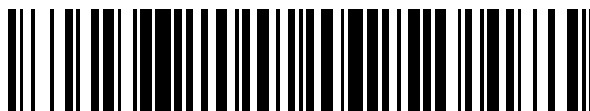


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 526 124**

51 Int. Cl.:

C07D 213/64 (2006.01) **A61P 5/50** (2006.01)

C07D 231/56 (2006.01)

C07D 235/12 (2006.01)

C07D 307/79 (2006.01)

C07D 307/83 (2006.01)

C07D 311/58 (2006.01)

C07D 319/08 (2006.01)

C07D 333/54 (2006.01)

C07D 407/04 (2006.01)

A61K 31/343 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.06.2010 E 10731862 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.10.2014 EP 2582674**

54 Título: **Agonistas del receptor GPR120 y sus usos**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
07.01.2015

73 Titular/es:

CYMABAY THERAPEUTICS, INC. (100.0%)
7999 Gateway Blvd, Suite 130
Newark, CA 94560, US

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 526 124 T3

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

DESCRIPCIÓN

Agonistas del receptor GPR120 y sus usos

Antecedentes de la invención

La diabetes mellitus se puede dividir en dos síndromes clínicos, diabetes mellitus de Tipo I y diabetes mellitus de Tipo II. La diabetes de Tipo I, o diabetes mellitus dependiente de insulina, es una enfermedad autoinmune crónica caracterizada por la pérdida extensiva de células beta en los islotes pancreáticos de Langerhans (denominados en el presente documento como "islotes celulares pancreáticos" o "islotes celulares"), que producen insulina. A medida que estas células se destruyen progresivamente, la cantidad de insulina secretada disminuye, conduciendo eventualmente a la hiperglucemia (niveles anómalamente elevados de glucosa en sangre) cuando la cantidad de gotas secretadas por debajo del nivel requerido para la euglucemia (nivel normal de glucosa en sangre). Aunque no se conoce la estimulación exacta de esta respuesta inmune, los pacientes con diabetes de Tipo I tienen elevados niveles de anticuerpos contra las células beta pancreáticas (denominadas a partir de ahora en el presente documento "células beta"). Sin embargo, no todos los pacientes con niveles elevados de estos anticuerpos desarrollan diabetes de Tipo I.

La diabetes de Tipo II, o diabetes mellitus no dependiente de insulina, se desarrolla cuando el músculo, la grasa y los hepatocitos dejan de responder normalmente a la insulina. La falta de respuesta (denominada resistencia a la insulina) puede ser debida a los números reducidos de receptores de insulina de estas células, o una disfunción de las rutas de señalización en las células, o ambas. Las células beta compensan inicialmente la resistencia a la insulina aumentando su secreción de insulina. Con el tiempo, estas células se vuelven incapaces de producir suficiente insulina para mantener niveles normales de glucosa, indicando la progresión de la diabetes de Tipo II (Kahn SE, Am J Med (2000) 108 Supl. 6a, 2S-8S).

La hiperglucemia en ayunas que caracteriza la diabetes de Tipo II se produce como consecuencia de las lesiones combinadas de resistencia a la insulina y disfunción de células beta. Las células beta defectuosas tienen dos componentes: el primer componente, una elevación de la insulina basal (que se produce en presencia de bajas concentraciones de glucosa, no estimuladora), se observa en estados obesos prediabéticos resistentes a la insulina así como en diabetes de Tipo II. El segundo componente es una insuficiencia para aumentar la liberación de insulina por encima de la secreción basal ya elevada en respuesta al desafío hiperglucémico. Esta lesión está ausente en la prediabetes y parece definir la transición de estados normoglicémicos resistentes a la insulina que dan paso a la diabetes. No existe cura actualmente para la diabetes. Los tratamientos convencionales para la diabetes son muy limitados, y se centran en intentar controlar los niveles de glucosa en sangre para minimizar o retrasar las complicaciones. Los tratamientos actuales se dirigen tanto a la resistencia a la insulina (metformina, tiazolidinodionas ("TZD")), o la liberación de insulina desde las células beta (sulfonilureas, exenatida). Las sulfonilureas, y otros compuestos que actúan despolarizando las células beta, tienen el efecto secundario de la hipoglucemia debido a que producen la secreción de insulina de forma independiente a los niveles de glucosa en circulación. Un fármaco homologado, Byetta (exenatida) estimula la secreción de insulina solo en presencia de glucosa elevada, pero no está oralmente disponible y debe inyectarse. Januvia (sitagliptina) es otro fármaco recientemente homologado que aumenta los niveles en sangre de hormonas incretinas, que pueden aumentar la secreción de insulina, reducir la secreción de glucagón y tienen otros efectos menos bien caracterizados. Sin embargo, Januvia y otros inhibidores de las dipeptidil peptidasas IV pueden afectar también los niveles tisulares de otras hormonas y péptidos, y las consecuencias a largo plazo de este efecto más amplio no se han investigado completamente. Existe una necesidad no satisfecha de fármacos orales que estimulen la secreción de insulina de una manera dependiente de glucosa.

La progresiva resistencia a la insulina y la pérdida de células beta pancreáticas secretoras de insulina son las principales características de la diabetes de Tipo II. Normalmente, un declive en la sensibilidad del músculo y la grasa a la insulina se compensa por aumentos en la secreción de insulina procedente de las células beta. Sin embargo, la pérdida de función y masa de las células beta da como resultado una insuficiencia de insulina y diabetes (Kahn BB, Cell 92:593-596, 1998; Cavaghan MK, y col., J Clin Invest 106:329-333, 2000; Saltiel AR, Cell 104:517-529, 2001; Prentki M y Nolan CJ, J Clin Invest 116:1802-1812 (2006); y Kahn SE, J Clin Endocrinol Metab 86:4047-4058, 2001). La hiperglucemia acelera adicionalmente el declive de la función de las células beta (Grupo UKPDS, JAMA 281:2005-2012, 1999; Levy J, y col., Diabetes Med 15:290-296, 1998; y Zhou YP, y col., J Biol Chem 278:51316-23, 2003). Algunos de los genes en los cuales se asocia la variación alélica con un aumento del riesgo de la diabetes de Tipo II se expresan selectivamente en las células beta (Bell GI y Polonsky KS, Nature 414:788-791 (2001); Saxena R, y col., Science (2007) Abril 26; y Valgerdur Steinthorsdottir, y col., Nature Genetics (2007) Abril 26).

La secreción de insulina procedente de células beta de islotes pancreáticos se estimula por un aumento en los niveles de glucosa en sangre. La glucosa es capturada en las células beta principalmente por las células beta y el transportador selectivo hepático GLUT2 (Thorens B, Mol Membr Biol octubre-diciembre de 2001; 18(4): 265-73). Una vez en el interior de la célula, la glucosa se fosforila mediante la glucoquinasa, que es el sensor de glucosa principal en la célula beta ya que cataliza la etapa irreversible limitante de la velocidad para el metabolismo de la glucosa (Matschinsky FM, Curr Diab Rep junio de 2005; 5(3):171-6). La velocidad de producción de la glucosa-6-fosfato por la glucoquinasa es dependiente de la concentración de glucosa alrededor de las células beta, y por tanto esta enzima permite una relación directa entre el nivel de glucosa en la sangre y la velocidad global de oxidación de la glucosa por la célula. Las mutaciones en la glucoquinasa producen anomalías en la secreción de insulina dependiente de glucosa

en seres humanos proporcionando una evidencia adicional de que el miembro de la familia de las hexoquinasas juega un papel principal en la respuesta del islote a la glucosa (Gloyn AL, y col., J Biol Chem 8 de Abril de 2005; 280(14): 14105-13, Epub 25 de ene de 2005). Los activadores de moléculas pequeñas de la glucoquinasa potencian la secreción de insulina y pueden proporcionar una ruta para la explicación terapéutica del papel de esta enzima (Guertin KR y Grimsby J, Curr Med Chem 2006; 13(15):1839-43; y Matschinsky FM, y col., Diabetes enero de 2006; 55(1):1-12) en diabetes. El metabolismo de la glucosa mediante la glucólisis y la fosforilación oxidativa mitocondrial da como resultado en último extremo la producción de ATP, y la cantidad de ATP producido en las células beta está directamente relacionada con la concentración de glucosa a la cual se exponen las células beta.

La secreción de insulina dependiente de glucosa procedente de las células beta es dependiente de numerosos neurotransmisores y de hormonas transmitidas a través del torrente sanguíneo, así como, de los factores intra islote locales. La activación del SNC de la inervación vagal del islote puede conducir a la liberación de pequeñas moléculas tales como acetilcolina y péptidos tales como el polipéptido intestinal vasoactivo (VIP), el péptido liberador de gastrina (GRP) y el péptido activador de la adenilato ciclasa de la pituitaria (PACAP). La activación de la acetilcolina de la fosfolipasa C a través del receptor muscarínico GPCR M3 acoplado a $G_{\alpha q}$ conduce a la liberación de Ca^{2+} desde los depósitos intracelulares (Gilon Pand Henquin JC, Endocr Rev Octubre de 2001; 22(5):565-604). El agonista colinérgico conduce también a una despolarización sutil de la membrana plasmática dependiente de Na^+ que puede trabajar de manera concertada con la despolarización iniciada con glucosa para potenciar la liberación de insulina (Gilon P y Henquin JC, Endocr Rev octubre de 2001;22(5):565-604). uniéndose cada uno de VIP y PACAP a un conjunto solapante de GPCR acoplados a G_{α} (PAC1, VIPR1 y VIPR2) en la célula beta que conduce a la estimulación de la adenilato ciclasa y a un aumento en el AMP intracelular (Filipsson K, y col., Diabetes septiembre de 2001;50(9): 1959-69; Yamada H, y col., Regul Pept 15 de diciembre de 2004; 123(1 -3): 147-53; y Qader SS, y col., Am J Physiol Endocrinol Metab mayo de 2007; 292(5):E1447-55).

Las hormonas incretinas tales como el péptido 1 de tipo glucagón (GLP-1) y el polipéptido insulínico dependiente de glucosa (GIP, conocido también como polipéptido inhibidor gástrico) se unen también a los receptores GPCR acoplados a $G_{\alpha s}$ sobre la superficie de los islotes celulares, incluyendo las células beta, y aumentan el AMPc intracelular (Drucker DJ, J Clin Invest enero de 2007; 117(1):24-32). Aunque los receptores de estas hormonas están presentes en otras células y tejidos, la suma global de los efectos de estos péptidos parece ser beneficiosa para controlar el metabolismo de la glucosa en el organismo (Hansotia T, y col., J Clin Invest enero de 2007; 117(1):143-52, Epub 21 de diciembre de 2006). GIP y GLP-1 se producen y secretan a partir de células K y L intestinales, respectivamente, y estas hormonas peptídicas se liberan en respuesta a la ingesta, mediante la acción directa de nutrientes en la luz del intestino y la estimulación neural resultante de la ingestión de alimento. GIP y GLP-1 tienen cortas semividas en la circulación humana debido a la acción de la proteasa dipeptidil-peptidasa IV (DPPIV), y los inhibidores de esta proteasa pueden disminuir la glucosa en sangre debido a su capacidad de aumentar los niveles de las formas activas de los péptidos de incretina. La disminución de la glucosa que se puede obtener con los inhibidores de DPPIV, sin embargo, es algo limitada debido a que estos fármacos son dependientes de la liberación endógena de las hormonas incretina. Los péptidos (por ejemplo, exanatida (Byetta)) y los conjugados peptídicos que se unen a los receptores GIP o GLP-1 pero que son resistentes a la escisión de la proteasa sérica pueden también disminuir sustancialmente la glucosa en sangre (Gonzalez C, y col., Expert Opin Investing Drugs 2006 Ago; 15(8): 887-95), pero estos miméticos de la incretina deben inyectarse y tienden a inducir una elevada tasa de náuseas y por tanto, no son tratamientos ideales para el uso general en la población diabética de Tipo II. El éxito clínico de los inhibidores de DPPIV y los miméticos de incretina, aunque lejos de ser ideal, apunta a la utilidad potencial de los compuestos que aumentan la actividad de la incretina en sangre. Algunos estudios han indicado que la sensibilidad de las células beta a GIP está disminuida en la diabetes de Tipo II (NauckMA, y col., J Clin Invest 91:301-307 (1993); y Elahi D, y col., Regul Pept 51:63-74(1994)). La restauración de esta sensibilidad (Meneilly GS, y col., Diabetes Care enero de 1993; 16(1):110-4) puede ser un medio prometedor para mejorar la función de las células beta *in vivo*.

Debido a que el aumento de actividad de la incretina tiene un efecto positivo en la secreción de insulina dependiente de glucosa y quizá otros mecanismos que conducen a disminuir la glucosa en sangre, es también de interés explorar soluciones terapéuticas para aumentar la liberación de incretina desde las células K y L intestinales. La secreción de GLP-1 parece estar atenuada en la diabetes de Tipo II (Vilsboll T, y col., Diabetes 50:609-613), de tal manera que el aumento de la liberación de incretina puede mejorar este componente de la desregulación metabólica. Nutrientes tales como la glucosa y la grasa en la luz del intestino invitan a aumentar la secreción de incretina mediante la interacción con los receptores apicales (Vilsboll T, y col., Diabetes 50:609-613). La liberación de GLP-1 y GIP puede ser resultado también de la estimulación neural; acetilcolina y GRP pueden potenciar la liberación de incretina de una manera quizá análoga a los efectos de estos neurotransmisores sobre las células beta con respecto a la secreción de insulina (Brubaker P, Ann N Y Acad Sci julio de 2006; 1070:10-26; y Reimann F, y col., Diabetes diciembre de 2006; 55(Supl.2):S78-S85). Somatostatina, leptina y los ácidos grasos libres parecen también modular la secreción de insulina (Brubaker P, Ann N Y Acad Sci julio de 2006; 1070:10-26; y Reimann F, y col., Diabetes diciembre de 2006; 55(Supl. 2):S78-S85). Hasta la fecha, sin embargo, no parece ser un medio que afecte selectivamente estas rutas para promover la secreción de incretina para el beneficio terapéutico. Existe una necesidad de fármacos orales que estimulen la secreción de insulina en el tratamiento de la diabetes.

Las incretinas pueden aumentar la tasa de proliferación de células beta y disminuir los índices apoptóticos de las células beta en modelos animales (Farilla L, y col., Endocrinology noviembre de 2002; 143(11):4397-408) e islotes humanos *in vitro* (Farilla L, y col., Endocrinology diciembre de 2003; 144(12): 5149-58). El resultado neto de estos

cambios es un aumento en el número de células beta y en la masa de islotes, y este debe proporcionar una capacidad secretoria de insulina aumentada, que es otro objetivo deseado de los tratamientos antidiabéticos. GLP-1 ha mostrado también proteger los islotes de los efectos destructivos de agentes tales como estreptozocina mediante el bloqueo de la apoptosis (Li Y, y col., *JBiol Chem* enero de 2003 3; 278(1):471-8). Ciclina D1, un regulador clave de la progresión a través del ciclo celular, está regulado en exceso por GLP-1, y otros agentes que aumentan la actividad del AMPc y PKA tienen también un efecto similar (Friedrichsen BN, y col., *J Endocrinol* marzo de 2006; 188(3):481-92; y Kim MJ, y col., *J Endocrinol* marzo de 2006; 188(3): 623-33). La transcripción aumentada del gen de la ciclina D1 se produce en respuesta a la fosforilación de PKA de los factores de transcripción de CREB (unión al elemento de respuesta del AMPc) (Hussain MA, y col., *Mol Cell Biol* octubre de 2006; 26(20):7747-59). Existe una necesidad de fármacos orales que aumenten el número de células beta y la masa de los islotes en el tratamiento de la diabetes.

Los receptores acoplados a la proteína G (GPCR) son receptores superficiales celulares que juegan un importante papel fisiológico transduciendo y amplificando señales extracelulares tales como hormonas, factores de crecimiento, neurotransmisores y sustancias fisiológicamente activas. Los GPCR están asociados con cambios en la concentración intracelular de Ca^{2+} así como aumentos en la concentración de inositol 1,4, 5-trifosfato (IP3). Estos segundos mensajeros sirven para enfocar los acontecimientos de transducción de la señal y estimular otras rutas. De este modo, Los GPCR son dianas terapéuticamente importantes en la industria farmacéutica.

GPR120 es un GPCR de los ácidos grasos libres de cadena larga insaturada (FFA) y están muy expresados en el pulmón, intestino, adipocitos y células gustativas, así como en las líneas de células enteroendocrinas tales como STC-1 y GLUTag (Hirasawa y col., *Nature Medicine* enero de 2005; 11: 90-94; y Iakubov y col., *Endocrinology* marzo de 2007; 148 (3): 1089-1098; y Katsuma y col., *J. Biol. Chem.* mayo de 2005; 280:19507-19515; Matsumura y col., *Biomed. Res.* febrero de 2007; 28(1)49-55). La estimulación de GPR120 por los FFA aumenta la liberación de Ca^{2+} desde los depósitos intracelulares indicando que GPR120 es un receptor acoplado a Gαq. GPR120 media el efecto de los ácidos grasos libres de cadena larga insaturada en la estimulación de la secreción de GLP-1 y colecistoquinina (CCK), aumenta la insulina en plasma, activación de la cascada de las quinasas (ERK) regulada por señales extracelulares, proliferación de las células β pancreáticas, inhibición de la apoptosis y la adipogénesis inducida por privación del suero (Katsuma y col., *J. Biol. Chem.* mayo de 2005; 280:19507-19515; y Rayasam y col., *Expert Opin. Ther. Targets* mayo de 2007; 11 (5): 661-671; y Tanaka y col., *Naunyn Schmiedeberg Arch Pharmacol* junio de 2008; 377(4-6):515-522; y Gotoh y col., *Biochem. Biophys. Res. Commun.* marzo de 2007; 354 (2): 591-597).

Se ha demostrado que los ácidos grasos libres son ligandos de GPCR huérfanos identificados recientemente (Rasayam y col., *Expert Opin Ther Targets* mayo de 2007; 11(5): 661-671). GPR120 comparte especificidad por el ligando con otros receptores de ácidos grasos y existe una necesidad de desarrollo de agentes de molécula pequeña que sean moduladores específicos de la función de GPR120. En particular, GPR120 es una diana prometedora para el tratamiento de la diabetes, la obesidad y el síndrome metabólico considerando el papel significativo de GLP1 y CCK en la secreción de insulina, el vaciado gástrico y el control del apetito.

Breve resumen de la invención

Se proporcionan agonistas novedosos del compuesto GPR120, los procedimientos para su preparación, y los intermedios y composiciones sintéticas relacionadas. Los agonistas novedosos de GPR120 son útiles en el tratamiento de la diabetes y otras enfermedades relacionadas que incluyen el síndrome metabólico, dislipidemia, resistencia a la insulina, y complicaciones de la diabetes.

Se proporcionan además procedimientos para tratar enfermedades tales como la diabetes de Tipo II y otras enfermedades y dolencias utilizando uno o más de estos compuestos o composiciones, tal como se detalla además a continuación. La invención proporciona también procedimientos para aumentar los niveles intracelulares de Ca^{2+} utilizando uno o más de los compuestos descritos en el presente documento. Además, los compuestos pueden utilizarse para estimular la producción de insulina y estimular la secreción de insulina, péptido 1 de tipo glucagón (GLP1), y polipéptido insulino-trópico dependiente de glucosa (GIP) en un mamífero, en particular un ser humano. Además, los compuestos descritos en el presente documento son útiles para disminuir la glucosa en sangre cuando se administran a un mamífero que necesita tratamiento para disminuir la glucosa en sangre.

Descripción detallada de la invención

Las abreviaturas utilizadas en el presente documento son convencionales, salvo que se defina de otra forma: AcOH: ácido acético; nBuLi: n-Butil litio; Cs₂CO₃: carbonato de cesio; CH₂Cl₂ o DCM: diclorometano; CH₃MgI: yoduro de metil magnesio; CuCl₂: cloruro de cobre; DAST: trifluoruro de (dietilamino) azufre; DEAD: azodicarboxilato de dietilo; DIBAL: hidruro de diisobutilaluminio; DIPEA: diisopropiletilamina; DMF: dimetilformamida; DMSO: dimetilsulfóxido; Et₃N: trietilamina; EtOAc: acetato de etilo; EtOH: etanol; g: gramo(s); h: hora; H₂: hidrógeno; HBr: bromuro de hidrógeno; HCl: cloruro de hidrógeno; H₂O: agua; H₂O₂: peróxido de hidrógeno; HPLC: cromatografía líquida de alto rendimiento; KCN: cianuro de potasio; LHMDs: hexametildisilazida de litio; LiAlH₄: hidruro de aluminio litio; LiOH: hidróxido de litio; M: molar; MeCN: acetonitrilo; MeI: yoduro de metilo; MeOH: metanol; MgSO₄: sulfato de magnesio; MgCO₃: carbonato de magnesio; mg: miligramos; MsCl: cloruro de mesilo; mmol: milimoles; ml: mililitros; hidrógeno sulfuro de sodio; NaHSO₃; mCPBA: ácido meta-cloroperoxisbenzoico; N: normalidad; N₂: nitrógeno; Na₂CO₃: carbonato de sodio; NaHCO₃: bicarbonato de sodio; NaNO₂: nitrito de sodio; NaOH: hidróxido sódico; Na₂S₂O₃: bisulfato sódico; Na₂SO₄:

sulfato sódico; NBS: N-bromosuccinimida; NH₄Cl: cloruro de amonio; NH₄OAc: acetato de amonio; RMN: resonancia magnética nuclear; Pd/C: paladio sobre carbono; PPh₃: trifenil fosfina; iPrOH: alcohol isopropílico; SOCl₂: cloruro de tionilo; THF: tetrahidrofurano; TLC: cromatografía en capa fina; µl: microlitro.

5 Salvo que se indique de otra forma, los siguientes términos usados en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones tienen los significados que se proporcionan a continuación.

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

15 "Alquilo sustituido" y "alquilo C_{u-v} sustituido" se refiere a un grupo alquilo que tiene de 1 a 5 y, en algunas realizaciones, 1 a 3 o 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alqueno, alqueno sustituido, alquino, alquino sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, amino, amino sustituido, aminocarbonilo, aminotiocarbonilo, aminocarbonilamino, aminotiocarbonilamino, aminocarboniloxi, aminosulfonilo, aminosulfoniloxi, aminosulfonilamino, amidino, arilo, arilo sustituido, ariloxi, ariloxi sustituido, ariltio, ariltio sustituido, azido, carboxilo, éster de carboxilo, (éster de carboxil)amino, (éster de carboxil)oxi, ciano, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquiloxi, cicloalquiloxi sustituido, cicloalquiltio, cicloalquiltio sustituido, guanidino, guanidino sustituido, halo, hidroxilo, hidroxilamino, alcoxiamino, hidrazino, hidrazino sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroariloxi, heteroariloxi sustituido, heteroariltio, heteroariltio sustituido, heterocíclico, heterocíclico sustituido, heterociclioxi, heterociclioxi sustituido, heterocicliiltio, heterocicliiltio sustituido, nitro, espirocicloalquilo, SO₃H, sulfonilo sustituido, sulfoniloxi, tioacilo, tiocianato, tiol, alquiltio y alquiltio sustituido, en el que dichos sustituyentes son como se define en el presente documento.

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

30 "Alqueno sustituido" y "alqueno C_{u-v} sustituido" se refiere a grupos alqueno que tienen de 1 a 3 sustituyentes y, en algunas realizaciones, 1 a 2 sustituyentes, seleccionados entre el grupo que consiste en alcoxi, alcoxi sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, alquilo, alquilo sustituido, alquino, alquino sustituido, amino, amino sustituido, aminocarbonilo, aminotiocarbonilo, aminocarbonilamino, aminotiocarbonilamino, aminocarboniloxi, aminosulfonilo, aminosulfoniloxi, aminosulfonilamino, amidino, arilo, arilo sustituido, ariloxi, ariloxi sustituido, ariltio, ariltio sustituido, carboxilo, éster de carboxilo, (éster de carboxil)amino, (éster de carboxil)oxi, ciano, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquiloxi, cicloalquiloxi sustituido, cicloalquiltio, cicloalquiltio sustituido, guanidino, guanidino sustituido, halo, hidroxilo, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroariloxi, heteroariloxi sustituido, heteroariltio, heteroariltio sustituido, heterocíclico, heterocíclico sustituido, heterociclioxi, heterociclioxi sustituido, heterocicliiltio, heterocicliiltio sustituido, nitro, SO₃H, sulfonilo sustituido, sulfoniloxi, tioacilo, tiol, alquiltio, y alquiltio sustituido, en el que dichos sustituyentes se definen como en el presente documento y con la condición de que cualquier sustitución de hidroxilo o tiol no está unida a un átomo de carbono acetilénico.

40 "Alquino" se refiere a un radical hidrocarburo monovalente lineal o un radical hidrocarburo monovalente ramificado que contiene al menos un triple enlace. Se pretende también que término "alquino" incluya aquellos grupos hidrocarbilo que tienen un triple enlace y un doble enlace. "alquino C_{u-v}" se refiere a grupos alquino que tienen de u a v átomos de carbono y se entiende que incluyen etenilo, propinilo, y similares.

45 "Alquino sustituido" y "alquino C_{u-v} sustituido" se refiere a grupos alquino que tienen de 1 a 3 sustituyentes y, en algunas realizaciones, de 1 a 2 sustituyentes, seleccionados entre el grupo que consiste en alcoxi, alcoxi sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, amino, amino sustituido, aminocarbonilo, aminotiocarbonilo, aminocarbonilamino, aminotiocarbonilamino, aminocarboniloxi, aminosulfonilo, aminosulfoniloxi, aminosulfonilamino, amidino, arilo, arilo sustituido, ariloxi, ariloxi sustituido, ariltio, ariltio sustituido, carboxilo, éster de carboxilo, (éster de carboxil)amino, (éster de carboxil)oxi, ciano, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquiloxi, cicloalquiloxi sustituido, cicloalquiltio, cicloalquiltio sustituido, cicloalqueno, cicloalqueno sustituido, cicloalquenoiloxi, cicloalquenoiloxi sustituido, cicloalquenoiltio, cicloalquenoiltio sustituido, guanidino, guanidino sustituido, halo, hidroxilo, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroariloxi, heteroariloxi sustituido, heteroariltio, heteroariltio sustituido, heterocíclico, heterocíclico sustituido, heterociclioxi, heterociclioxi sustituido, heterocicliiltio, heterocicliiltio sustituido, nitro, SO₃H, sulfonilo sustituido, sulfoniloxi, tioacilo, tiol, alquiltio, y alquiltio sustituido, en el que dichos sustituyentes se definen en el presente documento y con la condición de que cualquier sustitución de hidroxilo o tiol no está unida a un átomo de carbono acetilénico.

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

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

"Acilo" se refiere a los grupos H-C(O)-, alquilo-C(O)-, alquilo sustituido-C(O)-, alquenilo-C(O)-, alquenilo sustituido-C(O)-, alquinilo-C(O)-, alquinilo sustituido-C(O)-, cicloalquilo-C(O)-, cicloalquilo sustituido-C(O)-, arilo-C(O)-, arilo sustituido-C(O)-, hidrazino sustituido-C(O)-, heteroarilo-C(O)-, heteroarilo sustituido-C(O)-, heterocíclico-C(O)-, y heterocíclico sustituido-C(O)-, en los que alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, hidrazino sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico y heterocíclico sustituido son como se define en el presente documento. Acilo incluye el grupo "acetilo" CH₃C(O)-.

"Acilamino" se refiere a los grupos -NR¹⁰C(O)H, -NR²⁰alquiloC(O), -NR²⁰alquiloC(O)sustituido, -NR²⁰cicloalquiloC(O), -NR²⁰cicloalquiloC(O)sustituido, -NR²⁰alqueniloC(O), -NR²⁰alqueniloC(O)sustituido, -NR²⁰alquiniloC(O), -NR²⁰alquiniloC(O)sustituido, -NR²⁰ariloC(O), -NR²⁰ariloC(O)sustituido, -NR²⁰heteroariloC(O), -NR²⁰heteroariloC(O)sustituido, -NR²⁰heterocíclicoC(O), y -NR¹⁰heterocíclicoC(O)sustituido en el que R²⁰ es hidrógeno o alquilo y en el que alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico y heterocíclico sustituido son como se define en el presente documento.

"Aciloxi" se refiere a los grupos H-C(O)O-, alquilo-C(O)O-, alquilo -C(O)O-sustituido, alquenilo-C(O)O-, alquenilo -C(O)O-sustituido, alquinilo-C(O)O-, alquinilo-C(O)O-sustituido, arilo-C(O)O-, arilo-C(O)O-sustituido, cicloalquilo-C(O)O-, cicloalquilo-C(O)O-sustituido, heteroarilo-C(O)O-, heteroarilo-C(O)O-sustituido, heterocíclico-C(O)O-, y heterocíclico-C(O)O-sustituido en el que alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico, y heterocíclico sustituido son como se define en el presente documento.

"Amino" se refiere a los grupos -NH₂.

"Amino sustituido" se refiere al grupo -NR²¹R²² en el que R²¹ y R²² se seleccionan de forma independiente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, arilo, arilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico, heterocíclico sustituido, -S(O)₂-alquilo, -S(O)₂-alquilo sustituido, -S(O)₂-alquenilo, -S(O)₂-alquenilo sustituido, -S(O)₂-cicloalquilo, -S(O)₂-cicloalquilo sustituido, -S(O)₂-arilo, -S(O)₂-arilo sustituido, -S(O)₂-heteroarilo, -S(O)₂-heteroarilo sustituido, -S(O)₂-heterocíclico, y S(O)₂-heterocíclico sustituido y en el que R²¹ y R²² se unen opcionalmente juntos con el nitrógeno unido al anterior para formar un grupo heterocíclico o un grupo heterocíclico sustituido, con la condición que R²¹ y R²² no sean hidrógeno, y en el que alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico, y heterocíclico sustituido son como se define en el presente documento. Cuando R²¹ es hidrógeno y R²² es alquilo, los grupos amino sustituidos se denominan algunas veces en el presente documento alquilamino. Cuando R²¹ y R²² son alquilo, el grupo amino sustituido se denomina algunas veces en el presente documento dialquilamino. Cuando se hace referencia a un amino monosustituido, se entiende que tanto R²¹ como R²² es hidrógeno pero no ambos. Cuando se hace referencia a un amino disustituido, se entiende que tanto R²¹ como R²² son hidrógeno.

"Hidroxi-amino" se refiere al grupo -NHOH.

"Alcoxi-amino" se refiere al grupo -NHO-alquilo en el que alquilo se define en el presente documento.

"Aminocarbonilo" se refiere al grupo -C(O)NR²³R²⁴ en el que R²³ y R²⁴ se seleccionan de forma independiente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, arilo, arilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico, heterocíclico sustituido, hidroxil, alcoxi, alcoxi sustituido, y en el que R²³ y R²⁴ se unen opcionalmente al nitrógeno unido al anterior para formar un grupo heterocíclico o heterocíclico sustituido, y en el que alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico, heterocíclico sustituido, hidroxil, alcoxi, y alcoxi sustituido son como se define en el presente documento.

"Aminotiocarbonilo" se refiere al grupo -C(S)NR²³R²⁴ en el que R²³ y R²⁴ se seleccionan de forma independiente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, arilo, arilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico, y heterocíclico sustituido y en el que R²³ y R²⁴ se unen opcionalmente al nitrógeno unido al anterior para formar un grupo heterocíclico o heterocíclico sustituido, y en el que alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico y heterocíclico sustituido son como se define en el presente documento.

"Aminocarbonilamino" se refiere al grupo -NR²⁰C(O)NR²³R²⁴ en el que R²⁰ es hidrógeno o alquilo y R²³ y R²⁴ se seleccionan de forma independiente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, arilo, arilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heteroarilo,

heteroarilo sustituido, heterocíclico, y heterocíclico sustituido y en el que R^{23} y R^{24} se unen opcionalmente al nitrógeno unido al anterior para formar un grupo heterocíclico o heterocíclico sustituido, y en el que alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico y heterocíclico sustituido son como se define en el presente documento.

"Aminotiocarbonilamino" se refiere al grupo $-NR^{20}C(S)NR^{23}R^{24}$ en el que R^{10} es hidrógeno o alquilo y R^{23} y R^{24} se seleccionan de forma independiente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, arilo, arilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico, y heterocíclico sustituido y en el que R^{23} y R^{24} se unen opcionalmente al nitrógeno unido al anterior para formar un grupo heterocíclico o heterocíclico sustituido, y en el que alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico y heterocíclico sustituido son como se define en el presente documento.

"Aminocarboniloxi" se refiere al grupo $-O-C(O)NR^{23}R^{24}$ en el que R^{23} y R^{24} se seleccionan de forma independiente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, arilo, arilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico, y heterocíclico sustituido y en el que R^{23} y R^{24} se unen opcionalmente al nitrógeno unido al anterior para formar un grupo heterocíclico o heterocíclico sustituido, y en el que alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico y heterocíclico sustituido son como se define en el presente documento.

"Aminosulfonilo" se refiere al grupo $-S(O)_2NR^{23}R^{24}$ en el que R^{23} y R^{24} se seleccionan de forma independiente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, arilo, arilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico, y heterocíclico sustituido y en el que alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico y heterocíclico sustituido son como se define en el presente documento.

arilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico, y heterocíclico sustituido y en el que R^{23} y R^{24} se unen opcionalmente al nitrógeno unido al anterior para formar un grupo heterocíclico o heterocíclico sustituido, y en el que alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico y heterocíclico sustituido son como se define en el presente documento.

"Aminosulfoniloxi" se refiere al grupo $-O-S(O)_2NR^{23}R^{24}$ en el que R^{23} y R^{24} se seleccionan de forma independiente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, arilo, arilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico, y heterocíclico sustituido y en el que R^{23} y R^{24} se unen opcionalmente al nitrógeno unido al anterior para formar un grupo heterocíclico o heterocíclico sustituido, y en el que alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico y heterocíclico sustituido son como se define en el presente documento.

"Aminosulfonilamino" se refiere al grupo $-NR^{20}-S(O)_2NR^{23}R^{24}$ en el que R^{10} es hidrógeno o alquilo y R^{23} y R^{24} se seleccionan de forma independiente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, arilo, arilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico, y heterocíclico sustituido y en el que R^{23} y R^{24} se unen opcionalmente al nitrógeno unido al anterior para formar un grupo heterocíclico o heterocíclico sustituido, y en el que alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico y heterocíclico sustituido son como se define en el presente documento.

Amidino" se refiere al grupo $-C(=NR^{15})NR^{23}R^{24}$ en el que R^{25} , R^{23} , y R^{24} se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, arilo, arilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico, y heterocíclico sustituido y en el que R^{23} y R^{24} se unen opcionalmente al nitrógeno unido al anterior para formar un grupo heterocíclico o heterocíclico sustituido, y en el que alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico y heterocíclico sustituido son como se define en el presente documento.

"Arilo" se refiere a un grupo aromático de entre 6 a 14 átomos de carbono y sin heteroátomos en el anillo y que tiene un anillo simple (por ejemplo, fenilo) o anillos múltiples condensados (fusionados) (por ejemplo, naftilo o antrilo). Para sistemas de anillos múltiples, incluyendo sistemas de anillos condensados, en forma de puente, y de tipo espiral, que tienen anillos aromáticos y no aromáticos que no tienen heteroátomos en el anillo, se aplica el término "Arilo" o "Ar" cuando el punto de unión está en un átomo de carbono aromático (por ejemplo, 5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-2-ilo es un grupo arilo en el que su punto de unión está en la posición 2 del anillo de fenilo aromático).

"Arilo sustituido" se refiere a grupos arilo que están sustituidos con 1 a 8 y, en algunas realizaciones, 1 a 5, 1 a 3 o 1 a 2 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido,

- alquinilo, alquinilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, amino, amino sustituido, aminocarbonilo, aminotiocarbonilo, aminocarbonilamino, aminotiocarbonilamino, aminocarboniloxi, aminosulfonilo, aminosulfoniloxi, aminosulfonilamino, amidino, arilo, arilo sustituido, ariloxi, ariloxi sustituido, ariltio, ariltio sustituido, azido, carboxilo, éster de carboxilo, (éster de carboxil)amino, (éster de carboxil)oxi, ciano, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, guanidino, guanidino sustituido, halo, hidroxilo, hidroxiamino, alcóxiamino, hidrazino, hidrazino sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroariloxi, heteroariloxi sustituido, heteroariltio, heteroariltio sustituido, heterocíclico, heterocíclico sustituido, heterocicliloxi, heterocicliloxi sustituido, heterocicliitio, heterocicliitio sustituido, nitro, SO₃H, sulfonilo sustituido, sulfoniloxi, tioacilo, tiocianato, tiol, alquiltio, y alquiltio sustituido, en el que dichos sustituyentes se definen en el presente documento.
- 5
- 10 "Aralalquilo" o "aralalquilo(C₁-C₂)" se refiere al radical -R^uR^v en el que R^u es un grupo alquileo (que tiene 8 o menos átomos de carbono en la cadena principal) y R^v es un grupo arilo como se define en el presente documento. Por tanto, "aralalquilo" se refiere a grupos tales como, por ejemplo, bencilo, y feniletilo, y similares. De igual forma, "aralalqueno" significa un radical -R^uR^v en el que R^u es un grupo alquileo (un grupo alquileo que tiene 1 o 2 dobles enlaces) y R^v es un grupo arilo como se define en el presente documento, por ejemplo, estirenilo, 3-fenil-2-propenilo, y similares.
- 15 "Arliloxi" se refiere al grupo -O-arilo, en el que arilo es tal como se define en el presente documento, que incluye, a modo de ejemplo, fenoxi y naftoxi.
- "Arliloxi sustituido" se refiere al grupo -O-(arilo sustituido) en el que arilo sustituido es como se define en el presente documento.
- "Arlitio" se refiere al grupo -S-arilo, en el que arilo es tal como se define en el presente documento.
- 20 "Arlitio sustituido" se refiere al grupo -S-(arilo sustituido), en el que arilo sustituido es tal como se define en el presente documento.
- "Azido" se refiere a los grupos -N₃.
- "Hidrazino" se refiere al grupo -NHNH₂.
- 25 "Hidrazino sustituido" se refiere al grupo -NR²⁶NR²⁷R²⁸ en el que R²⁶, R²⁷ y R²⁸ se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, arilo, arilo sustituido, éster de carboxilo, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico, heterocíclico sustituido, y sulfonilo sustituido y en el que R²⁷ y R²⁸ se unen opcionalmente, junto con el nitrógeno unido al anterior para formar un grupo heterocíclico o heterocíclico sustituido, con la condición que R²⁷ y R²⁸ no sean hidrógeno, y en el que alquilo, alquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalqueno, cicloalqueno sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico, heterocíclico sustituido y sulfonilo sustituido son como se define en el presente documento.
- 30
- "Ciano" o "carbonitrilo" se refiere al grupo -CN.
- "Carbonilo" se refiere al grupo divalente -C(O)- que es equivalente a -C(=O)-.
- 35 "Carboxilo" o "carboxi" se refiere a -COOH o sus sales.
- "Éster de carboxilo" o "éster de carboxi" se refiere a los grupos -C(O)O-alquilo, alquilo-C(O)O-sustituido, alqueno-C(O)O-, alqueno-C(O)O-sustituido, alquinilo-C(O)O-, alquinilo-C(O)O-sustituido, arilo-C(O)O-, arilo-C(O)O-sustituido, cicloalquilo-C(O)O-, cicloalquilo-C(O)O-sustituido, heteroarilo-C(O)O-, heteroarilo-C(O)O-sustituido, heterocíclico-C(O)O-, y heterocíclico-C(O)O-sustituido en el que alquilo, alquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico, y heterocíclico sustituido son como se define en el presente documento.
- 40
- 45 "(Éster de carboxil)amino" se refiere a los grupos -NR²⁰C(O)O-alquilo, -NR²⁰-alquilo C(O)O-sustituido, -NR²⁰-alqueno C(O)O-, -NR²⁰-alqueno C(O)O-sustituido, -NR²⁰-alquinilo C(O)O-, -NR²⁰-alquinilo C(O)O-sustituido, -NR²⁰-arilo C(O)O-, -NR²⁰-arilo C(O)O-sustituido, -NR²⁰-cicloalquilo C(O)O-, -NR²⁰-cicloalquilo C(O)O-sustituido, -NR²⁰-heteroarilo C(O)O-, -NR²⁰-heteroarilo C(O)O-sustituido, -NR²⁰-heterocíclico C(O)O-, y -NR²⁰-heterocíclico C(O)O-sustituido en el que R²⁰ es alquilo o hidrógeno, y en el que alquilo, alquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico, y heterocíclico sustituido son como se define en el presente documento.
- 50
- "(Éster de carboxil)oxi" se refiere a los grupos -O-C(O)O-alquilo, -O-alquilo C(O)O-sustituido, -O-alqueno C(O)O-, -O-alqueno C(O)O-sustituido, -O-alquinilo C(O)O-, -O-alquinilo C(O)O-sustituido, -O-arilo C(O)O-, -O-arilo C(O)O-sustituido, -O-cicloalquilo C(O)O-, -O-cicloalquilo C(O)O-sustituido, -O-heteroarilo C(O)O-, -O-heteroarilo C(O)O-sustituido, -O-heterocíclico C(O)O-, y -O-heterocíclico C(O)O-sustituido en el que alquilo, alquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalqueno,

cicloalquenilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico, y heterocíclico sustituido son como se define en el presente documento.

"Cicloalquilo" se refiere a un grupo cíclico saturado o parcialmente saturado de entre 3 a 14 átomos de carbono y sin heteroátomos en el anillo y que tiene un anillo simple o anillos múltiples incluyendo sistemas de anillos condensados, en forma de puente, y de tipo espiro. Para sistemas de anillo múltiples que tienen anillos aromáticos y no aromáticos que no tienen heteroátomos en el anillo, se aplica el término "cicloalquilo" cuando el punto de unión está en un átomo de carbono no aromático (por ejemplo, 5,6,7,8,-tetrahidronaftaleno-5-ilo). El término "cicloalquilo" incluye grupos cicloalquenilo. Los ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen, por ejemplo, adamantilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclooctilo y ciclohexenilo. "cicloalquilo C_{u-v}" se refiere a grupos cicloalquilo que tienen de u a v átomos de carbono como miembros del anillo. "cicloalquenilo C_{u-v}" se refiere a grupos cicloalquenilo que tienen de u a v átomos de carbono como miembros del anillo.

