 1 H)	466,10
391	507,6	C27H29 N3 O5 S	RMN 1H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0,99 (d, J = 6,59 Hz, 6 H) 1,98 - 2,15 (m, 1 H) 2,32 (s, 3 H) 2,98 (t, J = 6,59 Hz, 2 H) 3,08 (s, 3 H) 3,43 (d, J = 7,54 Hz, 2 H) 3,58 (t, J = 6,50 Hz, 2 H) 7,08 (d, J = 8,85 Hz, 2 H) 7,58 (d, 1 H) 7,82 (s, 1 H) 7,93 (d, J = 8,85 Hz, 2 H) 8,11 - 8,30 (m, 2 H) 8,49 (s, 1 H) 8,71 (s, 1 H)	508,00
392	507,6	C27 H30 F N5 O4	RMN 1H (300 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 0,98 (d, J = 6,59 Hz, 6 H) 1,98 - 2,17 (m, 1 H) 2,86 - 3,06 (m, 5 H) 3,12 (s, 3 H) 3,42 (d, J = 7,35 Hz, 2 H) 3,56 (t, 2 H) 3,83 (s, 3 H) 6,58 - 6,70 (m, 1 H) 6,71 - 6,86 (m, 2 H) 7,28 - 7,32 (m, 1 H) 7,33 - 7,45 (m, 1 H) 7,82 (s, 1 H) 8,40 (s, 1 H) 8,68 (s, 1 H)	508,00
393	518,6	C29 H31 F N4 O4	RMN 1H (300 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 0,92 (d, J = 6,59 Hz, 6 H) 1,90 - 2,09 (m, 1 H) 2,48 (s, 3 H) 2,97 (s, 3 H) 2,99 - 3,08 (m, 2 H) 3,16 (s, 3 H) 3,33 - 3,44 (m, 2 H) 3,52 - 3,65 (m, 2 H) 6,54 - 6,78 (m, 2 H) 7,18 (d, 1 H) 7,58 (s, 1 H) 7,97 (d, 1 H) 8,14 (d, 1 H) 8,26 (s, 1 H) 8,50 (s, 1 H) 12,05 (s, 1 H)	519,00
394	463,5	C24 H21 N3 O5 S	RMN 1H (300 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 2,33 (s, 3 H) 3,08 (s, 3 H) 3,66 (s, 3 H) 6,67 (d, J = 7,54 Hz, 1 H) 7,07 - 7,17 (m, 2 H) 7,21 (d, J = 7,54 Hz, 1H) 7,51 - 7,66 (m, 1 H) 7,86 - 7,99 (m, 3 H) 8,15 (s, 1 H) 8,23 (d, 1 H) 8,82 (s, 1 H) 8,90 (s a, 1 H)	464,10

5 **Ejemplo 395: 7-metoxi-2,2-dimetil-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-2,3-dihidrobenzofuran-5-carboxamida**

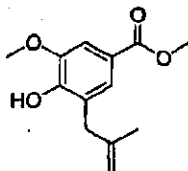
A una solución de ácido 7-metoxi-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-5-carboxílico (24 g, 0,11 mol) en CH_2Cl_2 (500 ml) se añadió EDCI (31,6 g, 1,08 mol), NMM (54,5 g, 0,54 mol), HOBt (22 g, 0,16 mol) y 1-metil-1H-pirazol-3-ilamina (11 g, 0,11 mol) secuencialmente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La TLC EtOAc/éter de petróleo= 1/1) mostró que la reacción había finalizado. La mezcla se lavó con agua (250 mL), ácido cítrico acuoso saturado (250 ml, x 2), NaOH sat. (250 ml) y salmuera (250 ml) secuencialmente. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró para dar un sólido blanco. El sólido en bruto se purificó por cromatografía en columna (EtOAc/éter de petróleo= 1/10-1/1) to dio el compuesto del título (9,6 g, 30 %) como un sólido de color blanco. RMN ^1H (400 MHz, DMSO) δ 10,49 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,44 (s, 2H), 6,48 (s, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,69 (s, 3H), 2,96 (s, 2H), 1,35 (s, 6H).

Preparación del intermedio 395a: **3-metoxi-4-(2-metilaliloxi)benzoato de metilo**



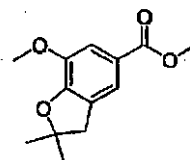
5 A una suspensión de 4-hidroxi-3-metoxibenzoato de metilo (100 g, 0,55 mol) y K_2CO_3 (92 g, 0,66 mol) en DMF (800 ml) se añadió gota a gota 3-cloro-2-metil-propeno (55 g, 0,60 mol). La mezcla se agitó a 60°C durante la noche. La TLC EtOAc/éter de petróleo= 1/3) mostró que no quedaba material de partida. La mezcla de reacción se filtró y al filtrado se añadió agua (400 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (400 ml x 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (400 ml), se secó (Na_2SO_4) y se concentró para proporcionar el producto (130 g, 100 %) como aceite amarillo. El aceite se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,54 (d, 1H), 7,19 (s, 1H), 6,80 (d, 1H), 5,00(d, 2H), 4,50 (s, 2H), 3,83 (d, 6H), 1,76 (s, 3H).

10 Preparación del intermedio 395b: **4-hidroxi-3-metoxi-5-(2-metilaliloxi)benzoato de metilo**



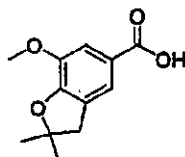
15 Una solución de 3-metoxi-4-(2-metilaliloxi)benzoato de metilo (130 g; 0,55 mol) en NMP (500 ml) se calentó hasta reflujo durante 6 h. La TLC (EtOAc/éter de petróleo = 1/5) mostró que la reacción había finalizado. La mezcla se lavó con solución de HCl ac. 1 N, y se extrajo con EtOAc (250 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (400 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron para proporcionar el producto (150 g, 100 %) como aceite marrón. El aceite se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Preparación del intermedio 395c: **7-metoxi-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-5-carboxilato de metilo**



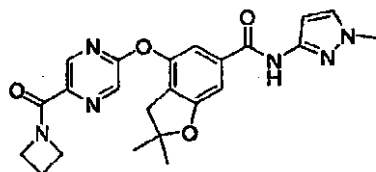
20 Una solución de 4-hidroxi-3-metoxi-5-(2-metilaliloxi)benzoato de metilo (150 g, 0,63 mol) en HCl conc. (300 ml) y MeOH (300 ml) se calentó hasta reflujo durante 2 h. La TLC (EtOAc/éter de petróleo = 1/5) mostró que la reacción había finalizado. La solución se evaporó, y el residuo se extrajo con EtOAc (200 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (200 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron para dar un aceite marrón. El aceite en bruto se purificó por cromatografía en columna (EtOAc/éter de petróleo= 1/30) para dar el compuesto del título (80 g, 53 %) como un sólido de color blanco. RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,51 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 3,05 (s, 2H), 1,53 (s, 6H).

Preparación del intermedio 395d: **Ácido 7-metoxi-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-5-carboxílico**



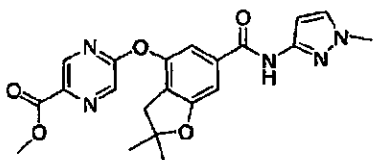
30 A una solución de 7-metoxi-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-5-carboxilato de metilo (40 g, 0,17 mol) en MeOH (200 ml) se añadió NaOH (34 g, 0,85 mol) en una porción. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La TLC (EtOAc/éter de petróleo = 1/1) mostró que la reacción había finalizado. El MeOH se eliminó al vacío. El residuo se disolvió en agua (100 ml), y la solución se acidificó con HCl conc. El sólido se filtró y la torta del filtro se secó al vacío, dando el compuesto del título (25 g, 68 %) como un sólido de color blanco. RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,62 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,00 (s, 2H), 1,50 (s, 6H).