"Cicloalquenilo" se refiere a un anillo cicloalquilo parcialmente saturado que tiene al menos un sitio de insaturación del anillo >C = C<.

"Cicloalquilo sustituido" se refiere a un grupo cicloalquilo, tal como se ha definido en el presente documento, que tiene de 1 a 8, o 1 a 5, o, en algunas realizaciones, 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en oxo, tiona, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, amino, amino sustituido, aminocarbonilo, aminotiocarbonilo, aminocarbonilamino, aminotiocarbonilamino, aminocarboniloxi, aminosulfonilo, aminosulfoniloxi, aminosulfonilamino, amidino, arilo, arilo sustituido, ariloxi, ariloxi sustituido, ariltio, ariltio sustituido, azido, carboxilo, éster de carboxilo, (éster de carboxil)amino, (éster de carboxil)oxi, ciano, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquiloxi, cicloalquiloxi sustituido, cicloalquiltio, cicloalquiltio sustituido, guanidino, guanidino sustituido, halo, hidroxilo, hidroxiamino, alcoxiamino, hidrazino, hidrazino sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroariloxi, heteroariloxi sustituido, heteroariltio, heteroariltio sustituido, heterocíclico, heterocíclico sustituido, heterociciloxi, heterociciloxi sustituido, heterociciltio, heterociciltio sustituido, nitro, SO₃H, sulfonilo sustituido, sulfoniloxi, tioacilo, tiocianato, tiol, alquiltio, y alquiltio sustituido, en el que dichos sustituyentes son como se define en el presente documento. El término "cicloalquilo sustituido" incluye grupos cicloalquenilo sustituidos.

"Cicloalquiloxi" se refiere a -O-cicloalquilo en el que cicloalquilo es como se define en el presente documento.

"Cicloalquiloxi sustituido" se refiere a -O-(cicloalquilo sustituido) en el que cicloalquilo sustituido es como se define en el presente documento.

"Cicloalquiltio" se refiere a -S-cicloalquilo en el que cicloalquilo sustituido es como se define en el presente documento.

"Cicloalquiltio sustituido" se refiere a -S-(cicloalquilo sustituido) en el que cicloalquilo sustituido es como se define en el presente documento.

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

"Guanidino sustituido" se refiere a -NR²⁹C(=NR²⁹)N(R²⁹)₂ en el que cada R²⁹ se selecciona de forma independiente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocicilo, y heterocicilo sustituido y dos grupos R¹⁹ unidos a un átomo de nitrógeno de guanidino común se unen opcionalmente al nitrógeno unido al anterior para formar un grupo heterocíclico o heterocíclico sustituido, con la condición de que al menos un R²⁹ no sea hidrógeno, y en el que dichos sustituyentes son como se define en el presente documento.

"Halo" o "halógeno" se refiere a flúor, cloro, bromo y yodo.

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

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

"Hidroxilo" o "hidroxilo" se refiere al grupo -OH.

"Heteroalquilo" significa un radical alquilo tal como se define en el presente documento con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados de forma independiente entre ciano, -OR^w, -NR^xR^y, -SR^z, -S(O)R^z y -S(O)₂R^z (en el que n es 0, 1, o 2), entendiéndose que el punto de unión del radical heteroalquilo es a través de un átomo de carbono del radical heteroalquilo. R^w es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquil-alquilo, arilo, arilalquilo, alcoxycarbonilo, ariloxycarbonilo, carboxamido, o mono- o di-alquilcarbamoilo. R^x es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquil-alquilo, aril o arilalquilo. R^y es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquil-alquilo, arilo, arilalquilo, alcoxycarbonilo, ariloxycarbonilo, carboxamido, mono o di-alquilcarbamoilo o alquilsulfonilo. R^z es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo,

- cicloalquil-alquilo, arilo, arilalquilo, amino, monoalquilamino, dialquilamino o hidroxialquilo. Los ejemplos representativos incluyen, por ejemplo, 2-hidroxietilo, 2,3-dihidroxiopropilo, 2-metoxietilo, benciloximetilo, 2-cianoetilo, y 2-metilsulfonietilo. Para cada uno de los anteriores, R^w , R^x , R^y y R^z pueden estar adicionalmente sustituidos con amino, flúor, alquilamino, dialquilamino, OH o alcoxi. Además, indicando el prefijo el número de átomos carbono (por ejemplo, C_1 - C_{10}) se refiere al número total de átomos de carbono en la porción del grupo heteroalquilo exclusiva del ciano, $-OR^w$, $-NR^xR^y$, $-SR^z$, $-S(O)R^2$ o porciones de $-S(O)_2R^2$.
- 5 "Heteroarilo" se refiere a un grupo aromático de entre 1 a 14 átomos de carbono y 1 a 6 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en oxígeno, nitrógeno, y azufre, e incluye un anillo o sistema de anillo de 5 a 18 miembros que incluye un anillo simple (por ejemplo, imidazolilo) o anillos múltiples (por ejemplo, bencimidazol-2-ilo y bencimidazol-6-ilo). Para sistemas de anillos múltiples, incluyendo sistemas de anillos condensados, en forma de puente, y de tipo espiro, que tienen anillos aromáticos y no aromáticos, el término "heteroarilo" se aplica si existe al menos un heteroátomo en el anillo y el punto de unión es en un átomo de un anillo aromático (por ejemplo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-ilo y 5,6,7,8-tetrahidroquinolin-3-ilo). En una realización, el(los) átomo(s) de nitrógeno y/o azufre del anillo del grupo heteroarilo están opcionalmente oxidados para proporcionar los restos de N-óxido ($N \rightarrow O$), sulfínilo o sulfonilo. De forma más específica, el término heteroarilo incluye, pero no se limita a, piridilo, furanilo, tienilo, tiazolilo, isotiazolilo, tetrazolilo, triazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, pirrolilo, pirazolilo, piridazinilo, pirimidinilo, benzofuranilo, tetrahydrobenzofuranilo, isobenzafuranilo, benzotiazolilo, benzoisotiazolilo, benzotriazolilo, indolilo, isoindolilo, benzoxazolilo, quinolilo, tetrahydroquinolinilo, isoquinolilo, quinazolinilo, bencimidazolilo, bencisoxazolilo o benzotienilo.
- 10 "Unido a N" se refiere a grupos que contienen nitrógeno en los cuales el punto de unión es al átomo de nitrógeno del grupo que contiene nitrógeno. Por ejemplo, "tetrazolilo unido a N" es un grupo en el que el punto de unión es al átomo de nitrógeno del grupo tetrazolilo. De igual forma, triazolilo unido a N, imidazolilo unido a N, pirazolilo unido a N y pirrolilo unido a N son grupos en los que el punto de unión es a un átomo de nitrógeno del grupo triazol, imidazol, pirazol, y pirrol, respectivamente. De igual forma, "imidazolilo unido a N" se refiere a un imidazol en el que el punto de unión es al átomo de nitrógeno.
- 15 "Heteroarilo sustituido" se refiere a grupos heteroarilo que están sustituidos con entre 1 a 8, o, en algunas realizaciones, 1 a 5, o 1 a 3, o 1 a 2 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en los sustituyentes definidos para el arilo sustituido.
- 20 "Heteroariloxi" se refiere a -O-heteroarilo en el que heteroarilo es como se define en el presente documento.
- 25 "Heteroariloxi sustituido" se refiere al grupo -O-(heteroarilo sustituido) en el que heteroarilo es como se define en el presente documento.
- "Heteroariltio" se refiere al grupo --S-heteroarilo en el que heteroarilo es como se define en el presente documento.
- "Heteroariltio sustituido" se refiere al grupo -S-(heteroarilo sustituido) en el que heteroarilo es como se define en el presente documento.
- 35 "Heterociclo" o "heterocíclico" o "heterociclo" o "heterocicloalquilo" o "heterociclilo" se refiere a un grupo cíclico saturado o parcialmente saturado que tiene de 1 a 14 átomos de carbono y de 1 a 6 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en nitrógeno, azufre, u oxígeno e incluye sistemas de anillos simples y sistemas de anillos múltiples incluyendo sistemas de anillos condensados, en forma de puente, y de tipo espiro. Para sistemas de anillos múltiples que tienen anillos aromáticos y no aromáticos, el término "heterocíclico", "heterociclo", "heterociclo", "heterocicloalquilo" o "heterociclilo" se aplica cuando existe al menos un heteroátomo en el anillo y el punto de unión es en un átomo de un anillo no aromático (por ejemplo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolin-3-ilo, 5,6,7,8-tetrahidroquinolin-6-ilo, y decahidroquinolin-6-ilo). En una realización, el(los) átomo(s) de nitrógeno y/o azufre del anillo del grupo heterocíclico están opcionalmente oxidados para proporcionar los restos de N-óxido, sulfínilo, y sulfonilo. De forma más específica el heterociclilo incluye, pero no se limita a, tetrahidropiranilo, piperidinilo, N-metilpiperidin-3-ilo, piperazinilo, N-metilpirrolidin-3-ilo, 3-pirrolidinilo, 2-pirrolidin-1-ilo, morfolinilo y pirrolidinilo. Un prefijo indicando el número de átomos carbono (por ejemplo, C_3 - C_{10}) se refiere al número total de átomos de carbono en la porción del grupo heterociclilo exclusiva del número de heteroátomos.
- 40 "Heterociclo sustituido" o "heterocíclico sustituido" o "heterociclo sustituido" o "heterocicloalquilo sustituido" o "heterociclilo sustituido" se refiere a grupos heterocíclicos, tal como se ha definido en el presente documento, que están sustituidos con entre 1 a 5 o, en algunas realizaciones, 1 a 3 de los sustituyentes tal como se define para cicloalquilo sustituido.
- 45 "Heterocicliloxi" se refiere al grupo -O-heterociclilo en el que heterociclilo es como se define en el presente documento.
- "Heterocicliloxi sustituido" se refiere al grupo -O-(heterociclilo sustituido) en el que heterociclilo es como se define en el presente documento.
- 55 "Heterocililtio" se refiere al grupo -S-heterociclilo en el que heterociclilo es como se define en el presente documento.

"Heterocicliitio sustituido" se refiere al grupo -S-(heterociclilo sustituido) en el que heterociclilo es como se define en el presente documento.

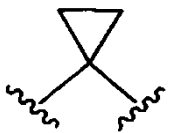
5 Los ejemplos de grupos heterociclo y heteroarilo incluyen, pero sin limitación, azetidina, pirrol, imidazol, pirazol, piridina, pirazina, pirimidina, piridazina, indolizina, isoindol, indol, dihidroindol, indazol, purina, quinolizina, isoquinolina, quinolina, ftalazina, naftilpiridina, quinoxalina, quinazolina, cinolina, pteridina, carbazol, carbolina, fenantridina, acridina, fenantrolina, isotiazol, fenazina, isoxazol, fenoxazina, fenotiazina, imidazolidina, imidazolina, piperidina, piperazina, indolina, ftalimida, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina, 4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofeno, tiazol, tiazolidina, tiofeno, benzo[b]tiofeno, morfolinilo, tiomorfolinilo (denominado también tiamorfolinilo), 1,1-dioxotiomorfolinilo, piperidinilo, pirrolidina y tetrahidrofurano.

10 "Nitro" se refiere al grupo $-N_2$.

"Oxo" se refiere al átomo (=O).

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

15 "Espirocicloalquilo" se refiere a un sustituyente cíclico de 3 a 10 miembros formado por sustitución de dos átomos de hidrógeno en un átomo de carbono común con un grupo alquileo que tiene 2 a 9 átomos de carbono, tal como se ha ilustrado por la siguiente estructura en el que el grupo metileno que se muestra a continuación unido a enlaces marcados con líneas onduladas está sustituido con un grupo espirocicloalquilo:



"Sulfonilo" se refiere al grupo divalente $-S(O)_2-$.

20 "Sulfonilo sustituido" se refiere al grupo $-S(O)_2$ -alquilo, $-S(O)_2$ -alquilo sustituido, $-S(O)_2$ -alqueno, $-S(O)_2$ -alqueno sustituido, $-S(O)_2$ -alquino, $-S(O)_2$ -alquino sustituido, $-S(O)_2$ -cicloalquilo, $-S(O)_2$ -cicloalquilo sustituido, $-S(O)_2$ -arilo, $-S(O)_2$ -arilo sustituido, $-S(O)_2$ -heteroarilo, $-S(O)_2$ -heteroarilo sustituido, $-S(O)_2$ -heterocíclico, $-S(O)_2$ -heterocíclico sustituido, en el que alquilo, alquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, alquino, alquino sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico y heterocíclico sustituido son como se define en el presente documento. Sulfonilo sustituido incluye grupos tales como metil- $S(O)_2$ fenil- $S(O)_2-$, y 4-metilfenil- $S(O)_2-$.

30 "Sulfoniloxi" se refiere al grupo $-OS(O)_2$ -alquilo, $-OS(O)_2$ -alquilo sustituido, $-OS(O)_2$ -alqueno, $-OS(O)_2$ -alqueno sustituido, $-OS(O)_2$ -cicloalquilo, $-OS(O)_2$ -cicloalquilo sustituido, $-OS(O)_2$ -arilo, $-OS(O)_2$ -arilo sustituido, $-OS(O)_2$ -heteroarilo, $-OS(O)_2$ -heteroarilo sustituido, $-OS(O)_2$ -heterocíclico, $-OS(O)_2$ -heterocíclico sustituido, en el que alquilo, alquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, alquino, alquino sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico y heterocíclico sustituido son como se define en el presente documento.

35 "Tioacilo" se refiere a los grupos H-C(S)-, alquilo-C(S)-, alquilo -C(S)-sustituido, alqueno-C(S)-, alqueno -C(S)-sustituido, alquino-C(S)-, alquilo -C(S)-sustituido, cicloalquilo-C(S)-, cicloalquilo-C(S)-sustituido, arilo-C(S)-, arilo-C(S)-sustituido, heteroarilo-C(S)-, heteroarilo-C(S)-sustituido, heterocíclico-C(S)-, y heterocíclico sustituido-C(S)-, en el que alquilo, alquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, alquino, alquino sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico y heterocíclico sustituido son como se define en el presente documento.

"Tio" se refiere al grupo -SH.

40 "Alquiltio" se refiere al grupo -S-alquilo en el que alquilo se define en el presente documento.

"Alquiltio sustituido" se refiere al grupo -S-(alquilo sustituido) en el que alquilo sustituido es como se define en el presente documento.

"Tiocarbonilo" se refiere al grupo divalente -C(S)- que es equivalente a -C(=S)-.

"Tiona" se refiere al átomo (=S).

45 "Tiocianato" se refiere al grupo -SCN.

"Compuesto" y "compuestos" como se usan en el presente documento se refiere a un compuesto abarcado por las fórmulas genéricas descritas en el presente documento, cualquier subgénero de aquellas fórmulas genéricas, y

cualquiera de las formas de los compuestos especificadas por las fórmulas genéricas y subgenéricas, tales como una sal farmacéuticamente aceptable. Salvo que se indique otra cosa, el término incluye además los isótopos, racematos, estereoisómeros y tautómeros del compuesto o los compuestos.

5 "Isótopos" se refiere a compuestos isotópicamente marcados farmacéuticamente aceptables en el que uno o más átomos están sustituidos que tienen el mismo número atómico, pero una masa atómica diferente de la masa atómica que se encuentra normalmente en la naturaleza. Los isótopos adecuados incluyen los isótopos del hidrógeno, tales como ^2H y ^3H . 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, tal como una mayor semivida in vivo o necesidad de dosificación inferiores, y por tanto, se pueden preferir en algunas circunstancias.

"Racematos" se refiere a una mezcla de enantiómeros.

15 "Solvato" o "solvatos" de un compuesto se refiere a aquellos compuestos, en el que los compuestos son como se define en el presente documento, que se unen a una cantidad estequiométrica o no estequiométrica de un disolvente. Los solvatos de un compuesto incluyen solvatos de todas las formas del compuesto tales como el óxido, éster, profármaco, o sal farmacéuticamente aceptable de las formas genéricas y subgenéricas descritas. Los disolventes preferidos son volátiles, no tóxicos, y/o aceptables para la administración a seres humanos. La presente invención proporciona solvatos de los compuestos descritos en el presente documento.

20 "Estereoisómero" o "estereoisómeros" se refiere a compuestos que difieren en la quiralidad de uno o más estereocentros. Los estereoisómeros incluyen enantiómeros y diastereómeros. Los compuestos de la presente invención pueden existir en forma estereoisomérica si poseen uno o más centros asimétricos o un doble enlace con sustitución asimétrica y, por lo tanto, se pueden producir como estereoisómeros individuales o como mezclas. Salvo que se indique de otra forma, se pretende que la descripción incluya estereoisómeros individuales así como mezclas. Los procedimientos para la determinación de la estereoquímica y la separación de los estereoisómeros son bien conocidos en la técnica (véase, descripción en el Capítulo 4 de *Advanced Organic Chemistry*, 4ª ed., J. March, John Wiley and Sons, Nueva York, 1992).

"Tautómero" se refiere a formas alternativas de un compuesto que difieren en la posición de un protón, tales como tautómeros de ceto- enol e imina-enamina, o las formas tautómeras de grupos heteroarilo que contienen un átomo en el anillo unido a un resto -NH- del anillo y a un resto =N- del anillo tales como los pirazoles, imidazoles, bencimidazoles, triazoles y tetrazoles.

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

50 Salvo que se indique otra cosa, la nomenclatura de sustituyentes que no se definen explícitamente en el presente documento se obtienen nombrando la porción terminal de la funcionalidad seguida por la funcionalidad adyacente hacia el punto de unión. Por ejemplo, el sustituyente "arilalquilocarbonilo" se refiere al grupo (aril)-(alquil)-O-C(O)-.

55 Se entiende que en todos los grupos sustituidos definidos anteriormente, los polímeros obtenidos definiendo sustituyentes con sustituyentes adicionales a ellos mismos (por ejemplo, arilo sustituido teniendo un grupo arilo sustituido como un sustituyente que está por sí mismo sustituido con un grupo arilo sustituido, que está sustituido adicionalmente por un grupo arilo sustituido, etc.) no están previstos para su inclusión en el presente documento. En dichos casos, el número máximo de dichas sustituciones es tres. Por ejemplo, las sustituciones en serie de grupos arilo sustituidos con otros grupos arilo sustituidos están limitadas a -arilo sustituido-(arilo sustituido)-arilo sustituido.

De igual forma, se entiende que las anteriores definiciones no se pretende que incluyan modelos de sustitución no

permisibles (por ejemplo, metilo sustituido con 5 grupos flúor). Dichos modelos de sustitución no permisibles son bien conocidos por el técnico experto.

5 Los términos "opcional" u "opcionalmente" que se han usado a través de la memoria descriptiva significa que el acontecimiento o circunstancia anteriormente descrito puede no ser necesario que se produzca, y que la descripción incluye casos en los que dicho acontecimiento o circunstancia tiene lugar y casos en los que no tiene lugar. Por ejemplo, "grupo heterociclilo opcionalmente mono o disustituido con un grupo alquilo" significa que el alquilo puede no ser necesario que esté presente, y la descripción incluye situaciones en las que el grupo heterociclilo está mono o disustituido con un grupo alquilo y situaciones en las que el grupo heterociclilo no está sustituido con el grupo alquilo.

10 Volviendo seguidamente a las composiciones de la invención, el término "portador o excipiente farmacéuticamente aceptable" se refiere a un portador o excipiente que es útil para preparar una composición farmacéutica que es generalmente segura, y posee toxicidades aceptables. Los portadores o excipientes aceptables incluyen aquellos que son aceptables para el uso veterinario así como para el uso farmacéutico humano. Un "portador o excipiente farmacéuticamente aceptable" como se usa en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones incluye uno y más de uno de dicho portador o excipiente.

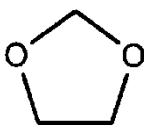
15 Con referencia a los procedimientos de la presente invención, los siguientes términos se usan con los significados señalados:

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

20 Una realización preferida de la invención es el tratamiento de una enfermedad que consiste en aliviar la enfermedad.

El término "diagnosticar" se refiere a determinar la presencia o ausencia de una enfermedad o dolencia concreta. Además, el término se refiere a determinar el nivel o la gravedad de una enfermedad o dolencia concreta, así como vigilar la enfermedad o dolencia para determinar su respuesta a un régimen terapéutico concreto.

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



25 El término "cantidad terapéuticamente eficaz" significa la cantidad de compuesto sujeto que estimulará la respuesta biológica o medicinal de un tejido, sistema, animal o ser humano que es deseado por el investigador, veterinario, doctor en medicina u otro especialista clínico. Una "cantidad terapéuticamente eficaz" incluye la cantidad de un compuesto que, cuando se administra a un mamífero para tratar una enfermedad, es suficiente para efectuar dicho tratamiento de la enfermedad. La "cantidad terapéuticamente eficaz" variará dependiendo del compuesto, la enfermedad y su gravedad y la edad, peso, etc., del mamífero que se va a tratar.

30

El término "mamífero" incluye, sin limitación, seres humanos, animales domésticos (por ejemplo, perros o gatos), animales de granja (vacas, caballos, o cerdos), y animales de laboratorio (ratones, ratas, hámsteres, cobayas, cerdos, conejos, perros, o monos).

35 El término "resistencia a la insulina" se puede definir generalmente como un trastorno del metabolismo de la glucosa. Más específicamente, la resistencia a la insulina se puede definir como la capacidad disminuida de la insulina de ejercer su acción biológica a través de un amplio intervalo de concentraciones que producen menos que el efecto biológico esperado (véase, por ejemplo, Reaven GM, J. Basic & Clin. Phys. & Pharm. (1998) 9:387-406 y Flie J, Ann. Rev. Med. (1983) 34:145-60). Las personas resistentes a la insulina tienen una capacidad disminuida de metabolizar adecuadamente la glucosa y responden mal, si es que responden en algún grado, al tratamiento con insulina. Las manifestaciones de resistencia a la insulina incluyen activación insuficiente de insulina para la captación de glucosa, la oxidación y el almacenamiento en el músculo y represión inadecuada de la insulina en la lipólisis en el tejido adiposo, y producción y secreción de glucosa en el hígado. La resistencia a la insulina puede producir o contribuir al síndrome de ovarios poliquísticos, alteración de la tolerancia a la glucosa, diabetes gestacional, síndrome metabólico, hipertensión, obesidad, aterosclerosis y una variedad de otros trastornos. Eventualmente, los individuos resistentes a la insulina pueden progresar hasta un punto en el que se alcanza el estado diabético.

40

45

El término "diabetes mellitus" o "diabetes" significa una enfermedad o dolencia que está generalmente caracterizada por defectos metabólicos en la producción y utilización de la glucosa que dan como resultado la insuficiencia para mantener niveles de azúcar en sangre adecuados en el cuerpo. El resultado de estos defectos es un nivel elevado de glucosa en sangre, denominado "hiperglucemia". Las dos formas principales de diabetes son la diabetes de Tipo I y la diabetes de Tipo II. Tal como se ha descrito anteriormente, La diabetes de Tipo I es generalmente el resultado de una

50

- deficiencia absoluta de insulina, la hormona que regula la utilización de la glucosa. La diabetes de Tipo II se produce a menudo frente a niveles normales, o incluso elevados de insulina y pueden ser el resultado de la incapacidad de los tejidos de responder adecuadamente a la insulina. La mayor parte de los pacientes diabéticos de Tipo II son resistentes a la insulina y tienen una deficiencia relativa de insulina, ya que la secreción de insulina no puede compensar la resistencia de los tejidos periféricos para responder a la insulina. Además, muchos diabéticos de Tipo II son obesos. Otros tipos de trastornos de homeostasis de la glucosa incluyen tolerancia deteriorada a la glucosa, que es un estado metabólico intermedio entre la homeostasis normal de la glucosa y la diabetes, y la diabetes mellitus gestacional, que es una intolerancia a la glucosa en el embarazo en mujeres sin antecedentes previos de diabetes de Tipo I o Tipo II.
- 5 El término "síndrome metabólico" se refiere a un grupo de anomalías metabólicas que incluye obesidad abdominal, resistencia a la insulina, intolerancia a la glucosa, diabetes, hipertensión y dislipidemia. Estas anomalías son conocidas por estar asociadas a un riesgo creciente de acontecimientos vasculares.
- 10 El término "obesidad abdominal" se define por un punto de corte de la circunferencia de la cintura >102 cm en hombres y > 80 cm en mujeres, como ha recomendado el tercer informe del panel experto del programa nacional de educación sobre el colesterol para la detección, evaluación, y tratamiento del colesterol elevado en sangre en adultos (Panel III de NCEP/ATP).
- 15 Las directrices para el diagnóstico de la diabetes de Tipo II, alteración de la tolerancia a la glucosa, y la diabetes gestacional han sido reseñadas por la American Diabetes Association (véase, por ejemplo, The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus, Diabetes Care, (1999) Vol. 2 (Supl. 1):S5-19).
- 20 El término "secretagogo" significa una sustancia o compuesto que estimula la secreción. Por ejemplo, un secretagogo de la insulina es una sustancia o compuesto que estimula la secreción de insulina.
- El término "síntoma" de diabetes, incluye, pero no se limita a, poliuria, polidipsia, y polifagia, tal como se usa en el presente documento, incorporando su utilización común. Por ejemplo, "poliuria" significa el paso de un gran volumen de orina durante un periodo dado; "polidipsia" significa sed excesiva, crónica; y "polifagia" significa ingestión excesiva de alimento. Otros síntomas de diabetes incluyen, por ejemplo, susceptibilidad aumentada a determinadas infecciones (especialmente infecciones fúngicas y estafilocócicas), náusea, y cetoacidosis (producción potenciada de cuerpos cetónicos en la sangre).
- 25 El término "complicación" de diabetes incluye, pero no se limita a, complicaciones microvasculares y complicaciones macrovasculares. Las complicaciones microvasculares son aquellas complicaciones que dan como resultado generalmente daño en vasos sanguíneos pequeños. Estas complicaciones incluyen, por ejemplo, retinopatía (el deterioro o la pérdida de visión debida a daño en los vasos sanguíneos en los ojos); neuropatía (daño en los nervios y problemas en los pies debido a daños en los vasos sanguíneos en el sistema nervioso); y nefropatía (enfermedad renal debida a daño en los vasos sanguíneos en los riñones). Las complicaciones macrovasculares son aquellas complicaciones que son el resultado generalmente de daños en los grandes vasos sanguíneos. Estas complicaciones incluyen, por ejemplo, patología cardiovascular y patología vascular periférica. La patología cardiovascular se refiere a enfermedades de los vasos sanguíneos del corazón. Véase, por ejemplo, Kaplan RM, y col., "Cardiovascular diseases" en Health and Human Behavior, pp. 206-242 (McGraw-Hill, New York 1993). La patología cardiovascular es generalmente una de varias formas, incluyendo, por ejemplo, hipertensión (denominada también tensión arterial elevada), enfermedad coronaria, ictus, y cardiopatía. La patología vascular periférica se refiere a enfermedades de cualquiera de los vasos sanguíneos fuera del corazón. Frecuentemente se trata de un estrechamiento de los vasos sanguíneos que transportan sangre a los músculos de las piernas y los brazos.
- 30 El término "ateroesclerosis" abarca enfermedades y dolencias vasculares que son reconocidas y entienden los médicos especialistas en los campos de la medicina relevantes. La patología cardiovascular aterosclerótica, la cardiopatía coronaria (conocida también como enfermedad de las arterias coronarias o cardiopatía isquémica), la patología cerebrovascular y la patología de los vasos periféricos son todas manifestaciones clínicas de la aterosclerosis y están por tanto abarcadas por los términos "ateroesclerosis" y "enfermedad aterosclerótica".
- 35 El término "antihiperlipidémico" se refiere a la disminución de las concentraciones de lípidos excesivas en sangre a los niveles deseados.
- 40 El término "modular" o "que modula" se refieren al tratamiento, la prevención, la supresión, la potenciación, o la inducción de una función o dolencia. Por ejemplo, los compuestos pueden modular la diabetes de Tipo II aumentando la insulina en un ser humano, suprimiendo por tanto la hiperglucemia. Los compuestos pueden modular también GPR120 actuando como agonistas de GPR120.
- 45 El término "triglicérido(s)" ("TG"), tal como se usa en el presente documento, incorpora su utilización común. Los TG consisten en tres moléculas de ácidos grasos esterificadas con una molécula de glicerol. Los TG sirven para almacenar ácidos grasos que son utilizados por las células musculares para la producción de energía o son capturados y almacenados en el tejido adiposo.
- 50 Debido a que el colesterol y los TG son insolubles en agua, deben almacenarse en complejos moleculares especiales

conocidos como "lipoproteínas" a fin de transportarse en el plasma. Las lipoproteínas pueden acumularse en el plasma debido a la producción en exceso y/o a la deficiente eliminación. Existen al menos cinco proteínas distintas que se diferencian por el tamaño, la composición, densidad, y función. En las células del intestino delgado, los lípidos de la dieta se empaquetan en grandes complejos de lipoproteínas denominados "quilomicrones", que tienen un contenido elevado de TG y bajo en colesterol. En el hígado, los ésteres de TG y colesterol se empaquetan y liberan en el plasma como lipoproteínas ricas en TG denominadas lipoproteínas de muy baja densidad ("VLDL"), cuya función principal es el transporte endógeno de TG procedentes del hígado o liberados por el tejido adiposo. A través de la acción enzimática, VLDL puede tanto reducirse como capturarse por el hígado, o transformarse en lipoproteína de densidad intermedia ("IDL"). IDL, que a su vez, bien se captura por el hígado, o se modificada adicionalmente para formar lipoproteína de baja densidad ("LDL"). LDL es tanto capturada como catabolizada por el hígado, o es capturada por el tejido extrahepático. La lipoproteína de alta densidad ("HDL") ayuda a eliminar el colesterol de los tejidos periféricos en un procedimiento denominado transporte inverso de colesterol.

El término "dislipidemia" se refiere a niveles anómalos de lipoproteínas en el plasma sanguíneo que incluyen niveles deprimidos y/o elevados de lipoproteínas (por ejemplo, niveles elevados de LDL y/o VLDL, y niveles deprimidos de HDL).

El término "hiperlipidemia" incluye, pero no se limita a, los siguientes:

(1) *Hiperquilomicronemia familiar*, un raro trastorno genético que produce una deficiencia en una enzima, la lipasa LP, que descompone las moléculas de grasa. La deficiencia en lipasa LP puede producir la acumulación de grandes cantidades de grasa o lipoproteínas en la sangre;

(2) *Hipercolesterolemia familiar*, un trastorno genético relativamente común producido cuando el defecto subyacente es una serie de mutaciones en el gen del receptor LDL que dan como resultado un funcionamiento incorrecto en los receptores LDL y/o la ausencia de receptores LDL. Esto provoca un aclaramiento ineficaz del LDL por los receptores de LDL que da como resultado elevados niveles de LDL y colesterol total en el plasma;

(3) *Hiperlipidemia familiar combinada*, conocida también como hiperlipidemia de tipo lipoproteína múltiple es un trastorno heredado en el que los pacientes y sus parientes afectados en primer grado pueden manifestar en diversos momentos niveles elevados de colesterol y niveles elevados de triglicéridos. Los niveles de colesterol HDL disminuyen a menudo moderadamente;

(4) *Apolipoproteína B-100 defectiva familiar* es una anomalía genética dominante autosómica común. El defecto está producido por una mutación en un único nucleótido que produce una sustitución de glutamina por arginina, que puede producir una afinidad reducida de partículas de LDL por el receptor de LDL. En consecuencia, esto puede producir unos elevados niveles de LDL y colesterol total en plasma;

(5) *Disbetalipoproteinemia familiar*, denominada también hiperlipoproteinemia de Tipo III, es un trastorno heredado poco común que da como resultado elevaciones moderadas a graves de los niveles de TG y colesterol séricos con una función anómala de la apolipoproteína E. los niveles de HDL son usualmente normales; y

(6) *Hipertrigliceridemia familiar*, es un trastorno heredado común en el que la concentración de VLDL en plasma es elevada. Esto puede producir niveles leves a moderadamente elevados de TG (y normalmente sin niveles de colesterol) y pueden a menudo asociarse con bajos niveles de HDL en plasma.

Los factores de riesgo de hiperlipidemia incluyen, pero no se limitan a, los siguientes: (1) factores de riesgo de la enfermedad, tales como antecedentes de diabetes de Tipo I, diabetes de Tipo II, síndrome de Cushing, hipotiroidismo y determinados tipos de insuficiencia renal; (2) factores de riesgo de fármacos, que incluyen, píldoras contraceptivas; hormonas, tales como estrógeno, y corticoesteroides; determinados diuréticos; y diversos β -bloqueantes; (3) los factores de riesgo de la dieta incluyen ingesta de grasa en la dieta por calorías totales mayor del 40 %; ingesta de grasas saturadas por calorías totales mayor del 10 %; ingesta de colesterol mayor de 300 mg por día; uso habitual y excesivo de alcohol; y obesidad.

Los términos "obeso" y "obesidad" se refieren a, de acuerdo con la Organización Mundial de la Salud, un Índice de Masa Corporal ("IMC") de más de 27,8 kg/m² para hombres y 27,3 kg/m² para mujeres (IMC igual a peso (kg)/altura (m²)). La obesidad está vinculada a una variedad de dolencias médicas que incluyen la diabetes y la hiperlipidemia. La obesidad es también un factor de riesgo conocido para el desarrollo de la diabetes de Tipo II (véase, por ejemplo, Barrett-Conner E, *Epidemol. Rev.* (1989) 11:172-181; y Knowler, y col., *Am. J. Clin. Nutr.* (1991) 53:1543-1551).

El término "páncreas" se refiere a un órgano glandular en el sistema digestivo y endocrino de los vertebrados, incluyendo mamíferos. El páncreas segrega enzimas y hormonas digestivas tales como insulina, GLP-1 y GIP, así como otras hormonas.

El término "islote" o "islote de Langerhans" se refiere a células endocrinas del páncreas que se agrupan en islotes y secretan insulina y otras hormonas.

El término "célula beta" se refiere a células que se encuentran en los islotes de Langerhans que secretan insulina, amilina, y otras hormonas.

El término "célula endocrina" se refiere a células que secretan hormonas en el torrente sanguíneo. Las células endocrinas se encuentran en diversas glándulas y sistemas orgánicos del cuerpo incluyendo el páncreas, intestinos, y

otros órganos.

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

El término "célula K" se refiere a células endocrinas del intestino que producen GIP.

5 El término "incretina" se refiere a un grupo de hormonas que aumenta la secreción de insulina en respuesta a la ingesta de alimento. Las incretinas incluyen GLP-1 y GIP.

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

10 El término "GLP-1" o "péptido de tipo glucagón" es una hormona peptídica producida principalmente por las células L. GLP-1 aumenta la secreción de insulina, disminuye la secreción de glucagón, aumenta la masa de células beta y la expresión del gen de la insulina, inhibe la secreción ácida y el vaciado gástrico en el estómago, y disminuye la ingesta de alimento aumentando la saciedad.

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

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

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

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

Preparación de compuestos de la invención

25 Los compuestos de la presente invención se pueden preparar de numerosas maneras familiares para un experto en la técnica de la síntesis de la química orgánica. La ruta sintética de compuestos en la presente invención no está limitada a los procedimientos reseñados en el presente documento o que se proporcionan en los Ejemplos. Los compuestos individuales pueden requerir la manipulación de las condiciones a fin de acomodar diversos grupos funcionales y pueden requerir el uso adecuado de grupos protectores. La purificación, si es necesario, se puede llevar a cabo en una columna de gel de sílice eluida con el sistema disolvente orgánico adecuado. Asimismo, se puede emplear HPLC en fase inversa o recristalización.

30

En una realización, la presente invención se dirige a novedosos intermedios para preparar los compuestos de la presente invención.

Composiciones y procedimientos de tratamiento

35 De acuerdo con la presente invención se proporcionan procedimientos de tratamiento de una enfermedad o dolencia seleccionada entre el grupo que consiste en diabetes de Tipo I, diabetes de Tipo II y síndrome metabólico. El procedimiento comprende administrar a un sujeto que necesita dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención.

40 En otro aspecto, se proporcionan procedimientos para aumentar los niveles intracelulares de Ca^{2+} en una célula que expresa GPR120. El procedimiento comprende exponer una célula que expresa GPR120 a un compuesto de la invención. Se determinaron los niveles de Ca^{2+} mediante los procedimientos descritos en las secciones de Ejemplos en el presente documento.

En una realización, la célula que expresa GPR120 es una célula pancreática, un islote celular, o una célula beta, una célula endocrina intestinal, una célula L o una célula K.

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

50 En otro aspecto, la invención proporciona un procedimiento para estimular la secreción de insulina en un mamífero, en particular un ser humano. El procedimiento comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un

compuesto de la invención al mamífero. En respuesta a la administración de un compuesto al sujeto, la insulina se secreta en el torrente sanguíneo por las células beta.

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

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

Otro aspecto de la invención proporciona un procedimiento para estimular la producción de incretina en un mamífero, en particular un ser humano. El procedimiento comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención al mamífero. En respuesta a la administración de un compuesto al sujeto, el péptido 1 de tipo glucagón y el polipéptido insulino-trópico dependiente de glucosa se producen por las células endocrinas intestinales. El Ejemplo Biológico 5 proporciona procedimientos detallados por los cuales un técnico experto puede medir la producción de incretina en animales de laboratorio en respuesta a la administración de un compuesto de la invención.

Tratamientos combinados

Tal como se ha señalado anteriormente, los compuestos de la presente invención se utilizarán, en algunas circunstancias, en combinación con otros agentes terapéuticos para provocar un efecto deseado. La selección de agentes adicionales dependerá, en gran parte, del tratamiento diana deseado (véase, por ejemplo, Turner N, y col., Prog. Drug Res. (1998) 51:33-94; Haffner S, Diabetes Care (1998) 21:160-178; y DeFronzo R, y col. (eds.), Diabetes Reviews (1997) Vol. 5 No. 4). Numerosos estudios han investigado los beneficios de los tratamientos combinados con agentes orales (véase, por ejemplo, Mahler R, J. Clin. Endocrinol. Metab. (1999) 84:1165-71; United Kingdom Prospective Diabetes Study Group: UKPDS 28, Diabetes Care (1998) 21:87-92; Bardin CW (ed.), Current Therapy in Endocrinology and Metabolism, 6ª ed. (Mosby - Year Book, Inc., St. Louis, MO 1997); Chiasson J, y col., Ann. Intern. Med. (1994) 121:928-935; Coniff R, y col., Clin. Ther (1997) 19:16-26; Coniff R, y col., Am. J. Med. (1995) 98:443-451; e Iwamoto Y, y col., Diabet. Med. (1996) 13:365-370; Kwiterovich P, Am. J. Cardiol (1998) 82(12A):3U-17U). Estos estudios indican que puede mejorarse adicionalmente la modulación de la diabetes mediante la adición de un segundo agente al régimen terapéutico. El tratamiento combinado incluye la administración de una única formulación de dosificación farmacéutica que contiene un compuesto que se proporciona en el presente documento y uno o más principios activos adicionales, así como la administración de un compuesto que se proporciona en el presente documento y cada agente activo en su propia formulación de dosificación farmacéutica separada. Por ejemplo, se pueden administrar un compuesto que se proporciona en el presente documento y un inhibidor de DPP4 al sujeto humano juntos en una única composición de dosificación oral, tal como un comprimido o cápsula, o se puede administrar cada agente en formulaciones de dosificación oral separadas. Cuando se utilizan formulaciones de dosificación separadas, se puede administrar un compuesto que se proporciona en el presente documento y uno o más principios activos adicionales esencialmente en el mismo momento (*es decir*, de forma simultánea), o en momentos separados por etapas (*es decir*, secuencialmente). Se entiende que el tratamiento combinado incluye todos estos regímenes.

Puede observarse un ejemplo de tratamiento combinado en la modulación (prevenir el inicio de los síntomas o complicaciones asociadas con) de la diabetes (o el tratamiento, la prevención o la reducción del riesgo de desarrollo de diabetes y sus síntomas, complicaciones, y trastornos relacionados), en el que un compuesto que se proporciona en el presente documento puede usarse eficazmente en combinación con, por ejemplo, biguanidas (tales como metformina); tiazolidinonas (tales como ciglitazona, pioglitazona, troglitazona y rosiglitazona); inhibidores de la dipeptidil-peptidasa-4 ("DPP4") (tales como vildagliptina y sitagliptina); agonistas del receptor del péptido-1 de tipo glucagón ("GLP-1") (tales como exanatida) (o miméticos de GLP-1); agonistas de PPAR gamma o agonistas parciales; PPAR alfa doble, agonistas de PPAR gamma o agonistas parciales; PPAR delta doble, agonistas de PPAR gamma o agonistas parciales; agonistas de pan PPAR o agonistas parciales; deshidroepiandrosterona (denominada también DHEA o su éster de sulfato conjugado, DHEA-SO₄); antiglucocorticoides; inhibidores de TNF α ; inhibidores de la α -glucosidasa (tales como acarbosa, miglitol y voglibosa); sulfonilureas (tales como clorpropamida, tolbutamida, acetohexamida, tolazamida, gliburida, gliclazida, glinasa, glimepirida y glipizida); pramlintida (un análogo sintético de la hormona amilina humana); otros secretagogos de la insulina (tales como repaglinida, gliquidona y nateglinida); insulina

(o miméticos de la insulina); antagonistas del receptor de glucagón; péptido inhibidor gástrico ("GIP"); o miméticos de GIP; así como los principios activos descritos a continuación para el tratamiento de la obesidad, la hiperlipidemia, aterosclerosis y/o síndrome metabólico.

5 Puede observarse otro ejemplo de tratamiento combinado en el tratamiento de la obesidad o de trastornos relacionados con la obesidad, en el que un compuesto que se proporciona en el presente documento puede usarse eficazmente en combinación con, por ejemplo, fenilpropanolamina, fenteramina; dietilpropión; mazindol; fenfluramina; dexfenfluramina; fentiramina, agentes agonistas del adrenoceptor β -3; sibutramina; inhibidores de la lipasa gastrointestinal (tales como orlistat); y leptinas. Otros agentes utilizados en el tratamiento de la obesidad o de trastornos relacionados con la obesidad en el que un compuesto que se proporciona en el presente documento puede usarse eficazmente en combinación con, por ejemplo, antagonistas del receptor cannabinoide-1 ("CB-1") (tales como rimonabant); agonistas de PPAR delta o agonistas parciales; PPAR alfa doble, agonistas de PPAR delta o agonistas parciales; PPAR delta doble, agonistas de PPAR gamma o agonistas parciales; agonistas de pan PPAR o agonistas parciales; neuropéptido Y; enterostatina; colecistoquinina; bombesina; amilina; receptores de la histamina H_3 ; receptores de la dopamina D_2 ; hormona estimuladora de los melanocitos; factor liberador de la corticotrofina; galanina; y ácido gamma amino butírico (GABA).

20 Se puede observar otro ejemplo adicional de tratamiento combinado en la modulación de la hiperlipidemia (tratamiento de la hiperlipidemia y sus complicaciones relacionadas), en el que un compuesto que se proporciona en el presente documento puede usarse eficazmente en combinación con, por ejemplo, estatinas (tales como atorvastatina, fluvastatina, lovastatina, pravastatina y simvastatina), inhibidores de CETP (tales como torcetrapib); un inhibidor de la absorción del colesterol (tal como ezetimiba); agonistas de PPAR alfa o agonistas parciales; agonistas de PPAR delta o agonistas parciales; PPAR alfa doble, agonistas de PPAR delta o agonistas parciales; PPAR alfa doble, agonistas de PPAR gamma o agonistas parciales; PPAR delta doble, agonistas de PPAR gamma o agonistas parciales; agonistas de pan PPAR o agonistas parciales; derivados de ácido fenofibrato (tales como gemfibrozil, clofibrato, fenofibrato, y bezafibrato); resinas de unión a ácidos biliares (tales como colestipol o colestiramina); ácido nicotínico; probucol; betacaroteno; vitamina E; o vitamina C.

30 Puede observarse un ejemplo adicional de tratamiento combinado en la modulación de la aterosclerosis, en el que un compuesto que se proporciona en el presente documento se administra en combinación con uno o más de los siguientes principios activos: un agente antihiperlipidémico; un agente aumentador del HDL en plasma; un agente antihipercolesterolemico, tal como un inhibidor de la biosíntesis del colesterol, por ejemplo, un inhibidor de la hidroximetilglutaril (HMG) CoA reductasa (denominados también estatinas, tales como lovastatina, simvastatina, pravastatina, fluvastatina, y atorvastatina); un inhibidor de la HMG-CoA sintasa; un inhibidor de la escualeno epoxidasa; o un inhibidor de la escualeno sintetasa (conocido también como inhibidor de la escualeno sintasa); un inhibidor de la acil-coenzima A colesterol aciltransferasa (ACAT), tal como melinamida; probucol; ácido nicotínico y sus sales y niacinamida; un inhibidor de la absorción del colesterol, tal como β -sitosterol; una resina de intercambio aniónico secuestrante de ácidos biliares, tal como colestiramina, derivados de colestipol o dialquilaminoalquilo de un dextrano reticulado; un inductor del receptor de LDL; fibratos, tales como clofibrato, bezafibrato, fenofibrato, y gemfibrozil; vitamina B_6 (conocida también como piridoxina) y sus sales farmacéuticamente aceptables, tales como la sal de HCl; vitamina B_{12} (conocida también como cianocobalamina); vitamina B_3 (conocida también como ácido nicotínico y niacinamida); vitaminas antioxidantes, tales como la vitamina C y E y el beta caroteno; un β -bloqueante; un antagonista de la angiotensina II; un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina; agonistas de PPAR alfa o agonistas parciales; agonistas de PPAR delta o agonistas parciales; agonistas de PPAR gamma o agonistas parciales; PPAR alfa doble, agonistas de PPAR delta o agonistas parciales; PPAR alfa doble, agonistas de PPAR gamma o agonistas parciales; PPAR delta doble, agonistas de PPAR gamma o agonistas parciales; agonistas de pan PPAR o agonistas parciales; y un inhibidor de la agregación plaquetaria, tales como los antagonistas del receptor del fibrinógeno (es decir, los antagonistas del receptor del fibrinógeno de la glicoproteína IIb/IIIa) y aspirina. Tal como se ha señalado anteriormente, se puede administrar un compuesto que se proporciona en el presente documento en combinación de más de un principio activo adicional, por ejemplo, se proporciona en el presente documento una combinación de un compuesto con un inhibidor de la HMG-CoA reductasa (por ejemplo, atorvastatina, fluvastatina, lovastatina, pravastatina, y simvastatina) y aspirina, o un compuesto que se proporciona en el presente documento con un inhibidor de la HMG-CoA reductasa y un β -bloqueante.

55 Además, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto que se proporciona en el presente documento y una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más principios activos seleccionados entre el grupo que consiste en: un agente antihiperlipidémico; un agente aumentador del HDL en plasma; un agente antihipercolesterolemico, tal como un inhibidor de la biosíntesis del colesterol, por ejemplo, un inhibidor de la HMG CoA reductasa; un inhibidor de la HMG-CoA sintasa; un inhibidor de la escualeno epoxidasa, o un inhibidor de la escualeno sintetasa (conocido también como inhibidor de la escualeno sintasa); un inhibidor de la acil-coenzima A colesterol aciltransferasa; probucol; ácido nicotínico y sus sales; inhibidores de CETP tales como torcetrapib; un inhibidor de la absorción del colesterol tal como ezetimiba; agonistas de PPAR alfa o agonistas parciales; agonistas de PPAR delta o agonistas parciales; PPAR alfa doble, agonistas de PPAR delta o agonistas parciales; PPAR alfa doble, agonistas de PPAR gamma o agonistas parciales; PPAR delta doble, agonistas de PPAR gamma o agonistas parciales; agonistas de pan PPAR o agonistas parciales; niacinamida; un inhibidor de la absorción del colesterol; una resina de intercambio aniónico secuestrante de ácidos biliares; un inductor del receptor de LDL; clofibrato, fenofibrato, y gemfibrozil; vitamina B_6 y sus sales

farmacéuticamente aceptables; vitamina B₁₂; una vitamina antioxidante; un β-bloqueante; un antagonista de la angiotensina II; un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina; un inhibidor de la agregación plaquetaria; un antagonista del receptor del fibrinógeno; aspirina; fentiraminas, agonistas del receptor β-3 adrenérgico; sulfonilureas, biguanidas, inhibidores de la α-glucosidasa, otros secretagogos de la insulina, e insulina se pueden usar juntos para la preparación de una composición farmacéutica útil para los tratamientos anteriormente descritos.

Se puede observar un ejemplo adicional de tratamiento combinado en la modulación del síndrome metabólico (o el tratamiento del síndrome metabólico y sus síntomas, complicaciones y trastornos), en el que un compuesto que se proporciona en el presente documento puede usarse eficazmente en combinación con, por ejemplo, los principios activos descritos anteriormente para modular o tratar la diabetes, obesidad, la hiperlipidemia, aterosclerosis, y/o sus respectivos síntomas, complicaciones y trastornos relacionados.

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

En particular, la presente invención proporciona procedimientos para tratar un mamífero, en particular un ser humano administrando un compuesto que se proporciona en el presente documento y un inhibidor de DPP4.

Los inhibidores de DPP4 útiles en la presente invención son sitagliptina (Merck), vildagliptina (Novartis), BMS-477118 (saxagliptina) (Bristol-Myers Squibb), R1438 (aminometilpiridina) (Roche), NVP DPP728 (Novartis), PSN9301 (Prosidion), P32/98 (isoleucina tiozolidida) (Probiobdrug), GSK823O93C (Denagliptina) (Glaxo Smithkline), SYR-322 (Alogliptina) (Takeda), NN-7201 (NovoNordisk), ALS2-0426 (Alantos). (Green BD, Flatt PR, Bailey CJ, Dipeptidyl peptidase IB (DPP4) inhibitors: a newly emerging drug class for the treatment of Type II diabetes, Diabetes Vase. Dis. Res. 2006, 3:159-165). Los inhibidores de DPP4 preferidos son sitagliptina, vildagliptina, Denagliptina, saxagliptina, y alogliptina). Los inhibidores de DPP4 incluso más preferidos son sitagliptina y vildagliptina.

Un compuesto que se proporciona en el presente documento y un inhibidor de DPP4 se administran en una única dosificación o en dosificaciones separadas. La dosificación única se administra una vez al día o varias veces al día. Cuando un compuesto que se proporciona en el presente documento y un inhibidor de DPP4 se administran en dosificaciones separadas, las dosificaciones se pueden administrar una vez al día o varias veces al día.

Un compuesto que se proporciona en el presente documento y un inhibidor de DPP4 se pueden dosificar en el mismo momento, en un plazo de varios minutos, o separados por horas. A modo de ejemplo, Un compuesto que se proporciona en el presente documento y un inhibidor de DPP4 se pueden dosificar juntos por la mañana, sin dosificación adicional durante el resto del día. Como alternativa, por la mañana, un compuesto que se proporciona en el presente documento y un inhibidor de DPP4 se dosifican seguido por una segunda dosis de un compuesto que se proporciona en el presente documento y/o un inhibidor de DPP4 por la tarde o después de una comida.

Puede ser necesario administrar dosificaciones de un compuesto que se proporciona en el presente documento y/o un inhibidor de DPP4 una vez al día o más de una vez al día, o antes o después de una comida, como será evidente para los expertos en la técnica. Además, se señala que el especialista o el médico a cargo del tratamiento conocerán cómo y cuándo comenzar, interrumpir, ajustar, o finalizar el tratamiento junto con la respuesta del paciente individual.

En una realización, cuando el compuesto que se proporciona en el presente documento y el inhibidor de DPP4 se administran en una única dosificación, el compuesto y el inhibidor de DPP4 se formulan en una única píldora, un único comprimido, o una única cápsula. Cuando el compuesto y el inhibidor de DPP4 se administran en dosificaciones separadas, el compuesto se formula en una píldora, comprimido o cápsula y el inhibidor de DPP4 se formula en una píldora o cápsula separada.

Cuando un compuesto que se proporciona en el presente documento y un inhibidor de DPP4 se administran en dosificaciones separadas, el compuesto se puede administrar en primer lugar y el inhibidor de DPP4 se puede administrar a continuación, tras la administración del compuesto. Como alternativa, el inhibidor de DPP4 se puede administrar en primer lugar y el compuesto se puede administrar a continuación. Un médico especialista a cargo del tratamiento puede variar el tiempo entre la primera administración y la segunda administración. En una realización, la primera administración (un compuesto que se proporciona en el presente documento o un inhibidor de DPP4), se sigue inmediatamente por la segunda administración (un compuesto que se proporciona en el presente documento o un inhibidor de DPP4). En otra realización, la segunda administración es en 2 minutos, 5 minutos, 10 minutos, 15 minutos, 30 minutos, o 60 minutos, 1 hora, 2 horas, 3 horas, 4 horas, 5 horas, 6 horas, 7 horas, 8 horas, 9 horas, 10 horas, 11 horas, o 12 horas tras la primera administración. Otra realización más proporciona la administración de un compuesto que se proporciona en el presente documento y/o un inhibidor de DPP4 por la mañana seguido por la administración de un compuesto que se proporciona en el presente documento y/o un inhibidor de DPP4 por la tarde.

Además, la presente invención proporciona kits con dosis unitarias de un compuesto que se proporciona en el presente documento y/o un inhibidor de DPP4, tanto en dosis orales como inyectables. Además de los recipientes que contienen las dosis unitarias, en el envase estará un prospecto informativo que describa el uso y los beneficios que lo acompañan de los fármacos en el tratamiento de la diabetes de Tipo II, obesidad, la hiperlipidemia, aterosclerosis y síndrome metabólico, y/o sus respectivos síntomas, complicaciones y trastornos relacionados. Los compuestos

preferidos y las dosis unitarias son los descritos en el presente documento anteriormente.

Otro aspecto de la presente invención proporciona procedimientos para disminuir los niveles de glucosa en sangre en un sujeto administrando un compuesto que se proporciona en el presente documento y un inhibidor de DPP4. El procedimiento comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto y del inhibidor de DPP4 al mamífero. El procedimiento comprende además etapas para medir los niveles de glucosa en sangre antes y después de la administración de un compuesto que se proporciona en el presente documento y un inhibidor de DPP4. Los niveles de glucosa en sangre se miden fácilmente mediante numerosos dispositivos de control de la glucosa comercialmente disponibles que miden la glucosa en sangre de las muestras de sangre u orina, o como se enseña en el presente documento. Se puede medir también la glucosa en sangre mediante glucómetros comercialmente disponibles que no requieren muestras de sangre u orina.

Otro aspecto de la presente invención proporciona procedimientos para disminuir los niveles de insulina en sangre en un sujeto administrando un compuesto que se proporciona en el presente documento y un inhibidor de DPP4. El procedimiento comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto y del inhibidor de DPP4 al mamífero. El procedimiento comprende además etapas para medir los niveles de insulina en sangre antes y después de la administración del compuesto y un inhibidor de DPP4. Los niveles de glucosa en sangre se miden fácilmente mediante ensayos de control de la insulina bien conocidos que miden la insulina en las muestras de sangre u orina, o como se enseña en el presente documento.

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

Otro aspecto más de la presente invención proporciona procedimientos para disminuir los niveles de triglicéridos en sangre en un sujeto administrando un compuesto que se proporciona en el presente documento y un inhibidor de DPP4. El procedimiento comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto y del inhibidor de DPP4 al mamífero. El procedimiento comprende además etapas para medir los niveles de triglicéridos en sangre antes y después de la administración del compuesto y un inhibidor de DPP4. Los niveles de triglicéridos en sangre se miden fácilmente mediante numerosos dispositivos comercialmente disponibles que miden los niveles de triglicéridos en sangre de las muestras de sangre.

Un aspecto más de la presente invención proporciona procedimientos para disminuir el vaciado gástrico en un sujeto administrando un compuesto de la invención y un inhibidor de DPP4. El procedimiento comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto que se proporciona en el presente documento y del inhibidor de DPP4 al mamífero.

Otro aspecto de la presente invención proporciona procedimientos para aumentar la producción de insulina en los islotes celulares de un sujeto administrando un compuesto que se proporciona en el presente documento y un inhibidor de DPP4. El procedimiento comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto que se proporciona en el presente documento y del inhibidor de DPP4 al mamífero. El procedimiento comprende además etapas para medir la producción de insulina en los islotes celulares o las células beta del páncreas antes y después de la administración del compuesto y un inhibidor de DPP4. La producción de insulina de los islotes y las células beta se mide fácilmente mediante ensayos bien conocidos, o como se enseña en el presente documento.

En otro aspecto más, la presente invención proporciona procedimientos para preservar la función de los islotes en un sujeto administrando un compuesto que se proporciona en el presente documento y un inhibidor de DPP4. El procedimiento comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto que se proporciona en el presente documento y del inhibidor de DPP4 al mamífero. El procedimiento comprende además etapas para medir la función de los islotes o la capacidad de las células beta para producir insulina antes y después de la administración del compuesto y un inhibidor de DPP4. La producción de insulina de los islotes y las células beta se mide fácilmente mediante ensayos bien conocidos, o como se enseña en el presente documento.

Los compuestos que se usan en los procedimientos de la presente invención se pueden incorporar en una variedad de formulaciones y medicamentos para la administración terapéutica. Más particularmente, un compuesto que se proporciona en el presente documento se puede formular en composiciones farmacéuticas mediante combinación con portadores o diluyentes adecuados, farmacéuticamente aceptables, y se puede formular en preparaciones en forma sólida, semisólida, líquida o gaseosa, tales como comprimidos, cápsulas, píldoras, polvos, gránulos, grageas, geles, lechadas, pomadas, disoluciones, supositorios, inyecciones, inhalantes y aerosoles. Como tal, la administración de los compuestos se puede conseguir de diversas maneras, incluyendo la administración oral, bucal, rectal, parenteral, intraperitoneal, intradérmica, transdérmica, y/o intratraqueal. Además, el compuesto se puede administrar de manera local más bien que sistémica, en una formulación para depósito o en una formulación de liberación sostenida. Además, los compuestos se pueden administrar en un liposoma.

Los compuestos se pueden formular con excipientes, diluyentes o portadores comunes, y comprimirse en comprimidos, o formularse como elixires o disoluciones para administración oral conveniente, o administrarse mediante rutas intramusculares o intravenosas. Los compuestos se pueden administrar transdérmicamente, y se pueden formular como formas farmacéuticas de liberación sostenida y similares. Los compuestos se pueden administrar solos, en combinación entre sí, o se pueden usar en combinación con otros compuestos conocidos.

Las formulaciones adecuadas para uso en la presente invención se encuentran en Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Company (1985) Filadelfia, PA, 17ª ed.), que se incorpora en el presente documento a modo de referencia. Además, para una breve revisión de los procedimientos de administración de fármacos, véase, Langer, Science (1990) 249:1527-1533, que se incorpora en el presente documento a modo de referencia. Las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento se pueden preparar de una manera que es conocida por los expertos en la técnica, es decir, por medio de mezcla convencional, procedimientos de solución, granulación, preparación de grageas, levigación, emulsión, encapsulación, atrapamiento o liofilización. Los siguientes procedimientos y excipientes son meramente ilustrativos y no son en ninguna manera limitantes.

Para la inyección, el compuesto y opcionalmente un inhibidor de DPP4 se pueden formular en preparaciones disolviéndolos, suspendiéndolos o emulsionándolos en un disolvente acuoso o no acuoso, tales como aceites vegetales u otros similares, glicéridos de ácidos alifáticos sintéticos, ésteres de ácidos alifáticos superiores o propilenglicol; y si se desea, con aditivos convencionales tales como solubilizantes, agentes isotónicos, agentes suspensores, agentes emulsionantes, estabilizantes y conservantes. Preferentemente, los compuestos de la presente invención se pueden formular en disoluciones acuosas, preferentemente en tampones fisiológicamente compatibles tales con la solución de Hanks, solución de Ringer, o solución salina fisiológica. Para la administración transmucosal, se usan en la formulación penetrantes adecuados para la barrera a permear. Dichos penetrantes se conocen generalmente en la técnica.

Para la administración oral, el compuesto y opcionalmente los inhibidores de DPP4 se pueden formular fácilmente combinándolos con portadores farmacéuticamente aceptables que son bien conocidos en la técnica. Dichos portadores permiten a los compuestos formularse como comprimidos, píldoras, grageas, cápsulas, emulsiones, suspensiones lipófilas e hidrófilas, líquidos, geles, jarabes, lechadas, suspensiones y similares, para la ingestión oral por un paciente que se va a tratar. Se pueden obtener preparaciones farmacéuticas para uso oral mezclando los compuestos con un excipiente sólido, moliendo opcionalmente la mezcla resultante, y procesando la mezcla de gránulos, tras añadir auxiliares adecuados, si se desea, para obtener núcleos de comprimidos o grageas. Los excipientes adecuados son, en particular, cargas tales como azúcares, incluyendo lactosa, sacarosa, manitol, o sorbitol; preparaciones de celulosa tales como, por ejemplo, almidón de maíz, almidón de trigo, almidón de arroz, almidón de patata, gelatina, goma tragacanto, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, y/o polivinilpirrolidona. Si se desea, se pueden añadir agentes desintegrantes, tales como polivinilpirrolidona reticulada, agar, o ácido alginico o una sal del mismo tal como alginato sódico.

Se proporcionan núcleos de grageas con revestimientos adecuados. A este fin, se pueden usar disoluciones concentradas de azúcar, que pueden contener opcionalmente goma arábiga, talco, polivinilpirrolidona, gel de carbopol, polietilenglicol, y/o dióxido de titanio, disoluciones de lacas, y disolventes orgánicos o mezclas de disolventes adecuadas. Se pueden añadir colorantes o pigmentos alimentarios a los revestimientos de comprimidos o grageas para la identificación o para caracterizar diferentes combinaciones de las dosis de principios activos.

Las preparaciones farmacéuticas que se pueden usar oralmente incluyen cápsulas a presión preparadas de gelatina, así como cápsulas selladas blandas hechas de gelatina y un plastificante, tales como glicerol o sorbitol. Las cápsulas a presión pueden contener los principios activos en premezcla con la carga tal como lactosa, aglutinantes tales como almidones, y/o lubricantes tales como talco o estearato de magnesio y, opcionalmente, estabilizantes. En cápsulas blandas, los principios activos se pueden disolver o suspender en líquidos adecuados, tales como aceites grasos, parafina líquida, o polietilenglicoles líquidos. Además, pueden añadirse estabilizantes. Todas las formulaciones para la administración oral deben estar en dosificaciones adecuadas para dicha administración.

Para la administración bucal, las composiciones pueden tomar la forma de comprimidos o comprimidos masticables formulados de una manera convencional.

Para la administración mediante inhalación, los compuestos para uso de acuerdo con la presente invención pueden administrarse de manera conveniente en la forma de una presentación para pulverización en aerosol a partir de envases o nebulizadores presurizados, con el uso de un propulsor adecuado, por ejemplo, diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono u otro gas adecuado, o exento de propulsor, inhaladores de polvo seco. En el caso de un aerosol presurizado se puede determinar la unidad de dosificación proporcionando una válvula para administrar una cantidad medida. Cápsulas y cartuchos de, por ejemplo, se puede formular gelatina para uso en un inhalador o insuflador que contenga una mezcla en polvo del compuesto y una base en polvo adecuada tal como lactosa o almidón.

Los compuestos se pueden formular para la administración parenteral mediante inyección, por ejemplo, mediante inyección en bolo o infusión continua. Se pueden presentar formulaciones para inyección en una forma farmacéutica unitaria, por ejemplo, en ampollas o en recipientes multidosis, con un conservante añadido. Las composiciones

pueden tomar la forma de suspensiones, disoluciones o emulsiones en vehículos oleosos o acuoso, y pueden contener agentes de formulación tales como agentes suspensores, estabilizantes y/o dispersantes.

5 Las formulaciones farmacéuticas para la administración parenteral incluyen disoluciones acuosas de los principios activos en forma soluble en agua. Además, se pueden preparar suspensiones de los principios activos como suspensiones oleosas para inyección adecuadas. Los disolventes o vehículos lipófilos adecuados incluyen aceites grasos tales como aceite de sésamos, o ésteres de ácidos grasos sintéticos, tales como oleato de etilo o triglicéridos, o liposomas. Las suspensiones acuosas para inyección pueden contener sustancias que aumentan la viscosidad de la suspensión, tales como carboximetilcelulosa de sodio, sorbitol, o dextrano. Opcionalmente, la suspensión puede contener también estabilizantes o agentes que aumentan la solubilidad de los compuestos para permitir la preparación de disoluciones muy concentradas. Como alternativa, el principio activo puede estar en forma de polvo para la constitución con un vehículo adecuado, por ejemplo, por ejemplo, agua estéril exenta de pirógeno, antes del uso.

Se pueden formular también los compuestos en composiciones rectales tales como o enemas de retención, por ejemplo, que contienen bases de supositorios tales como manteca de cacao, carboceras, polietilenglicoles u otros triglicéridos, todos los cuales funden a la temperatura corporal, se solidifican además a temperatura ambiente.

15 Además de las formulaciones descritas anteriormente, los compuestos se pueden formular también como una preparación para depósito. Dichas formulaciones de acción prolongada se pueden administrar mediante implante (por ejemplo, por vía subcutánea o intramuscular) o mediante inyección intramuscular. Por tanto, por ejemplo, los compuestos se pueden formular con materiales poliméricos o hidrófobos adecuados (por ejemplo, como una emulsión en un aceite aceptable) o resinas de intercambio iónico, o como derivados escasamente solubles, por ejemplo, como una sal escasamente soluble.

20 Como alternativa, se pueden emplear otros sistemas de administración para los compuestos farmacéuticos hidrófobos. Los liposomas y las emulsiones son ejemplos bien conocidos de vehículos de administración o portadores para fármacos hidrófobos. En una realización actualmente preferida, se pueden emplear liposomas furtivos es *decir*, de circulación duradera. Dichos liposomas se describen generalmente en Woodle, y col., patente de Estados Unidos N° 5.013.556. Los compuestos de la presente invención se pueden administrar también mediante medios de liberación controlada y/o dispositivos de administración tales como los descritos en las patentes de los Estados Unidos N°s 3845.770; 3.916.899; 3.536.809; 3.598.123; y 4.008.719.

25 Se pueden emplear también determinados disolventes orgánicos tales como dimetilsulfóxido ("DMSO"). Además, los compuestos se pueden administrar usando un sistema de liberación sostenida, tal como matrices semipermeables de polímeros hidrófobos sólidos que contienen el agente terapéutico. Se han establecido diversos tipos de materiales de liberación sostenida y son bien conocidos por los expertos en la técnica. Las cápsulas de liberación sostenida pueden, dependiendo de su naturaleza química, liberar los compuestos durante unas pocas horas hasta durante 100 días.

30 La composición farmacéutica puede comprender también portadores o excipientes sólidos o en fase gel adecuados. Los ejemplos de dichos portadores o excipientes incluyen, pero no se limitan a carbonato de calcio, fosfato de calcio, diversos azúcares, almidones, derivados de celulosa, gelatina, y polímeros tales como polietilenglicoles.

35 Las composiciones farmacéuticas adecuadas para el uso en la presente invención incluyen composiciones en el que los principios activos están contenidos en una cantidad terapéuticamente eficaz. La cantidad de composición administrada será dependiente, por supuesto, del sujeto que se está tratando, del peso del sujeto, la gravedad de la dolencia, la disposición del compuesto y el criterio del médico que a cargo del tratamiento. La determinación de una cantidad eficaz está comprendida en las capacidades del experto en la técnica, especialmente a la luz de la divulgación detallada que se proporciona en el presente documento.

Para cualquier compuesto utilizado en el procedimiento de la presente invención, se puede estimar una dosis terapéuticamente eficaz inicialmente a partir de los ensayos de cultivo celular, modelos animales, o microdosificación de sujetos humanos.

45 Además, la toxicidad y la eficacia terapéutica de los compuestos descritos se pueden determinar mediante procedimientos farmacéuticos convencionales en cultivos celulares o animales experimentales, por ejemplo, determinando la DL₅₀, (la dosis letal para el 50 % de la población) y la DE₅₀ (la dosis terapéuticamente eficaz en el 50 % de la población). La relación de dosis entre efectos tóxicos y efectos terapéuticos es el índice terapéutico y se puede expresar como la relación entre la DL₅₀ y la DE₅₀. Se prefieren los compuestos que presentan elevados índices terapéuticos. Los datos obtenidos de los ensayos en cultivos celulares y/o de los estudios animales se pueden usar en la formulación de un intervalo de dosificaciones que no sea tóxico en seres humanos. La dosificación de dichos compuestos se basa preferentemente en un intervalo de concentraciones en circulación que incluye la DE₅₀ con poca o ninguna toxicidad. La dosificación puede variar en este intervalo dependiendo de la forma de dosificación empleada y de la ruta de administración utilizada. La formulación exacta, la ruta de administración y la dosificación se pueden seleccionar por el médico de cabecera a la vista de la dolencia del paciente (véase, por ejemplo, Fingl, y col., 1975 En: The Pharmacological Basis of Therapeutics, Ch. 1).

La cantidad de un compuesto que se proporciona en el presente documento se puede combinar con un material portador para producir una única forma farmacéutica dependiendo de la enfermedad tratada, la especie de mamífero,

y el modo particular de administración. Sin embargo, como una directriz general, las dosis unitarias adecuadas para los compuestos de la presente invención pueden, por ejemplo, contener preferentemente entre 0,1 mg y aproximadamente 1000 mg, entre 1 mg y aproximadamente 500 mg, y entre 1 mg y aproximadamente 300 mg del principio activo. En otro ejemplo, la dosis unitaria está entre 1 mg y aproximadamente 100 mg. Dichas dosis unitarias se pueden administrar más de una vez al día, por ejemplo, 2, 3, 4, 5 a 6 veces al día, pero preferentemente 1 o 2 veces al día, de tal manera que la dosificación total para un adulto de 70 kg está en el intervalo de 0,001 a aproximadamente 15 mg por kg de peso de sujeto por administración. Una dosificación preferida es de 0,01 a aproximadamente 1,5 mg por kg de peso de sujeto por administración, y dicho tratamiento puede extenderse durante numerosas semanas o meses, y, en algunos casos, años. Se entenderá, sin embargo, que el nivel de dosis específico para cualquier paciente concreto dependerá de una variedad de factores que incluyen la actividad del compuesto específico empleado; la edad, el peso corporal, el estado de salud general, el sexo y la dieta del paciente que se está tratando; el tiempo y la ruta de administración; la tasa de excreción; otros fármacos que se han administrado previamente; y la gravedad de la enfermedad concreta que experimenta el tratamiento, como entenderán bien los expertos en la técnica.

Una dosificación normal puede ser una de 1 mg a aproximadamente 100 mg de comprimido o 1 mg a aproximadamente 300 mg tomados una vez al día, o, varias veces al día, o una cápsula o comprimido de liberación temporal tomada una vez al día que contiene un contenido proporcionalmente mayor de principio activo. El efecto de liberación temporal puede obtenerse mediante los materiales de la cápsula que se disuelven a diferentes valores de pH, mediante cápsulas que liberan lentamente mediante presión osmótica, o mediante cualquier otro medio conocido de liberación controlada.

Puede ser necesario utilizar dosificaciones fuera de estos intervalos en algunos casos, como será evidente para los expertos en la técnica. Además, se señala que el especialista o el médico a cargo del tratamiento conocerán cómo y cuándo comenzar, interrumpir, ajustar, o finalizar el tratamiento junto con la respuesta del paciente individual.

Para las composiciones, procedimientos y kits proporcionados anteriormente, un experto en la técnica entenderá que los compuestos preferidos para el uso en cada uno de ellos son aquellos compuestos que se señalan como preferidos anteriormente. Los compuestos preferidos más adicionales para las composiciones, procedimientos y kits son aquellos compuestos proporcionados en los siguientes Ejemplos no limitantes.

Ejemplos químicos

Procedimientos generales. Todas las operaciones que implicaban materiales sensibles a la humedad y/o el oxígeno se llevaron a cabo en una atmósfera de nitrógeno seco en material de vidrio previamente seco. Salvo que se señale otra cosa, los materiales se obtuvieron de fuentes comercialmente disponibles y se utilizaron sin purificación adicional.

Se llevó a cabo la cromatografía instantánea en un equipo IscoCombiflash Companion utilizando cartuchos RediSep Rfsilicagel de Teledyne Isco. Se llevó a cabo la cromatografía en capa fina utilizando placas prerrevestidas adquiridas de E. Merck (gel de sílice 60 PF₂₅₄, 0,25 mm) y se visualizaron las manchas con luz ultravioleta de onda larga seguido por un reactivo de tinción adecuado.

Se registraron los espectros de resonancia magnética nuclear ("RMN") en un espectrómetro de resonancia Varian Inova-400. Los desplazamientos químicos de RMN ¹H se proporcionan en partes por millón (δ) campo abajo del tetrametilsilano ("TMS") utilizando la señal del TMS o del disolvente residual (CFCl₃ = δ 7,24, DMSO = δ 2,50) como patrón interno. La información de RMN ¹H se tabuló en el siguiente formato: multiplicidad (s, singlete; d, doblete; t, triplete; c, cuadruplete; m, multiplete), constantes de acoplamiento (J) en Hertzios, número de protones. El prefijo app se aplicó ocasionalmente en los casos en los que no se resolvió la multiplicidad de la señal verdadera y a indica que se amplió la señal en cuestión.

Los compuestos se nombraron usando ChemBioDraw Ultra Version 11.0.

Se llevó a cabo el análisis de CLEM utilizando un espectrómetro de masas PE SCIEX API 2000 con una columna C₁₈ Phenomenex Luna de 5 micrómetros.

Se llevó a cabo la HPLC preparatoria en un manipulador de líquidos Gilson HPLC 215 con una columna Phenomenex (Gemini 10 μ , C₁₈, 110A) y un detector UVNIS 156.

Se llevaron a cabo las reacciones de microondas en un Biotage Initiator EXP US.

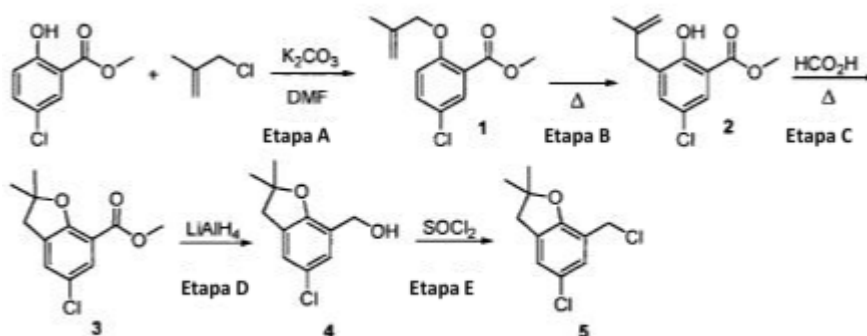
Cuando no se describe de manera particular la producción de los materiales de partida, los compuestos se conocen o se pueden preparar de forma análoga a los procedimientos conocidos en la técnica o tal como se describe en la preparación de los compuestos intermedios o los ejemplos. Un experto en la técnica apreciará que las metodologías sintéticas descritas en el presente documento son solo representativas de los procedimientos de preparación de los compuestos de la presente invención, y que se pueden usar análogamente otros procedimientos bien conocidos. La presente invención se ilustra adicionalmente, pero no está limitada por, los siguientes ejemplos que ilustran la preparación de los compuestos de la invención.

55

Preparación de compuestos intermedios

Compuesto intermedio 1

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



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

10 (1).

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

15 (2).

Etapa C: El Compuesto (2) (2,00 g, 8,31 mmol) se disolvió en ácido fórmico (10 ml) y agua (1 ml) y se calentó a temperatura de reflujo durante 18 h. La solución se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua (50 ml), y se extrajo con acetato de etilo (2 x 25 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron con sulfato sódico, se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía (EtOAc al 0-30 % en hexanos) para proporcionar el éster deseado (3).

20 (3).

Etapa D: El Compuesto (3) (2,00 g, 8,31 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano anhidro (15 ml) y se enfrió a 0 °C bajo atmósfera de nitrógeno. Hidruro de aluminio y litio en tetrahidrofurano (1,0 M, 8,31 ml, 8,31 mmol) se añadió durante un periodo de diez minutos. Tras finalizar la adición, la solución se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante sesenta minutos más. La solución se enfrió a 0 °C y se inactivó mediante la adición de acetato de etilo (10 ml) seguido por una solución acuosa saturada de sulfato sódico (10 ml). La mezcla se diluyó con acetato de etilo y se filtró a través de un lecho de celite. La combinación de filtrados se secó con sulfato sódico y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (EtOAc al 0-100 % en hexanos) para proporcionar el alcohol deseado (4).

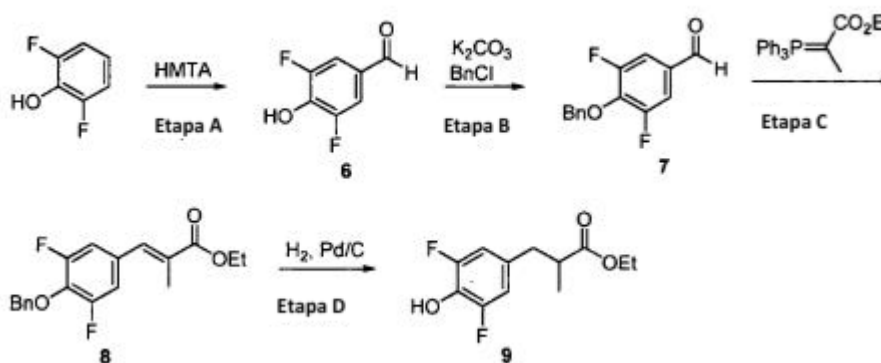
25 (4).

Etapa E: A una solución del Compuesto (4) (1,00 g, 4,70 mmol) en acetonitrilo (20 ml) se añadió cloruro de tionilo (0,682 ml, 9,4 mmol). La solución se agitó durante 4 h y a continuación se concentró al vacío. El residuo se disolvió en acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera. Se separó la fase orgánica, se secó con sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía (EtOAc al 0-30 % en hexanos) para proporcionar el compuesto (5).

30 (5).

Compuesto intermedio 2

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



Etapa A: Una solución de 2,6-difluorofenol (25 g, 192 mmol), hexametilentetramina (26 g, 192 mmol) y ácido trifluoroacético (190 mmol) se calentó a temperatura de reflujo durante la noche. La reacción se enfrió y se diluyó con agua (200 ml) y se extrajo con diclorometano (3 x 100 ml). La fase orgánica se lavó con una solución acuosa de carbonato de potasio al 10 % (2 x 100 ml). La fase acuosa se acidificó con un ácido clorhídrico concentrado y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó con sulfato sódico, se filtró, y se concentró al vacío para dar 3,5-difluoro-4-hidroxibenzaldehído en forma de un sólido de color blanco. Tras reposar, el producto deseado comenzó a precipitar de la fase acuosa original que se había extraído con diclorometano. La fase se filtró para proporcionar el producto (6) en forma de cristales largos de color blanco.

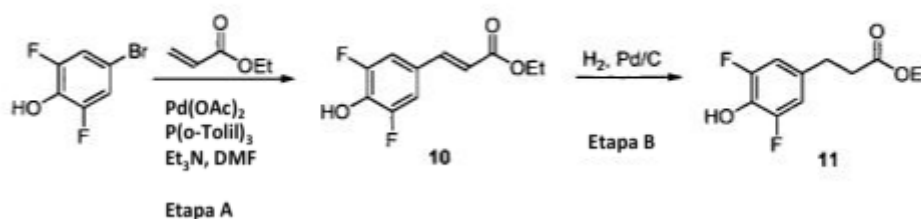
Etapa B: A una mezcla de 3,5-difluoro-4-hidroxibenzaldehído (6) (8,26 g, 52,2 mmol), y carbonato de potasio (14,4 g, 104,4 mmol) en dimetilformamida (100 ml) se añadió cloruro de bencilo (7,2 ml, 62,7 mmol) y se agitó durante la noche a 50 °C. La reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de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

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

Etapa D: A una solución de (E)-3-(4-(benciloxi)-3,5-difluorofenil)-2-metilacrilato de etilo (8) (1,4 g, 4,21 mmol) en etanol (25 ml) se añadió Pd/C (140 mg, 10 % tipo Degussa). Se añadió un globo de hidrógeno y la reacción se purgó y se volvió a llenar con hidrógeno tres veces. La reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente con un globo de hidrógeno, se filtró a través de un lecho de celite y se concentró al vacío para obtener 3-(3,5-difluoro-4-hidroxifenil)-2-metilpropanoato de etilo (9).

Compuesto intermedio 3

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

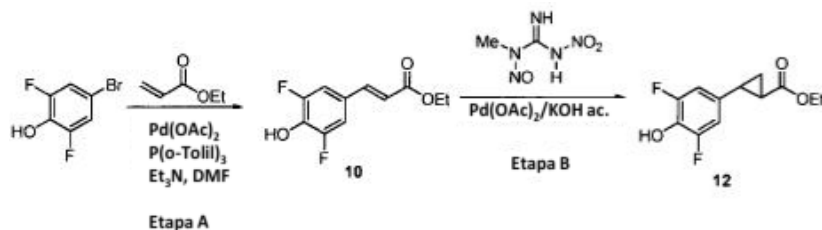


Etapa A: En un matraz de vidrio de 350 ml resistente a la presión se introdujo 4-bromo-2,6-difluorofenol (23,82 g, 0,11 mol), trietilamina (55 ml, 0,39 mol), acrilato de etilo (34,27 g, 0,34 mol), DMF (50 ml), acetato de paladio (II) (1,29 g, 5,75 mmol), y seguido por tri-*o*-tolilfosfina (2,34 g, 7,6 mmol) bajo N₂. La mezcla del recipiente de vidrio precintado se agitó a 110 °C durante la noche (21 horas), se enfrió a temperatura ambiente y se añadió EtOAc (150 ml) y se agitó durante 30 minutos, se filtró a través de celite y se enjuagó con EtOAc (3 x 100 ml). El filtro se acidificó con HCl 2 N hasta pH ~2. Se separó la fase orgánica, y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). Las fases orgánicas se combinaron y el combinado se lavó con agua (2 x 100 ml), salmuera (100 ml) y se secó con sulfato de sodio. Tras la filtración, se añadió heptano (200 ml) y la solución se concentró al vacío. El precipitado resultante se filtró, se lavó con heptano (2 x 50 ml) y se secó para dar el producto deseado en forma de un sólido de color amarillo claro. El licor madre se concentró al vacío para obtener más cantidad del producto deseado (**10**) en forma de un sólido de color amarillo pálido. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,50 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 6,29 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 5,54 (a, 1H), 4,26 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 1,33 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

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

Compuesto intermedio 4

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

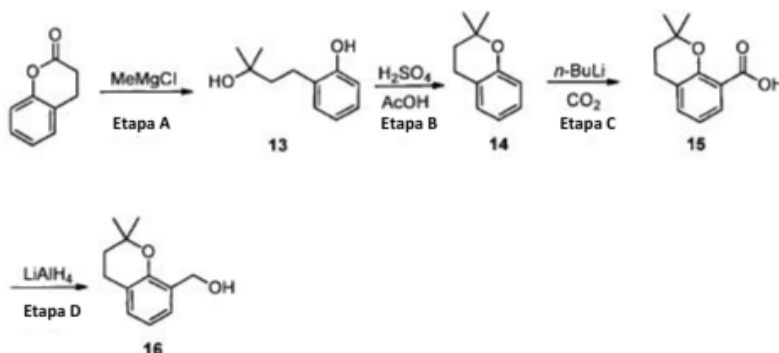


Etapa A: En un matraz de vidrio de 350 ml resistente a la presión se introdujo 4-bromo-2,6-difluorofenol (23,82 g, 0,11 mol), trietilamina (55 ml, 0,39 mol), acrilato de etilo (34,27 g, 0,34 mol), DMF (50 ml), acetato de paladio (II) (1,29 g, 5,75 mmol), y tri-*o*-tolilfosfina (2,34 g, 7,6 mmol) bajo N₂. La mezcla se precintó en el tubo de vidrio y se agitó a 110 °C durante la noche (21 horas). La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió EtOAc (150 ml). La mezcla se agitó durante 30 minutos, se filtró a través de celite y se enjuagó con EtOAc (3 x 100 ml). El filtro se acidificó con HCl 2 N hasta pH ~2. Se separó la fase orgánica, y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). Las fases orgánicas se combinaron y el combinado se lavó con agua (2 x 100 ml), salmuera (100 ml) y se secó con sulfato de sodio. Tras la filtración, se añadió heptano (200 ml) y la solución se concentró al vacío. El precipitado resultante se filtró, se lavó con heptano (50 ml x 2) y se secó para dar el producto deseado en forma de un sólido de color amarillo claro. El licor madre se concentró al vacío para obtener más cantidad del producto deseado (**10**) en forma de un sólido de color amarillo pálido. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,50 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 6,29 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 5,54 (a, 1H), 4,26 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 1,33 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Etapa B: A una mezcla de N-metil-N'-nitro-N-nitrosoguanidina (TCI-America N° de catálogo M0527, 10 g en base seca, 0,068 mol) en éter (150 ml) a 0 °C se añadió una solución fría de hidróxido de potasio (12,60 g) en agua (21 ml). Tras agitar durante 2 minutos, una parte de la solución etérea de color amarillo del diazometano resultante se añadió a una solución de 3-(3,5-difluoro-4-hidroxifenil)acrilato de etilo (**10**) (2,28 g, 0,010 mol) en éter (100 ml) a 0 °C. Una porción de acetato de paladio (II) (0,372 g, 1,66 mmol) se añadió a lo anterior seguido de una porción adicional de la solución de diazometano. Este procedimiento continuó hasta que se añadieron por completo toda la solución de diazometano y de acetato de paladio(II). La mezcla oscura resultante se agitó a 0-5 °C durante 4 horas y se añadió ácido acético (6 gotas) para inactivar todo el exceso de reactivo. Tras eliminar el disolvente al vacío, el residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (EtOAc al 0-30 % en hexanos) para dar el producto deseado (**12**) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 6,67 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 5,05 (a, 1H), 4,20 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 2,45 - 2,40 (m, 1H), 1,87 - 1,74 (m, 1H), 1,39-1,14 (m, 5H).