Ejemplo 396: Ácido 4-[5-(azetidín-1-carbonil)-pirazin-2-iloxi]-2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico (1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida



El compuesto del título se preparó de un modo similar al descrito en el Ejemplo 1, a partir de éster metílico de ácido 5-[2,2-dimetil-6-(1-metil-1H-pirazol-3-ilcarbamoil)-2,3-dihidro-benzofuran-4-iloxi]-pirazin-2-carboxílico (396a) y azetidina. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,86 (d, J = 1,26 Hz, 1 H) 8,35 (d, J = 1,26 Hz, 1 H) 8,30 (s, 1 H) 7,23 - 7,32 (m, 1 H) 7,18 (d, J = 1,26 Hz, 1 H) 7,12 (d, J = 1,26 Hz, 1 H) 6,79 (d, J = 2,27 Hz, 1 H) 4,70 (t, J = 7,83 Hz, 2 H) 4,27 (t, J = 7,83 Hz, 2 H) 3,81 (s, 3 H) 2,85 (s, 2 H) 2,31 - 2,46 (m, 2 H) 1,49 (s, 6 H); CLEM para C₂₃H₂₄FN₆O₄ m/z 449,20 (M+H)⁺. Anal. Calcd. para C₂₃H₂₄FN₆O₄ · 0,18 AcOH C, 61,09; H, 5,43; N, 18,30; Hallado: C, 61,21; H, 5,64; N, 18,31.

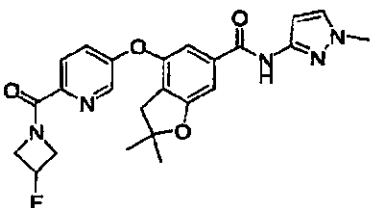
10 *Preparación del intermedio 396a: Éster metílico de ácido 5-[2,2-dimetil-6-(1-metil-1H-pirazol-3-ilcarbamoil)-2,3-dihidro-benzofuran-4-iloxi]-pirazin-2-carboxílico*



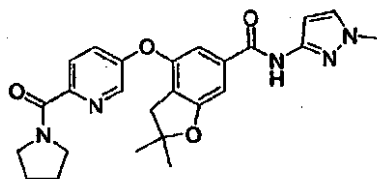
Una mezcla de 5clorpirazina-2-carboxilato de metilo (60,1 mg, 0,348 mmol), 4-Hidroxi-2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico (1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida (31a) (100 mg, 0,348 mmol) y Cs₂CO₃ (227 mg, 0,696 mmol) en DMF se calentó hasta 160 °C en un microondas durante 30 minutos, se enfrió a temperatura ambiente, se inactivó con H₂O y se extrajo con 3 x EtOAc. La capa orgánica combinada se lavó con 2 X H₂O, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna eluyendo con 45 % a 70 % de EtOAc en hexanos, para dar un aceite espeso incoloro (71 mg, rendimiento del 48 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,94 (s, 1 H) 8,85 (d, J = 1,01 Hz, 1 H) 8,52 (d, J = 1,26 Hz, 1 H) 7,27 (d, J = 2,27 Hz, 1 H) 7,21 (s, 1 H) 7,15 (s, 1 H) 6,80 (d, J = 2,02 Hz, 1 H) 4,03 (s, 3 H) 3,74 (s, 3 H) 2,86 (s, 2 H) 1,49 (s, 6 H); CLEM para C₂₁H₂₁N₅O₅ m/z 424,20 (M+H)⁺.

Los ejemplos 397-399 se prepararon de un modo similar al descrito para el Ejemplo 176 a partir de ácido 5-[2,2-dimetil-6-(1-metil-1H-pirazol-3-ilcarbamoil)-2,3-dihidro-benzofuran-4-iloxi]-piridin-2-carboxílico (180) y las aminas adecuadas.

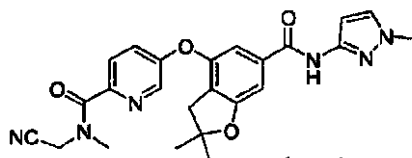
25 **Ejemplo 397: Ácido 4-[6-(3-fluoro-azetidín-1-carbonil)-piridin-3-iloxi]-2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico (1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida**



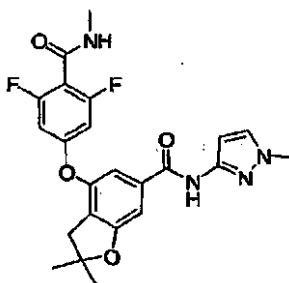
30 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 9,75 (s, 1 H) 8,33 (d, J = 2,78 Hz, 1 H) 8,13 (d, J = 8,84 Hz, 1 H) 7,37 (dd, J = 8,72, 2,91 Hz, 1 H) 7,24 - 7,30 (m, 1 H) 7,21 (s, 1 H) 7,16 (d, J = 1,26 Hz, 1 H) 6,85 (d, J = 2,27 Hz, 1 H) 5,22 - 5,50 (m, 1 H) 4,90 - 5,07 (m, 1 H) 4,71 - 4,88 (m, 1 H) 4,41 - 4,61 (m, 1 H) 4,24 - 4,39 (m, 1 H) 3,79 (s, 3 H) 2,91 (s, 2 H) 1,50 (s, 6 H); CLEM para C₂₄H₂₄FN₅O₄ m/z 466,20 (M+H)⁺. Anal. Calcd. para C₂₄H₂₄FN₅O₄ · 0,30 AcOH · 0,35 H₂O: C, 60,32; H, 5,33; N, 14,30; Hallado: C, 60,25; H, 5,32; N, 14,37.

Ejemplo 398: 2,2-dimetil-4-[6-(pirrolidin-1-carbonil)-piridin-3-iloxi]-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico (1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida

5 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,71 (s, 1 H) 8,33 (s, s, 1 H) 7,90 (s, s, 1 H) 7,34 (dd, J = 8,59, 2,53 Hz, 1 H) 7,24 - 7,28 (m, 1 H) 7,07 (d, J = 8,34 Hz, 2 H) 6,79 (d, J = 2,02 Hz, 1 H) 3,76 - 3,89 (m, 5 H) 3,69 (t, J = 6,69 Hz, 2H), 2,92 (s, 2 H) 1,94 (t, J = 6,69 Hz, 4H), 1,50 (s, 6 H); CLEM para C₂₅H₂₇N₅O₄ m/z 462,20 (M+H)⁺; Anal. Calcd. para C₂₅H₂₇N₅O₄ · 0,30 AcOH · 0,20 H₂O: C, 63,64; H, 5,97; N, 14,50; Hallado: C, 63,63; H, 5,99; N, 14,53.

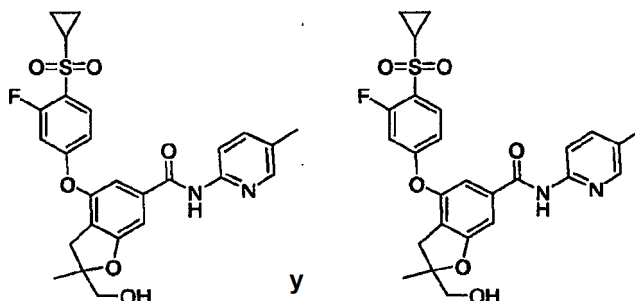
Ejemplo 399: Ácido 5-[2,2-dimetil-6-(1-metil-1H-pirazol-3-ilcarbamoil)-2,3-dihidro-benzofuran-4-iloxi]-piridin-2-carboxílico

10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,71 (a. s., 1 H) 8,34 (d, J = 2,78 Hz, 1 H) 7,73 - 8,07 (m, 1 H) 7,37 (d, J = 3,03 Hz, 1 H) 7,25 - 7,30 (m, 1 H) 7,09 (d, J = 5,81 Hz, 2 H) 6,79 (d, J = 2,27 Hz, 1 H) 4,88 (s, 1 H) 4,50 (s, 1 H) 3,79 (s, 3 H) 3,39 (s, 3 H) 2,92 (s, 2 H) 1,50 (s, 6 H); CLEM para C₂₄H₂₄N₆O₄ m/z 461,20 (M+H)⁺. Anal. Calcd. para C₂₄H₂₄N₆O₄ · 0,25 AcOH · 0,75 H₂O: C, 60,18; H, 5,46; N, 17,19; Hallado: C, 59,82; H, 5,25; N, 17,31.