Compuesto intermedio 5

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



5 **Etapa A:** A una solución de cloruro de metil magnesio (3 M en tetrahidrofurano, 60 ml, 180 mmol) se añadió una solución de cumarina (11,4 ml, 90 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) gota a gota durante cuarenta minutos. La reacción se agitó durante 18 h. La solución se inactivó con agua enfriada en hielo (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 25 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron con sulfato sódico, se filtraron, y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto esperado (**13**) como un polvo de color blanco.

10 **Etapa B:** El alcohol (**13**) (7,6 g, 42,2 mmol) se disolvió en ácido acético (45 ml) y se añadió ácido sulfúrico al 20 % (17 ml). La solución se calentó a 100 °C durante 45 minutos. Tras dejar enfriar la solución a temperatura ambiente, se añadió hielo (20 g). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 x 25 ml), los extractos orgánicos se combinaron, se secaron con sulfato sódico, se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante destilación al vacío (85 °C en un baño de aceite, 5 mm Hg (666 Pa)) para proporcionar (**14**).

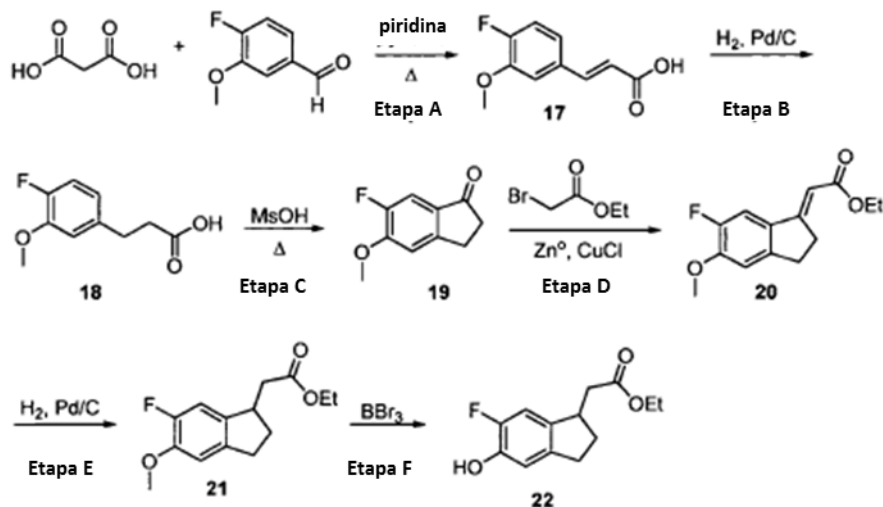
15 **Etapa C:** A una solución de n-butillitio (26 ml, 2,5 M en hexanos) se añadió dietil éter anhidro (30 ml). Una solución del Compuesto (**14**) (4,2 g, 26 mmol) en 30 ml de dietil éter anhidro se añadió gota a gota. Tras finalizar la adición, la reacción se mantuvo a temperatura de reflujo durante 90 minutos. La solución se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en un matraz que contenía una suspensión de hielo seco en dietil éter anhidro. Se añadió agua (50 ml) y la solución se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron con sulfato sódico, se filtraron, y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto esperado (**15**).

20 **Etapa D:** El Compuesto (**15**) (0,230 g, 1,12 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano anhidro (5 ml) y se enfrió a 0 °C bajo atmósfera de nitrógeno. Hidruro de aluminio y litio en tetrahidrofurano (1,0 M, 1,2 ml, 1,2 mmol) se añadió durante un periodo de diez minutos. Tras finalizar la adición, la solución se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante sesenta minutos más. La solución se enfrió a 0 °C y se inactivó mediante la adición de acetato de etilo (10 ml) seguido por una solución acuosa saturada de sulfato sódico (10 ml). La mezcla se diluyó con acetato de etilo y se filtró a través de un lecho de celite. La combinación de filtrados se secó con sulfato sódico y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 0-100 % en hexanos) para proporcionar el alcohol deseado (**16**).

25

Compuesto intermedio 6

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



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

10 **Etapa B:** A una solución de (**17**) (25 g, 127 mmol) en etanol (40 ml) se añadió Pd/C (2 g, 10 % tipo Degussa). Se añadió un globo de hidrógeno y la reacción se purgó y se volvió a llenar con hidrógeno tres veces. La reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente con un globo de hidrógeno, se filtró a través de un lecho de celite y se concentró al vacío para obtener el compuesto (**18**).

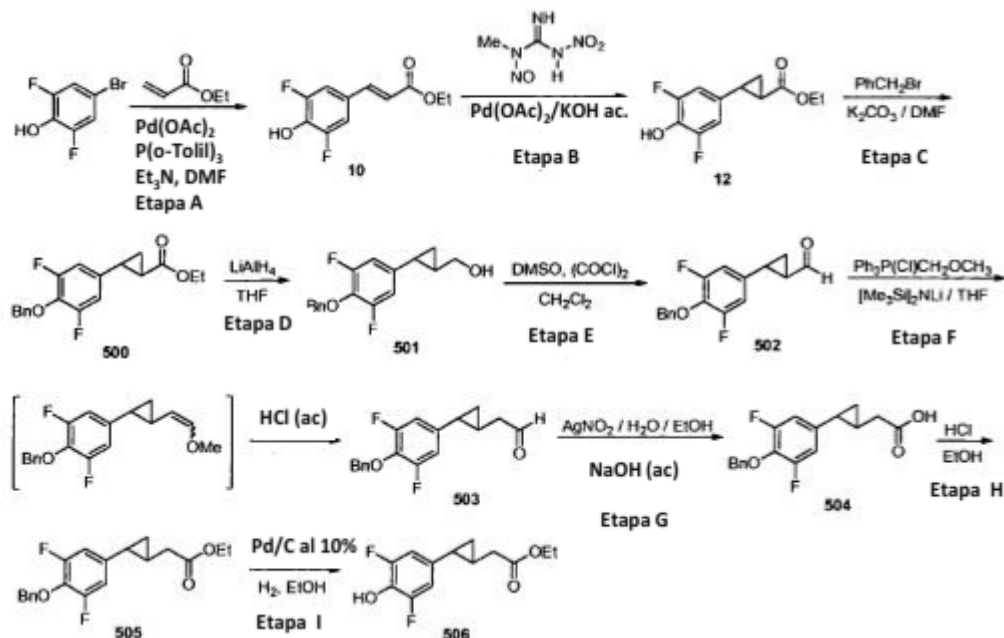
15 **Etapa C:** A un tubo para microondas de 20 ml se añadió el compuesto (**18**) (2,00 g, 10,1 mmol) y ácido metilsulfónico (15 ml). El tubo se precintó y se calentó a 90 °C durante 10 minutos. La solución resultante se vertió en un baño de hielo, se neutralizó a pH 7 con una solución acuosa de NaOH.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

20 **Etapa D:** A una solución de la cetona (**19**) (3,56 g, 19,8 mmol) en tolueno/tetrahidrofurano (50:1,40 ml) se añadió polvo de Zn⁰ (2,6 g, 39,6 mmol) y cloruro de cobre(I) (0,4 g, 3,96 mmol). La suspensión se calentó a 90 °C durante 30 minutos. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadió bromoacetato de etilo (3,4 ml, 31,6 mmol). La mezcla se calentó a 100 °C durante 4 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, una solución acuosa de HCl (50 ml, 2 N) se añadió a lo anterior y la solución se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron con sulfato sódico, se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 0-50 % en hexanos) para proporcionar el éster deseado (**20**) como una mezcla de isómeros.

25 **Etapa E:** A una solución de (**20**) (0,79 g, 3,2 mmol) en agua (10 ml) se añadió Pd/C (0,08 g, 10 % tipo Degussa). Se añadió un globo de hidrógeno y la reacción se purgó y se volvió a llenar con hidrógeno tres veces. La reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente con un globo de hidrógeno, se filtró a través de un lecho de celite y se concentró al vacío para obtener el compuesto (**21**).

30 **Etapa F:** A una solución del éster (**21**) (1,06 g, 4,2 mmol) en diclorometano (40 ml) a 0 °C se añadió tribromuro de bromo (3,96 ml, 41,9 mmol). La solución se agitó durante 2 horas y se inactivó con etanol (5 ml) seguido por una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (5 ml). Se separó la fase orgánica, se secó con sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío para obtener producto esperado (**22**).

Compuesto intermedio 7

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

Etapa A: En un matraz de vidrio de 350 ml resistente a la presión se introdujo 4-bromo-2,6-difluorofenol (23,82 g, 0,11 mol), trietilamina (55 ml, 0,39 mol), acrilato de etilo (34,27 g, 0,34 mol), DMF (50 ml), acetato de paladio (II) (1,29 g, 5,75 mmol), y tri-*o*-tolilfosfina (2,34 g, 7,6 mmol) bajo N₂. La mezcla se precintó en el tubo de vidrio y se agitó a 110 °C durante la noche (21 horas). La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió EtOAc (150 ml). La mezcla se agitó durante 30 minutos, se filtró a través de celite y se enjuagó con EtOAc (100 ml x 3). El filtro se acidificó con HCl 2 N hasta pH ~2. La fase orgánica se separó, y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (50 ml x 2). Las fases orgánicas se combinaron y se lavaron con agua (100 ml x 2), salmuera (100 ml) y se secaron con sulfato de sodio. Tras la filtración, se añadió heptano (200 ml) y la solución se concentró al vacío. El precipitado resultante se filtró, se lavó con heptano (50 ml x 2) y se secó para dar el producto deseado (**10**) (17,09 g) en forma de un sólido de color amarillo claro. El licor madre se concentró para obtener más cantidad del producto deseado (4,29 g) en forma de un sólido de color amarillo pálido. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,50 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 6,29 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 5,54 (a, 1H), 4,26 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 1,33 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Etapa B: A una mezcla de N-metil-N'-nitro-N-nitrosoguanidina (TCI-America N° de catálogo M0527, 10 g en base seca, 0,068 mol) en éter (150 ml) a 0 °C se añadió una solución fría de KOH (12,60 g) en agua (21 ml). Tras agitar durante 2 minutos, una parte de la solución etérea de color amarillo del diazometano resultante se añadió a una solución de 2-(3,5-difluoro-4-hidroxifenil)acrilato de etilo (**10**) (2,28 g, 0,010 mol) en éter (100 ml) a 0 °C. Una porción de acetato de paladio (II) (0,372 g, 1,66 mmol) se añadió a lo anterior seguido de una porción adicional de la solución de diazometano. Este procedimiento continuó hasta que se añadieron por completo toda la solución de diazometano y de acetato de paladio(II). La mezcla oscura resultante se agitó a 0-5 °C durante 4 horas y se añadió ácido acético (6 gotas) para inactivar el exceso de reactivo. Tras la eliminación del disolvente, el residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (EtOAc al 0-30 % en hexanos) para dar 2,04 g del producto deseado (**12**) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 6,67 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 5,05 (a, 1H), 4,20 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 2,45 - 2,40 (m, 1H), 1,87 - 1,74 (m, 1H), 1,39 - 1,14 (m, 5H).

Etapa C: A una mezcla de 2-(3,5-difluoro-4-hidroxifenil) ciclopropanocarboxilato de etilo (**12**) (2,04 g, 8,4 mmol) y carbonato potásico (1,69 g, 12,2 mmol) en DMF (15 ml) se añadió bromuro de bencilo (1,88 g, 11 mmol). La mezcla se agitó durante toda la noche a ta y se repartió entre acetato de etilo y agua. El extracto orgánico se lavó con agua y salmuera, se secó con sulfato sódico y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (EtOAc al 0-20 % en hexanos) proporcionó 2,76 g del producto deseado (**500**) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,50 - 7,43 (m, 2H), 7,38 - 7,32 (m, 3H), 6,62 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 5,12 (s, 2H), 4,19 - 4,11 (m, 2H), 2,43 - 2,38 (m, 1H), 1,89 - 1,76 (m, 1H), 1,65 - 1,58 (m, 1H), 1,29-1,15 (m, 4H).

Etapa D: A una solución de 2-(4-(benciloxi)-3,5-difluorofenil)ciclopropanocarboxilato de etilo (**500**) (2,74 g, 8,24 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) a 0 °C se añadió una solución de LiAlH₄ (1 N, 12,5 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 horas, se añadieron 8 ml de EtOAc y la solución se agitó durante 10 minutos. Se añadió agua (10 ml) y la mezcla se agitó durante 10 minutos más, se filtró a través de celite y se enjuagó con

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

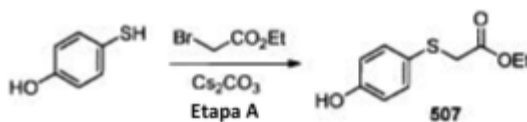
Etapa E: DMSO (2,5 ml) se añadió a una solución de cloruro de oxalilo (2,12 g, 16,7 mmol) en diclorometano anhidro (15 ml) a -78 °C, y a continuación una solución de (2-(4-(benciloxi)-3,5-difluorofenil)-ciclopropil)metanol (**501**) (2,25 g, 7,75 mmol) en diclorometano (5 ml) se añadió a lo anterior,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

Etapa F, G y H: Estas reacciones se llevaron a cabo de acuerdo con el protocolo descrito en la patente de los Estados Unidos (US 2004/0092538, pág. 40-41).

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

Compuesto intermedio 8

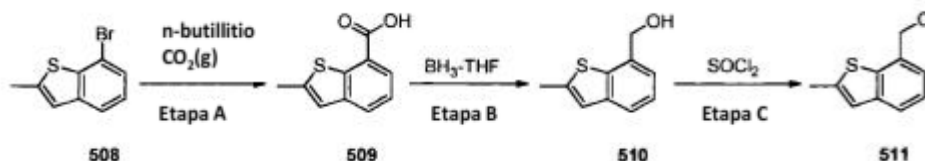
2-(4-hidroxifenil)acetato de etilo (**507**)



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

Compuesto intermedio 9

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



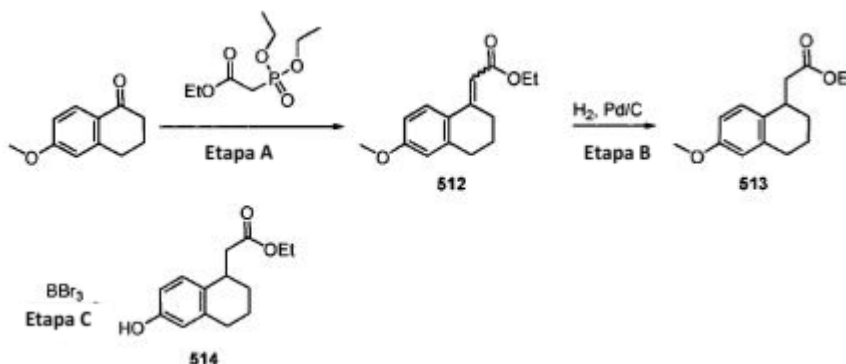
Etapa A: La solución de 7-bromo-2-metilbenzo[b]tiofeno (**508**) (0,908 g, 4,0 mmol) en tetrahidrofurano (16 ml) se enfrió a -78 °C bajo atmósfera de nitrógeno, n-butil litio (2,40 ml, 6,0 mmol, 1,0 M en hexanos) se añadió gota a gota a lo anterior. Tras finalizar la adición, la mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 1 h, a continuación se vertió sobre la mezcla de hielo en éter etílico (30 ml). Se agitó la reacción durante 5 horas para que alcanzara temperatura ambiente, seguido por lavado con HCl 1 N, salmuera y se secó con sulfato sódico, se filtró, y se concentró al vacío. El sólido de color blanco obtenido se lavó con hexanos para proporcionar el ácido 2-metilbenzo[b]tiofeno-7-carboxílico (**509**) (0,240 g, 31,2 %). CL-EM IEN *m/z*: encontrado 191,0 [M-H].

Etapa B: El ácido carboxílico (**509**) (0,240 g, 1,25 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano anhidro (12 ml) y se enfrió a 0 °C bajo atmósfera de nitrógeno. Complejo BH₃-tetrahidrofurano (3,12 ml, 3,12 mmol, 1,0 M en tetrahidrofurano) se añadió lentamente. Tras finalizar la adición, la solución se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante una hora más. La solución se enfrió a 0 °C y se inactivó mediante la adición de metanol (5 ml) seguido por una solución acuosa saturada de sulfato sódico (5 ml). La mezcla se diluyó con acetato de etilo y se lavó con salmuera y se secó con sulfato sódico, se filtró, y se concentró al vacío para proporcionar (2-metilbenzo[b]tiofen-7-il)metanol (**510**) (0,203 g, 91,2 %) en forma de un aceite incoloro.

- 5 **Etapa C:** Se añadió cloruro de tionilo (0,415 ml, 5,69 mmol) a una solución enfriada en hielo del alcohol (**510**) (0,203 g, 1,14 mmol) en diclorometano (6,0 ml). La mezcla de reacción se agitó y se calentó a temperatura ambiente durante 1 h. La solución resultante se inactivó lentamente con una solución saturada de bicarbonato sódico (10 ml) y se extrajo con diclorometano, la fase orgánica se secó con sulfato sódico, se filtró, y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto intermedio 7-(clorometil)-2-metilbenzo[b]tiofeno (**511**) (0,150 g, 67,0 %) en forma de un aceite de color amarillo.

Compuesto intermedio 10

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



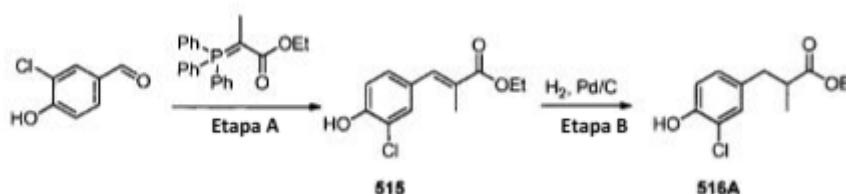
- 10 **Etapa A:** Hidruro sódico (0,5 g, 12,5 mmol) se añadió lentamente a una mezcla de 6-metoxi-1-tetralona (0,881 g, 5,0 mmol) y fosonoacetato de trietilo (2,5 ml, 12,5 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (25 ml) a 0 °C. La reacción se calentó a temperatura ambiente y se calentó a temperatura de reflujo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

- 20 **Etapa B:** A una solución del alqueno (**512**) (0,792 g, 3,22 mmol) en etanol (53 ml) se añadió Pd/C (100 mg, 10 % tipo Degussa). Se añadió un globo de hidrógeno y la reacción se purgó y se volvió a llenar con hidrógeno tres veces. La reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente con un globo de hidrógeno, a continuación se filtró a través de un lecho de celite y se concentró al vacío para obtener 2-(6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)acetato de etilo (**513**) (0,708 g, 88,7 %) en forma de un aceite incoloro.

- 25 **Etapa C:** A una solución de 2-(6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)acetato de etilo (**513**) (0,708 g, 2,85 mmol) en diclorometano (28 ml) a 0 °C se añadió tribromuro de bromo (0,809 ml, 8,56 mmol). La solución se agitó durante 2 horas y se inactivó con etanol (5 ml) seguido por una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (5 ml). La fase orgánica se separó, se secó con sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío para obtener el compuesto intermedio 2-(6-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)acetato de etilo (**514**) (0,600 g, 90,0 %) como un residuo oleoso.

Compuesto intermedio 11

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



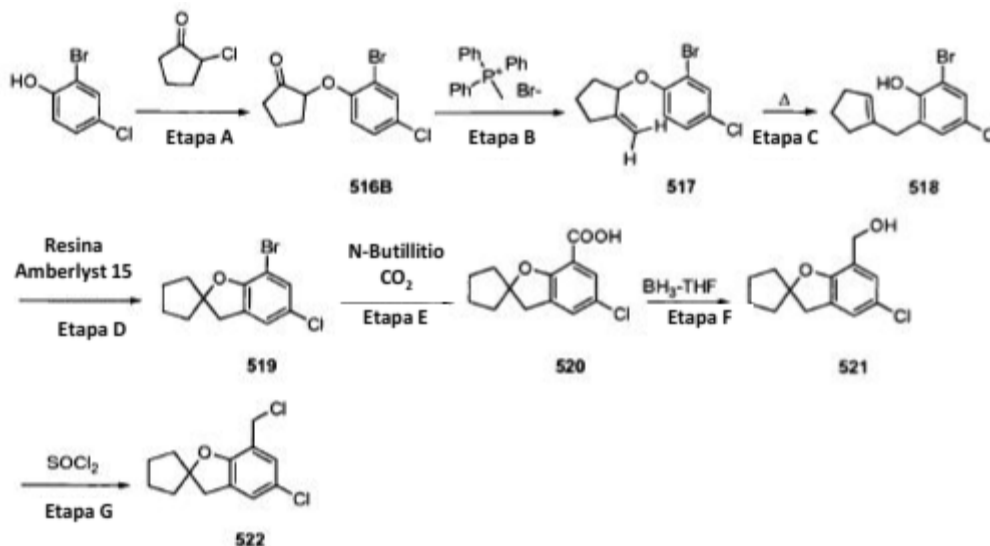
- 35 **Etapa A:** La mezcla de 3-cloro-4-hidroxibenzaldehído (0,783 g, 5 mmol) y 2-(trifenilfosforanilideno)propionato de etilo (2,72 g, 7,5 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (25 ml) se calentó a 60 °C bajo atmósfera de nitrógeno durante 4 horas. El disolvente se eliminó al vacío y se purificó mediante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

- Etapa B:** A una solución del alqueno (**515**) (0,481 g, 2,0 mmol) en acetato de etilo (20 ml) se añadió Pd/C (48 mg, 10 % tipo Degussa). Se añadió un globo de hidrógeno y la reacción se purgó y se volvió a llenar con hidrógeno tres

veces. La reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente con un globo de hidrógeno, a continuación se filtró a través de un lecho de celite y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto intermedio 3-(3-cloro-4-hidroxifenil)-2-metilpropanoato de etilo (**516A**) (0,470 g, 96,9 %) en forma de un sólido de color blanco. CL-EM IEN *m/z*: encontrado 243,2 [M+H]⁺.

5 Compuesto intermedio 12

5-cloro-7-(clorometil)-3H-espiro[benzofuran-2,1'-ciclopentano] (**522**)



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

Etapa B: A la mezcla de bromuro de metil trimetil fosfonio (16,0 g, 44,8 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (125 ml) a 0 °C bajo atmósfera de nitrógeno se añadió en porciones *tert*-butóxido potásico (5,0 g, 44,8 mmol). Tras agitar a 0 °C durante 30 minutos, la mezcla de 2-(2-bromo-4-clorofenoxi)ciclopentanona (**516B**) (10,8 g, 37,3 mmol) en tetrahidrofurano (40 ml) se añadió lentamente. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente bajo nitrógeno durante 3 horas. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó con sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida con gel de sílice (EtOAc al 5-10 % en hexanos) para proporcionar 2-bromo-4-cloro-1-(2-metilciclopentiloxi)benzeno (**517**) (6,2 g, 58,2 %) en forma de un aceite incoloro.

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

Etapa D: La mezcla de 2-bromo-4-cloro-6-(ciclopentenilmetil)fenol (**518**) (5,7 g, 19,8 mmol) y la resina de intercambio iónico Amberlyst® 15 (5,2 g) en tolueno (100 ml) se calentó a 80 °C durante 3 horas. Posteriormente, la resina Amberlyst 15 se eliminó por filtración y el filtrado se concentró al vacío para obtener 7-bromo-5-cloro-3H-espiro[benzofuran-2,1'-ciclopentano] (**519**) (5,4 g, 94,9 %) en forma de un aceite de color amarillo.

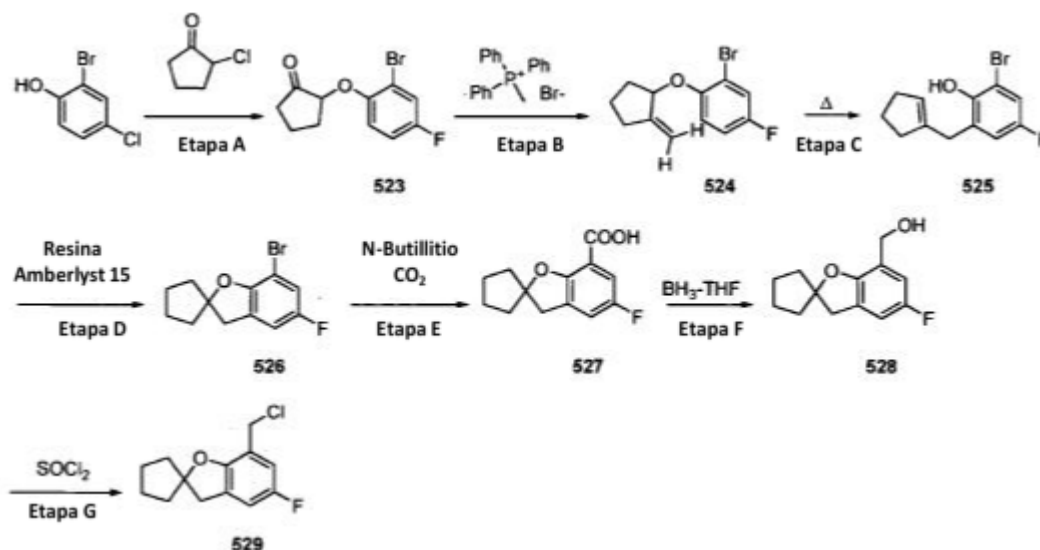
Etapa E: Una manera similar a la descrita para la síntesis de (**509**) se utilizó para sintetizar el ácido 5-cloro-3H-espiro[benzo-furan-2,1'-ciclopentano]-7-carboxílico (**520**) (1,0 g, 44,5 %) en forma de un sólido de color crema.

Etapa F: Una manera similar a la descrita para la síntesis de (**510**) se utilizó para sintetizar (5-cloro-3H-espiro[benzofuran-2,1'-ciclopentano]-7-il)metanol (**521**) (0,640 g, 67,8 %) en forma de un aceite incoloro.

Etapa G: Una manera similar a la descrita para la síntesis de (**511**) se utilizó para sintetizar el compuesto intermedio 5-cloro-7-(clorometil)-3H-espiro[benzofuran-2,1'-ciclopentano] (**522**) (0,630 g, 91,4 %) en forma de un aceite de color amarillo.

Compuesto intermedio 13

7-(clorometil)-5-fluoro-3H-espiro[benzofuran-2,1'-ciclopentano] (**529**)



5 Una ruta de reacción similar a la utilizada en la síntesis de (**522**) se utilizó para sintetizar el compuesto intermedio 7-(clorometil)-5-fluoro-3H-espiro[benzofuran-2,1'-ciclopentano] (**529**)

Etapa A: Se proporcionó 2-(2-bromo-4-fluorofenoxi)ciclopentanona (**523**) (13,3 g, 92,7 %), en forma de un aceite de color amarillo.

Etapa B: Se proporcionó 2-bromo-4-fluoro-1-(2-metilenciclopentiloxi)benzeno (**524**) (9,7 g, 73,4 %) en forma de un aceite incoloro.

10 **Etapa C:** Se proporcionó 2-bromo-6-(ciclopentenilmetil)-4-fluorofenol (**525**) (8,2 g, 62,2 %) en forma de un aceite de color amarillo.

Etapa D: Se proporcionó 7-bromo-5-fluoro-3H-espiro[benzofuran-2,1'-ciclopentano] (**526**) (8,2 g, 100 %), en forma de un aceite de color amarillo.

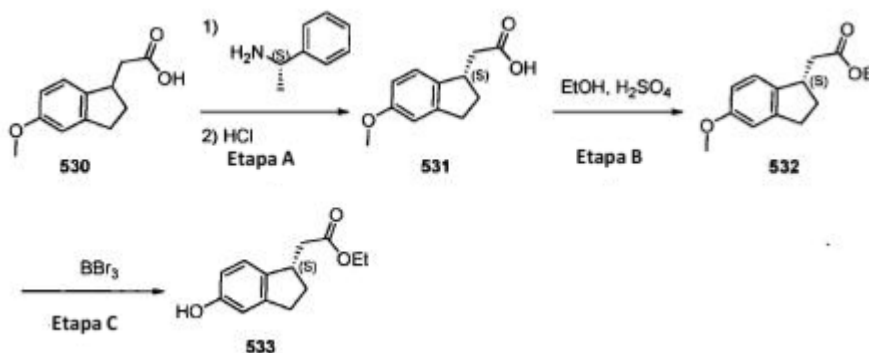
15 **Etapa E:** Se proporcionó ácido 5-fluoro-3H-espiro[benzofuran-2,1'-ciclopentano]-7-carboxílico (**527**) (1,75 g, 86,6 %) en forma de un sólido de color crema.

Etapa F: Se proporcionó (5-fluoro-3H-espiro[benzofuran-2,1'-ciclopentano]-7-il)metanol (**528**) (0,610 g, 37,0 %) en forma de un aceite incoloro.

Etapa G: Se proporcionó el compuesto intermedio 7-(clorometil)-5-fluoro-3H-espiro[benzofuran-2,1'-ciclopentano] (**529**) (0,610 g, 92,3 %) en forma de un aceite de color amarillo.

20 Compuesto intermedio 14

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



Etapa A: La base quiral (S)-1-feniletanamina (4,6 ml, 35,7 mmol) se añadió lentamente a la mezcla en agitación de ácido 2-(5-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)acético (**530**) (7,0 g, 34,0 mmol) en acetona (170 ml). Tras finalizar la

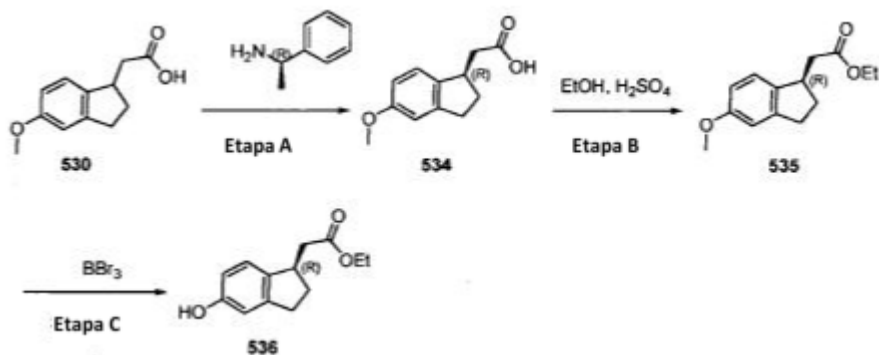
adición, se añadió una parte adicional de acetona (10 ml) y la agitación continuó durante 1 hora. El precipitado se recogió por filtración, se lavó con acetona y se secó completamente al vacío. El sólido se resuspendió en acetona (100 ml) y se calentó a temperatura de reflujo hasta que todo el sólido se disolvió. La mezcla de reacción resultante se enfrió lentamente a temperatura ambiente durante la noche, en este tiempo se formó un precipitado. La suspensión se enfrió a 0 °C y el sólido de color blanco se recogió y se lavó con acetona fría mediante filtración. El sólido se disolvió en HCl 1 N y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó con sulfato sódico y se concentró al vacío para proporcionar ácido (S)-2-(5-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)acético (**531**) (1,65 g, 23,5 %, 99,9 % ee) como un residuo oleoso.

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

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

Compuesto intermedio 15

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



Una ruta de reacción similar a la utilizada en la síntesis de (**533**) se utilizó para sintetizar el compuesto intermedio (S)-2-(5-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)acetato de etilo (**536**)

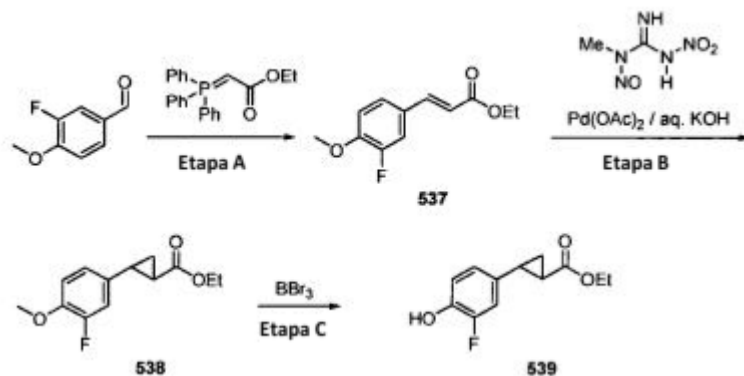
Etapa A: Se proporcionó el ácido (R)-2-(5-metoxi-2,3-dihidro-1 H-inden-1-il)acético (534) (2,67 g, 38,1 %, 92,0 % pureza enantiomérica) como un residuo oleoso.

Etapa B: Se proporcionó (R)-2-(5-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)acetato de etilo (535) (2,9 g, 96,9 %) como un residuo oleoso.

Etapa C: Se proporcionó el compuesto intermedio (R)-2-(5-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)acetato de etilo (**536**) (1,7 g, 61,1 %) como un residuo oleoso.

Compuesto intermedio 16

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



Etapa A: La mezcla de 3-fluoro-4-metoxibenzaldehído (5,1 g, 33,0 mmol) y (carbetoximetileno)trifenilfosforano (17,2 g, 49,5 mmol) en tolueno anhidro (165 ml) se calentó a temperatura de reflujo a 120 °C durante 4 horas. El

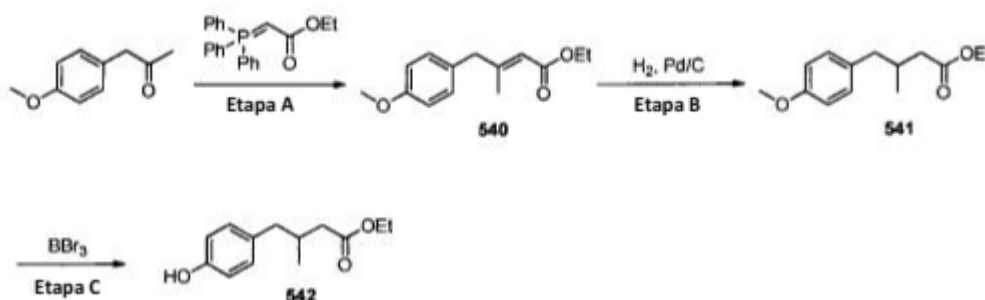
disolvente se eliminó al vacío y se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (EtOAc 10-20 % en hexanos) para proporcionar (E)-3-(3-fluoro-4-metoxifenil)acrilato de etilo (**537**) (6,5 g, 87,6 %) en forma de un sólido de color blanco.

5 **Etapa B:** A una mezcla de N-metil-N'-nitro-N-nitrosoguanidina (TCI-America N° de catálogo M0527, 3,7 g en base seca, 25,0 mmol) en éter (50 ml) a 0 °C se añadió una solución fría acuosa de KOH al 25 % (20 ml). Tras agitar durante 2 minutos, una parte de la solución etérea de color amarillo del diazometano resultante se añadió a una solución del alqueno (**537**) (1,1 g, 5,0 mmol) en éter (25 ml) a 0 °C. Una porción de acetato de paladio(II) (0,112 g, 0,50 mmol) se añadió a lo anterior seguido de una porción adicional de la solución de diazometano. Este procedimiento continuó hasta que se añadieron por completo toda la solución de diazometano y de acetato de paladio(II). La mezcla resultante se agitó a 0-5 °C durante 4 horas y se añadió ácido acético (6 gotas) para inactivar el exceso de reactivo. La mezcla resultante se concentró al vacío para proporcionar 2-(3-fluoro-4-metoxifenil)ciclopropano carboxilato de etilo (**538**) (0,990 g, 83,0 %) en forma de un aceite de color amarillo.

15 **Etapa C:** Una manera similar a la descrita para la síntesis de (**514**) se utilizó para sintetizar el compuesto intermedio 2-(3-fluoro-4-hidroxifenil)ciclopropanocarboxilato de etilo (**539**) (0,850 g, 91,1 %) en forma de un aceite incoloro.

Compuesto intermedio 17

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



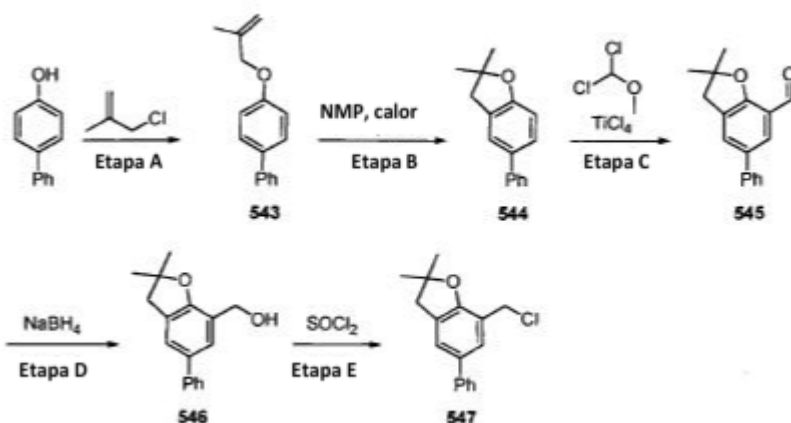
20 **Etapa A:** Una manera similar a la descrita para la síntesis de (**537**) se utilizó para sintetizar 4-(4-metoxifenil)-3-metilbut-2-enoato de etilo (**540**) (4,5 g, 64,3 %) en forma de un aceite incoloro.

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

25 **Etapa C:** Una manera similar a la descrita para la síntesis de (**514**) se utilizó para sintetizar el compuesto intermedio 4-(4-hidroxifenil)-3-metilbutanoato de etilo (**542**) (0,80 g, 42,5 %) en forma de un aceite incoloro.

Compuesto intermedio 18

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



30 **Etapa A:** Una manera similar a la descrita para la síntesis de (**516B**) se utilizó para sintetizar 4-(2-metilaliloxi)bifenil (**543**) (5,9 g, 89,5 %) en forma de un sólido de color blanco.

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

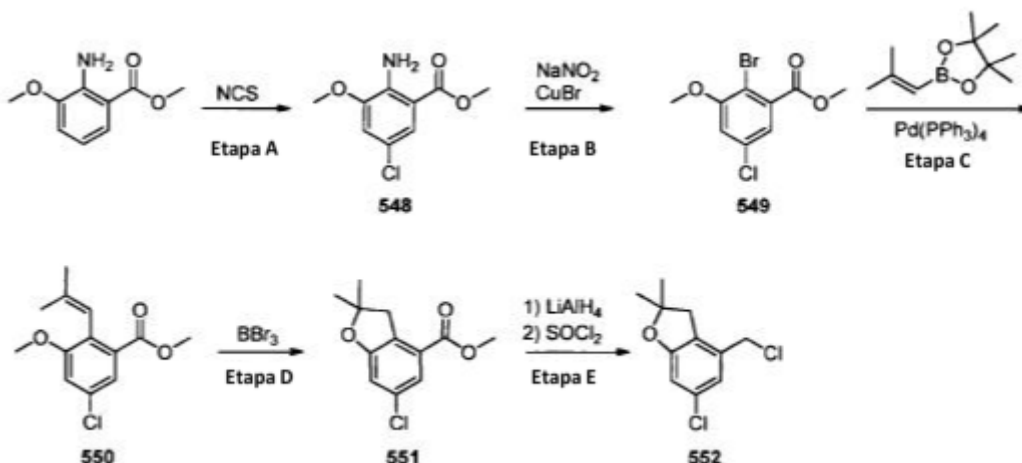
Etapa C: A una solución enfriada en hielo de 2,2-dimetil-5-fenil-2,3-dihidrobenzofurano (**544**) (2,24 g, 10,0 mmol) en diclorometano (15 ml) se añadió lentamente tetracloruro de titanio (2 ml, 18 mmol). Tras agitar durante 5 minutos, dicloro(metoxi) metano (1 ml, 11 mmol) lentamente. La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 3 horas, se inactivó lentamente con agua helada. El producto se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se separó, se secó con sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida con gel de sílice (EtOAc al 5-10 % en hexanos) para proporcionar 2,2-dimetil-5-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-7-carbaldehído (**545**).

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

Etapa E: Una manera similar a la descrita para la síntesis de (**511**) se utilizó para sintetizar el compuesto intermedio 7-(clorometil)-2,2-dimetil-5-fenil-2,3-dihidrobenzofurano (**547**).

Compuesto intermedio 19

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



Etapa A: A una solución de 2-amino-3-metoxibenzoato de metilo (10 g, 55 mmol) en DMF (200 ml) se añadió *N*-clorosuccinimida (8,08 g, 60,5 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 2 horas. La reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, se diluyó con agua (300 ml), y se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). Las fases orgánicas se combinaron y el combinado se lavó con agua (2 x 100 ml), salmuera (100 ml) y se secó con sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía para proporcionar el producto deseado (**548**).

Etapa B: A una mezcla de 2-amino-5-cloro-3-metoxibenzoato de metilo (**548**) (5,2 g, 24 mmol) en agua (25 ml) y ácido sulfúrico concentrado (2,7 ml) se añadió la solución de nitrito sódico (1,7 g, 24 mmol) en agua (25 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y se añadió a la mezcla de bromuro de cobre (5,2 g, 36 mmol) en bromuro de hidrógeno concentrado (10 ml) y agua (20 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche, se filtró a través de un lecho de celite y se enjuagó con EtOAc (3 x 100 ml). Se separó la fase orgánica, y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). Las fases orgánicas se combinaron y el combinado se lavó con agua (2 x 100 ml), salmuera (100 ml) y se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía para proporcionar el producto deseado (**549**).

Etapa C: Una mezcla de 2-bromo-5-cloro-3-metoxibenzoato de metilo (**549**) (1,1 g, 4 mmol), 4,4,5,5-tetrametil-2-(2-metilprop-1-en-1-il)-1,3,2-dioxaborolano (0,72 g, 4 mmol), Pd(PPh₃)₄ (138 mg, 0,12 mmol), solución acuosa de carbonato de sodio 2 N (8 ml), metanol (10 ml), y tolueno (6,0 ml) se calentó en un tubo presurizado a 120 °C durante la noche. Se añadieron acetato de etilo y agua y las fases se separaron. Se extrajo la

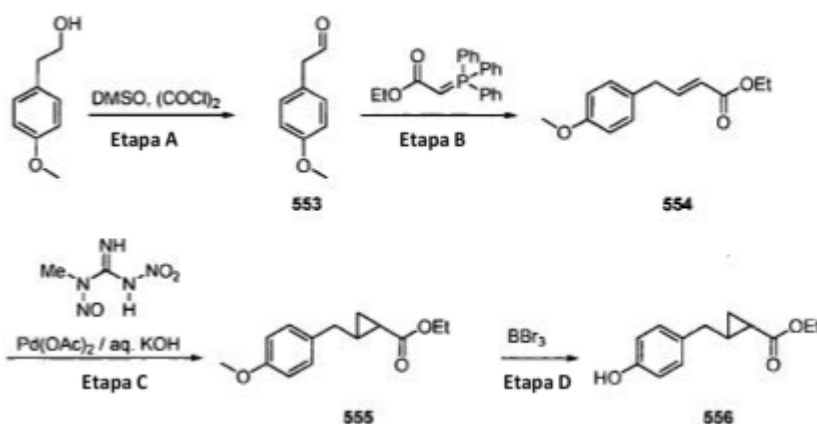
fase acuosa con acetato de etilo y la combinación de extractos orgánicos se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. El compuesto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida de gel de sílice con hexanos y EtOAc para dar el producto deseado (**550**).

5 **Etapa D:** A una solución de 5-cloro-3-metoxi-2-(2-metilprop-1-en-1-il)benzoato de metilo (**550**) (0,6 g, 2,3 mmol) en diclorometano (20 ml) a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ se añadió tribromuro de bromo (0,67 ml, 6,9 mmol). La solución se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La reacción se interrumpió con metanol (5 ml) seguido por una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (5 ml). Se separó la fase orgánica, se secó con sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. El compuesto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida de gel de sílice con hexanos y EtOAc para dar el producto deseado (**551**).

10 **Etapa E:** El compuesto (**552**) se preparó de un modo similar al descrito para la síntesis de (**4**) y (**5**).

Compuesto intermedio 20

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



15 **Etapa A:** DMSO (5,2 ml, 72,6 mmol) en diclorometano (14,5 ml) se añadió a una solución de cloruro de oxalilo (3,1 ml, 36,3 mmol) en diclorometano (83 ml) a $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ bajo atmósfera de nitrógeno. Tras agitar durante 5 minutos, 2-(4-metoxifenil) etanol (5,0 g, 33,0 mmol) disuelto en diclorometano (33 ml) se añadió gota a gota (20 min). La agitación continuó durante 20 min más y se añadió trietilamina (9,7 ml, 69,3 mmol), y la mezcla de reacción se agitó y se calentó lentamente a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con agua. Se separó la fase orgánica, se secó con sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar

20 2-(4-metoxifenil)acetaldehído (**553**) (2,2 g, 44,4 %) como un residuo oleoso.

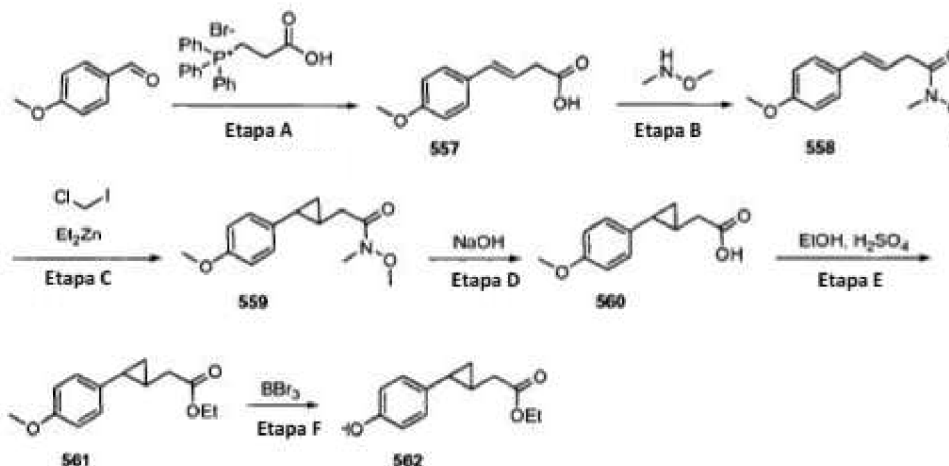
Etapa B: Una manera similar a la descrita para la síntesis de (**537**) se utilizó para sintetizar (E)-4-(4-metoxifenil)but-2-enoato de etilo (**554**) (1,1 g, 38,2 %) en forma de un aceite incoloro.

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

25 **Etapa D:** Una manera similar a la descrita para la síntesis de (**514**) se utilizó para sintetizar el compuesto intermedio 2-(4-hidroxibencil)ciclopropanocarboxilato de etilo (**556**) (0,945 g, 80,1 %) en forma de un aceite incoloro.

Compuesto intermedio 21

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



Etapa A: La mezcla de bromuro de (2-carboxietil)trifenilfosfonio (20,0 g, 54,0 mmol) y 4-metoxibenzaldehído (6,5 g, 53,5 mmol) en DMSO anhidro (64 ml) se añadió lentamente a la suspensión de NaH al 60 % en aceite mineral (4,3 g, 107 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (32 ml). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 minutos y a continuación se calentó hasta temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción se inactivó con HCl 1 N (150 ml) y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó con sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida con gel de sílice (EtOAc al 50 % en hexanos) para proporcionar ácido (E)-4-(4-metoxifenil)but-3-enoico (**557**) (5,7 g, 55,0 %) en forma de un sólido de color amarillo.

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

Etapa C: La solución de dietil cinc en hexanos (1 M, 17,4 ml, 17,4 mmol) se añadió lentamente a la mezcla de yodometano (2,5 ml, 34,9 mmol), dimetoxietano (1,82 ml) en diclorometano (25 ml) a -15 °C. Tras agitar durante 20 minutos, la solución de (E)-N-metoxi-4-(4-metoxifenil)-N-metilbut-3-enamida (**558**) (2,0 g, 8,7 mmol) en diclorometano (10 ml) se añadió a la mezcla de reacción. La mezcla resultante se dejó calentar hasta temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó con sulfato sódico y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida con gel de sílice (EtOAc al 30 % en hexanos) para proporcionar N-metoxi-2-(2-(4-metoxifenil)ciclopropil)-N-metilacetamida (**559**) (1,8 g, 85,2 %) en forma de un aceite de color amarillo.

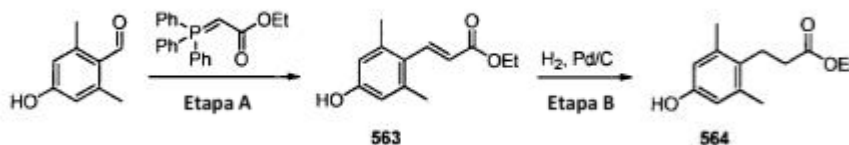
Etapa D: La mezcla de N-metoxi-2-(2-(4-metoxifenil)ciclopropil)-N-metilacetamida (**559**) (1,8 g, 7,4 mmol), NaOH 2,5 N (15 ml) y EtOH (15 ml) se agitó a 60 °C durante 24 horas. La mezcla de reacción acidificó con HCl y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó con sulfato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

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

Etapa F: Una manera similar a la descrita para la síntesis de (**514**) se utilizó para sintetizar el compuesto intermedio 2-(2-(4-hidroxifenil)ciclopropil)acetato de etilo (**562**) (0,488 g, 43,6 %) en forma de un aceite incoloro.

Compuesto intermedio 22

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

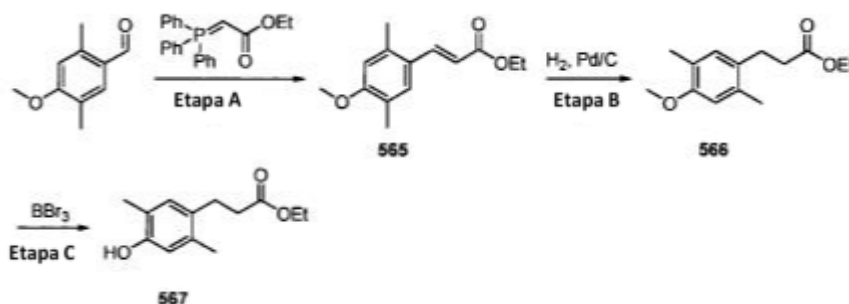


5 **Etapa A:** Una manera similar a la descrita para la síntesis de (**537**) se utilizó para sintetizar (E)-3-(4-hidroxi-2,6-dimetilfenil)acrilato de etilo (**563**) (3,4 g, 100 %) en forma de un sólido de color blanco.

Etapa B: Una manera similar a la descrita para la síntesis de (**513**) se utilizó para sintetizar el compuesto intermedio 3-(4-hidroxi-2,6-dimetilfenil)propanoato de etilo (**564**) (1,0 g, 97,8 %) en forma de un aceite incoloro.

Compuesto intermedio 23

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



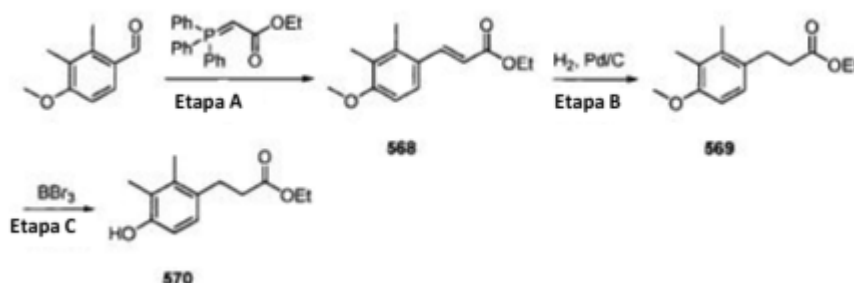
10 **Etapa A:** Una manera similar a la descrita para la síntesis de (**537**) se utilizó para sintetizar (E)-3-(4-metoxi-2,5-dimetilfenil)acrilato de etilo (**565**) (3,2 g, 91,0 %) en forma de un sólido de color blanco.

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

15 **Etapa C:** Una manera similar a la descrita para la síntesis de (**514**) se utilizó para sintetizar el compuesto intermedio 3-(4-hidroxi-2,5-dimetilfenil)propanoato de etilo (**567**) (0,970 g, 89,1 %) en forma de un aceite incoloro.

Compuesto intermedio 24

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



20 **Etapa A:** Una ruta de reacción similar a la utilizada en la síntesis de (**537**) se utilizó para sintetizar (E)-3-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)acrilato de etilo (**568**) (3,2 g, 90,7 %) en forma de un sólido de color blanco.

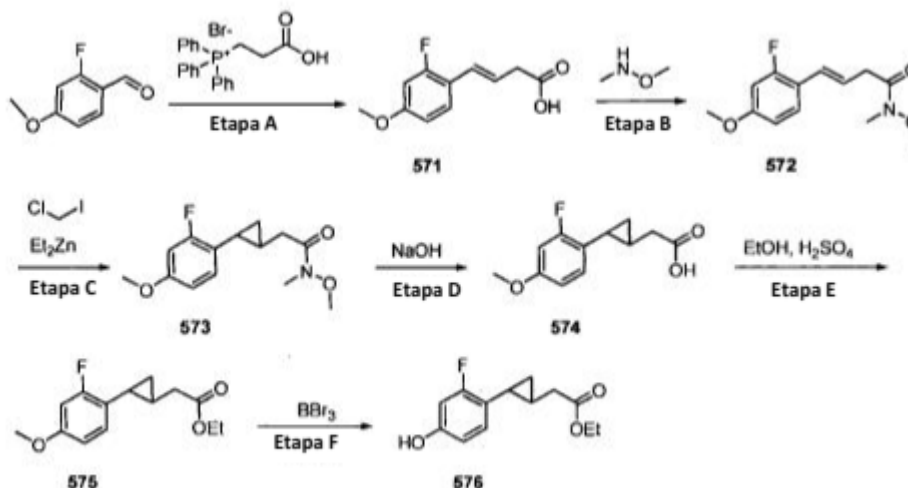
Etapa B: Una ruta de reacción similar a la utilizada en la síntesis de (**513**) se utilizó para sintetizar 3-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)propanoato de etilo (**569**) (1,3 g, 86,0 %) en forma de un sólido de color blanco.

Etapa C: Una ruta de reacción similar a la utilizada en la síntesis de (**514**) se utilizó para sintetizar el compuesto

intermedio 3-(4-hidroxi-2,3-dimetilfenil)propanoato de etilo (**570**) (1,2 g, 89,3 %) en forma de un sólido de color blanco.

Compuesto intermedio 25

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



5

Una ruta de reacción similar a la utilizada en la síntesis de (**562**) se utilizó para sintetizar el compuesto intermedio 2-(2-(2-fluoro-4-hidroxifenil)ciclopropil)acetato de etilo (**576**).

Etapa A: Se proporcionó ácido (E)-4-(2-fluoro-4-metoxifenil)but-3-enoico (**571**) (5,0 g, 47,4 %) en forma de un aceite de color amarillo.

10 **Etapa B:** Se proporcionó (E)-4-(2-fluoro-4-metoxifenil)-N-metoxi-N-metilbut-3-enamida (**572**) (3,4 g, 56,7 %) en forma de un aceite de color amarillo.

Etapa C: Se proporcionó 2-(2-(2-fluoro-4-metoxifenil)ciclopropil)-N-metoxi-N-metil acetamida (**573**) (3,5 g, 96,7 %) en forma de un aceite de color amarillo.

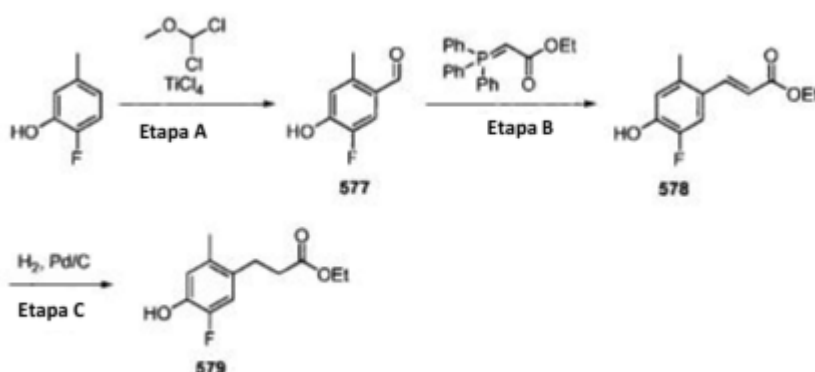
15 **Etapa D:** Se proporcionó ácido 2-(2-(2-fluoro-4-metoxifenil)ciclopropil)acético (**574**) (2,7 g, 92,4 %) en forma de un aceite de color amarillo.

Etapa E: Se proporcionó 2-(2-(2-fluoro-4-metoxifenil)ciclopropil)acetato de etilo (**575**) (1,9 g, 62,8 %), en forma de un aceite de color amarillo.

Etapa F: Se proporcionó el compuesto intermedio 2-(2-(2-fluoro-4-hidroxifenil)ciclopropil) acetato de etilo (**576**) (1,4 g, 78,6 %), aceite incoloro.

20 Compuesto intermedio 26

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



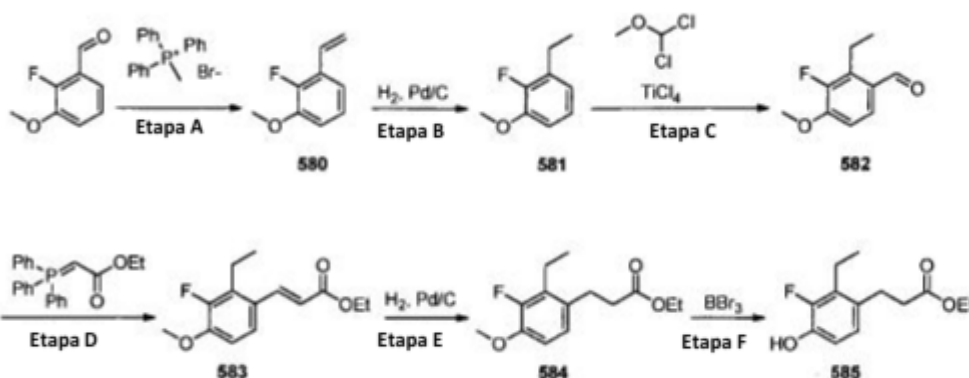
Etapa A: Una manera similar a la descrita para la síntesis de (545) se utilizó para sintetizar 5-fluoro-4-hidroxi-2-metil-benzaldehído (**577**) (0,240 g, 6,5 %) en forma de un sólido de color blanco.

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

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

Compuesto intermedio 27

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



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

Etapa B: Una manera similar a la descrita para la síntesis de (513) se utilizó para sintetizar 1-etil-2-fluoro-3-metoxi-benceno (**581**) (3,2 g, 89,7 %) en forma de un aceite incoloro.

- 15 **Etapa C:** Una manera similar a la descrita para la síntesis de (545) se utilizó para sintetizar 2-etil-3-fluoro-4-metoxi-benzaldehído (**582**) (2,7 g, 73,2 %) en forma de un aceite incoloro.

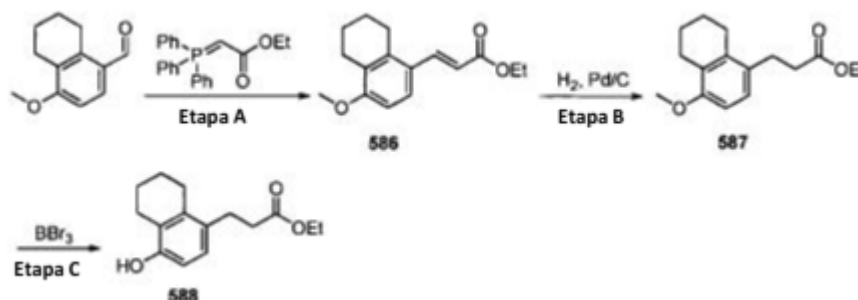
Etapa D: Una manera similar a la descrita para la síntesis de (537) se utilizó para sintetizar (E)-3-(2-etil-3-fluoro-4-metoxifenil)acrilato de etilo (**583**) (1,3 g, 89,4 %) en forma de un sólido de color blanco.

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

- 20 **Etapa F:** Una manera similar a la descrita para la síntesis de (514) se utilizó para sintetizar el compuesto intermedio 3-(5-fluoro-4-hidroxi-2-metilfenil)propanoato de etilo (**585**) (1,2 g, 98,2 %) en forma de un aceite incoloro.

Compuesto intermedio 28

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



25

Una ruta de reacción similar a la utilizada en la síntesis de (**567**) se utilizó para sintetizar el compuesto intermedio 3-(5-fluoro-4-hidroxi-2-metilfenil)propanoato de etilo (**588**).

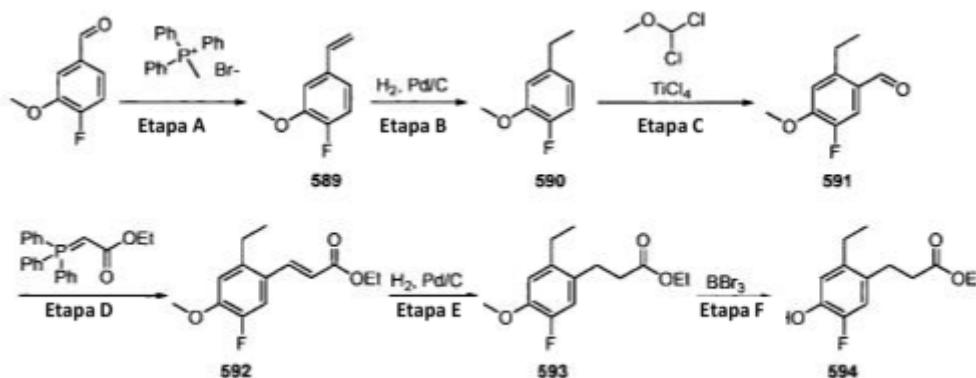
Etapa A: Se proporcionó (E)-3-(4-metoxi-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-il)acrilato de etilo (**586**) (0,540 g, 78,3 %) en forma de un sólido de color blanco.

5 **Etapa B:** Se proporcionó 3-(4-metoxi-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-il)propanoato de etilo (**587**) (0,510 g, 93,7 %), como un residuo oleoso.

Etapa C: Se proporcionó el compuesto intermedio 3-(4-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-il)propanoato de etilo (**588**) (0,243 g, 50,3 %) como un residuo oleoso.

Compuesto intermedio 29

10 3-(2-etil-5-fluoro-4-hidroxifenil)propanoato de etilo (**594**)



Una ruta de reacción similar a la utilizada en la síntesis de (**585**) se utilizó para sintetizar el compuesto intermedio 3-(2-etil-5-fluoro-4-hidroxifenil)propanoato de etilo (**594**).

Etapa A: Se proporcionó 1-fluoro-2-metoxi-4-vinilbenceno (**589**) (1,5 g, 30,3 %) en forma de un aceite incoloro.

15 **Etapa B:** Se proporcionó 4-etil-1-fluoro-2-metoxibenceno (**590**) (1,1 g, 71,7 %) en forma de un aceite incoloro.

Etapa C: Se proporcionó 2-etil-5-fluoro-4-metoxibenzaldehído (**591**) (0,980 g, 76,1 %) en forma de un aceite incoloro.

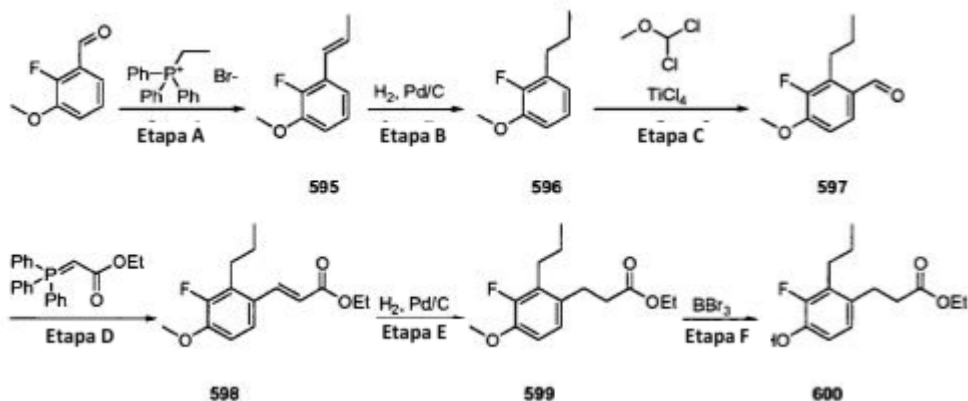
Etapa D: Se proporcionó (E)-3-(2-etil-5-fluoro-4-metoxifenil)acrilato de etilo (**592**) (1,3 g, 96,5 %) en forma de un aceite incoloro.

20 **Etapa E:** Se proporcionó 3-(2-etil-5-fluoro-4-metoxifenil)propanoato de etilo (**593**) (1,3 g, 96,2 %) en forma de un aceite incoloro.

Etapa F: Se proporcionó el compuesto intermedio 3-(2-etil-5-fluoro-4-hidroxifenil) propanoato de etilo (**594**) (0,617 g, 51,4 %) en forma de un aceite incoloro.

Compuesto intermedio 30

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



5 Una ruta de reacción similar a la utilizada en la síntesis de (**585**) se utilizó para sintetizar el compuesto intermedio 3-(3-fluoro-4-hidroxi-2-propilfenil)propanoato de etilo (**600**)

Etapa A: Se proporcionó (E)-2-fluoro-1-metoxi-3-(prop-1-enil)benceno (**595**) (1,4 g, 32,5 %) en forma de un aceite incoloro.

Etapa B: Se proporcionó 2-fluoro-1-metoxi-3-propilbenceno (**596**) (1,2 g, 83,0 %) en forma de un aceite incoloro.

10 **Etapa C:** Se proporcionó 3-fluoro-4-metoxi-2-propilbenzaldehído (**597**) (1,0 g, 73,4 %) en forma de un aceite incoloro.

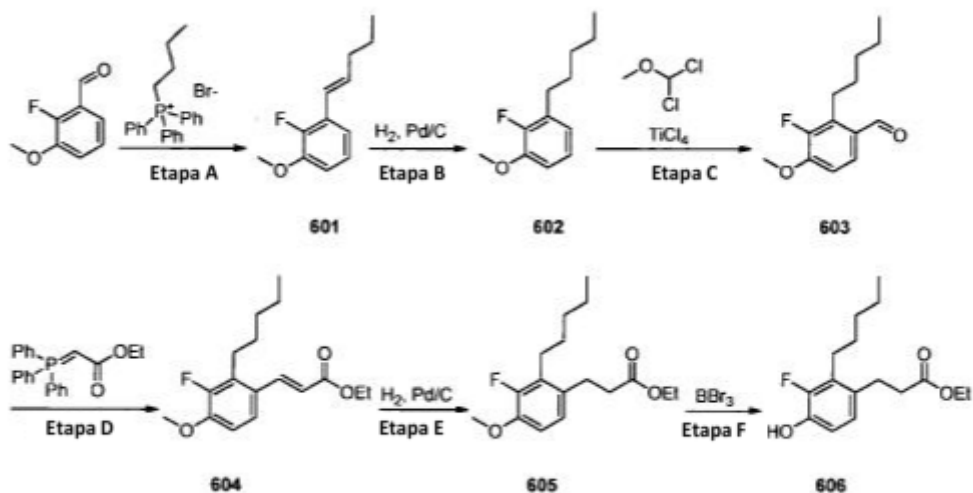
Etapa D: Se proporcionó (E)-3-(3-fluoro-4-metoxi-2-propilfenil)acrilato de etilo (**598**) (1,2 g, 86,8 %) en forma de un aceite incoloro.

Etapa E: Se proporcionó 3-(3-fluoro-4-metoxi-2-propilfenil)propanoato de etilo (**599**) (1,2 g, 95,9 %) en forma de un aceite incoloro.

15 **Etapa F:** Se proporcionó el compuesto intermedio 3-(3-fluoro-4-hidroxi-2-propilfenil) propanoato de etilo (**600**) (1,1 g, 98,2 %) en forma de un aceite incoloro.

Compuesto intermedio 31

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



20 Una ruta de reacción similar a la utilizada en la síntesis de (**585**) se utilizó para sintetizar el compuesto intermedio 3-(3-fluoro-4-hidroxi-2-pentilfenil)propanoato de etilo (**606**).

Etapa A: Se proporcionó (E)-2-fluoro-1-metoxi-3-(pent-1-enil)benceno (**601**) (3,5 g, 69,3 %) en forma de un aceite incoloro.

Etapa B: Se proporcionó 2-fluoro-1-metoxi-3-pentilbenceno (**602**) (3,1 g, 88,2 %) en forma de un aceite incoloro.

5 **Etapa C:** Se proporcionó 3-fluoro-4-metoxi-2-pentilbenzaldehído (**603**) (2,4 g, 67,9 %) en forma de un aceite incoloro.

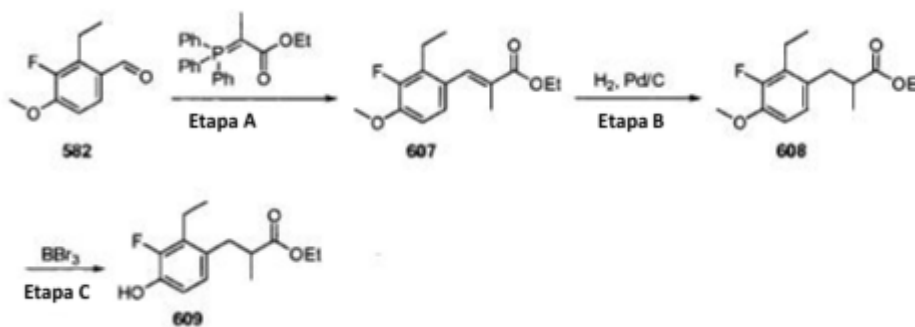
Etapa D: Se proporcionó (E)-3-(3-fluoro-4-metoxi-2-pentilfenil)acrilato de etilo (**604**) (2,9 g, 89,7 %) en forma de un sólido de color blanco.

Etapa E: Se proporcionó 3-(3-fluoro-4-metoxi-2-pentilfenil)propanoato de etilo (**605**) (2,7 g, 94,4 %) en forma de un aceite incoloro.

10 **Etapa F:** Se proporcionó el compuesto intermedio 3-(3-fluoro-4-hidroxi-2-pentilfenil) propanoato de etilo (**606**) (2,5 g, 98,7 %) en forma de un aceite incoloro.

Compuesto intermedio 32

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



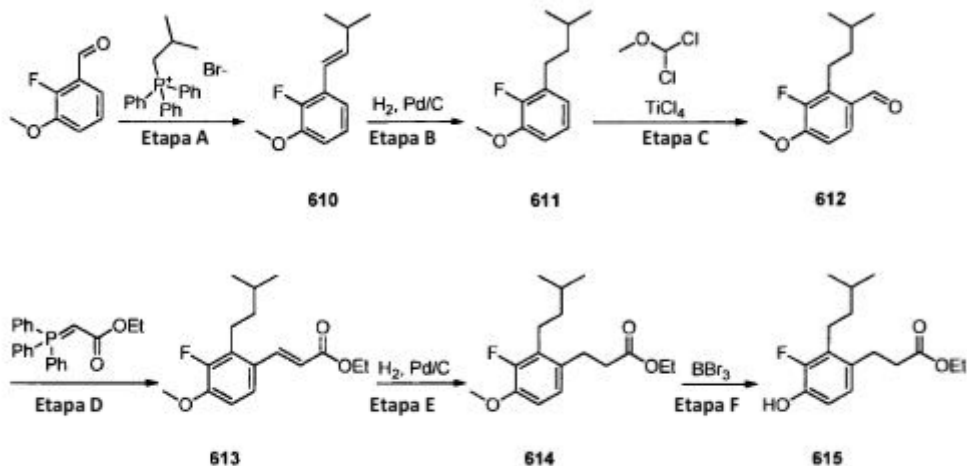
15 **Etapa A:** Una manera similar a la descrita para la síntesis de (**515**) se utilizó para sintetizar (E)-3-(2-etil-3-fluoro-4-metoxifenil)-2-metilacrilato de etilo (**607**) (1,3 g, 89,4 %) en forma de un sólido de color blanco.

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

20 **Etapa C:** Una manera similar a la descrita para la síntesis de (**514**) se utilizó para sintetizar el compuesto intermedio 3-(2-etil-3-fluoro-4-hidroxifenil)-2-metilpropanoato de etilo (**609**) (1,2 g, 98,2 %) en forma de un aceite incoloro.

Compuesto intermedio 33

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



5 Una ruta de reacción similar a la utilizada en la síntesis de (**585**) se utilizó para sintetizar el compuesto intermedio 3-(3-fluoro-4-hidroxi-2-isopentilfenil)propanoato de etilo (**615**).

Etapa A: Se proporcionó (E)-2-fluoro-1-metoxi-3-(3-metilbut-1-enil)benceno (**610**) (3,5 g, 88,5 %) en forma de un aceite incoloro.

Etapa B: Se proporcionó 2-fluoro-1-isopentil-3-metoxibenceno (**611**) (3,2 g, 89,7 %) en forma de un aceite incoloro.

10 **Etapa C:** Se proporcionó 3-fluoro-2-isopentil-4-metoxibenzaldehído (**612**) (2,8 g, 73,2 %) en forma de un aceite incoloro.

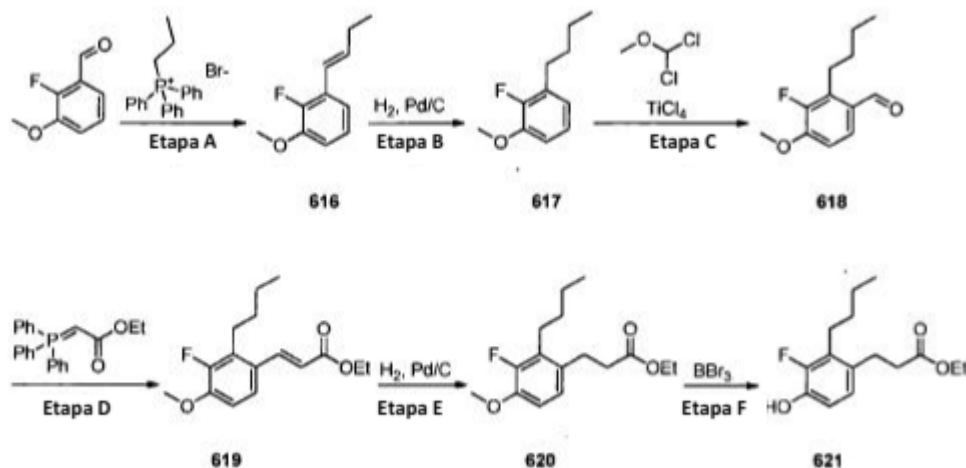
Etapa D: Se proporcionó (E)-3-(3-fluoro-2-isopentil-4-metoxifenil)acrilato de etilo (**613**) (1,3 g, 89,4 %) en forma de un sólido de color blanco.

15 **Etapa E:** Se proporcionó 3-(3-fluoro-2-isopentil-4-metoxifenil)propanoato de etilo (**614**) (1,3 g, 98,5 %) en forma de un aceite incoloro.

Etapa F: Se proporcionó el compuesto intermedio 3-(3-fluoro-4-hidroxi-2-isopentilfenil) propanoato de etilo (**615**) (1,2 g, 98,2 %) en forma de un aceite incoloro.

Compuesto intermedio 34

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



Una ruta de reacción similar a la utilizada en la síntesis de (**585**) se utilizó para sintetizar el compuesto intermedio 3-(2-butil-3-fluoro-4-hidroxifenil)propanoato de etilo (**621**).

Etapa A: Se proporcionó (E)-1-(but-1-enil)-2-fluoro-3-metoxibenceno (**616**) (4,5 g, 96,1 %) en forma de un aceite incoloro.

Etapa B: Se proporcionó 1-butil-2-fluoro-3-metoxibenceno (**617**) (4,2 g, 92,7 %) en forma de un aceite incoloro.

Etapa C: Se proporcionó 2-butil-3-fluoro-4-metoxibenzaldehído (**618**) (3,4 g, 69,2 %) en forma de un aceite incoloro.

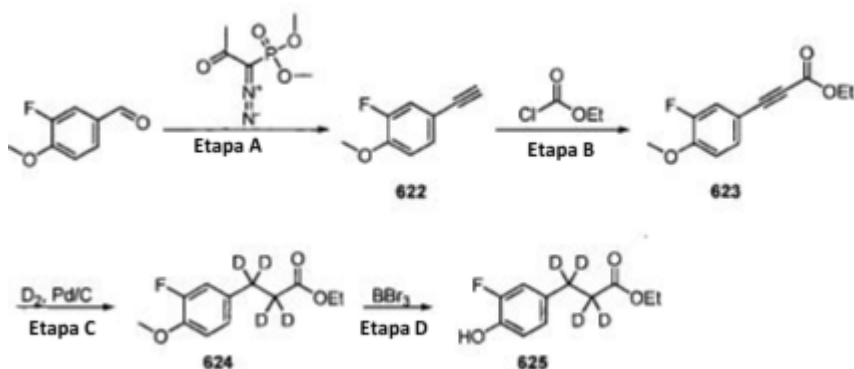
Etapa D: Se proporcionó (E)-3-(2-butil-3-fluoro-4-metoxifenil)acrilato de etilo (**619**) (1,0 g, 76,6 %) en forma de un sólido de color blanco.

Etapa E: Se proporcionó 3-(2-butil-3-fluoro-4-metoxifenil)propanoato de etilo (**620**) (1,0 g, 97,4 %) en forma de un aceite incoloro.

Etapa F: Se proporcionó el compuesto intermedio 3-(2-butil-3-fluoro-4-hidroxifenil)propanoato de etilo (**621**) (0,937 g, 97,7 %) en forma de un aceite incoloro.

Compuesto intermedio 35

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



Etapa A: A la mezcla de 3-fluoro-4-metoxibenzaldehído (0,589 g, 3,0 mmol), carbonato potásico (1,8 g, 13,0 mmol) en metanol (65 ml) a temperatura ambiente se añadió lentamente 1-diazo-2-oxopropilfosfonato de dimetilo (1,4 g, 7,2 mmol). Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 2 horas, se inactivó con una solución saturada de bicarbonato sódico y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó con sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida con gel de sílice (EtOAc al 10 % en hexanos) para proporcionar 4-etinil-2-fluoro-1-metoxibenceno (**622**) (0,750 g, 76,9 %) en forma de un aceite incoloro.

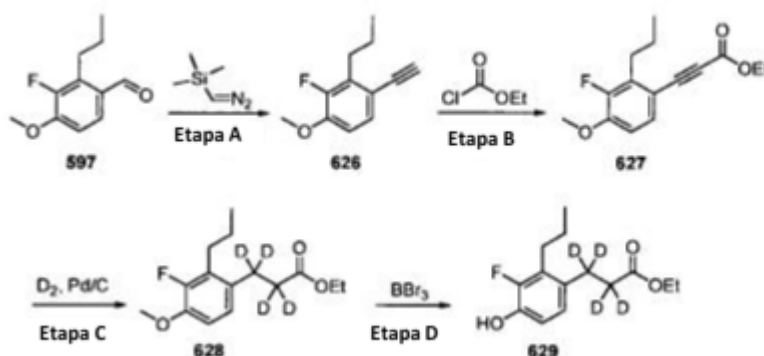
Etapa B: A la mezcla de diisopropilamina (0,262 ml, 1,87 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) a -78 °C bajo atmósfera de nitrógeno se añadió lentamente la solución de n-butil litio (1,17 ml, 1,87 mmol, 1,6 M en hexanos). Tras agitar durante 30 minutos, la solución de 4-etinil-2-fluoro-1-metoxibenceno (**622**) (0,180 g, 0,94 mmol) en tetrahidrofurano (1 ml) se añadió lentamente a la mezcla de reacción. Se dejó que la mezcla alcanzara 0 °C durante 1 hora y se añadió cloruro de etilo (0,134 ml, 1,4 mmol). Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 12 horas, se inactivó con una solución saturada de cloruro de amonio y se extrajo con etil éter. La fase orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó con sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida con gel de sílice (EtOAc al 5-10 % en hexanos) para proporcionar 3-(3-fluoro-4-metoxifenil)propiolato de etilo (**623**) (0,070 g, 6,3 %) en forma de un aceite incoloro.

Etapa C: Una manera similar a la descrita para la síntesis de (**513**), (excepto en que se utilizó un globo de D₂), se utilizó para sintetizar 3-(3-fluoro-4-metoxifenil)propanoato de etilo deuterado (**624**) (0,050 g, 68,9 %) en forma de un aceite incoloro.

Etapa D: Una manera similar a la descrita para la síntesis de (**514**) se utilizó para sintetizar el compuesto intermedio deuterado 3-(3-fluoro-4-hidroxifenil)propanoato de etilo deuterado (**625**) (0,043 g, 92,1 %) en forma de un aceite incoloro.

Compuesto intermedio 36

3-(3-fluoro-4-hidroxi-2-propilfenil)-2,2,3,3-tetradeteriopropanoato de etilo (**629**)



Etapa A: A una solución de diisopropilamina (0,841 ml, 6,0 mmol) en tetrahidrofurano (15 ml) a -78 °C bajo atmósfera de nitrógeno se añadió lentamente la solución de n-butil litio (3,75 ml, 6,0 mmol, 1,6 M en hexanos). Tras agitar durante 30 minutos, la solución de TMS-diazometano (3,0 ml, 6,0 mmol, 2 M en hexanos) se añadió lentamente a la mezcla de reacción. La mezcla se agitó durante 30 minutos y a continuación se añadió la solución de 3-fluoro-4-metoxi-2-propilbenzaldehído (**597**) (0,589 g, 3,0 mmol) en tetrahidrofurano (3 ml). Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 12 horas, se inactivó con una solución saturada de cloruro de amonio y se extrajo con etil éter. La fase orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó con sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida con gel de sílice (EtOAc al 10 % en hexanos) para proporcionar 1-etinil-3-fluoro-4-metoxi-2-propilbenceno (**626**) (0,180 g, 31,2 %) en forma de un aceite incoloro.