Ejemplo 400: Ácido 4-(3,5-difluoro-4-metilcarbamoil-fenoxi)-2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico (1-metil-1H-pirazol-3-il)amida

20 El compuesto del título se preparó de un modo similar al descrito en el Ejemplo 112, RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 9,33 (s, 1 H) 7,10 (d, J = 1,01 Hz, 1 H) 6,95 (d, J = 1,26 Hz, 1 H) 6,73 (d, J = 2,27 Hz, 2 H) 6,47 (d, J = 8,59 Hz, 2 H) 3,71 (s, 3 H) 3,02 (d, J = 5,05 Hz, 3 H) 2,93 (s, 2 H) 1,51 (s, 6 H); CLEM para C₂₃H₂₂F₂N₄O₄ m/z 457,20 (M+H)⁺; Anal. Calcd. para C₂₃H₂₂F₂N₄O₄ · 0,36 H₂O: C, 59,67; H, 4,95; N, 12,10; Hallado: C, 59,68; H, 4,94; N, 12,09.

Ejemplo **401:** **Ácido**
(+)-4-(4-ciclopropanosulfonil-3-fluoro-fenoxi)-2-hidroximetil-2-metil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico
(5-metil-1H-pirazol-3-il)-amida **y** **Ejemplo** **402:** **Ácido**
(-)-4-(4-ciclopropanosulfonil-3-fluoro-fenoxi)-2-hidroximetil-2-metil-2,3-dihidro-benzofuran-6-carboxílico
(5-metil-piridin-2-il)-amida

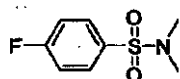


El compuesto del título se preparó de un modo similar al descrito en el Ejemplo **245**, seguido de separación quiral mediante cromatografía en columna SFC.

Ejemplo 401: $[\alpha]_D = 15,15$ 100 %ee; RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,47 (s, 1 H) 8,23 (d, $J = 8,34$ Hz, 1 H) 8,12 (s, 1 H) 7,99 (dd, $J = 8,84, 6,06$ Hz, 1 H) 7,58 (dd, $J = 8,46, 1,89$ Hz, 1 H) 7,16 - 7,24 (m, 2 H) 6,94 (ddd, $J = 8,84, 7,58, 2,27$ Hz, 1 H) 6,62 (dd, $J = 9,60, 2,27$ Hz, 1 H) 3,74 (dd, $J = 12,13, 5,31$ Hz, 1 H) 3,62 (d, $J = 6,82$ Hz, 1 H) 3,15 - 3,25 (m, 1 H) 2,92 - 3,00 (m, 1 H) 2,85 (d, $J = 16,67$ Hz, 1 H) 2,32 (s, 3 H) 1,46 (s, 3 H) 1,33 - 1,43 (m, 2 H) 1,04 - 1,14 (m, 2 H); CLEM para $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$ m/z 513,20 (M+H) $^+$; Anal. Calcd. para $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{FN}_2\text{O}_6\text{S} \cdot 0,12 \text{H}_2\text{O}$: C, 60,67; H, 4,94; N, 5,44; Hallado: C, 60,66; H, 4,93; N, 5,19.

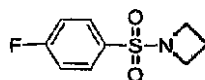
Ejemplo 402: $[\alpha]_D = -21,76$ 97,2 %ee; RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,49 (s, 1 H) 8,23 (d, $J = 8,34$ Hz, 1 H) 8,12 (s, 1 H) 7,99 (dd, $J = 8,72, 6,44$ Hz, 1 H) 7,58 (dd, $J = 8,21, 2,15$ Hz, 1 H) 7,18 - 7,24 (m, 2 H) 6,90 - 7,00 (m, 1 H) 6,62 (dd, $J = 9,60, 2,27$ Hz, 1 H) 3,75 (d, $J = 12,13$ Hz, 1 H) 3,57 - 3,68 (m, 1 H) 3,20 (d, $J = 16,67$ Hz, 1 H) 2,90 - 3,01 (m, 1 H) 2,85 (d, $J = 16,67$ Hz, 1 H) 2,32 (s, 3 H) 1,46 (s, 3 H) 1,32 - 1,42 (m, 3 H) 1,09 (d, $J = 7,83$ Hz, 2 H); CLEM para $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$ m/z 513,20 (M+H) $^+$; Anal. Calcd. para $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{FN}_2\text{O}_6\text{S} \cdot 0,10 \text{H}_2\text{O}$: C, 60,71; H, 4,94; N, 5,45; Hallado: C, 60,82; H, 4,91; N, 5,20.

Preparación del intermedio sulfonamida: 4-fluoro-N,N-dimetilbencenosulfonamida



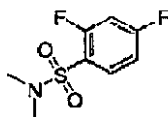
A una solución de dimetilamina (27,7 g, 342,2 mmol) en THF (172 ml) se añadió CH_2Cl_2 (300 mL) a 0°C , después se añadió DIPEA (127,8 ml, 773,2 mmol), seguido de una solución de cloruro de 4-fluorobenceno (60 g, 309,2 mmol) en CH_2Cl_2 (200 ml). La mezcla resultante se dejó calentar hasta la temperatura ambiente y se agitó durante la noche. TLC (éter de petróleo: EtOAc= 5/1) indicó que la reacción había finalizado. Se añadieron agua (200 ml) y HCl (380 ml). La capa orgánica se secó y se evaporó a presión reducida, para dar el producto bruto. El producto bruto se lavó con éter de petróleo, para dar el compuesto del título (52,5 g) como un sólido blanco. Rendimiento: 83,7 %.

Preparación del intermedio sulfonamida: 1-(4-fluorofenilsulfonil)azetidina

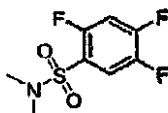


A una solución de KHMDS (62,0 g, 311,5 mmol) en THF (400 ml) se añadió gota a gota azetidina (16,9 g, 296,5 mmol) a 0°C en atmósfera de nitrógeno, y la mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos. Una solución de cloruro de 4-fluorobenceno-1-sulfonilo (57,5 g, 296,5 mmol) en THF (200 ml) se añadió gota a gota después y la mezcla de reacción se dejó calentar hasta la temperatura ambiente durante la noche. TLC (éter de petróleo: EtOAc= 5/1) indicó que la reacción había finalizado. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se repartió entre acetato de etilo (200 ml x 3) y agua (100 ml). La capa orgánica se separó y se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró, para dar el compuesto del título (38,5 g) como un sólido amarillo claro. Rendimiento: 60,4 %.

De un modo análogo se prepararon las siguientes sulfonamidas intermedias.

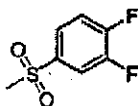


RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,86 - 7,93 (m, J = 8,34, 8,34, 6,32 Hz, 1 H) 6,95 - 7,05 (m, 2 H) 2,84 (s, 3 H) 2,84 (s, 3 H); CLEM para C₈H₉F₂NO₂S m/z 222,00 (M+H)⁺.



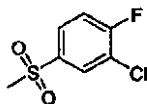
5 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,74 (td, J = 8,84, 6,06 Hz, 1 H) 7,11 (td, J = 9,22, 6,06 Hz, 1 H) 2,87 (s, 3 H) 2,86 (s, 3 H).

Preparación del intermedio sulfona: **1,2-difluoro-4-(metilsulfonil)benzeno**



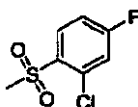
10 Se añadió yodometano (15 ml, 0,22 mol) a una mezcla agitada de 3,4-difluorobenzenotiol (30 g, 0,21 mol) y carbonato potásico (32,6 g, 0,24 mol) en DMF (250 ml), y se dejó durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con éter etílico (100 ml x 3), las fases orgánicas se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron a presión reducida para dar (3,4-difluorofenil)(metil)sulfano como un líquido amarillo. Rendimiento: 30 g, 89,3 %. se añadió ácido 3-cloroperoxibenzoico (85 % de pureza, 62,5 g, 0,305 mol) en porciones a una solución de ácido 3,4-difluorofenil)(metil)sulfano (25 g, 0,155 mol) en diclorometano (650 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se lavó con una solución de sulfito sódico acuosa saturada (200 ml). Las fases orgánicas se lavaron secuencialmente con una solución de bicarbonato sódico acuoso (100 ml x 2) y agua (100 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron a presión reducida para producir el compuesto del título como un sólido blanco. Rendimiento: 18 g, 60 %.