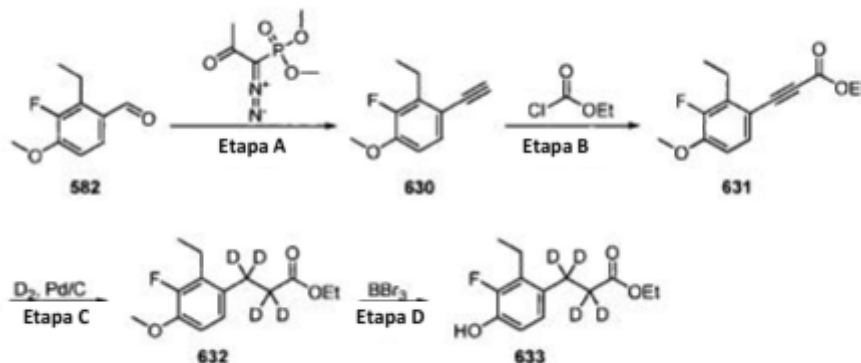
Etapa B: Una manera similar a la descrita para la síntesis de (**623**) se utilizó para sintetizar 3-(3-fluoro-4-metoxi-2-propilfenil)propiolato de etilo (**627**) (0,140 g, 56,6 %) en forma de un aceite incoloro.

Etapa C: Una manera similar a la descrita para la síntesis de (**513**), (excepto en que se utilizó un globo de D₂), se utilizó para sintetizar 3-(3-fluoro-4-metoxi-2-propilfenil)propanoato de etilo deuterado (**628**) (0,085 g, 58,9 %) en forma de un aceite incoloro.

Etapa D: Una manera similar a la descrita para la síntesis de (**514**) se utilizó para sintetizar el compuesto intermedio 3-(3-fluoro-4-hidroxi-2-propilfenil)propanoato de etilo deuterado (**629**) (0,078 g, 96,6 %) en forma de un aceite incoloro.

Compuesto intermedio 37

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



5 Una ruta de reacción similar a la utilizada en la síntesis de (**625**) se utilizó para sintetizar el compuesto intermedio (**633**).

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

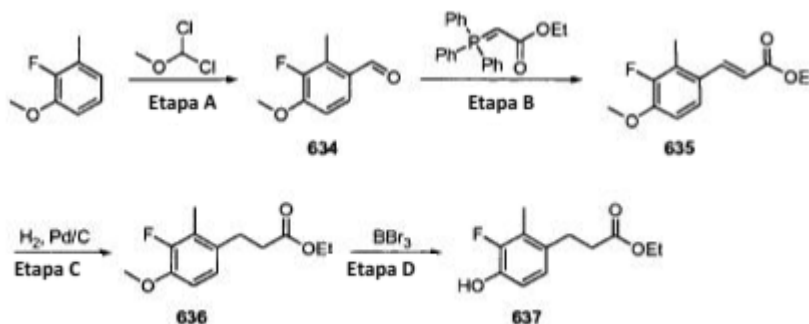
Etapa B: Se proporcionó 3-(2-etil-3-fluoro-4-metoxifenil)propiolato de etilo (**631**) (0,100 g, 18,3 %) en forma de un aceite incoloro.

10 **Etapa C:** Se proporcionó 3-(2-etil-3-fluoro-4-metoxifenil)propanoato de etilo deuterado (**632**) (0,080 g, 77,5 %) en forma de un aceite incoloro.

Etapa D: Se proporcionó el compuesto intermedio 3-(2-etil-3-fluoro-4-hidroxifenil) propanoato de etilo deuterado (**633**) (0,062 g, 82,0 %) en forma de un aceite incoloro.

Compuesto intermedio 38

15 3-(3-fluoro-4-hidroxi-2-metilfenil)propanoato de etilo (**637**)



Etapa A: Una manera similar a la descrita para la síntesis de (**545**) se utilizó para sintetizar 3-fluoro-4-metoxi-2-metil-benzaldehído (**634**) (0,910 g, 73,1 %) en forma de un polvo de color blanco.

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

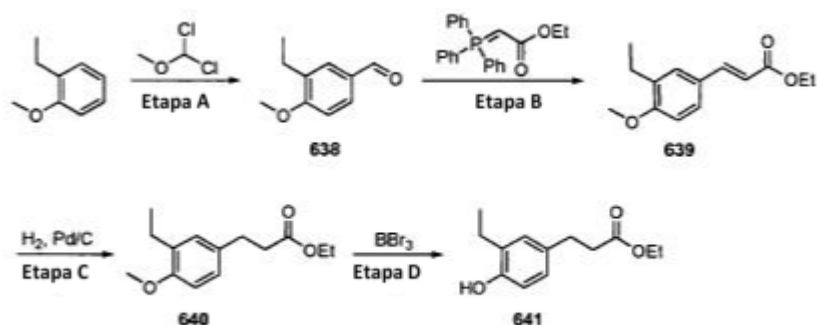
Etapa C: Una manera similar a la descrita para la síntesis de (**513**) se utilizó para sintetizar etil 3-(3-fluoro-4-metoxi-2-metilfenil)propanoato de etilo (**636**) (1,2 g, 97,5 %) en forma de un aceite incoloro.

Etapa D: Una manera similar a la descrita para la síntesis de (**514**) se utilizó para sintetizar el compuesto intermedio 3-(3-fluoro-4-hidroxi-2-metilfenil)propanoato de etilo (**637**) (1,0 g, 95,1 %) en forma de un aceite incoloro.

25

Compuesto intermedio 39

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



5 **Etapa A:** Una ruta de reacción similar a la utilizada en la síntesis de (**545**) se utilizó para sintetizar 3-etil-4-metoxibenzaldehído (**638**) (0,690 g, 89,4 %) en forma de un aceite de color amarillo.

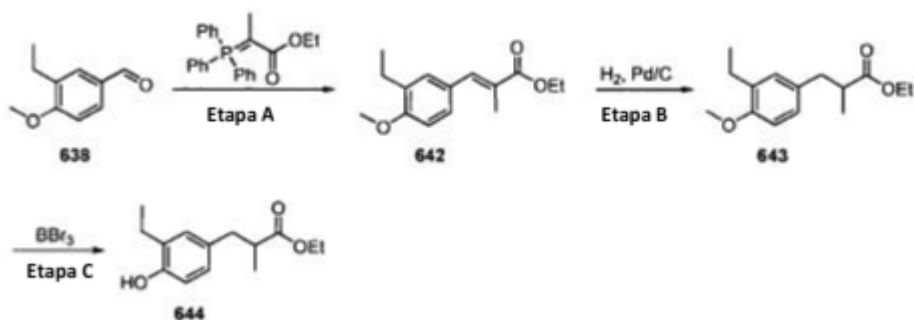
Etapa B: Una ruta de reacción similar a la utilizada en la síntesis de (**537**) se utilizó para sintetizar (E)-3-(3-etil-4-metoxifenil)acrilato de etilo (**639**) (0,440 g, 100 %) en forma de un aceite incoloro.

Etapa C: Una ruta de reacción similar a la utilizada en la síntesis de (**513**) se utilizó para sintetizar 3-(3-etil-4-metoxi-fenil)propanoato de etilo (**640**) (0,360 g, 91,1 %) en forma de un aceite incoloro.

10 **Etapa D:** Una ruta de reacción similar a la utilizada en la síntesis de (**514**) se utilizó para sintetizar el compuesto intermedio 3-(3-etil-4-hidroxifenil)propanoato de etilo (**641**) (0,316 g, 93,6 %) en forma de un aceite incoloro.

Compuesto intermedio 40

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



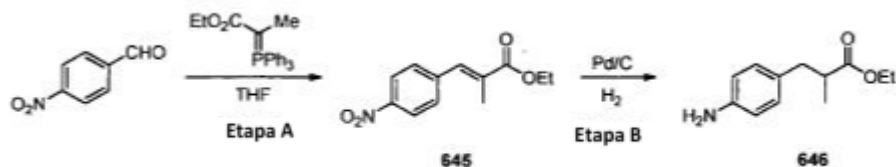
15 **Etapa A:** Una ruta de reacción similar a la utilizada en la síntesis de (**515**) se utilizó para sintetizar (E)-3-(3-etil-4-metoxifenil)-2-metilacrilato de etilo (**642**) (0,460 g, 99,0 %) en forma de un polvo de color blanco.

Etapa B: Una ruta de reacción similar a la utilizada en la síntesis de (**513**) se utilizó para sintetizar 3-(3-etil-4-metoxi-fenil)-2-metilpropanoato de etilo (**643**) (0,400 g, 86,3 %) en forma de un aceite incoloro.

20 **Etapa C:** Una ruta de reacción similar a la utilizada en la síntesis de (**514**) se utilizó para sintetizar el compuesto intermedio 3-(3-etil-4-hidroxifenil)-2-metil propanoato de etilo (**644**) (0,343 g, 90,7 %) en forma de un aceite incoloro.

Compuesto intermedio 41

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

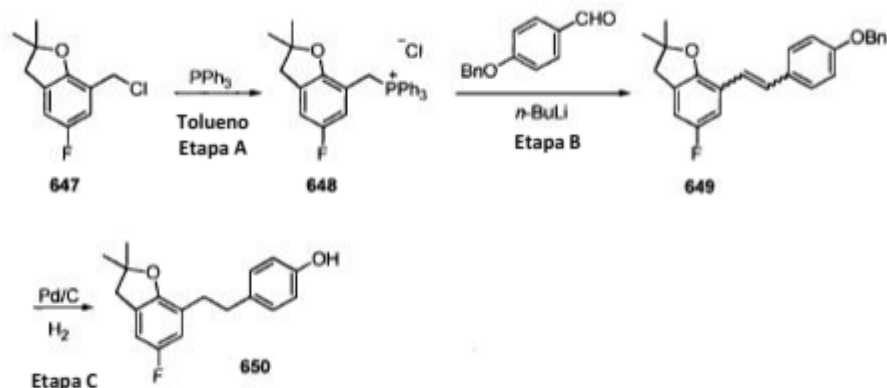


5 **Etapa A:** Una solución de 4-nitrobenzaldehído (2 g, 13,2 mmol) y (1-etoxicarboniletilideno)trifenil fosforano (4,80 g, 13,2 mmol) en tetrahidrofurano (130 ml) se calentó a temperatura de reflujo durante 24 horas. La reacción se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice con hexanos y EtOAc para obtener (E)-2-metil-3-(4-nitrofenil)acrilato de etilo (**645**).

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

Compuesto intermedio 42

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

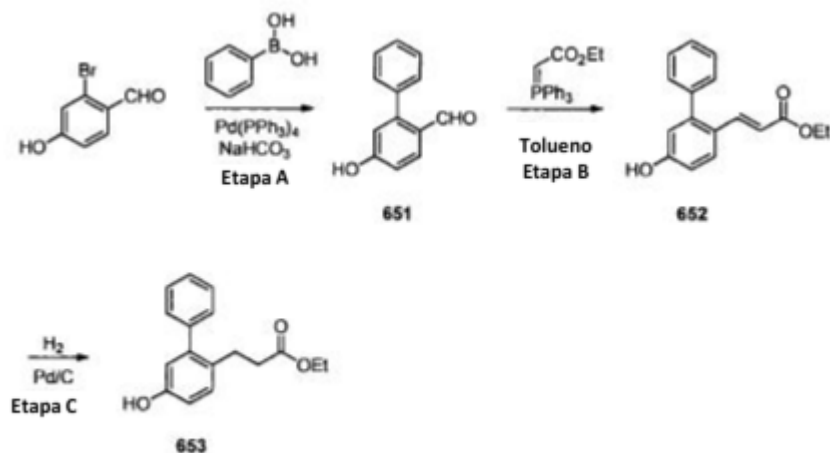


15 **Etapa A:** 7-(clorometil)-5-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurano (**647**) (1 g, 4,66 mmol), trifetilfosfina (1,22 g, 4,66 mmol) y tolueno (46 ml) se calentaron a temperatura de reflujo durante 48 horas. La reacción se filtró y el sólido se lavó con dietil éter para proporcionar cloruro de ((5-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metil) trifetil fosfinio (**648**).

20 **Etapa B:** A una solución de cloruro de ((5-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metil) trifetil fosfonio (**648**) (500 mg, 1,09 mmol) en tetrahidrofurano anhidro a temperatura ambiente (10 ml) se añadió n-butil litio (0,67 ml, 1,31 mmol, 2 M en hexano). Después de agitar durante 10 min se añadió 4-(benciloxi)benzaldehído (231 mg, 1,09 mmol) y se agitó durante otras 3 horas. La reacción se interrumpió con agua y se extrajo con acetato de etilo. La combinación de fases orgánicas se secó con sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. El compuesto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice usando hexanos y EtOAc (20 %) para obtener 7-(4-(benciloxi)estiril)-5-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurano como una mezcla cis/trans (**649**).

30 **Etapa C:** A una solución de 7-(4-(benciloxi)estiril)-5-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurano (**649**) (207,7 mg, 0,583 mmol) en etanol (6 ml) se añadió Pd/C (20 mg, 10 % tipo Degussa). Se añadió un globo de hidrógeno y la reacción se purgó y se volvió a llenar con hidrógeno tres veces. La reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente, se filtró a través de un lecho de celite y se concentró al vacío para obtener 4-(2-(5-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)etil)fenol (**650**).

Compuesto intermedio 43

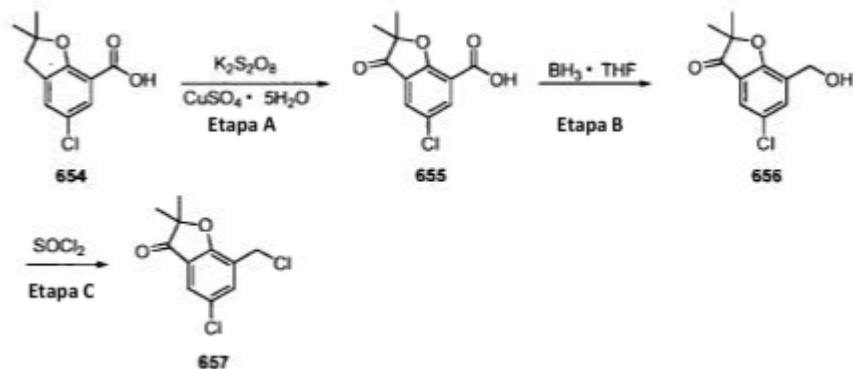
3-(5-hidroxi-[1,1'-bifenil]-2-il)propanoato de etilo (**653**)

5 **Etapa A:** Una mezcla de 2-bromo-4-hidroxibenzaldehído (350 mg, 1,74 mmol), ácido fenilborónico (233,5 mg, 1,92 mmol), Pd(PPh₃)₄ (60 mg, 0,052 mmol), solución saturada de bicarbonato sódico (6,0 ml), metanol (15 ml), y tolueno (6,0 ml) se calentó en un tubo presurizado a 120 °C durante la noche. Se añadieron acetato de etilo y agua y las fases se separaron. Se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo y la combinación de fases orgánicas se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. El compuesto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice usando hexanos y EtOAc (30 %) para dar 5-hidroxi-[1,1'-bifenil]-2-carbaldehído (**651**).

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

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

20 Compuesto intermedio 44

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

25 **Etapa A:** Una solución de ácido 5-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-carboxílico (**654**) (2,39 g, 10,5 mmol), persulfato de potasio (8,55 g, 31,6 mmol), sulfato cúprico pentahidrato (2,62 g, 10,5 mmol) y acetonitrilo/agua (1:1) (90 ml) se calentaron a temperatura de reflujo durante 1 hora. Se añadieron acetato de etilo y agua y las fases se separaron. Se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo y la combinación de fases orgánicas se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el ácido

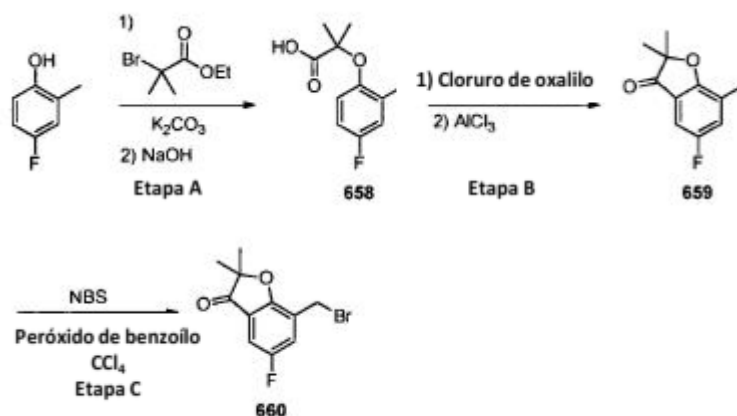
5-cloro-2,2-dimetil-3-oxo-2,3-dihidrobenzofuran-7-carboxílico (**655**) en forma de un sólido de color amarillo.

Etapa B: A una solución del ácido 5-cloro-2,2-dimetil-3-oxo-2,3-dihidrobenzofuran-7-carboxílico (**655**) (2,67 g, 11,1 mmol) en tetrahidrofurano (56 ml) se añadió $\text{BH}_3 \cdot \text{tetrahidrofurano}$ (11,1 ml, 11,1 mmol) gota a gota y se agitó durante la noche. La reacción se interrumpió con agua y metanol y a continuación se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con una solución saturada de bicarbonato sódico y a continuación se secó con sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. El compuesto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice usando hexanos y EtOAc (50 %) para dar 5-cloro-7-(hidroximetil)-2,2-dimetilbenzofuran-3(2H)-ona (**656**) (278 mg). La fase de solución saturada de bicarbonato sódico se acidificó para recuperar el ácido de partida (**655**) (1,68 g).

Etapa C: Una solución de 5-cloro-7-(hidroximetil)-2,2-dimetilbenzofuran-3(2H)-ona (**656**) (278 mg, 1,23 mmol) en cloruro de tionilo puro (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas. La reacción se concentró para obtener 5-cloro-7-(clorometil)-2,2-dimetilbenzofuran-3(2H)-ona (**657**) en forma de un sólido de color marrón grisáceo.

Compuesto intermedio 45

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



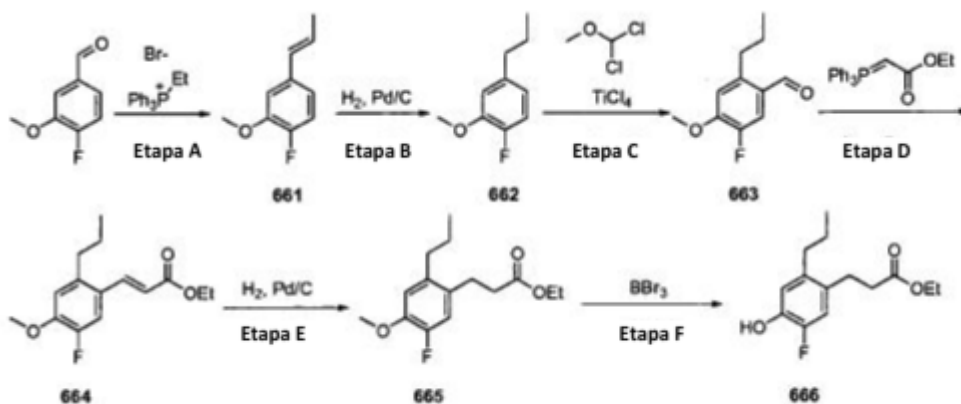
Etapa A: Una solución de 4-fluoro-2-metilfenol (10 g, 79,28 mmol), 2-bromoisobutirato de etilo (23,2 ml, 158,6 mmol), carbonato potásico (21,9 g, 158,6 mmol), y DMSO (80 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 72 horas. Se añadieron agua y acetato de etilo y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml) y la combinación de fases orgánicas se lavó con salmuera, se secó con sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. El compuesto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice usando hexanos y EtOAc (20 %) para dar 2-(4-fluoro-2-metilfenoxi)-2-metilpropanoato de etilo. A una solución de 2-(4-fluoro-2-metilfenoxi)-2-metilpropanoato de etilo (13,3 g, 55,44 mmol) en tetrahidrofurano (40 ml) y metanol (10 ml) se añadió NaOH (6,66 g, 166,32 mmol) en agua (14 ml) y se agitó durante la noche. Los compuestos volátiles se eliminaron al vacío y la solución se acidificó con HCl concentrado. La solución lechosa se extrajo con acetato de etilo, se secó con sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío para obtener el ácido 2-(4-fluoro-2-metilfenoxi)-2-metilpropanoico (**658**) en forma de un sólido de color amarillo.

Etapa B: A una solución de ácido 2-(4-fluoro-2-metilfenoxi)-2-metilpropanoico (**658**) (5 g, 23,6 mmol) en tetrahidrofurano (50 ml) a 0°C se añadió cat. DMF y cloruro de oxalilo (2,5 ml, 28,3 mmol). La reacción se calentó a temperatura ambiente, se agitó durante 1 hora, y se concentró al vacío. El aceite se disolvió en diclorometano (50 ml), se enfrió a -78°C y AlCl_3 (7,6 g, 56,6 mmol). La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió hielo con agua y el diclorometano se eliminó al vacío. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml) y se lavó con una solución saturada de bicarbonato sódico y se secó con sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. El compuesto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice usando hexanos y EtOAc (20 %) para proporcionar 5-fluoro-2,2,7-trimetilbenzofuran-3(2H)-ona (**659**).

Etapa C: Una solución de la 5-fluoro-2,2,7-trimetilbenzofuran-3(2H)-ona (**659**) provista (100 mg, 0,515 mmol), N-bromo-succinimida (100,8 mg, 0,567 mmol), cloruro de benzilo (1,2 mg ml, 0,005 mmol) y tetracloruro de carbono (2 ml) se calentó a reflujo durante la noche. Se añadió una solución saturada de bicarbonato sódico y se extrajo con acetato de etilo, se secó con sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. El compuesto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice usando hexanos y EtOAc (5 %) para obtener 7-(bromometil)-5-fluoro-2,2-dimetilbenzofuran-3(2H)-ona (**660**).

Compuesto intermedio 46

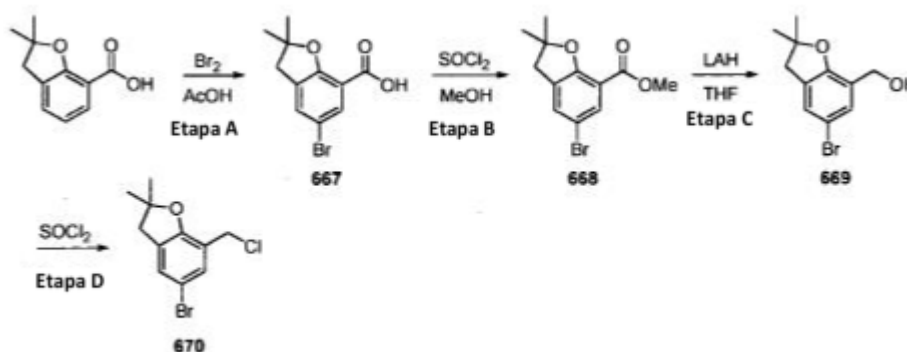
3-(5-fluoro-4-hidroxi-2-propilfenil)propanoato de etilo (**666**)



Etapa A - F: El compuesto (**666**) se preparó de un modo similar al descrito para la síntesis de (**585**).

5 Compuesto intermedio 47

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



10 **Etapa A:** Mediante un embudo de adición, bromo (0,8 ml, 15,6 mmol) en ácido acético (6 ml) se añadió a una solución de ácido 2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-carboxílico (1 g, 5,20 mmol) en ácido acético a 0 °C. La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Se añadió una solución de sulfato sódico 2 M hasta que desapareció todo el color rojo. Los compuestos volátiles se eliminaron al vacío y se añadió diclorometano y las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó con sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío para dar el ácido 5-bromo-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-carboxílico (**667**).

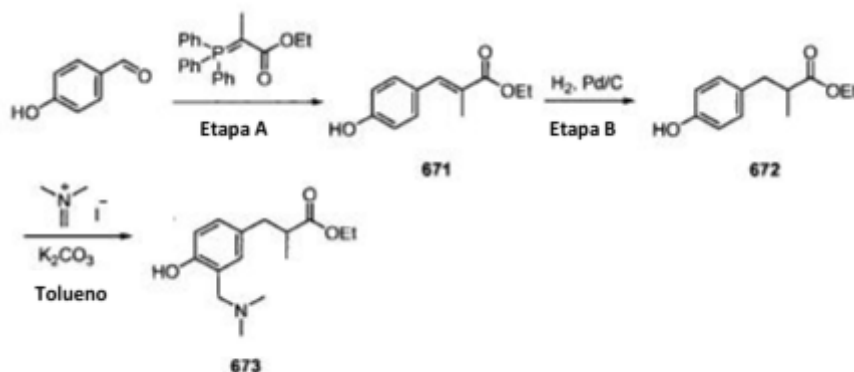
15 **Etapa B:** Se añadió cloruro de tionilo (0,6 ml, 8,12 mmol) lentamente a una solución de ácido 5-bromo-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-carboxílico (**667**) (1,1 g, 4,06 mmol) en metanol (41 ml). Tras calentar a temperatura de reflujo durante 3 horas, el disolvente se eliminó al vacío para obtener 5-bromo-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-carboxilato de metilo (**668**).

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

25 **Etapa D:** A una solución de (5-bromo-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metanol (**669**) (390 mg, 1,51 mmol) en diclorometano (15 ml) se añadió cloruro de tionilo (0,56 ml, 7,58 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y a continuación se concentró para dar 5-bromo-7-(clorometil)-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurano (**670**).

Compuesto intermedio 48

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



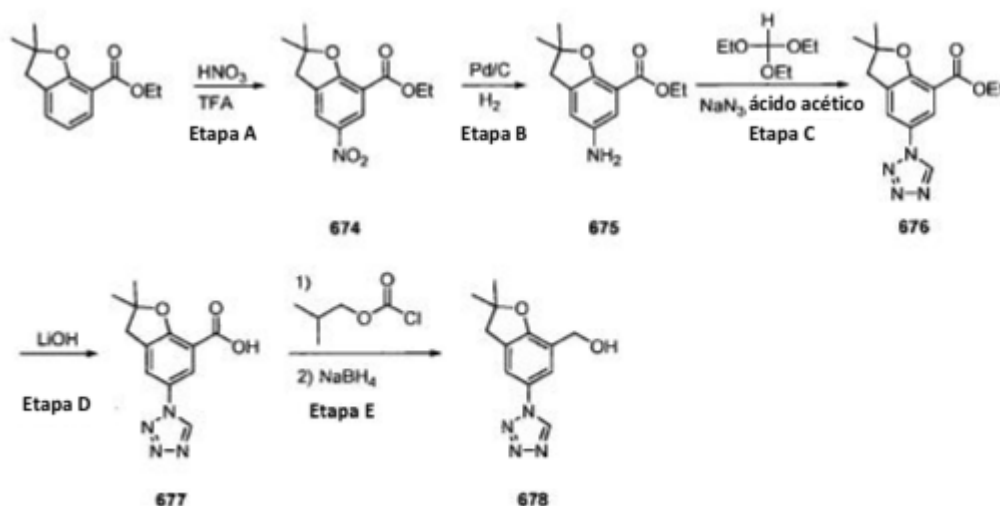
Etapa A: El compuesto (**671**) se preparó de un modo similar al descrito para la síntesis de (**515**).

5 **Etapa B:** El compuesto (**672**) se preparó de un modo similar al descrito para la síntesis de (**513**).

10 **Etapa C:** A una solución de 3-(4-hidroxifenil)-2-metilpropanoato de etilo (**672**) (150 mg, 0,72 mmol), carbonato de potasio (149,3 mg, 1,08 mmol) en tolueno (7 ml) se añadió yoduro de *N,N*-dimetilmetilidenamonio (173,2 mg, 0,94 mmol) y se agitó durante 72 horas. Se añadió agua, y la reacción se extrajo con acetato de etilo y la combinación de fases orgánicas se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. El compuesto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice usando hexanos y EtOAc (50 %) para obtener 3-(3-((dimetilamino)metil)-4-hidroxifenil)-2-metilpropanoato de etilo (**673**).

Compuesto intermedio 49

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



15 **Etapa A:** A una solución de 2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-carboxilato de etilo (1 g, 4,54 mmol) en ácido trifluoroacético (7 ml) a 0 °C se añadió lentamente ácido nítrico (1,36 ml). La reacción se agitó a 0 °C durante una hora y a continuación a temperatura ambiente durante 30 minutos. La reacción se vertió sobre hielo y el sólido resultante se recogió mediante filtración, y se lavó con agua para proporcionar 2,2-dimetil-5-nitro-2,3-dihidrobenzofuran-7-carboxilato de etilo (**674**) en forma de un sólido de color amarillo (1,02 g, 83 %).

20 **Etapa B:** A una solución de 2,2-dimetil-5-nitro-2,3-dihidrobenzofuran-7-carboxilato de etilo (**674**) (1,02 g, 3,84 mmol) en agua (40 ml) se añadió Pd/C (100 mg, 10 % tipo Degussa). Se añadió un globo de hidrógeno y la reacción se purgó y se volvió a llenar con hidrógeno tres veces. La reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente, se filtró a través de un lecho de celite y se concentró al vacío para obtener

5-amino-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-carboxilato de etilo (**675**) (899 mg, 99 %)

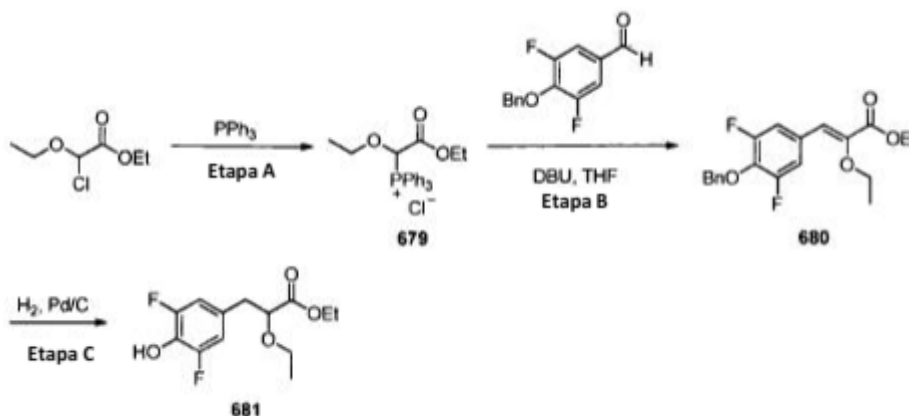
Etapa C: Una solución de 5-amino-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-carboxilato de etilo (**675**) (300 mg, 1,28 mmol), ortoformiato de trietilo (0,42 ml, 2,55 mmol), azida sódica (124,8 mg, 1,92 mmol), y ácido acético (12 ml) se calentó a 100 °C durante 2 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió agua. Se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo y la combinación de fases orgánicas se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. El compuesto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice usando hexanos y EtOAc (50 %) para dar 2,2-dimetil-5-(1H-tetrazol-1-il)-2,3-dihidrobenzofuran-7-carboxilato de etilo (**676**) (184 mg, 50 %).

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

Etapa E: Una solución de ácido 2,2-dimetil-5-(1H-tetrazol-1-il)-2,3-dihidrobenzofuran-7-carboxílico (**677**) (135 mg, 0,519 mmol), N-metilmorfolina (57 µl, 0,519 mmol), y tetrahidrofurano (10 ml) a 0 °C se añadió cloroformiato de isobutilo (68 µl, 0,519 mmol) y se agitó durante 2 horas. Se añadió borohidruro sódico (58,9 mg, 1,56 mmol) en agua (3 ml) se añadió y se agitó durante 1 hora ya una temperatura ambiente durante 1 hora más. La reacción se concentró al vacío y se añadió agua. Se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo y la combinación de fases orgánicas se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. El compuesto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice usando hexanos y EtOAc (60 %) para dar (2,2-dimetil-5-(1H-tetrazol-1-il)-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metanol (**678**) (77,8 mg, 61 %).

Compuesto intermedio 50

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



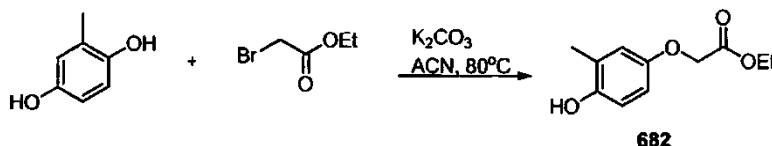
Etapa A: A una solución de éster etílico del ácido 2-cloro-2-etoxiacético (10 g, 60 mmol) en cloroformo (30 ml) se añadió trifetilfosfina (15,7 g, 60 mmol) y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El disolvente se eliminó al vacío, y se añadió dietil éter. El disolvente se volvió a eliminar y se secó a alto vacío para proporcionar para obtener cloruro de (1,2-dietoxi-2-oxoetil)trifenilfosfonio (21 g, rendimiento del 82 %) (**679**) en forma de un sólido espumoso.

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

Etapa C: A una solución de (Z)-3-(4-(benciloxi)-3,5-difluorofenil)-2-etoxiacrilato de etilo (**680**) (1,3 g, 3,59 mmol) en etanol (25 ml) se añadió Pd/C (140 mg, 10 % tipo Degussa). Se añadió un globo de hidrógeno y la reacción se purgó y se volvió a llenar con hidrógeno tres veces. La reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente, se filtró a través de un lecho de celite y se concentró al vacío para obtener etil 3-(3,5-difluoro-4-hidroxifenil)-2-etoxipropanoato de etilo (0,81 g) (**681**).

Compuesto intermedio 51

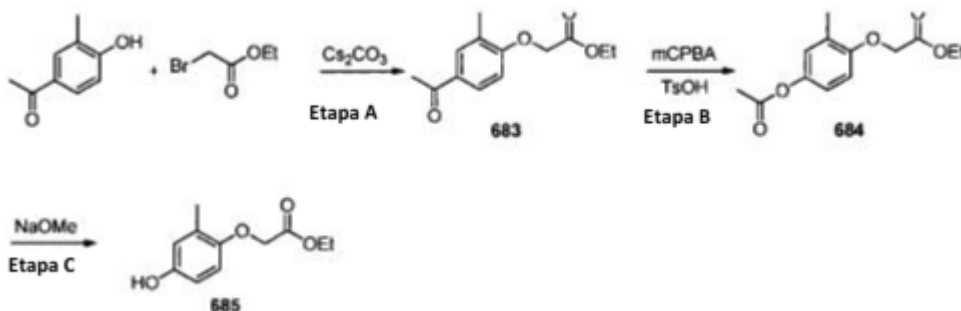
2-(4-hidroxi-3-metilfenoxi)acetato de etilo (**682**)



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

10 Compuesto intermedio 52

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



- 15 **Etapa A:** Una mezcla de 1-(4-hidroxi-3-metilfenil)etanona (5 g, 33,3 mmol), 2-bromoacetato de etilo (1,1 equiv.), y carbonato de cesio (2 equiv.) en acetonitrilo (200 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El acetonitrilo se eliminó al vacío, y el aceite bruto se disolvió en acetato de etilo (50 ml) y se lavó con HCl 1 M (2 X 50 ml), agua (2 x 50 ml), y salmuera (50 ml). La fase orgánica se secó con sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío para obtener 2-(4-acetil-2-metilfenoxi)acetato de etilo (**683**).

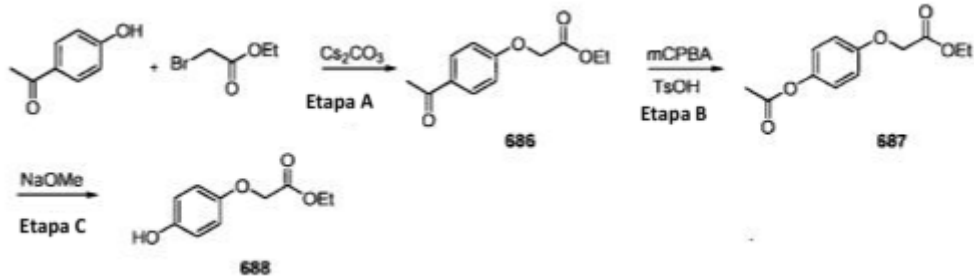
- 20 **Etapa B:** Una solución de 2-(4-acetil-2-metilfenoxi)acetato de etilo (**683**) (8,78 g, 37 mmol), mCPBA (2 equiv.), y p-TsOH monohidrato (0,15 equiv.) en diclorometano (160 ml) se calentó a 40 °C durante la noche. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se lavó con KI 1 M (2 X 200 ml), NaHSO₃ al 5 % (2 X 150 ml), y agua (200 ml). La fase orgánica se secó con sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. El material en bruto se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (0-100 % EtOAc en hexanos) para proporcionar 2-(4-acetoxi-2-metilfenoxi)acetato de etilo (**684**) (72 %).

- 25 **Etapa C:** A una solución de 2-(4-acetoxi-2-metilfenoxi)acetato de etilo (**684**) (6,79 g, 27 mmol) en metanol seco (150 ml) se añadió metóxido sódico (1,1 equiv.) y la reacción se agitó a temperatura ambiente bajo N₂ durante 3 horas. La reacción se interrumpió con HCl 1 M y los compuestos volátiles se eliminaron al vacío. El aceite se disolvió en acetato de etilo (100 ml) y se lavó con agua (2 X 100 ml), y salmuera (100 ml). La fase orgánica se secó con sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío para dar 2-(4-hidroxi-2-metilfenoxi)acetato de etilo (**685**) en forma de un sólido de color blanco (77 %).

30

Compuesto intermedio 53

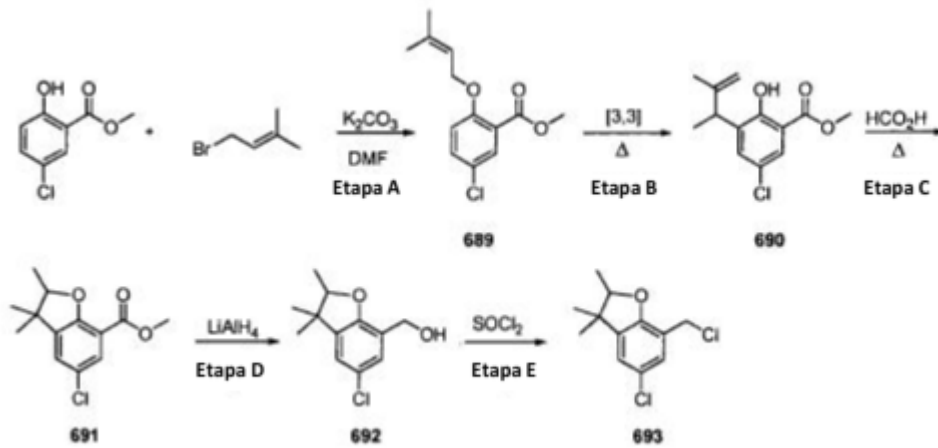
2-(4-hidroxifenoxi)acetato de etilo (**688**)



Etapa A - C: El compuesto (**688**) se preparó de un modo similar al descrito para la síntesis de (**685**).

5 Compuesto intermedio 54

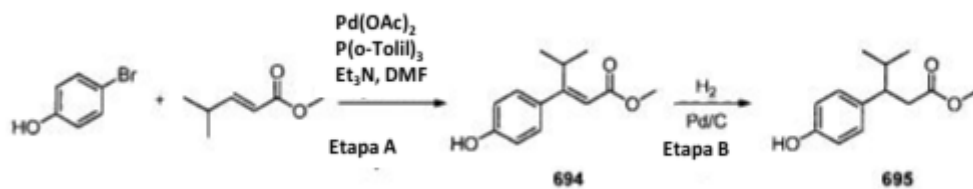
5-cloro-7-(clorometil)-2,3,3-trimetil-2,3-dihidrobenzofurano (**693**)



Etapa A - E: El compuesto (**693**) se preparó de un modo similar al descrito para la síntesis de (**5**).

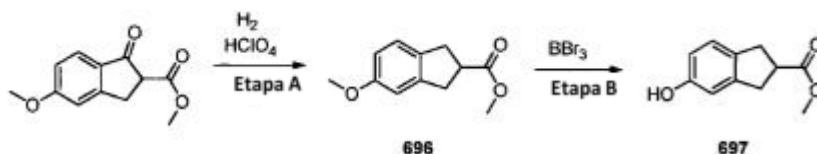
Compuesto intermedio 55

10 3-(4-hidroxifenil)-4-metilpentanoato de metilo (**695**)



Etapa A - B: El compuesto (**695**) se preparó de un modo similar al descrito para la síntesis de (**11**).

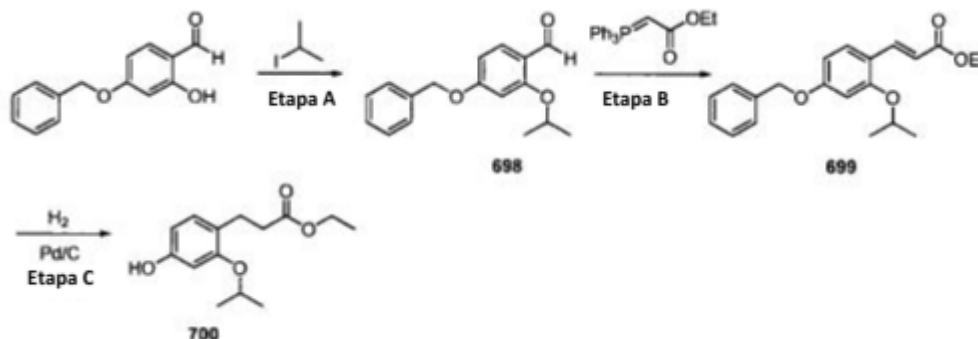
Compuesto intermedio 56

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

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

10 **Etapa B:** A una solución de 5-metoxi-2,3-dihidro-1H-indeno-2-carboxilato de metilo (**696**) (2,35 g, 11,4 mmol) en diclorometano anhidro (40 ml) enfriado a -78 °C se añadió tribromuro de bromo (1,5 equiv.). La mezcla de reacción se dejó agitando a -78 °C durante 30 minutos, 0 °C durante 2 horas, y a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se inactivó lentamente con metanol. Después de agitar durante 15 minutos se añadió lentamente una solución saturada de bicarbonato sódico a la mezcla, y se dejó agitando a 0 °C durante 30 minutos. Se añadió acetato de etilo y las fases se separaron. Se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo y la combinación de extractos orgánicos se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío para dar 5-hidroxi-2,3-dihidro-1 H-indeno-2-carboxilato de metilo (**697**).

Compuesto intermedio 57

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

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

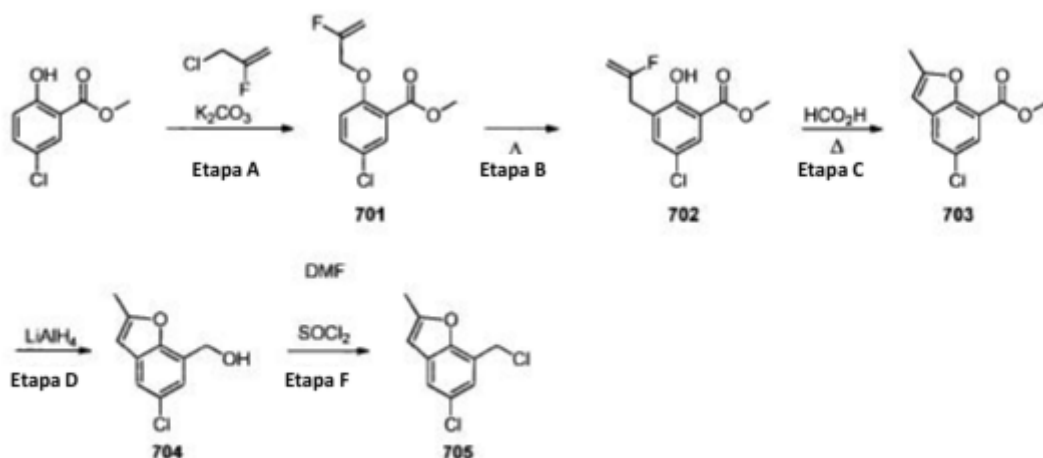
30 **Etapa B:** Una solución de 4-(benciloxi)-2-isopropoxibenzaldehído (**698**) (480 mg, 1,776 mmol) y (carboximetileno)trifenilfosforano (1,1 equiv.) en tolueno se calentó a 100 °C durante la noche. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El material en bruto se purificó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

Etapa C: A (E)-3-(4-(benciloxi)-2-isopropoxifenil)acrilato de etilo (**699**) (530 mg, 1,56 mmol) en etanol (12 ml) se añadió Pd/C (0,5 equiv., 10 % tipo Degussa). Se añadió un globo de hidrógeno y la reacción se purgó y se volvió a llenar con hidrógeno tres veces. La reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente, se filtró a través de un lecho de celite y se concentró al vacío para obtener 3-(4-hidroxi-2 isopropoxifenil) propanoato de etilo (**700**).

35

Compuesto intermedio 58

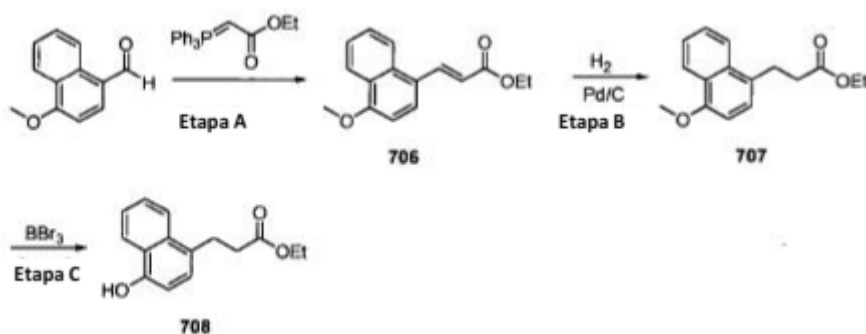
5-cloro-7-(clorometil)-2-metilbenzofurano (**705**)



Etapa A - E: El Compuesto (**705**) se preparó de un modo similar al descrito para la síntesis de (**5**).

5 Compuesto intermedio 59

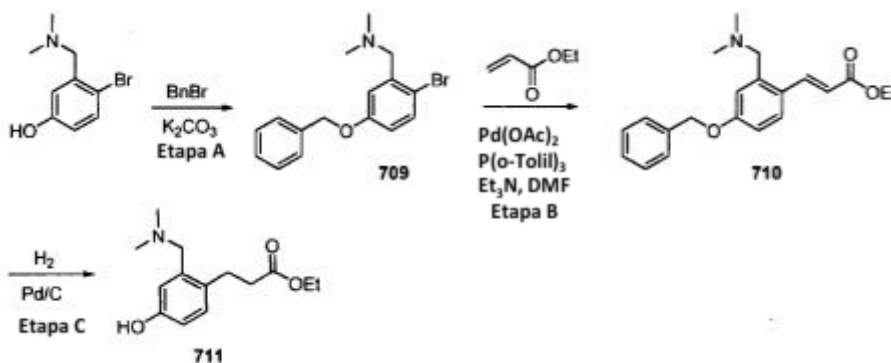
3-(4-hidroxinaftalen-1-il)propanoato de etilo (**708**)



Etapa A - C: El Compuesto (**708**) se preparó de un modo similar al descrito para la síntesis de (**542**).

Compuesto intermedio 60

10 3-(2-((dimetilamino)metil)4-hidroxifenil)propanoato de etilo (**711**)



Etapa A: Una mezcla de 4-bromo-3-((dimetilamino)metil)fenol (4 g, 17,4 mmol), bromuro de bencilo (2 equiv.), y carbonato de potasio (3 equiv.) en DMF (100 ml) se agitó a 80 °C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La combinación de fases orgánicas

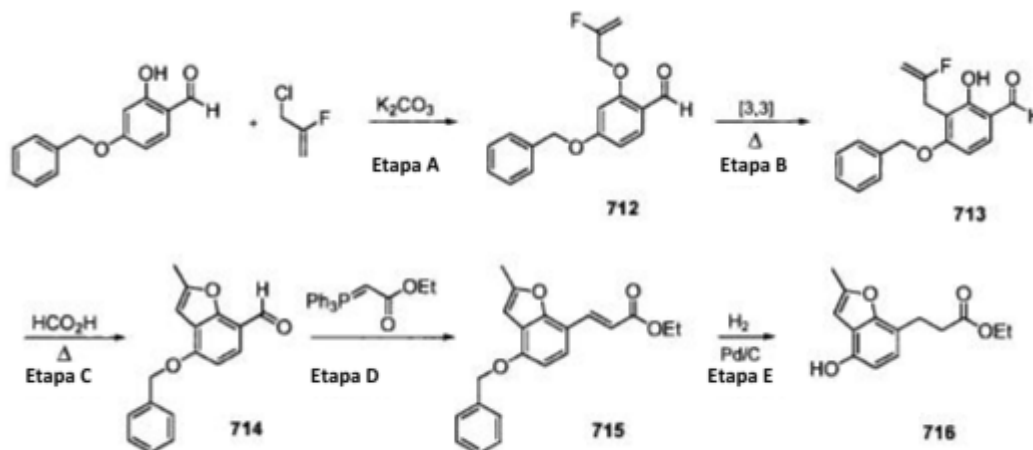
se lavó con salmuera, se secó con sulfato sódico, se filtró, y se concentró al vacío. El material en bruto se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (EtOAc 0-50 % en hexanos) para dar 1-(5-(benciloxi)-2-bromofenil)-N,N-dimetilmetanamina (**709**) (98 %).

Etapa B: El compuesto (**710**) se preparó de un modo similar al descrito para la síntesis de (**10**).

5 **Etapa C:** El compuesto (**711**) se preparó de un modo similar al descrito para la síntesis de (**11**).

Compuesto intermedio 61

3-(4-hidroxi-2-metilbenzofuran-7-il)propanoato de etilo (**716**)



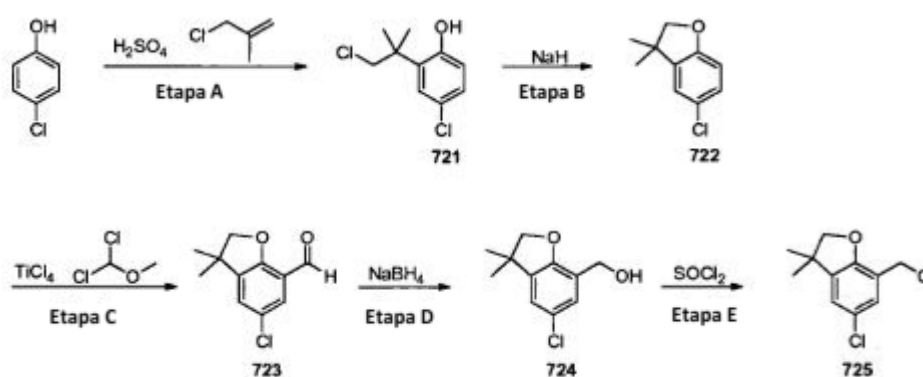
Etapa A - C: El Compuesto (**714**) se preparó de un modo similar al descrito para la síntesis de (**3**).

10 **Etapa D:** El compuesto (**715**) se preparó de un modo similar al descrito para la síntesis de (**537**).

Etapa E: El compuesto (**716**) se preparó de un modo similar al descrito para la síntesis de (**513**).

Compuesto intermedio 62

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



15 **Etapa A:** A una solución de 4-clorofenol (12,6 g, 0,1 mol) y 3-cloro-2-metil-propeno (10,8 g, 0,12 mol) se añadió ácido sulfúrico concentrado (5 g, 0,05 mol) y se agitó a 0 °C durante 1 hora. La mezcla se diluyó con agua fría y se extrajo con éter. El extracto etéreo se lavó con salmuera, se secó con sulfato sódico anhidro, se filtró, y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida con gel de sílice para dar 4-cloro-2-(1-cloro-2-metilpropan-2-il)fenol (**721**).

20 **Etapa B:** A una suspensión de NaH (1,44 g, 36 mmol) en tetrahidrofurano anhidro se añadió 4-cloro-2-(1-cloro-2-metilpropan-2-il)fenol (**721**) (6,6 g, 30,0 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 hora. La reacción se interrumpió con metanol, se diluyó con agua, y se extrajo con éter. El extracto etéreo se lavó con salmuera, se secó con sulfato sódico anhidro, se filtró y se evaporó al vacío. El residuo se purificó

mediante cromatografía ultrarrápida con gel de sílice para obtener 5-cloro-3,3-dimetil-2,3-dihidrobenzofurano (**722**).

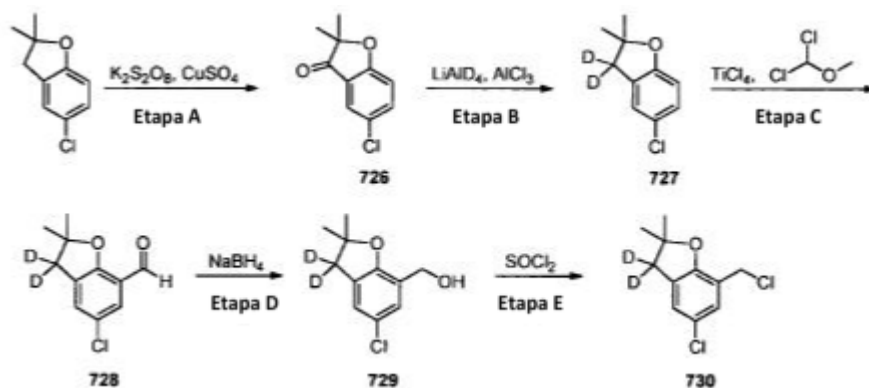
Etapa C: El compuesto (**723**) se preparó de un modo similar al descrito para la síntesis de (**545**).

Etapa D: El compuesto (**724**) se preparó de un modo similar al descrito para la síntesis de (**546**).

5 **Etapa E:** El compuesto (**725**) se preparó de un modo similar al descrito para la síntesis de (**511**).

Compuesto intermedio 63

3,3-dideuterio-5-cloro-7-(clorometil)-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurano (**730**)



Etapa A: El compuesto (**726**) se preparó de un modo similar al descrito para la síntesis de (**655**).

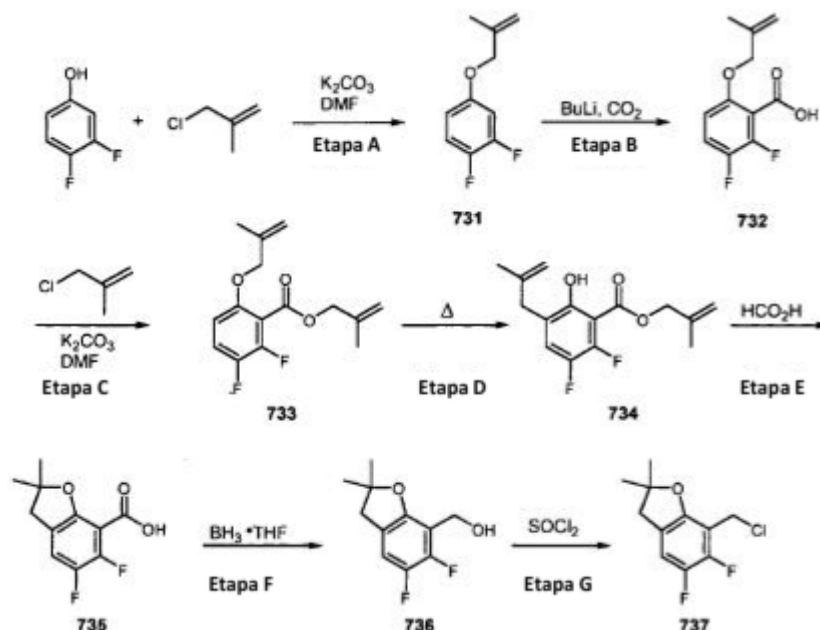
10 **Etapa B:** Deuteruro de aluminio y litio (0,21 g, 5,0 mmol) en éter seco (10 ml) se agitó durante 15 min bajo nitrógeno y cloruro de aluminio (0,7 g, 5,5 mmol) en éter seco (10 ml) se añadió lentamente. Cinco minutos después de la adición, una mezcla de 5-cloro-2,2-dimetilbenzofuran-3(2H)-ona (**726**) (1 g, 5 mmol) y cestas de aluminio (0,7 g, 5,5 mmol) en éter seco (20 ml) se añadió a la solución de hidruro de metal mezclado. La mezcla de reacción se agitó intensamente durante 45 min bajo atmósfera de nitrógeno, y la reacción se interrumpió con D_2O (5 ml) seguido por ácido sulfúrico 6 N (6 ml). La mezcla de reacción se diluyó con agua adicionalmente (25 ml) y la fase acuosa se extrajo con cuatro porciones de éter (4 x 30 ml). La combinación de fases orgánicas se lavó con agua, solución de bicarbonato sódico al 10 %, y agua y se secó con sulfato de sodio. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida con gel de sílice para dar 3,3-dideuterio-5-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurano (**727**).

20 **Etapa C:** El Compuesto (**728**) se preparó de un modo similar al descrito para la síntesis de (**545**).

Etapa D: El Compuesto (**729**) se preparó de un modo similar al descrito para la síntesis de (**546**).

Etapa E: El compuesto (**730**) se preparó de un modo similar al descrito para la síntesis de (**511**).

Compuesto intermedio 64

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

5 **Etapa A:** Una mezcla de 3,4-difluorofenol (2 g, 15,37 mmol), 3-cloro-2-metilpropeno (1,66 ml, 16,91 mmol), y carbonato de potasio (3,2 g, 23,06 mmol) en DMF (10 ml) se agitó a 85 °C durante 6 h. La mezcla se filtró y el filtrado se evaporó a sequedad. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida eluyendo con hexanos-EtOAc (2:1) para proporcionar 1,2-difluoro-4-(2-metilaliloxi)benzeno (**731**) (1,78 g, 63 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,05 (q, J = 9,5 Hz, 1H), 6,76-6,71 (m, 1H), 6,63-6,60 (m, 1H) 5,07 (s, 1H) 5,00 (s, 1H) 4,38 (s, 2H), 1,82 (s, 3H).

10 **Etapa B:** A una solución 1,4 M de sec-butil litio en ciclohexano (6,7 ml) y tetrahidrofurano anhidro (15 ml) a -75 °C se añadió 1,2-difluoro-4-(2-metilaliloxi)benzeno (**731**) (1,6 g, 8,68 mmol). La mezcla resultante se agitó a -75 °C durante 2,5 horas y a continuación se transfirió a un matraz de fondo redondo que contenía hielo seco. La mezcla resultante se agitó durante 5 min, y se añadió agua gota a gota (10 ml). La mezcla se acidificó hasta pH 1 con ácido clorhídrico concentrado y se extrajo con EtOAc (80 ml X 3). La fase orgánica se lavó con salmuera (60 ml x 2), agua (60 ml), y se secó con sulfato sódico anhidro, y el disolvente se eliminó al vacío para obtener un aceite ácido 2,3-difluoro-6-(2-metilaliloxi)benzoico (**732**) (1,9 g). El producto se utilizó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

20 **Etapa C:** Una mezcla de ácido 2,3-difluoro-6-(2-metilaliloxi)benzoico (**732**) (1,45 g, 6,35 mmol), 3-cloro-2-metilpropeno (0,77 ml, 7,62 mmol), y carbonato de potasio (1,76 g, 12,7 mmol) en DMF anhidra se agitó a 65 °C durante la noche bajo N₂. La mezcla se filtró y el filtrado se evaporó a sequedad. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida eluyendo con hexanos-EtOAc (4:1) para proporcionar 2,3-difluoro-6-(2-metilaliloxi)benzoato de 2-metilalilo (**733**) (1,55 g, 87 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,14 (q, J = 9,5 Hz, 1H), 6,63-6,60 (m, 1H), 5,09 (s, 1H), 5,06 (s, 1H), 4,98 (s, 2H), 4,78 (s, 2H), 4,45 (s, 2H), 1,81 (s, 3H), 1,79 (s, 3H).

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

30 **Etapa E:** Una solución de 2,3-difluoro-6-hidroxi-5-(2-metilalil)benzoato de 2-metilalilo (**734**) en ácido fórmico al 96 % (15 ml) se calentó a temperatura de reflujo durante 22 horas. El disolvente se eliminó al vacío, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida eluyendo con hexanos-EtOAc (3:1) para dar el ácido 5,6-difluoro-2,2-dimetil-3H-benzofuran-7-carboxílico (**735**) (0,76 g, 61 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,43 (t, J = 9,2 Hz, 1H), 2,98 (s, 2H), 1,41 (s, 6H).

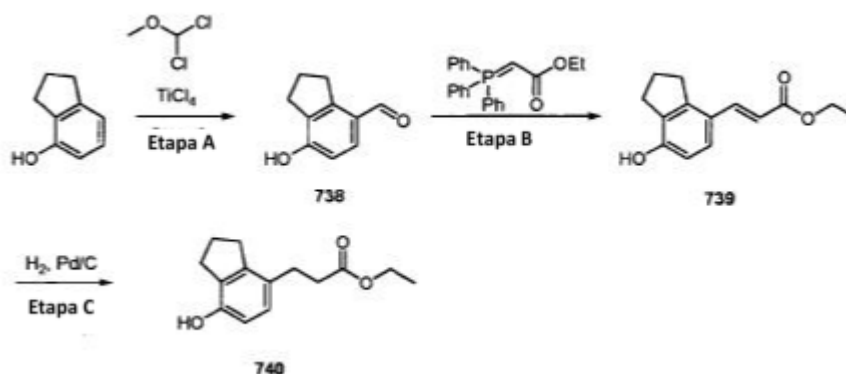
35 **Etapa F:** Al ácido 5,6-difluoro-2,2-dimetil-3H-benzofuran-7-carboxílico (**735**) (0,75 g, 3,29 mmol) se añadió 1,0 M de solución de complejo de borano en tetrahidrofurano (12 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La reacción se enfrió a 0 °C, se acidificó con HCl 5 N hasta pH 1, y a continuación se neutralizó a pH 8 con NaOH 5 N. La mezcla se extrajo con EtOAc (80 ml X 3) y las fases orgánicas combinadas se

lavaron con agua (50 ml), se secaron con sulfato sódico anhidro y el disolvente se eliminó al vacío. El producto se purificó mediante HPLC prep para dar (5,6-difluoro-2,2-dimetil-3H-benzofuran-7-il)metanol (**736**) (0,4 g, 57 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,18 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 4,38 (s, 2H), 2,97 (s, 2H), 1,40 (s, 6H).

- 5 **Etapa G:** A una solución de (5,6-difluoro-2,2-dimetil-3H-benzofuran-7-il)metanol (**736**) (0,18 g, 0,84 mmol) en diclorometano anhidro (5 ml) se añadió SOCl₂ gota a gota a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El disolvente se eliminó al vacío, y el residuo se disolvió en EtOAc (100 ml). La solución se lavó con agua (30 ml), se secó con sulfato sódico anhidro, y se evaporó al vacío para obtener el 7-(clorometil)-5,6-difluoro-2,2-dimetil-2,3-dihydrobenzofurano (**737**) sólido (0,194 g, 99 %).

Compuesto intermedio 65

- 10 3-(7-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)propanoato de etilo (**740**)



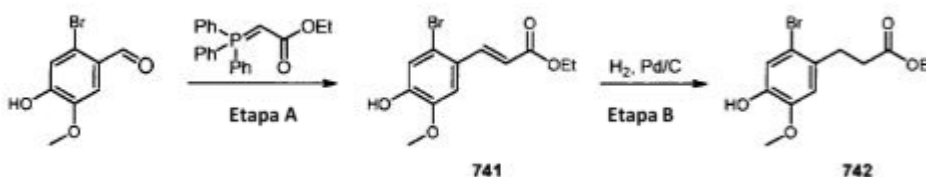
Etapa A: El compuesto (**738**) se preparó de un modo similar al descrito para la síntesis de (**545**).

Etapa B: El compuesto (**739**) se preparó de un modo similar al descrito para la síntesis de (**537**).

Etapa C: El compuesto (**740**) se preparó de un modo similar al descrito para la síntesis de (**513**).

- 15 Compuesto intermedio 66

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

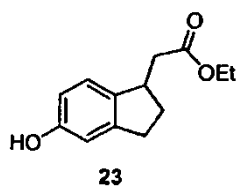


Etapa A: El compuesto (**741**) se preparó de un modo similar al descrito para la síntesis de (**537**).

Etapa B: El compuesto (**742**) se preparó de un modo similar al descrito para la síntesis de (**513**).

- 20 Compuesto intermedio 67

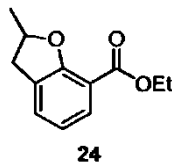
ácido 2-(5-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)acético (**23**)



El compuesto intermedio anterior se sintetizó según un procedimiento descrito en el documento WO 2004/011445.

Compuesto intermedio 68

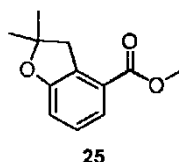
ácido 2-(5-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)acético (**24**)



El compuesto intermedio anterior se sintetizó según un procedimiento descrito en el documento EP 234872.

5 Compuesto intermedio 69

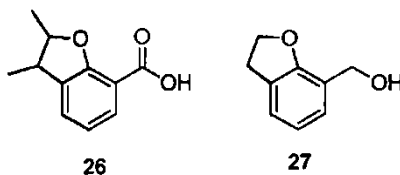
2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-4-carboxilato de metilo (**25**)



El compuesto intermedio anterior se sintetizó según un procedimiento descrito en el documento WO 2007/030061.

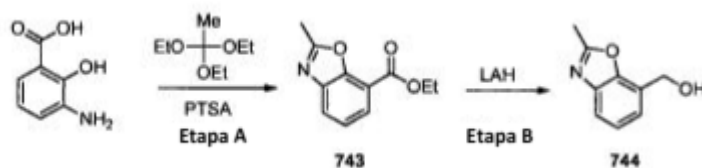
Compuestos intermedios 70 y 71

10 Los siguientes compuestos intermedios se adquirieron de proveedores comerciales y se utilizaron para sintetizar uno o más de los compuestos representativos de la invención.



Compuesto intermedio 72

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



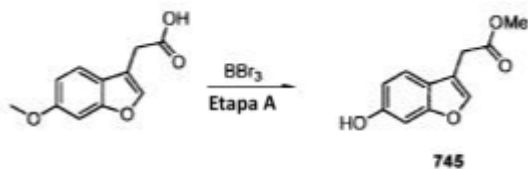
15 **Etapa A:** Una solución de ácido 3-amino-2-hidroxibenzoico (1 g, 6,53 mmol), ortoacetato de trietilo (4 ml), y ácido p-toluenosulfónico (40 mg) se calentó a 100 °C durante 18 horas. La reacción se concentró al vacío y el producto bruto se purificó mediante cromatografía instantánea en columna de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

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

25

Compuesto intermedio 73

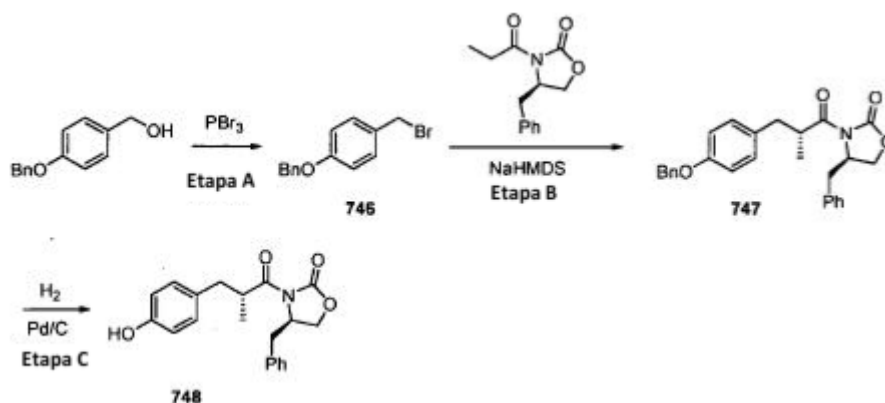
2-(6-metoxibenzofuran-3-il)acetato de metilo (**745**)



- 5 **Etapa A:** A una solución de ácido 2-(6-metoxibenzofuran-3-il)acético (0,6 g, 2,9 mmol) en diclorometano anhidro (20 ml) a -78 °C se añadió tribromuro de bromo (1,5 equiv.) La reacción se agitó a -78 °C durante 30 minutos, 0 °C durante 2 horas, y a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se inactivó lentamente con metanol. Después de agitar durante 15 minutos se añadió lentamente una solución saturada de bicarbonato sódico a la mezcla, y se dejó agitando a 0 °C durante 30 minutos. Se añadió acetato de etilo y las fases se separaron. Se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo y la combinación de extractos orgánicos se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío para obtener 2-(6-metoxibenzofuran-3-il)acetato de metilo (**745**) (67 %).

Compuesto intermedio 74

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



- 15 **Etapa A:** A una solución de (4-(benziloxi)fenil)metanol (21,4 g, 100 mmol) en dietil éter (250 ml) a 0 °C se añadió tribromuro de fósforo (10,8 g, 40 mmol) y se agitó a 0 °C durante 30 minutos y a temperatura ambiente durante 3 horas. La reacción se interrumpió con agua y las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con agua (2 x 400 ml), solución saturada de bicarbonato sódico (2 x 400 ml), y salmuera. La fase etérea se secó con sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío para dar 1-(benziloxi)-4-(bromometil)benceno (**746**).

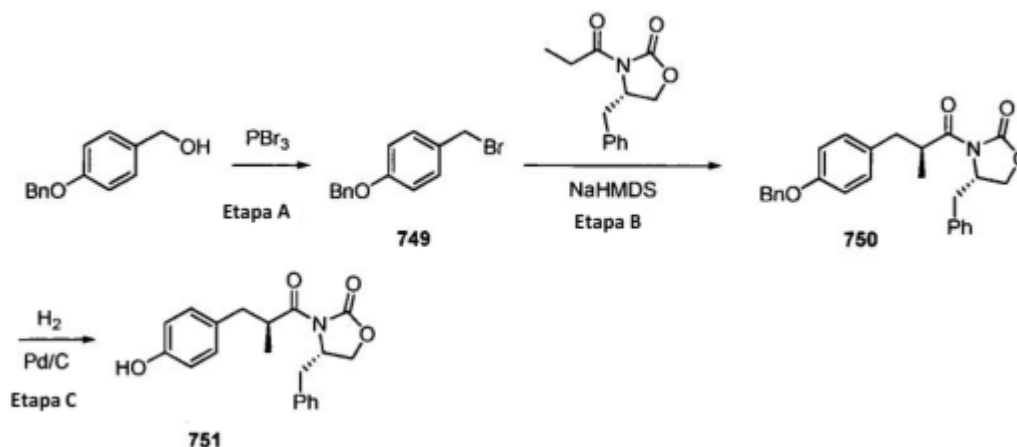
- 20 **Etapa B:** A una solución de (R)-4-bencil-3-propioniloxazolidin-2-ona (17,0 g, 72,8 mmol) en tetrahidrofurano (200 ml) a 78 °C se añadió bis(trimetilsilil)amida de sodio (80 ml, 79,4 mmol) y se agitó durante 1 hora. Una solución de 1-(benziloxi)-4-(bromometil) benceno (**746**) (20,0 g, 72,2 mmol)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

Etapa C: El compuesto (**748**) se preparó de un modo similar al descrito para la síntesis de (**513**).

30

Compuesto intermedio 75

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



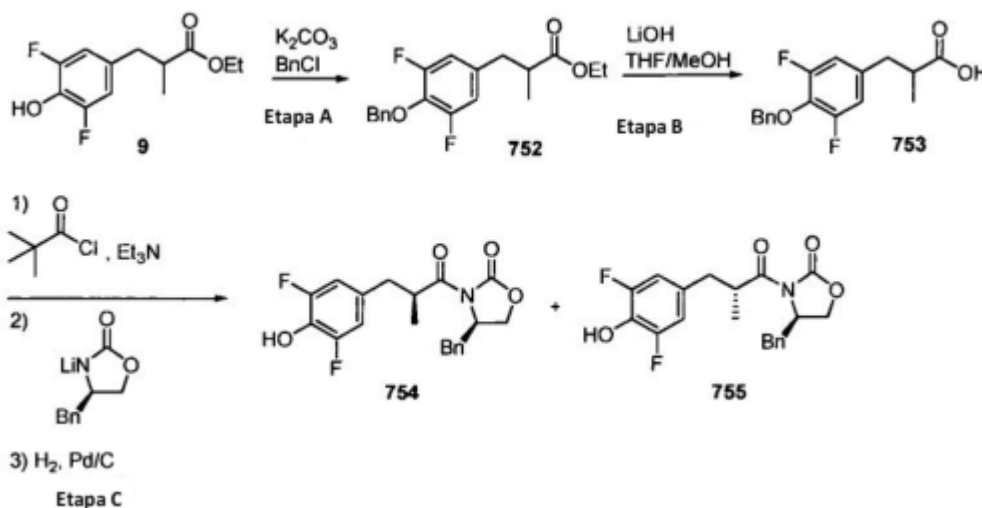
5 **Etapa A:** La síntesis del compuesto intermedio (**749**) se ha descrito anteriormente para el compuesto intermedio 75.

Etapa B: El compuesto (**750**) se preparó de un modo similar al descrito para la síntesis de (**747**).

Etapa C: El compuesto (**751**) se preparó de un modo similar al descrito para la síntesis de (**513**).

Compuesto intermedio 76 y Compuesto intermedio 77

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



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

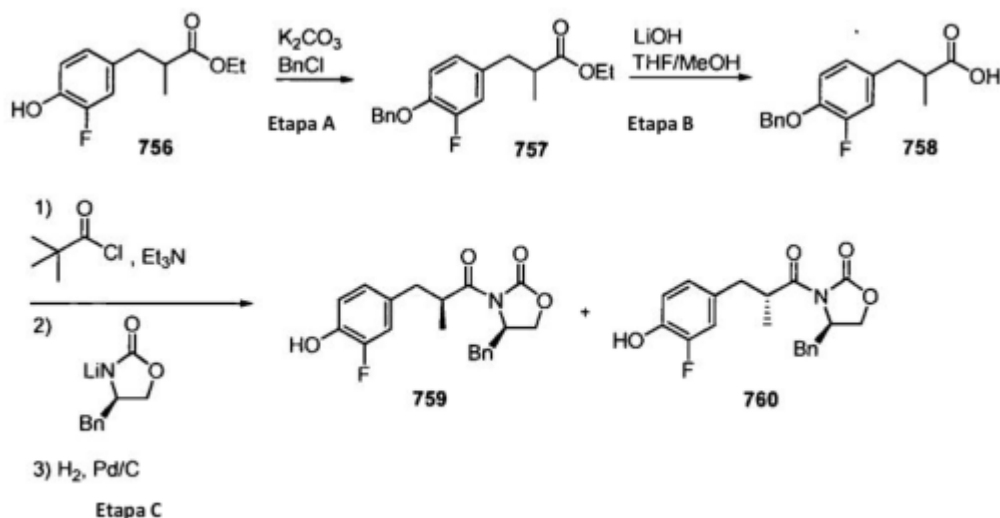
Etapa B: A una mezcla de 3-(4-(benciloxi)-3,5-difluorofenil)-2-metilpropanoato de etilo (**752**) (1,09 g, 3,26 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml), agua (10 ml), y metanol (20 ml) se añadió hidróxido de litio (547 mg, 13,04 mmol) y la solución se agitó durante la noche a 80 °C. La reacción se concentró,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

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

Compuesto intermedio 78 y Compuesto intermedio 79

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

(R)-4-bencil-3-((R)-3-(3-fluoro-4-hidroxifenil)-2-metilpropanoil)oxazolidin-2-ona (**760**)



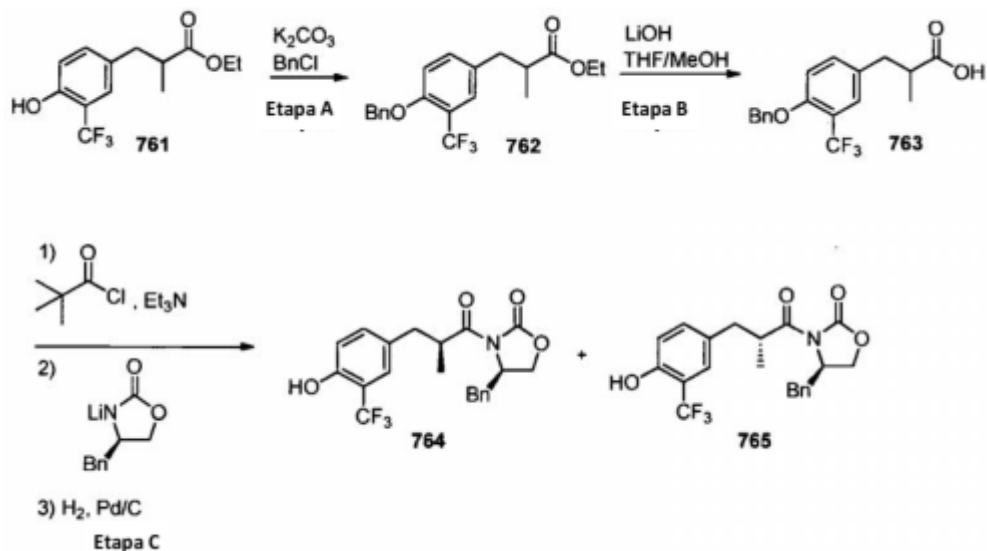
Etapa A: El compuesto (**757**) se preparó de un modo similar al descrito para la síntesis de (**752**).

Etapa B: El compuesto (**758**) se preparó de un modo similar al descrito para la síntesis de (**753**).

Etapa C: Los Compuestos (**759**) y (**760**) se prepararon de un modo similar al descrito para la síntesis de (**754**) y (**755**).

Compuesto intermedio 80 y Compuesto intermedio 81

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



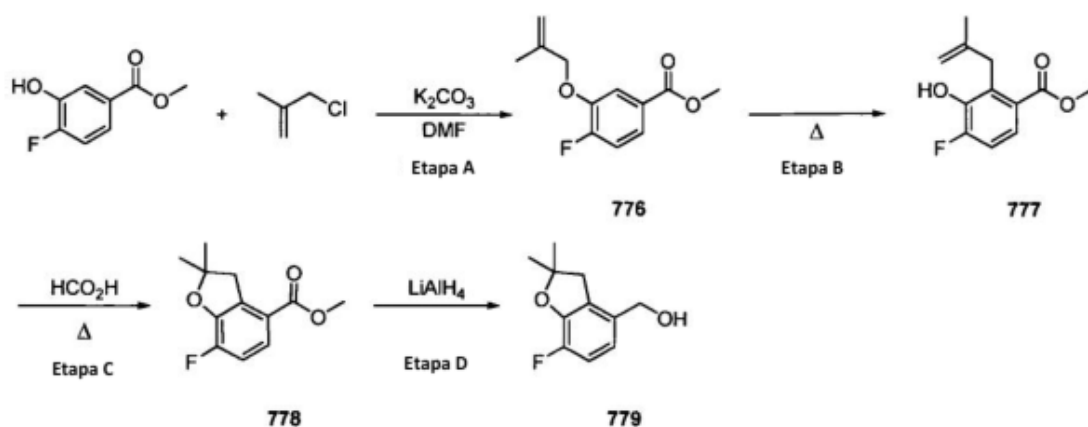
5 **Etapa A:** El compuesto (**762**) se preparó de un modo similar al descrito para la síntesis de (**752**).

Etapa B: El compuesto (**763**) se preparó de un modo similar al descrito para la síntesis de (**753**).

Etapa C: Los Compuestos (**764**) y (**765**) se prepararon de un modo similar al descrito para la síntesis de (**754**) y (**755**).

Compuesto intermedio 82

10 (7-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metanol (**779**)



Etapa A: El compuesto (**776**) se preparó de un modo similar al descrito para la síntesis de (**1**).

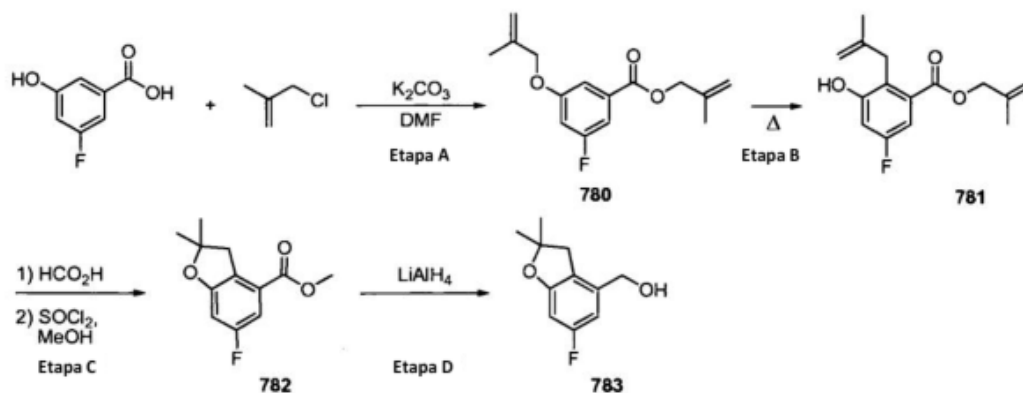
Etapa B: El compuesto (**777**) se preparó de un modo similar al descrito para la síntesis de (**2**).

Etapa C: El compuesto (**778**) se preparó de un modo similar al descrito para la síntesis de (**3**).

15 **Etapa D:** El compuesto (**779**) se preparó de un modo similar al descrito para la síntesis de (**4**).

Compuesto intermedio 83

(6-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metanol (**783**)



Etapa A: El compuesto (**780**) se preparó de un modo similar al descrito para la síntesis de (**1**).

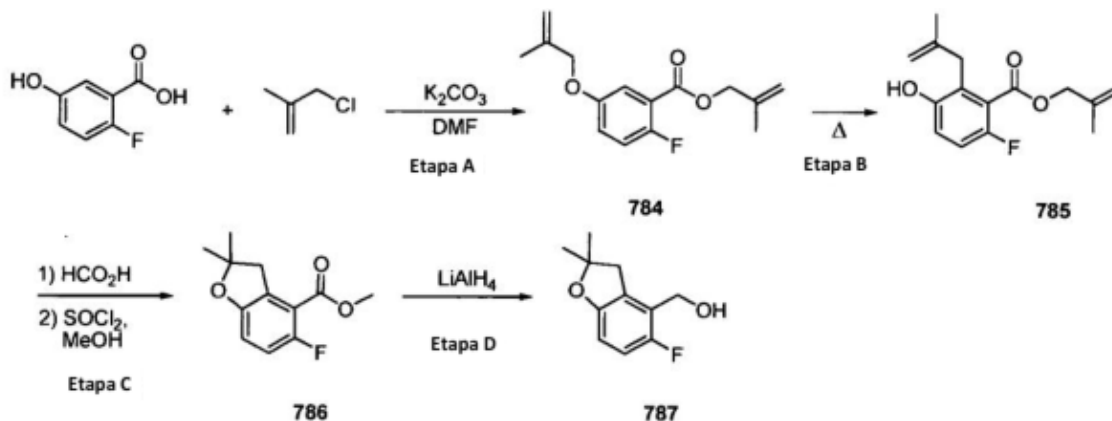
5 **Etapa B:** El compuesto (**781**) se preparó de un modo similar al descrito para la síntesis de (**2**). Se obtuvieron dos regioisómeros durante el reordenamiento sigmatrópico y se separaron mediante cromatografía ultrarrápida en columna.

10 **Etapa C:** El compuesto (**782**) se preparó de un modo similar al descrito para la síntesis de (**3**). El ácido obtenido después de la ciclación se esterificó por adición de 20 equivalentes de cloruro de tionilo a una solución del ácido en metanol.

Etapa D: El compuesto (**783**) se preparó de un modo similar al descrito para la síntesis de (**4**).

Compuesto intermedio 84

(5-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metanol (**787**)



15 **Etapa A:** El compuesto (**784**) se preparó de un modo similar al descrito para la síntesis de (**1**).