Preparación del intermedio sulfona: **2-cloro-1-fluoro-4-(metilsulfonil)benzeno**



20 A una mezcla agitada de 3-cloro-4-fluorobenzenotiol (65 g, 0,403 mol) y carbonato potásico (54 g, 0,39 mol) en DMF (450 ml) se añadió gota a gota CH₃I (24,96 ml, 0,442 mol) a temperatura ambiente. y la mezcla se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua (200 ml) y se extrajo con éter etílico (150 ml x 3), las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron a presión reducida para dar (3-cloro-4-fluorofenil)(metil)sulfano (70 g, 98 %) como un líquido amarillo. A una solución de 3-cloro-4-fluorofenil)(metil)sulfano (66 g; 0,37 mol) en diclorometano (1600 ml) se añadió ácido 3-cloroperoxibenzoico (pureza del 85 %, 157 g, 0,77 mol) en porciones, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después, la mezcla se lavó con una solución de sulfito sódico acuosa saturada (600 ml). Las fases orgánicas se separaron y se lavaron secuencialmente con bicarbonato sódico acuoso saturado (250 ml x 2) y agua (250 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron a presión reducida para dar un sólido amarillo. El producto en bruto se recrystalizó en éter (200 ml), para dar el compuesto del título (39,45 g, 51 %) como un sólido de color blanco.

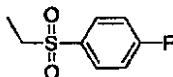
Preparación del intermedio sulfona: **2-cloro-4-fluoro-1-(metilsulfonil)benzeno**



35 A una mezcla agitada de 2-cloro-4-fluorobenzenotiol (65 g, 0,403 mol) y carbonato potásico (54 g, 0,39 mol) en DMF (450 ml) se añadió gota a gota CH₃I (24,96 ml, 0,442 mol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua (200 ml) y se extrajo con éter etílico (150 ml x 3), las fases orgánicas

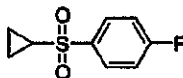
combinadas e secaron sobre Na_2SO_4 y se evaporaron a presión reducida para dar (2-cloro-4-fluorofenil)(metil)sulfano (70 g, 98 %) en forma de un líquido amarillo. A una solución de 2-cloro-4-fluorofenil)(metil)sulfano (66 g; 0,37 mol) en diclorometano (1600 ml) se añadió ácido 3-cloroperoxibenzoico (pureza del 85 %, 157 g, 0,77 mol) en porciones, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se lavó con una solución de sulfito sódico acuosa saturada (600 ml). La fase orgánica se separó y se lavó secuencialmente con una solución de bicarbonato sódico acuoso (250 ml x 2) y agua (250 ml), se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó a presión reducida para dar un sólido amarillo. El producto en bruto se recrystalizó en éter (200 ml), para dar el compuesto del título (33,1 g, 43 %) como un sólido de color blanco.

Preparación del intermedio sulfona: 1-(etilsulfonyl)-4-fluorobenceno



A una solución agitada de fluorobencenotiol (80 g, 0,625 mol) y bromoetano (71,88 g, 0,666 mol) en DMF (1,25 l) en una atmósfera de nitrógeno, se añadió Cs_2CO_3 (213,75 g, 0,666 mol). La mezcla de reacción se agitó a 25°C durante la noche. La TLC (éter de petróleo= 1/1) indicó que la reacción había finalizado. La mezcla se diluyó con agua (800 ml), se extrajo con acetato de etilo (600 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (500 ml x 2) y salmuera (500 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron al vacío, para dar etil(4-fluorofenil)sulfano (60 g, 61,5 %) como aceite incoloro. Una mezcla de etil(4-fluorofenil)sulfano (60 g, 0,38 mol), ácido acético (1 l) y 30 % de H_2O_2 (180 ml) se agitó a reflujo en N_2 durante la noche. La TLC (éter de petróleo/acetato de etilo = 4:1) indicó que la reacción había finalizado. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió en agua (500 ml). Después se añadió NaHSO_3 (200 g). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (500 ml x 3), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío, para eliminar el ácido acético restante. Después, el residuo se vertió en NaOH acuoso saturado (800 ml) y se extrajo con acetato de etilo (500 ml x 3) de nuevo. La capa orgánica se secó con Na_2SO_4 y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (66 g, 92,4 %) en forma de un líquido incoloro.

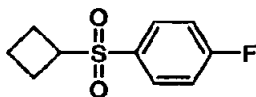
Preparación del intermedio sulfona: 1-(ciclopropilsulfonyl)-4-fluorobenceno



A una solución agitada de fluorobencenotiol (134 g, 1,05 mol) en DMSO (3 L) en atmósfera de nitrógeno se añadió bromuro de ciclopropilo (140 g, 1,15 mol) y t-BuONa (138,7 g, 1,44 mol). Después, la mezcla de reacción se calentó hasta 80 °C y se agitó durante 2 días. La TLC (éter de petróleo) indicó que la reacción había finalizado. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se vertió en agua (2 l), se extrajo con éter dietílico (1,5 l x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (1 l), después con salmuera (1 l), se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron al vacío, para dar ciclopropil(4-fluorofenil)sulfano (129 g, 73,1 %) como aceite incoloro. A una mezcla de ciclopropil(4-fluorofenil)sulfano (129 g, 0,77 mol) y ácido acético (1,9 l) se añadió 30 % de H_2O_2 (1,2 l), y la mezcla se calentó hasta reflujo y se agitó durante la noche. La TLC (éter de petróleo/acetato de etilo = 4:1) indicó que la reacción había finalizado. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se vertió en agua (1 l), después se añadió $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (200 g) para consumir el exceso de H_2O_2 , después se añadió Na_2CO_3 para ajustar el pH =7. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (1,5 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (1 l), se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron al vacío, para dar 69 g del producto bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna (25 % acetato de etilo en éter de petróleo), dando el compuesto del título (42 g 27,3 %) como un sólido de color blanco.

Preparación del intermedio sulfona: 1-(ciclopropilsulfonyl)-4-fluorobenceno

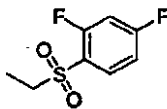
40 1



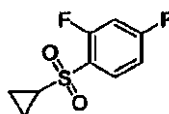
Una suspensión de fluorobencenotiol (80 g, 0,625 mol), ciclobutilbromuro (45 g, 0,33 mol) y Cs_2CO_3 (108 g, 0,33 mol) en DMF (1,5 ml) se calentó hasta 70°C y se agitó durante la noche. La TLC (éter de petróleo) indicó que la reacción había finalizado. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró para eliminar las sales inorgánicas, y el filtrado se repartió entre éter dietílico (1,5 l) y agua (1 l). La capa acuosa se extrajo con éter dietílico (700 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron secuencialmente con agua (1 l x 2), después con salmuera (1 l), se secaron sobre MgSO_4 y se concentraron al vacío, para dar ciclobutil(4-fluorofenil)sulfano (64,8 g, 84,8 %) en forma de un sólido de color amarillo claro. El ciclobutil(4-fluorofenil)sulfano (64,8 g, 0,34 mol) se disolvió en CH_2Cl_2 (2 l) y se enfrió hasta -15°C, m-CPBA (150,4 g, 0,742 mol) se añadió en porciones manteniendo la temperatura entre-15

5 °C y -10 °C. Después de la adición, la mezcla de reacción se dejó calentar hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 3-4 horas. La TLC (éter de petróleo:acetato de etilo =4:1) indicó que la reacción había finalizado. La mezcla de reacción se repartió entre CH₂Cl₂ (2 l) y agua (1 l). La capa orgánica se lavó con una solución de NaHCO₃ saturada (1 l) y salmuera (1 l), se secó con MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío para dar el compuesto del título (59 g, 81,1 %) como un sólido de color blanco.

De un modo análogo se prepararon las siguientes sulfonas intermedias.



RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,98 (td, J = 8,34, 6,06 Hz, 1 H) 7,05 - 7,11 (m, 1 H) 7,01 (ddd, J = 10,04, 8,15, 2,27 Hz, 1 H) 3,32 (c, J = 7,75 Hz, 2 H) 1,32 (t, J = 7,33 Hz, 3 H).



10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,93 (td, J = 8,27, 6,44 Hz, 1 H) 6,98 - 7,09 (m, 2 H) 2,69 - 2,78 (m, 1 H) 1,34 -1,44 (m, 2 H) 1,06 - 1,16 (m, 2 H).

Procedimientos para la separación quiral mediante SFC:

15 Se desarrollaron procedimientos de enantioseparación preparativa usando tecnología de cromatografía de líquidos supercríticos (SFC), proporcionando el dióxido de carbono supercrítico el volumen de la fase móvil. La separación y aislamiento de los enantiómeros se realizó en un sistema Berger SFC MultiGram™ Purification System (Mettler Toledo AutoChem Inc). Dado que las condiciones de cromatografía preparativa usadas para separar los enantiómeros pueden variar en cuanto al tipo de fase estacionaria quiral usada, la composición del modificador de la fase móvil, o incluso la presión y los caudales, todos los procedimientos se describen a continuación tras los compuestos que se separaron mediante dichas condiciones:

20 Ejemplo A: Chiralcel OJ-H (Celulosa tris-(4-metilbenzoato recubierto en sílice)), 250x21 mm, Se usó la columna semipreparativa de 5μ como la fase estacionaria quiral (Chiral Technologies, Inc.). La temperatura de la columna se mantuvo a 35°C. La fase móvil usada fue CO₂ supercrítico con metanol como modificador (intervalo de 20 % a 40 % dependiendo de los enantiómeros que se van a separar), mantenida isocráticamente a un caudal de 50-55 ml/min y a una presión constante de 120-140 bares. Se alcanzó detección UV a 260 nm.

30 Ejemplo B Chiralpak AS-H (amilosa tris-(3,5-dimetilfenilcarbamato) 250x21 mm, Se usó la columna semipreparativa de 5μ como la fase estacionaria quiral (Chiral Technologies, Inc.). La temperatura de la columna se mantuvo a 35 °C. La fase móvil usada fue CO₂ supercrítico con 40 % de metanol como modificador, mantenida isocráticamente a un caudal de 55 ml/min y a una presión constante de 140 bares. Se alcanzó detección UV a 260 nm.

35 Ejemplo C: Chiralcel OD-H (Celulosa tris-(3,5-dimetilfenilcarbamato recubierto en sílice)), 250x21 mm, Se usó la columna semipreparativa de 5μ como la fase estacionaria quiral (Chiral Technologies, Inc.). La temperatura de la columna se mantuvo a 35 °C. La fase móvil usada fue CO₂ supercrítico con 25 % de metanol con 0,1 % de dietilamina como modificador, mantenida isocráticamente a un caudal de 55 ml/min y a una presión constante de 140 bares. Se alcanzó detección UV a 260 nm.

ENSAYO BIOQUÍMICO

La glucoquinasa de longitud completa (isoforma de células beta) se marcó con His en el extremo N y se purificó mediante una columna de Ni, seguida de cromatografía de exclusión por tamaño. La glucosa se obtuvo de Calbiochem, y otros reactivos procedían de Sigma.

40 Todos los ensayos se realizaron en una placa de 96 pocillos de Corning usando un espectrofotómetro Spectramax PLUS (Molecular Devices) a temperatura ambiente. El volumen del ensayo final fue 100 μl. Las condiciones tampón usadas en este ensayo fueron las siguientes: HEPES 50mM, glucosa 5 mM, ATP 1 mM, MgCl₂ 2 mM, NADH 0,7 mM, DTT 2 mM, PK/LDH 1 unidad/ml, Fosfoenolpiruvato 0,2 mM, KCl 25 mM, Al tampón se añadió el compuesto analizado en solución de DMSO y se mezcló con un agitador de placas durante 1 minuto. La concentración final de DMSO
45 introducida en el ensayo fue 1 %.

Se añadió glucoquinasa a la mezcla de tampón para iniciar la reacción en presencia y ausencia de compuesto. La

reacción se monitorizó mediante absorbancia a 340 nm debido a la depleción de NADH. La velocidad de la reacción inicial se midió mediante la pendiente de un curso de tiempo lineal de 200-900 segundos.

El porcentaje de activación se calculó mediante la siguiente ecuación:

$$\% \text{ de Activación} = (V_a/V_o - 1) \times 100;$$

- 5 en la que cada uno de V_a y V_o se define como la velocidad de la reacción inicial en presencia y ausencia del compuesto analizado, respectivamente.

Para determinar la CE_{50} y el % de activación máxima, los compuestos se diluyeron en serie en DMSO 3 veces. Las actividades de a GK se midieron como una función de las concentraciones del compuesto. Los datos se adaptaron a la siguiente ecuación para obtener los valores de CE_{50} y de % de activación máxima:

$$10 \quad V_a/V_o = 1 + (\% \text{ activación máxima}/100)/(1 + CE_{50}/\text{concentración del compuesto})$$

El porcentaje de activación, la CE_{50} , y el porcentaje de activación máxima para los compuestos ilustrados en la presente solicitud se tabulan a continuación. Los compuestos de la invención generalmente tienen una actividad de activación de la GK con una CE_{50} inferior a 10 μM , preferentemente inferior a aproximadamente 1 μM , más preferentemente inferior a aproximadamente 0,1 μM .

Ejemplo	PM	% Activación a 10 μM	CE_{50} (μM)	% Activación máxima
1	424,48	101	8,7	144
2	438,5	113	5,3	152
3	452,53	145	0,348	140
4	425,46	14,6	ND	ND
5	422,46	-6,3	ND	ND
6	424,48	87,6	9,6	123
7	422,46	99,7	3,7	129
8	424,48	127	2,8	100
9	422,46	72,7	3,08	94,7
10	438,5	98,7	1,1	122
11	427,48	158	2	177
12	427,48	162	3	195
13	427,48	182	1,8	196
14	384,43	167	1,3	115
15	481,53	4,3	ND	ND
16	441,51	213	0,506	192
17	439,49	161	0,51	165
18	468,53	105	0,95	114
19	438,5	139	0,37	156
20	442,49	230	0,314	231
21	453,52	97,9	3,9	127
22	468,53	118	0,29	117

(continuación)

Ejemplo	PM	% Activación a 10 uM	CE50 (uM)	% Activación máxima
23	452,53	46,1	1,4	70
24	459,55	121	1,49	140
25	442,49	102	1,3	116
26	428,46	197	0,4	200
27	473,57	112	1,1	112
28	485,58	123	2	158
29	456,52	284	0,25	255
30	489,57	144	4,2	183
31	406,42	135	2,1	153
32	464,49	164	0,21	177
33	464,49	170	0,0661	171
34	464,49	75,1	>10,0	ND
35	446,5	145	0,105	145
36	441,51	130	1,1	149
37	446,5	107	0,89	143
38	413,42	109	2,4	149
39	438,5	105	2	133
40	411,43	109	3,6	150
41	494,52	138	1,4	141
42	507,56	128	2,3	139
43	500,48	164	0,73	174
44	507,56	137	0,58	146
45	480,49	150	0,57	146
46	452,48	118	0,31	138
47	476,53	140	1,05	156
48	460,53	130	0,142	114
49	489,57	133	0,455	147
50	482,49	146	0,564	149
51	494,52	129	0,25	130
52	500,48	136	0,28	151
53	507,56	125	0,65	135
54	452,48	83,3	0,0807	101

ES 2 487 967 T3

(continuación)

Ejemplo	PM	% Activación a 10 uM	CE50 (uM)	% Activación máxima
55	480,49	143	0,68	129
56	478,52	107	0,0507	108
57	507,56	131	0,643	148
58	496,51	55,3	0,075	88
59	508,55	172	0,25	168
60	508,55	172	0,27	167
61	492,55	109	0,1	107
62	494,52	153	0,7	165
63	496,51	170	0,23	158
64	496,54	172	0,27	158
65	504,52	147	0,24	141
66	482,51	149	0,41	168
67	477,49	131	0,066	130
68	482,51	146	0,66	175
69	438,46	122	0,37	129
70	452,48	132	0,15	118
71	466,51	181	0,41	167
72	468,48	182	0,95	161
73	464,49	254	0,39	232
74	478,52	285	0,54	258
75	470,47	193	0,26	189
76	488,46	203	0,47	206
77	418,45	64,4	0,15	66
78	405,5	139	1,47	149
79	435,52	148	2,1	171
80	377,44	111	5,9	176
81	392,46	112	5,3	148
82	393,45	110	5,1	135
83	407,47	78,3	8,2	148
84	359,42	58,4	>10,0	ND
85	414,5	12	ND	ND
86	393,45	124	4,8	159
87	406,48	73,6	8,6	136

(continuación)

Ejemplo	PM	% Activación a 10 uM	CE50 (uM)	% Activación máxima
88	473,49	38,2	ND	ND
89	341,41	139	3,9	157
90	398,49	112	5,6	138
91	425,49	150	3,5	150
92	315,37	87	9,5	164
93	354,41	95,2	9,7	136
94	383,41	116	4,4	140
95	435,48	143	0,625	145
96	383,41	107	7,3	148
97	435,48	131	3,4	123
98	446,47	154	1,6	165
99	412,51	112	4,3	136
100	411,46	171	1,6	156
101	373,45	94,7	6	125
102	359,42	92,6	8,8	137
103	420,47	78,9	4,7	94
104	423,47	149	1,8	134
105	409,44	70,1	9,4	102
106	392,46	143	2,4	141
107	468,94	173	0,097	163
108	468,94	82,2	0,076	107
109	470,47	86,9	0,28	83
110	482,49	139	0,072	131
111	470,47	85,2	0,045	115
112	470,47	130	0,044	153
113	399,4	239	2,6	265
114	459,5	156	0,203	164
115	459,5	79,7	8,8	141
116	470,52	110	0,073	112
117	460,48	325	0,15	283
118	476,94	244	0,32	251
119	476,94	242	0,43	223
120	470,52	80,5	0,2	79

(continuación)

Ejemplo	PM	% Activación a 10 uM	CE50 (uM)	% Activación máxima
121	459,5	124	0,5	152
122	470,55	184	0,1	159
123	481,57	189	0,055	150
124	493,58	156	0,038	113
125	482,56	181	0,046	162
126	466,56	137	0,037	118
127	455,53	193	0,066	165
128	481,57	135	0,038	112
129	467,54	185	0,089	160
130	488,54	211	0,14	236
131	468,53	292	0,21	272
132	489,53	288	0,17	280
133	456,52	308	0,12	293
134	471,54	300	0,19	271
135	474,51	239	0,097	257
136	473,52	237	0,12	236
137	475,95	212	0,27	218
138	507,52	218	0,34	224
139	475,95	242	0,55	254
140	486,52	196	0,17	236
141	485,53	173	0,11	216
142	453,47	145	0,0528	130
143	453,47	47,8	0,179	50
144	439,44	103	0,269	100
145	479,51	47,2	0,0727	46,5
146	492,51	25,1	ND	ND
147	518,59	35	ND	ND
148	463,51	49,5	0,0428	53
149	434,49	105	0,12	104
150	445,52	39,1	0,11	55
151	432,48	98,1	0,47	97
152	420,47	90,7	0,85	98
153	435,48	168	0,15	161

(continuación)

Ejemplo	PM	% Activación a 10 uM	CE50 (uM)	% Activación máxima
154	435,48	36,3	4	54
155	461,52	38,4	0,09	43
156	432,48	52	0,46	49
157	431,49	69,2	0,19	71
158	421,45	115	0,47	106
159	465,48	243	0,15	260
160	447,49	298	0,13	250
161	435,48	191	0,175	143
162	435,48	105	1,6	135
163	487,52	118	0,44	137
164	436,47	112	0,25	102
165	446,5	76,8	0,038	57
166	421,46	203	0,41	212
167	447,49	148	0,0553	146
168	435,48	172	0,199	184
169	448,48	125	0,056	141
170	422,44	264	0,3	255
171	422,44	171	3,6	213
172	448,48	186	0,48	169
173	465,48	159	0,068	148
174	436,47	238	0,84	258
175	478,55	233	0,77	251
176	439,45	194	0,45	203
177	453,47	204	0,35	189
178	453,47	198	0,09	147
179	422,43	ND	ND	ND
180	408,41	66,5	>10,0	ND
181	389,41	171	1,1	182
182	432,44	244	0,29	237
183	406,42	237	1,9	236
184	407,4	250	3,2	251
185	449,44	248	0,104	227
186	450,43	135	0,16	234

ES 2 487 967 T3

(continuación)

Ejemplo	PM	% Activación a 10 uM	CE50 (uM)	% Activación máxima
187	431,45	178	>10,0	ND
188	432,44	198	0,62	230
189	465,9	219	0,87	245
190	459,5	83,9	7,3	138
191	464,49	91,2	1,7	119
192	459,5	249	2,1	285
193	420,49	116	8,8	237
194	421,48	146	5	263
195	385,42	98,9	>10,0	ND
196	384,43	62	>10,0	ND
197	464,49	77,6	>10,0	ND
198	442,49	51,4	>10,0	ND
199	441,51	40,3	>10,0	ND
200	443,48	113	2,9	147
201	457,51	107	2,8	137
202	466,47	121	0,36	108
203	477,49	82,6	0,81	91
204	480,49	73,9	2	94
205	468,48	90,8	0,42	94,5
206	468,48	91,3	0,27	102
207	468,48	127	0,95	142
208	462,5	83,9	0,71	98
209	462,5	87	0,38	96
210	462,5	130	0,85	143
211	450,49	83,5	1,3	90
212	450,49	111	2,6	144
213	450,49	83,1	0,89	113
214	407,47	12	ND	ND
215	331,37	16,7	ND	ND
216	345,4	13	ND	ND
217	359,42	5,3	ND	ND
218	358,44	43,1	>10,0	ND
219	370,45	8	ND	ND

(continuación)

Ejemplo	PM	% Activación a 10 uM	CE50 (uM)	% Activación máxima
220	388,47	13,8	ND	ND
221	391,47	8,4	ND	ND
222	399,4	61,1	>10,0	ND
223	504,44	112	0,68	127
224	445,47	142	2,3	160
225	463,46	103	2,93	242
226	468,46	112	0,64	137
227	457,51	165	0,69	184
228	471,53	151	0,5	156
229	468,48	101	0,12	97
230	468,53	91,8	0,33	95
231	482,55	118	0,1	106
232	475,5	188	0,39	184
233	486,52	201	0,064	165
234	482,51	121	0,075	112
235	475,5	69,2	>10,0	ND
236	486,52	55,6	2,7	66
237	489,52	189	0,098	157
238	489,52	89,8	>10,0	ND
239	479,51	32,1	0,02	42
240	491,52	83	0,021	94
241	480,49	127	0,058	135
242	494,52	140	0,063	144
243	494,52	275	0,041	218
244	494,52	287	0,21	234
245	483,54	196	0,13	236
246	484,53	222	0,16	261
247	497,57	252	0,083	254
248	497,57	222	0,49	225
249	498,56	276	0,086	262
250	498,56	227	0,42	246
251	459,5	141	0,43	169
252	436,49	108	0,778	107

(continuación)

Ejemplo	PM	% Activación a 10 uM	CE50 (uM)	% Activación máxima
253	490,46	32,1	ND	ND
254	462,52	53,3	3,4	71
255	426,45	18,8	ND	ND
256	440,45	89,2	4,5	126
257	422,46	111	1,4	119
258	412,42	99,7	5,8	142
259	452,49	63,6	1	60
260	456,9	53,1	2,9	69
261	447,47	58,8	7,9	81
262	466,52	151	0,78	137
263	453,47	157	0,84	146
264	480,5	80,5	1,3	79
265	450,51	94,2	1,7	74
266	452,49	81,4	1	91
267	426,45	145	1,7	165
268	452,49	6,4	>10,0	ND
269	466,51	34,8	7	59
270	466,51	98,2	7,1	139
271	425,46	148	1,3	184
272	436,44	49,6	0,31	51
273	447,46	12,7	ND	ND
274	450,51	131	2,4	121
275	439,49	211	2,6	210
276	443,5	20	ND	ND
277	430,46	34,2	ND	ND
278	420,43	131	0,47	123
279	447,45	84,3	0,43	105
280	467,5	130	2,4	148
281	437,47	92,7	2,1	87
282	427,44	140	>10,0	ND
283	426,45	132	>10,0	ND
284	454,46	86,1	5,5	218
285	493,54	121	0,547	118

ES 2 487 967 T3

(continuación)

Ejemplo	PM	% Activación a 10 uM	CE50 (uM)	% Activación máxima
286	482,52	178	2,6	224
287	510,53	80,3	0,562	169
288	483,5	161	1,7	188
289	509,54	73,8	7,8	133
290	505,55	12,8	ND	ND
291	494,53	12,7	ND	ND
292	495,51	16,7	ND	ND
293	499,52	46,9	0,59	50
294	466,52	122	0,2	132
295	493,54	46,9	0,36	50
296	463,51	70	0,2	77
297	477,54	61,9	0,13	68
298	467,5	113	0,21	132
299	507,57	106	0,18	107
300	497,96	53,4	0,71	56
301	493,54	168	0,15	137
302	507,57	123	1,3	110
303	494,53	195	0,65	179
304	483,52	94,6	0,24	89
305	472,5	166	0,14	168
306	473,48	185	0,33	186
307	500,51	153	0,4	156
308	513,55	141	0,11	131
309	466,51	72,3	0,23	81
310	455,49	118	0,73	137
311	496,54	106	0,38	114
312	483,5	112	0,49	121
313	456,48	131	0,92	155
314	482,51	47,3	0,33	46
315	456,47	11,9	ND	ND
316	452,49	73,7	0,41	78
317	441,46	186	1,7	228
318	508,55	91,3	>10,0	ND

(continuación)

Ejemplo	PM	% Activación a 10 uM	CE50 (uM)	% Activación máxima
319	479,55	59,7	5	90
320	516,58	39,2	2,5	41
321	472,47	100	4,3	132
322	461,44	161	6,3	235
323	465,45	78	3,7	83
324	408,46	18,2	ND	ND
325	405,43	137	>10,0	ND
326	415,47	76,9	2,1	90
327	404,45	108	>10,0	ND
328	405,52	41,3	>10,0	ND
329	452,55	86,8	1,6	113
330	441,53	125	1,7	162
331	434,52	47,4	0,32	56
332	411,44	57,5	>10,0	ND
333	422,46	52,8	8,6	106
334	404,42	35	ND	ND
335	415,45	26	ND	ND
336	375,43	8,4	ND	ND
337	436,49	42,6	3	89
338	425,46	84,5	4,3	147
339	429,47	-0,7	ND	ND
340	389,45	41,2	>10,0	ND
341	422,41	59	1,7	69
342	433,44	15	ND	ND
343	411,44	82,5	>10,0	ND
344	310,35	89,5	1,4	106
345	389,25	75,6	4	116
346	350,42	69,2	1,5	89
347	386,45	113	0,16	158
348	352,43	16,6	ND	ND
349	393,44	-32,1	ND	ND
350	452,55	11,2	ND	ND
351	441,53	0,9	ND	ND

(continuación)

Ejemplo	PM	% Activación a 10 uM	CE50 (uM)	% Activación máxima
352	434,52	12,3	ND	ND
353	445,54	3,4	ND	ND
354	405,52	3,5	ND	ND
355	438,53	114	0,52	110
356	427,5	77,4	>10,0	ND
357	438,48	32,7	ND	ND
358	449,5	50,4	0,33	56
359	452,55	69,9	0,19	70
360	441,53	129	0,62	142
361	463,53	4,2	ND	ND
362	452,51	25,9	ND	ND
363	438,53	52,3	7,65	99
364	427,5	45,8	>10,0	ND
365	449,5	4	ND	ND
366	438,48	6,4	ND	ND
367	423,45	47	5,8	59
368	426,45	48,2	>10,0	ND
369	437,47	66,1	3,7	66
370	430,46	14,9	0,17	3,5
371	439,51	35,5	ND	ND
372	425,49	29,3	ND	ND
373	296,33	-1,1	ND	ND
374	436,94	17,7	ND	ND
375	436,94	5,6	ND	ND
376	451,5	73,1	6,4	90
377	402,45	25,6	ND	ND
378	413,48	-1,85	ND	ND
379	465,53	74,1	4,5	98
380	454,51	67,9	>10,0	ND
381	493,58	81	3	132
382	482,56	82	9,3	156
383	479,55	32,6	ND	ND
384	468,53	33,2	ND	ND

(continuación)

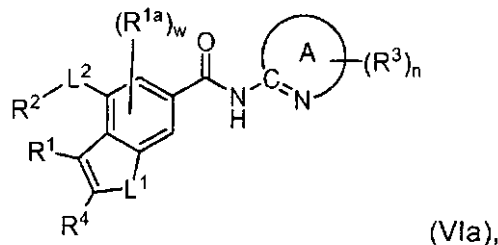
Ejemplo	PM	% Activación a 10 uM	CE50 (uM)	% Activación máxima
385	477,54	93,2	4,5	107
386	466,52	78,8	>10,0	ND
387	495,55	42,9	>10,0	ND
388	484,53	39,7	ND	ND
389	496,59	32,9	ND	ND
390	465,53	28,9	ND	ND
391	507,61	45,2	>10,0	ND
392	507,56	48,6	>10,0	ND
394	463,51	32	ND	ND
395	301,34	ND	ND	ND
396	448,48	204	0,36	212
397	465,48	213	0,083	202
398	461,52	128	0,056	114
399	460,49	212	0,61	231
400	456,45	192	0,14	177
401	512,56	131	0,29	139
402	512,56	19,9	ND	ND
ND: No se tomaron datos.				

En lo que antecede se han descrito varias realizaciones de la presente invención, pero un experto en la técnica realiza alteraciones menores adicionales que entrarían dentro del alcance de la presente invención. La extensión y alcance de la invención no estarán limitados por ninguna de las realizaciones ilustrativas descritas anteriormente, pero solo se definirán de acuerdo con las siguientes reivindicaciones.

5

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (VIa):



o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, en la que:

- 5 el anillo A es pirazinilo; L¹ es -O-, -NR⁵, o -S-;
 R¹, R^{1a}, y R⁴ se seleccionan independientemente de H, halo, ciano, nitro, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, trifluorometoxi, azido, hidroxilo, alcoxi (C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆), alqueno (C₂-C₆), alquino (C₂-C₆), -(C=O)-R⁵, -(C=O)-O-R⁵, -O-(C=O)-R⁵, -NR⁵(C=O)-R⁷, -(C=O)-NR⁵R⁶, -NR⁵R⁶, -NR⁵OR⁶, -S(O)_kNR⁵R⁶, -S(O)_jalquilo (C₁-C₆), -O-SO₂-R⁵, -NR⁵-S(O)_k, -(CR⁵R⁶)_vcicloalquilo de (3-10) miembros, -(CR⁵R⁶)_varilo (C₆-C₁₀), -(CR⁵R⁶)_vheterociclilo de (4-10) miembros, -(CR⁵R⁶)_q(C=O)(CR⁵R⁶)_varilo (C₆-C₁₀), -(CR⁵R⁶)_q(C=O)(CR⁵R⁶)_vheterociclilo de (4-10) miembros, -(CR⁵R⁶)_vO(CR⁵R⁶)_qarilo (C₆-C₁₀), -(CR⁵R⁶)_vO(CR⁵R⁶)_qheterociclilo de (4-10) miembros, -(CR⁵R⁶)_qS(O)_j(CR⁵R⁶)_varilo (C₆-C₁₀), y -(CR⁵R⁶)_qS(O)_j(CR⁵R⁶)_vheterociclilo de (4-10) miembros; o R¹ y R⁴, si ambos están unidos en un átomo de carbono del anillo C, juntos forman opcionalmente un anillo cicloalquilo de (3-10) miembros o un heterociclilo de (4-10) miembros;
- 10 L² es >C=O, >C=O-O-, -O-C=O-, -O-C=O-O-, -O-C=O-NR⁵-, -NR⁵-(C=O)-, -NR⁵-(C=O)-O-, -NR⁵-(C=O)-NR⁶-, -(C=O)-NR⁵-, -O-, -NR⁵-, -S(O)_j-, -NR⁵SO₂-, -SO₂NR⁵-, -(C=O)NR⁵SO₂-, -SO₂NR⁵(C=O)-, o -CR⁵R⁶; R² es H, alquilo (C₁-C₆), -(CR⁵R⁶)_vcicloalquilo de (3-10) miembros, -(CR⁵R⁶)_varilo (C₆-C₁₀), o -(CR⁵R⁶)_vheterociclilo de (4-12) miembros;
- 15 R² es H, alquilo (C₁-C₆), -(CR⁵R⁶)_vcicloalquilo de (3-10) miembros, -(CR⁵R⁶)_varilo (C₆-C₁₀), -(CR⁵R⁶)_vheterociclilo de (4-12) miembros,
- 20 R³ es H, halo, ciano, nitro, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, trifluorometoxi, azido, hidroxilo, alcoxi (C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆), alqueno (C₂-C₆), alquino (C₂-C₆), -(C=O)-R⁵, -(C=O)-O-R⁵, -O-(C=O)-R⁵, -NR⁵(C=O)-R⁷, -(C=O)-NR⁵R⁶, -NR⁵R⁶, -NR⁵OR⁶, -S(O)_kNR⁵R⁶, -S(O)_jalquilo (C₁-C₆), -O-SO₂-R⁵, -NR⁵-S(O)_k, -(CR⁵R⁶)_vcicloalquilo de (3-10) miembros, -(CR⁵R⁶)_varilo (C₆-C₁₀), o -(CR⁵R⁶)_vheterociclilo de (4-10) miembros, -(CR⁵R⁶)_q(C=O)(CR⁵R⁶)_varilo (C₆-C₁₀), -(CR⁵R⁶)_q(C=O)(CR⁵R⁶)_vheterociclilo de (4-10) miembros, -(CR⁵R⁶)_vO(CR⁵R⁶)_qarilo (C₆-C₁₀), -(CR⁵R⁶)_vO(CR⁵R⁶)_qheterociclilo de (4-10) miembros, -(CR⁵R⁶)_qS(O)_j(CR⁵R⁶)_varilo (C₆-C₁₀), o -(CR⁵R⁶)_qS(O)_j(CR⁵R⁶)_vheterociclilo de (4-10) miembros;
- 25 cada uno de R⁵, R⁶ y R⁷ se seleccionan independientemente entre H, alquilo (C₁-C₆), -(CR⁸R⁹)_vcicloalquilo de (3-10) miembros, -(CR⁸R⁹)_parilo (C₆-C₁₀), y -(CR⁸R⁹)_qheterociclilo de (4-10) miembros;
- 30 cualquier átomo de carbono del alquilo (C₁-C₆), el cicloalquilo de (3-10) miembros, el arilo (C₆-C₁₀) y el heterociclilo de (4-10) miembros del R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ anteriores están opcional e independientemente sustituidos con de 1 a 3 sustituyentes R¹¹ seleccionados cada uno de forma independiente de halo, ciano, nitro, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, trifluorometoxi, azido, hidroxilo, -O-R¹² alcoxi (C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆), alqueno (C₂-C₆), alquino (C₂-C₆), -(C=O)-R⁸, -(C=O)-R¹², -(C=O)-O-R⁸, -(C=O)-O-R¹², -O-(C=O)-R⁸, -O-(C=O)-R¹², -NR⁸(C=O)-R¹⁰, -(C=O)-NR⁸R⁹, -(C=O)-NR⁸R¹², -NR⁸R⁹, -NR⁸R¹², -NR⁸OR⁹, -NR⁸OR¹², -S(O)_kNR⁸R⁹, -S(O)_kNR⁸R¹², -S(O)_jalquilo (C₁-C₆), -S(O)_jR¹², -O-SO₂-R⁸, -O-SO₂-R¹², -NR⁸-S(O)_k, -NR¹²-S(O)_k, -(CR⁸R⁹)_vcicloalquilo de (3-10) miembros, -(CR⁸R⁹)_varilo (C₆-C₁₀), -(CR⁸R⁹)_vheterociclilo de (4-10) miembros, -(CR⁸R⁹)_q(C=O)(CR⁸R⁹)_varilo (C₆-C₁₀), -(CR⁸R⁹)_q(C=O)(CR⁸R⁹)_vheterociclilo de (4-10) miembros, -(CR⁸R⁹)_vO(CR⁸R⁹)_qarilo (C₆-C₁₀), -(CR⁸R⁹)_vO(CR⁸R⁹)_qheterociclilo de (4-10) miembros, -(CR⁸R⁹)_qS(O)_j(CR⁸R⁹)_varilo (C₆-C₁₀), y -(CR⁸R⁹)_qS(O)_j(CR⁸R⁹)_vheterociclilo de (4-10) miembros;
- 35 cualquier átomo de carbono del alquilo (C₁-C₆), el cicloalquilo de (3-10) miembros, el arilo (C₆-C₁₀) y el heterociclilo de (4-10) miembros del R¹¹ anterior están opcional e independientemente sustituidos con de 1 a 3 sustituyentes R¹³ seleccionados cada uno de forma independiente de halo, ciano, nitro, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, trifluorometoxi, azido, (CH₂)_vOH, alcoxi (C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆), alqueno (C₂-C₆), alquino (C₂-C₆), -(C=O)-R⁸, -(C=O)-R¹², -(C=O)-O-R⁸, -(C=O)-O-R¹², -O-(C=O)-R⁸, -O-(C=O)-R¹², -NR⁸(C=O)-R¹⁰, -(C=O)-NR⁸R⁹, -NR⁸R⁹, y -NR⁸R¹²; cualquier átomo de nitrógeno del heterociclilo de (4-10) miembros del R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R¹¹ y R¹² anteriores están cada uno opcional e independientemente sustituidos con alquilo (C₁-C₆), alqueno (C₂-C₆), alquino (C₂-C₆), -(C=O)-R⁸, -(C=O)-O-R⁸, -(C=O)-NR⁸R⁹, -(CR⁸R⁹)_vcicloalquilo de (3-10) miembros, -(CR⁸R⁹)_varilo (C₆-C₁₀), -(CR⁸R⁹)_vheterociclilo de (4-10) miembros, -(CR⁸R⁹)_q(C=O)(CR⁸R⁹)_varilo (C₆-C₁₀), o -(CR⁸R⁹)_q(C=O)(CR⁸R⁹)_vheterociclilo de (4-10) miembros, cada R⁸, R⁹ y R¹⁰ son de forma independiente, H o alquilo (C₁-C₆);
- 40 R¹² es -(CR⁸R⁹)_vcicloalquilo de (3-10) miembros, -(CR⁸R⁹)_varilo (C₆-C₁₀) o -(CR⁸R⁹)_vheterociclilo de (4-10) miembros;
- 45
- 50

miembros; p, q, y v son cada uno de forma independiente 0, 1, 2, 3, 4, o 5;
 w, n y j son cada uno de forma independiente 0, 1, o 2;
 k es 1 o 2;

t y z son cada uno de forma independiente 1, 2, 3, o 4;

- 5 el término "alquenilo", salvo que se indique de otra forma, incluye restos de alquilo que tienen al menos un doble enlace carbono-carbono, incluyendo los isómeros E y Z de dicho resto alquenilo;
 el término "alquinilo", salvo que se indique de otra forma, incluye restos de alquilo que tienen al menos un triple enlace carbono-carbono;
- 10 el término "cicloalquilo", salvo que se indique de otra forma, se refiere a un hidrocarburo no aromático, saturado o parcialmente saturado, monocíclico o condensado, espiro o sin condensar; y
 el término "heterociclilo", salvo que se indique de otra forma, incluye grupos heterocíclicos aromáticos y no aromáticos que contienen de uno a cuatro heteroátomos, cada uno seleccionado de O, S y N, con la condición de que el anillo de dicho grupo no contenga dos átomos de O o S adyacentes.

- 15 2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, en la que:

L^1 es-O-;

R^1 y R^4 se seleccionan de forma independiente del grupo que consiste en H y alquilo (C_1-C_6);

R^3 es H, ciano, alcoxi (C_1-C_6), alquilo (C_1-C_6), $-(C=O)-R^5$, $-(C=O)-O-R^5$, $-O-(C=O)-R^5$, $-NR^5(C=O)-R^7$, $-(C=O)-NR^5R^6$, $-NR^5R^6$, $-NR^5OR^6$, o $-(CR^5R^6)$, cicloalquilo de (3-10) miembros; y

- 20 R^5 , R^6 y R^7 se seleccionan de forma independiente del grupo que consiste en H y alquilo (C_1-C_6).

3. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.