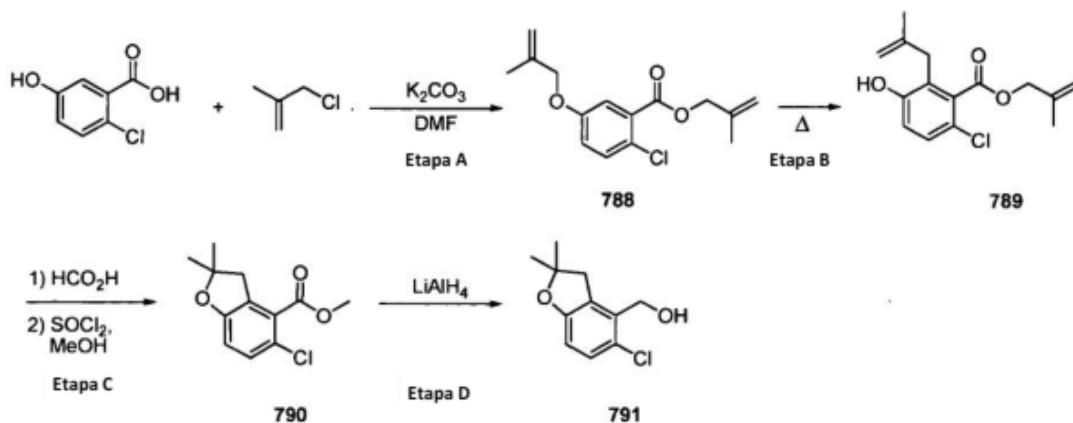
Etapa B: El compuesto (**785**) se preparó de un modo similar al descrito para la síntesis de (**2**). Se obtuvieron dos regioisómeros durante el reordenamiento sigmatrópico y se separaron mediante cromatografía ultrarrápida en columna.

20 **Etapa C:** El compuesto (**786**) se preparó de un modo similar al descrito para la síntesis de (**3**). El ácido obtenido después de la ciclación se esterificó por adición de 20 equivalentes de cloruro de tionilo a una solución del ácido en metanol.

Etapa D: El compuesto (**787**) se preparó de un modo similar al descrito para la síntesis de (**4**).

Compuesto intermedio 85

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



Etapa A: El compuesto (**788**) se preparó de un modo similar al descrito para la síntesis de (**1**).

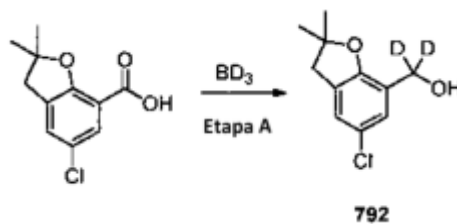
5 **Etapa B:** El compuesto (**789**) se preparó de un modo similar al descrito para la síntesis de (**2**). Se obtuvieron dos regioisómeros durante el reordenamiento sigmatrópico y se separaron mediante cromatografía ultrarrápida en columna.

10 **Etapa C:** El compuesto (**790**) se preparó de un modo similar al descrito para la síntesis de (**3**). El ácido obtenido después de la ciclación se esterificó por adición de 20 equivalentes de cloruro de tionilo a una solución del ácido en metanol.

Etapa D: El compuesto (**791**) se preparó de un modo similar al descrito para la síntesis de (**4**).

Compuesto intermedio 86

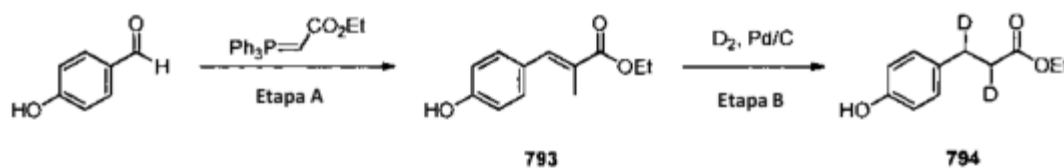
dideuterio(5-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metanol (**792**)



15 **Etapa A:** El compuesto (**792**) se preparó de un modo similar al descrito para la síntesis de (**510**).

Compuesto intermedio 87

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

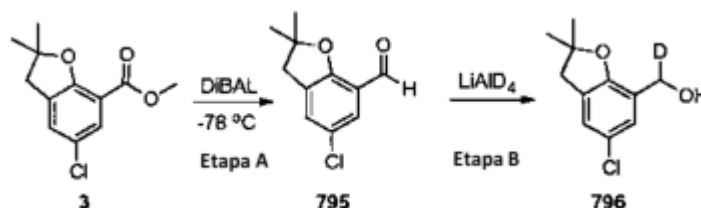


Etapa A: El compuesto (**793**) se preparó de un modo similar al descrito para la síntesis de (**537**).

20 **Etapa B:** El compuesto (**794**) se preparó de un modo similar al descrito para la síntesis de (**513**) (excepto en que se utilizó un globo de D₂).

Compuesto intermedio 88

deuterio(5-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metanol (**796**)

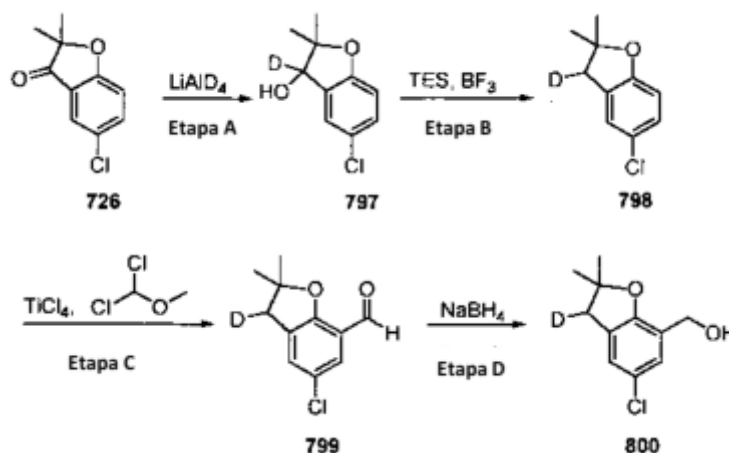


5 **Etapa A:** Una solución de (**3**) en tolueno se enfrió a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se añadió hidruro de diisobutilaluminio bajo atmósfera de nitrógeno seco. La solución se mantuvo a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ antes de añadir una solución saturada de bisulfito de sodio. La solución se dejó calentar a temperatura ambiente y las fases se separaron. La fase de tolueno se extrajo con porciones de bisulfito, que se combinó con la fase acuosa, se basificó con hidróxido de sodio 2 M hasta pH 8-9 (con enfriamiento) y se extrajo con éter. El éter se lavó con agua, se secó, y se evaporó para obtener (**795**).

Etapa B: El compuesto (**796**) se preparó de un modo similar al descrito para la síntesis de (**4**).

10 Compuesto intermedio 89

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



Etapa A: El compuesto (**797**) se preparó de un modo similar al descrito para la síntesis de (**4**).

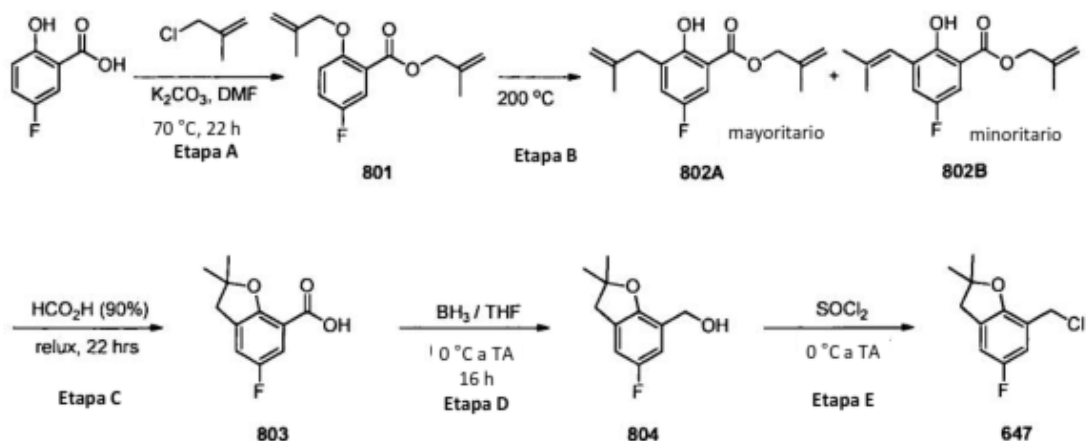
15 **Etapa B:** A una solución de 3-deuterio-5-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-3-ol (**797**), trietilsilano y diclorometano a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ se añadió trifluoruro de boro-eterato de dietilo y se agitó a temperatura ambiente. La reacción se interrumpió con una solución saturada de bicarbonato sódico y se extrajo con etilo. La fase orgánica se secó con sulfato sódico, se filtró, y se concentró al vacío para obtener 3-deuterio-5-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurano (**798**).

Etapa C: El compuesto (**799**) se preparó de un modo similar al descrito para la síntesis de (**545**).

20 **Etapa D:** El compuesto (**800**) se preparó de un modo similar al descrito para la síntesis de (**546**).

Compuesto intermedio 90

7-(clorometil)-5-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurano



Etapa A: El compuesto (801) se preparó de un modo similar al descrito para la síntesis de (1)

- 5 **Etapa B:** El compuesto (802A) y el compuesto (802B) se preparó de un modo similar al descrito para la síntesis de (2). Los dos compuestos se llevaron a la siguiente etapa como mezcla.

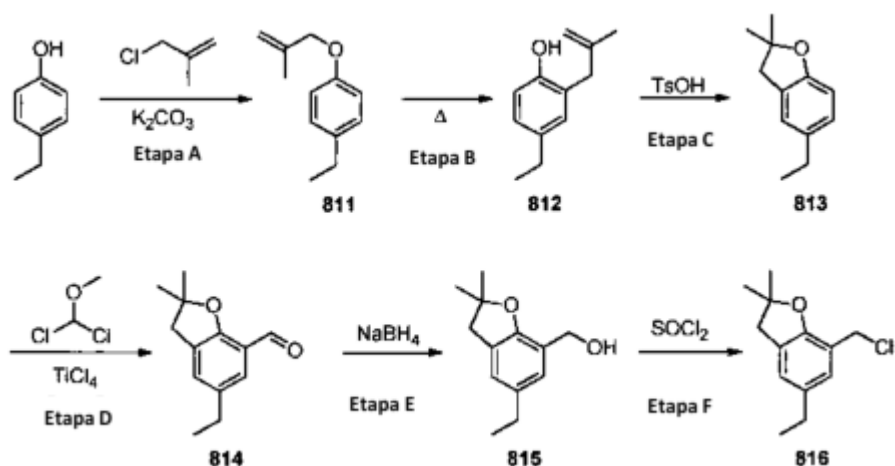
Etapa C: El compuesto (803) se preparó de un modo similar al descrito para la síntesis de (3).

Etapa D: El compuesto (804) se preparó de un modo similar al descrito para la síntesis de (510).

Etapa E: El compuesto (647) se preparó de un modo similar al descrito para la síntesis de (5).

10 Compuesto intermedio 91

7-(clorometil)-5-etil-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurano (816)



Etapa A: El compuesto (811) se preparó de un modo similar al descrito para la síntesis de (543).

- 15 **Etapa B:** El compuesto (812) se preparó de un modo similar al descrito para la síntesis de (544) excepto que no se utilizó ningún disolvente en la reordenación.

Etapa C: Una solución de 4-etil-2-(2-metilalil) fenol (812) (4 g, 22,7 mmol), ácido p-toluenosulfónico monohidrato (400 mg, 2,10 mmol), y cloroformo (120 ml) se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La reacción se concentró al vacío, y se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida de gel de sílice eluyendo con hexanos y acetato de etilo para obtener 5-etil-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurano (813).

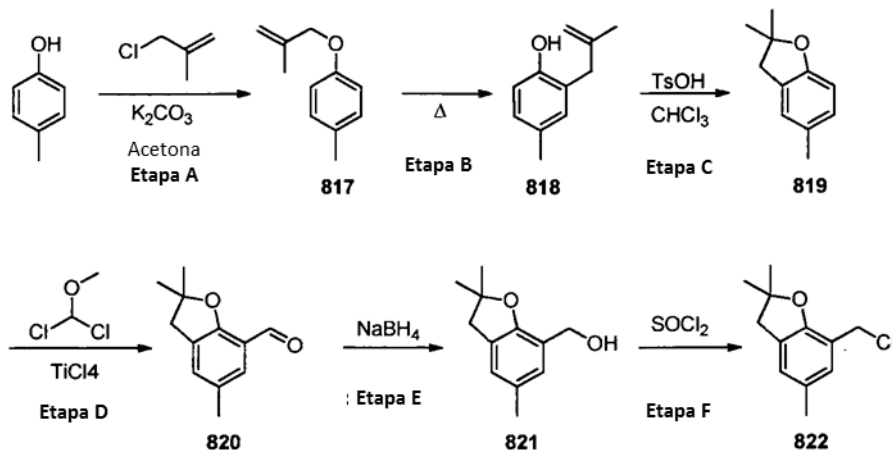
Etapa D: El compuesto (814) se preparó de un modo similar al descrito para la síntesis de (545).

Etapa E: El compuesto (815) se preparó de un modo similar al descrito para la síntesis de (546).

Etapa F: El compuesto (816) se preparó de un modo similar al descrito para la síntesis de (511).

Compuesto intermedio 92

5 7-(clorometil)-2,2,5-trimetil-2,3-dihidrobenzofurano (822)



Etapa A: El compuesto (817) se preparó de un modo similar al descrito para la síntesis de (543).

Etapa B: El compuesto (818) se preparó de un modo similar al descrito para la síntesis de (544) excepto que no se utilizó ningún disolvente en la reordenación.

10 **Etapa C:** El compuesto (819) se preparó de un modo similar al descrito para la síntesis de (813).

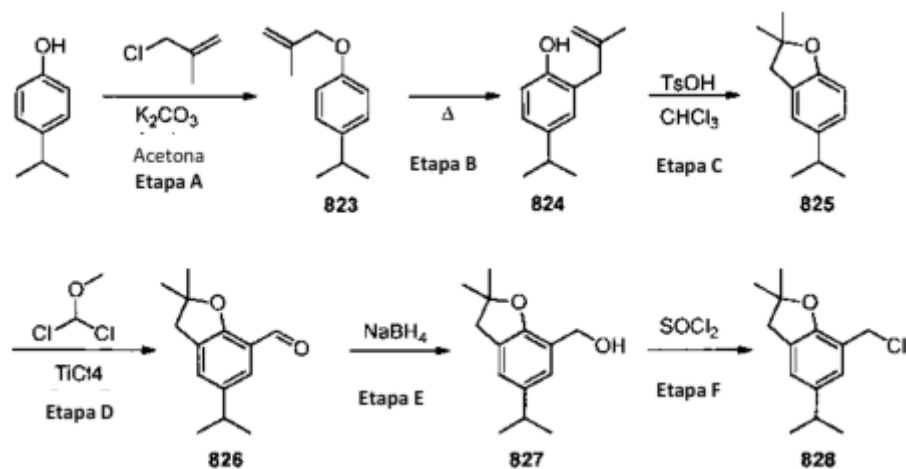
Etapa D: El compuesto (820) se preparó de un modo similar al descrito para la síntesis de (545).

Etapa E: El compuesto (821) se preparó de un modo similar al descrito para la síntesis de (546).

Etapa F: El compuesto (822) se preparó de un modo similar al descrito para la síntesis de (511).

Compuesto intermedio 93

15 7-(clorometil)-5-isopropil-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurano (828)



Etapa A: El compuesto (823) se preparó de un modo similar al descrito para la síntesis de (543).

Etapa B: El compuesto (824) se preparó de un modo similar al descrito para la síntesis de (544) excepto que no se utilizó ningún disolvente en la reordenación.

20 **Etapa C:** El compuesto (825) se preparó de un modo similar al descrito para la síntesis de (813).

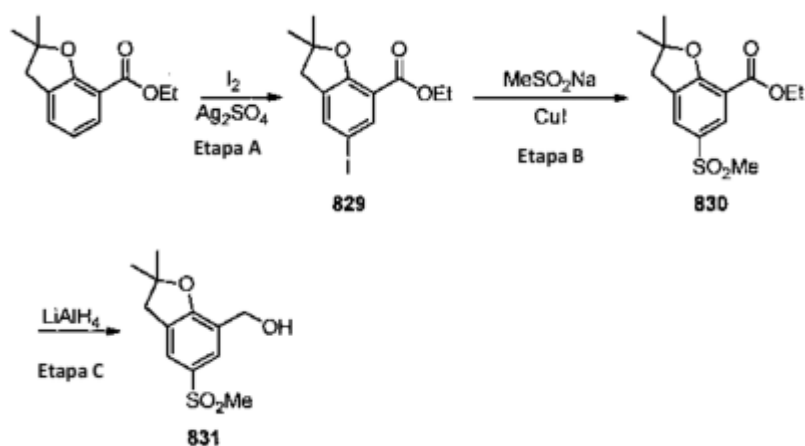
Etapa D: El compuesto (**826**) se preparó de un modo similar al descrito para la síntesis de (**545**).

Etapa E: El compuesto (**827**) se preparó de un modo similar al descrito para la síntesis de (**546**).

Etapa F: El compuesto (**828**) se preparó de un modo similar al descrito para la síntesis de (**511**).

Compuesto intermedio 94

5 (2,2-dimetil-5-(metilsulfonyl)-2,3-dihydrobenzofuran-7-yl)metanol (**831**)



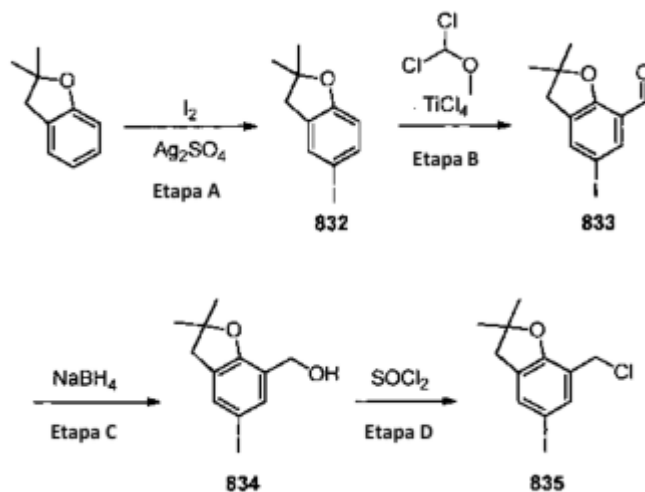
10 **Etapa A:** A una solución de 2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-carboxilato de etilo (2,03 g, 9,22 mmol) en metanol (40 ml) se añadió yodo (2,57 g, 10,14 mmol) y sulfato de plata (3,45 g, 11,06 mmol). La reacción se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente y se filtró a través de celite para eliminar los sólidos formados. El disolvente se concentró al vacío y el residuo se disolvió en acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con solución saturada de bicarbonato sódico, agua, salmuera, se secó con sulfato sódico, se filtró, y se concentró al vacío para proporcionar 5-yodo-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-carboxilato de etilo (**829**) (3,12 g, 98 %) en forma de un sólido de color rojo.

15 **Etapa B:** Hidróxido de sodio (11,5 mg, 0,288 mmol) se añadió a una solución de L-prolina (33,1 mg, 0,288 mmol) en DMSO (3 ml) y se agitó durante 30 minutos. A esta solución se añadió 5-yodo-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-carboxilato de etilo (**829**) (500 mg, 1,44 mmol), metanosulfonato (176,6 mg, 1,73 mmol), y yoduro de cobre(I) (27,4 mg, 0,144 mmol) y la reacción se agitó durante 18 horas a 80 °C. Se añadió agua (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato sódico, se filtraron, se concentraron al vacío y se purificaron mediante cromatografía de gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo 0 - 60 % en hexano) para proporcionar 2,2-dimetil-5-(metilsulfonyl)-2,3-dihidrobenzofuran-7-carboxilato de etilo (**830**) (186,9 mg, 44 %).

20 **Etapa C:** El compuesto (**831**) se preparó de un modo similar al descrito para la síntesis de (**4**).

Compuesto intermedio 95

7-(clorometil)-5-yodo-2,2-dimetil-2,3-dihidrobencofurano (**835**)



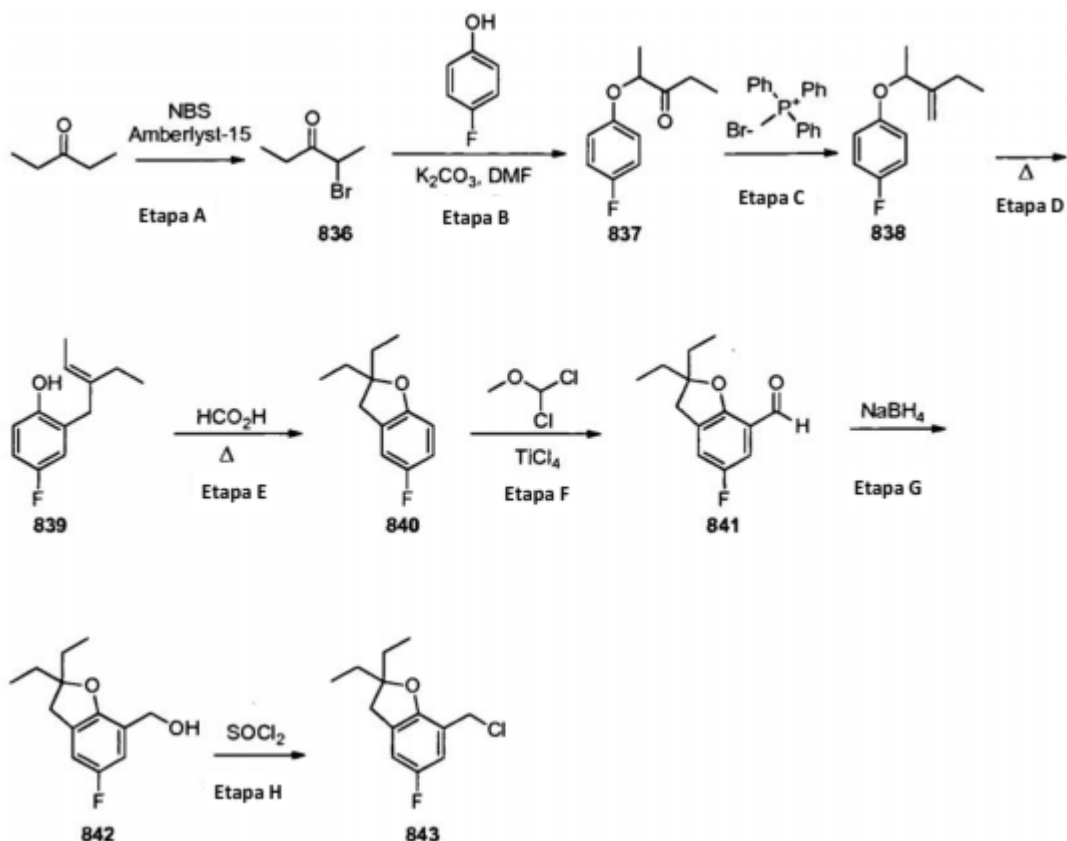
Etapa A: El compuesto (**832**) se preparó de un modo similar al descrito para la síntesis de (**829**).

5 **Etapa B:** El compuesto (**833**) se preparó de un modo similar al descrito para la síntesis de (**545**).

Etapa C: El compuesto (**834**) se preparó de un modo similar al descrito para la síntesis de (**546**).

Etapa D: El compuesto (**835**) se preparó de un modo similar al descrito para la síntesis de (**511**).

Compuesto intermedio 96

7-(clorometil)-2,2-dietil-5-fluoro-2,3-dihidrobenzofurano (**843**)

5 **Etapa A:** A una mezcla de pentan-3-ona (10,5 g, 100,0 mmol) y resina Amberlyst-15 (75,0 g) en EtOAc (1,0 l) se añadió N-bromosuccinimida (35,6 g, 200,0 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a 50 °C durante 12 horas. La reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, la resina se eliminó por filtración, se diluyó con agua (300 ml), y se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). Las fases orgánicas se combinaron y el combinado se lavó con agua (2 x 100 ml), salmuera (100 ml) y se secó con sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. Se añadieron hexanos a la mezcla de reacción para destruir el subproducto de hidroxisuccinimida. El filtrado recogido se purificó mediante cromatografía ultrarrápida con gel de sílice (EtOAc al 10 % en hexanos) para proporcionar el producto deseado 2-bromopentan-3-ona (**836**) (10,7 g, 65,0 %) en forma de un aceite incoloro.

10 **Etapa B:** A una solución de 4-fluorofenol (8,0 g, 71,4 mmol) en dimetilformamida (130,0 ml) se añadió carbonato de potasio (13,5 g, 97,4 mmol) y 2-bromopentan-3-ona (**836**) (10,7 g, 64,9 mmol). La suspensión se calentó a 70 °C durante 18 h, se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua (50 ml), y se extrajo con acetato de etilo (2 x 25 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secó con sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía (EtOAc al 0-20 % en hexanos) para proporcionar la deseada 2-(4-fluorofenoxy)pentan-3-ona (**837**) (5,2 g, 40,8 %) en forma de un aceite incoloro.

15 **Etapa C:** Una manera similar a la descrita para la síntesis de (**517**) se utilizó para sintetizar 1-fluoro-4-((3-metilenpentan-2-il)oxi)benceno (**838**) (4,4 g, 85,5 %) en forma de un aceite incoloro.

20 **Etapa D:** Una manera similar a la descrita para la síntesis de (**518**) se utilizó para sintetizar (E)-2-(2-etilbut-2-en-1-il)-4-fluorofenol (**839**) (4,4 g, 100 %) en forma de un aceite incoloro.

Etapa E: Una manera similar a la descrita para la síntesis de (**519**) se utilizó para sintetizar 2,2-dietil-5-fluoro-2,3-dihidrobenzofurano (**840**) (2,3 g, 53,8 %) en forma de un aceite incoloro.

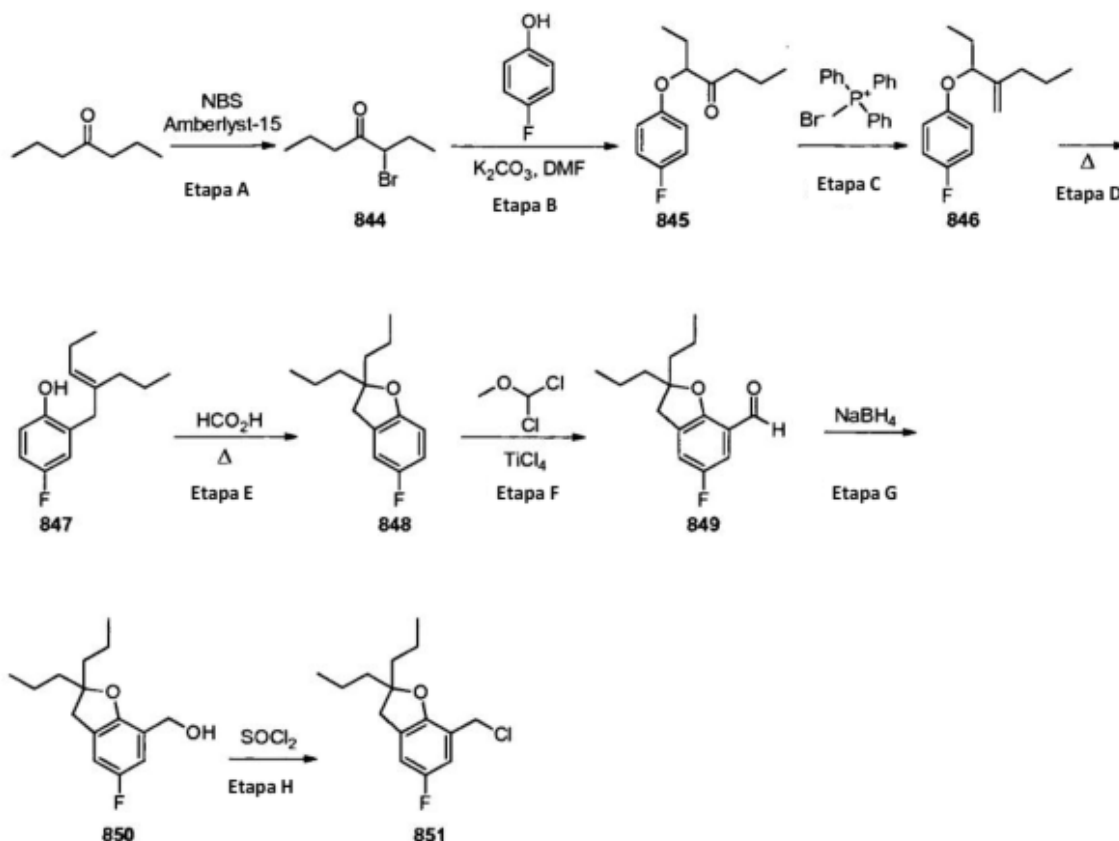
25 **Etapa F:** Una manera similar a la descrita para la síntesis de (**545**) se utilizó para sintetizar 2,2-dietil-5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-7-carbaldehído (**841**) (1,5 g, 56,0 %) en forma de un aceite de color amarillo.

Etapa G: Una manera similar a la descrita para la síntesis de (**546**) se utilizó para sintetizar (2,2-dietil-5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metanol (**842**) (1,5 g, 56,0 %) en forma de un aceite de color amarillo.

Etapa H: Una manera similar a la descrita para la síntesis de (**511**) se utilizó para sintetizar 7-(clorometil)-2,2-dietil-5-fluoro-2,3-dihidrobenzofurano (**843**) (1,4 g, 96,6 %) en forma de un aceite incoloro.

5 Compuesto intermedio 97

7-(clorometil)-5-fluoro-2,2-dipropil-2,3-dihidrobenzofurano (**851**)



Una ruta de reacción similar a la utilizada en la síntesis de (**843**) se utilizó para sintetizar el compuesto intermedio 7-(clorometil)-5-fluoro-2,2-dipropil-2,3-dihidrobenzofurano (**851**)

10 **Etapa A:** Se proporcionó 3-bromoheptan-4-ona (**844**) (17,0 g, 88,1 %), en forma de un aceite incoloro.

Etapa B: Se proporcionó 3-(4-fluorofenoxi)heptan-4-ona (**845**) (5,1 g, 28,5 %) en forma de un aceite de color amarillo.

Etapa C: Se proporcionó 1-fluoro-4-((4-metileneheptan-3-il)oxi)benceno (**846**) (2,4 g, 47,1 %) en forma de un aceite incoloro.

15 **Etapa D:** Se proporcionó (E)-4-fluoro-2-(2-propilpent-2-en-1-il)fenol (**847**) (2,3 g, 100 %), en forma de un aceite de color amarillo.

Etapa E: Se proporcionó 5-fluoro-2,2-dipropil-2,3-dihidrobenzofurano (**848**) (1,5 g, 65,2 %) en forma de un aceite incoloro.

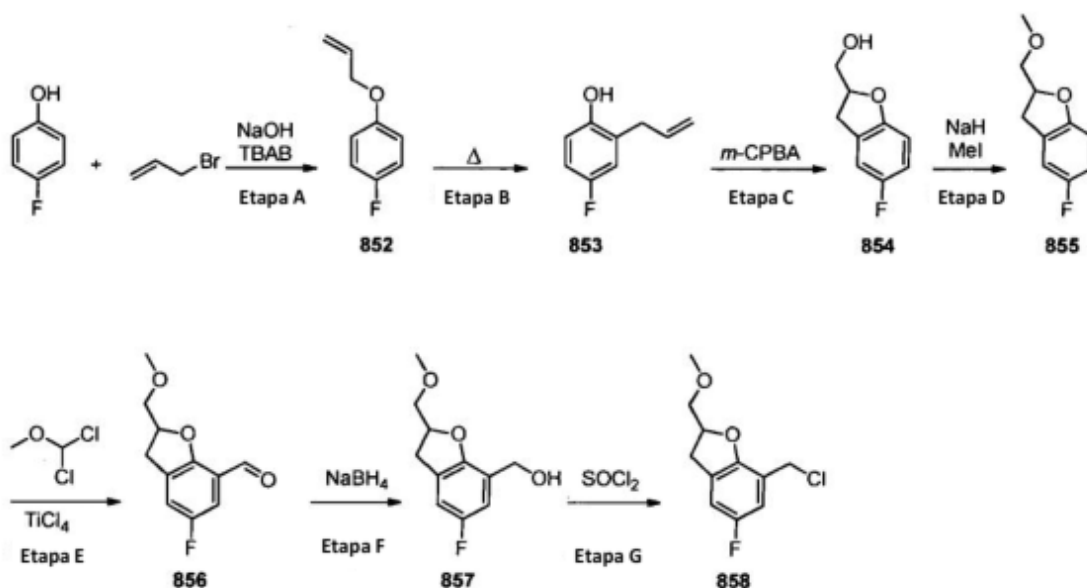
20 **Etapa F:** Se proporcionó 5-fluoro-2,2-dipropil-2,3-dihidrobenzofuran-7-carbaldehído (849) (1,2 g, 71,1 %) en forma de un aceite de color amarillo.

Etapa G: Se proporcionó (5-fluoro-2,2-dipropil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metanol (850) (0,93 g, 76,9 %) en forma de un aceite de color amarillo.

Etapa H: Se proporcionó el compuesto intermedio 7-(clorometil)-5-fluoro-2,2-dipropil-2,3-dihidrobenzofurano (**851**) (0,954 g, 95,6 %) como un residuo oleoso.

25

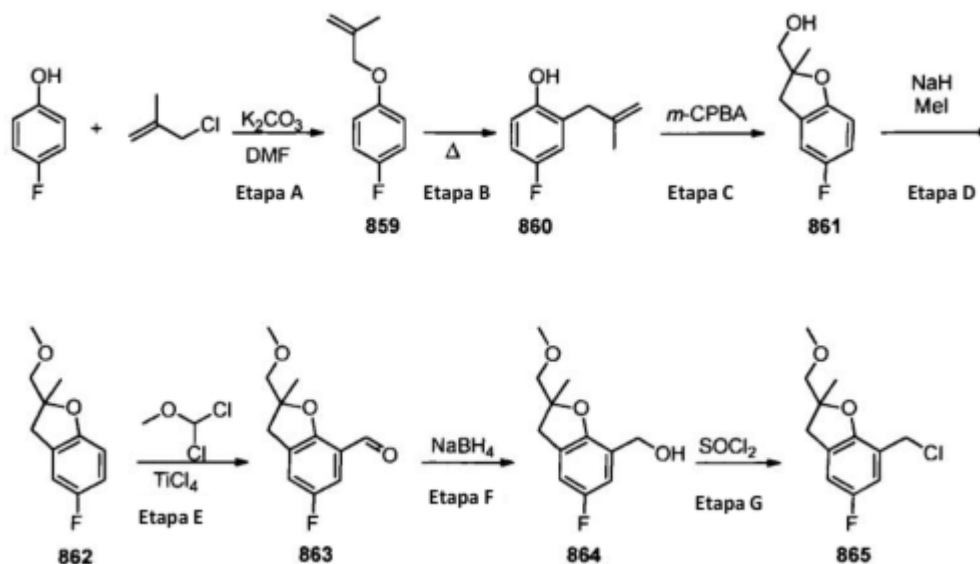
Compuesto intermedio 98

7-(clorometil)-5-fluoro-2-(metoximetil)-2,3-dihidrobenzofurano (**858**)

- 5 **Etapa A:** A una solución de 4-fluorofenol (22,4 g, 200 mmol) en DCM (200 ml) se añadió NaOH (ac) al 50 % (100 ml), 3-bromoprop-1-eno (26,0 ml, 300,0 mmol) y bromuro de tetra-n-butilamonio (1,90 g, 6,0 mmol). La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. Las fases se separaron y se lavaron con agua (2 x 100 ml), salmuera (100 ml) y se secó con sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía (EtOAc al 0-20 % en hexanos) para proporcionar el deseado 1-(aliloxi)-4-fluorobenceno (**852**) (29,7 g, 97,8 %) en forma de un aceite incoloro.
- 10 **Etapa B:** Una manera similar a la descrita para la síntesis de (**518**) se utilizó para sintetizar 2-alil-4-fluorofenol (**853**) (6,0 g, 100 %) en forma de un aceite incoloro.
- 15 **Etapa C:** A una solución enfriada en hielo de 2-alil-4-fluorofenol (**853**) (6,0 g, 36,2 mmol) en CHCl_3 (180,0 ml) se añadió lentamente la suspensión de ácido 3-cloroperoxibenzoico al 77 % (8,1 g, 36,2 mmol) en CHCl_3 (36,2 ml). La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 2 horas, a continuación se lavó con NaHCO_3 (100 ml), agua (2 x 100 ml), salmuera (100 ml) y se secó con sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida con gel de sílice (30-40 % EtOAc en hexanos) para proporcionar el producto deseado (5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metanol (**854**) (3,8 g, 57,7 %) en forma de un aceite de color amarillo.
- 20 **Etapa D:** A una solución de (5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metanol (**854**) (1,0 g, 6,0 mmol) en dimetilformamida (130,0 ml) se añadió NaH al 60 % en aceite mineral (0,480 g, 12,0 mmol) y MeI (1,12 ml, 18,0 mmol). La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 24 h y se diluyó con agua (50 ml), y se extrajo con acetato de etilo (2 x 25 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secó con sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía (EtOAc al 0-10 % en hexanos) para proporcionar el deseado 5-fluoro-2-(metoximetil)-2,3-dihidrobenzofurano (**855**) (0,650 g, 59,5 %) en forma de un aceite incoloro.
- 25 **Etapa E:** Una manera similar a la descrita para la síntesis de (**545**) se utilizó para sintetizar 5-fluoro-2-(metoximetil)-2,3-dihidrobenzofuran-7-carbaldehído (**856**) (0,175 g, 23,3 %) en forma de un aceite de color amarillo.
- Etapa F:** Una manera similar a la descrita para la síntesis de (**546**) se utilizó para sintetizar (5-fluoro-2-(metoximetil)-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metanol (**857**) (0,110 g, 62,3 %) en forma de un aceite de color amarillo.
- 30 **Etapa G:** Una manera similar a la descrita para la síntesis de (**511**) se utilizó para proporcionar el compuesto intermedio 7-(clorometil)-5-fluoro-2-(metoximetil)-2,3-dihidrobenzofurano (**858**) (0,030 g, 25,1 %) como un residuo oleoso.

Compuesto intermedio 99

7-(clorometil)-5-fluoro-2-(metoximetil)-2-metil-2,3-dihidrobenzofurano (**865**)



5 Una ruta de reacción similar a la utilizada en la síntesis de (**858**) se utilizó para sintetizar el compuesto intermedio 7-(clorometil)-5-fluoro-2-(metoximetil)-2-metil-2,3-dihidrobenceno-furano (**865**)

Etapa A: Una manera similar a la descrita para la síntesis de (**1**) se utilizó para sintetizar 1-fluoro-4-((2-metilalil)oxi)benceno (**859**) (12,9 g, 38,7 %) en forma de un aceite incoloro.

Etapa B: Se proporcionó 4-fluoro-2-(2-metilalil)fenol (**860**) (6,0 g, 100 %) en forma de un aceite de color amarillo.

10 **Etapa C:** Se proporcionó (5-fluoro-2-metil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metanol (**861**) (3,8 g, 57,8 %) en forma de un aceite de color amarillo.

Etapa D: Se proporcionó 5-fluoro-2-(metoximetil)-2-metil-2,3-dihidrobenzofurano (**862**) (1,1 g, 92,6 %) en forma de un aceite incoloro.

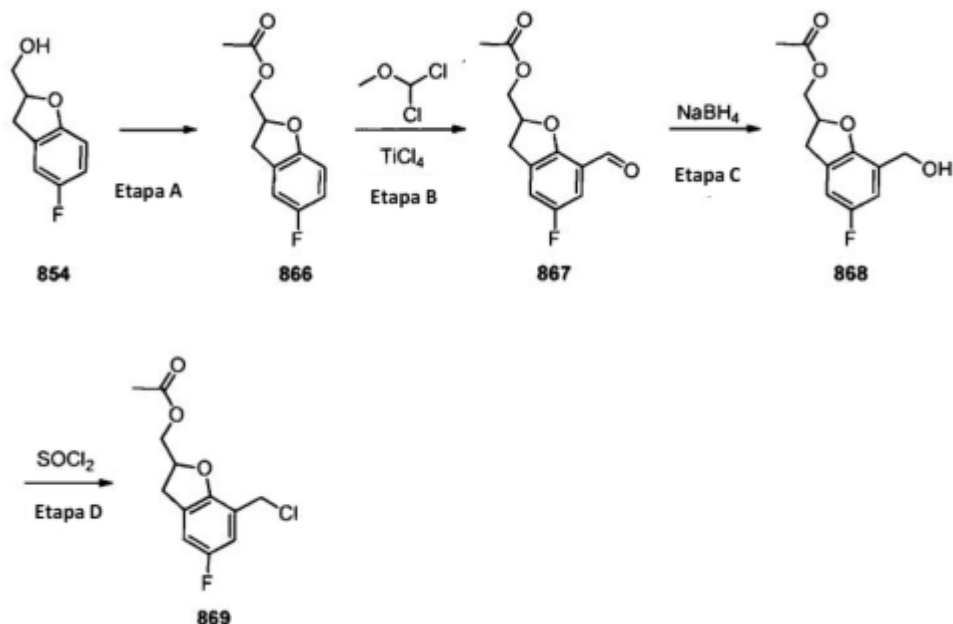
Etapa E: Se proporcionó 5-fluoro-2-(metoximetil)-2-metil-2,3-dihidrobenzofuran-7-carbaldehído (**863**) (0,460 g, 36,9 %) en forma de un aceite incoloro.

15 **Etapa F:** Se proporcionó (5-fluoro-2-(metoximetil)-2-metil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metanol (**864**) (0,460 g, 99,1 %) en forma de un aceite de color amarillo.

Etapa G: Se proporcionó el compuesto intermedio 7-(clorometil)-5-fluoro-2-(metoximetil)-2-metil-2,3-dihidrobenzofurano (**865**) (0,376 g, 75,6 %) como un residuo oleoso.

Compuesto intermedio 100

Acetato de (7-(clorometil)-5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metilo (869)



5 **Etapa A:** A una solución enfriada en hielo de (5-fluoro-2-metil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metanol (**854**) (0,530 g, 3,15 mmol) in DCM (3,2 ml) se añadió trietilamina (0,878 ml, 6,3 mmol), DMAP (0,077 g, 0,63 mmol) y anhídrido acético (0,222 ml, 2,4 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente a 0 °C durante 2 h. Las fases se separaron y se lavaron con agua (2 x 5 ml), HCl 1 N (5 ml), salmuera (100 ml) y se secó con sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía (EtOAc al 0-10 % en hexanos) para proporcionar el deseado acetato de (5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metilo (**866**) (0,530 g, 80,0 %) en forma de un aceite incoloro.

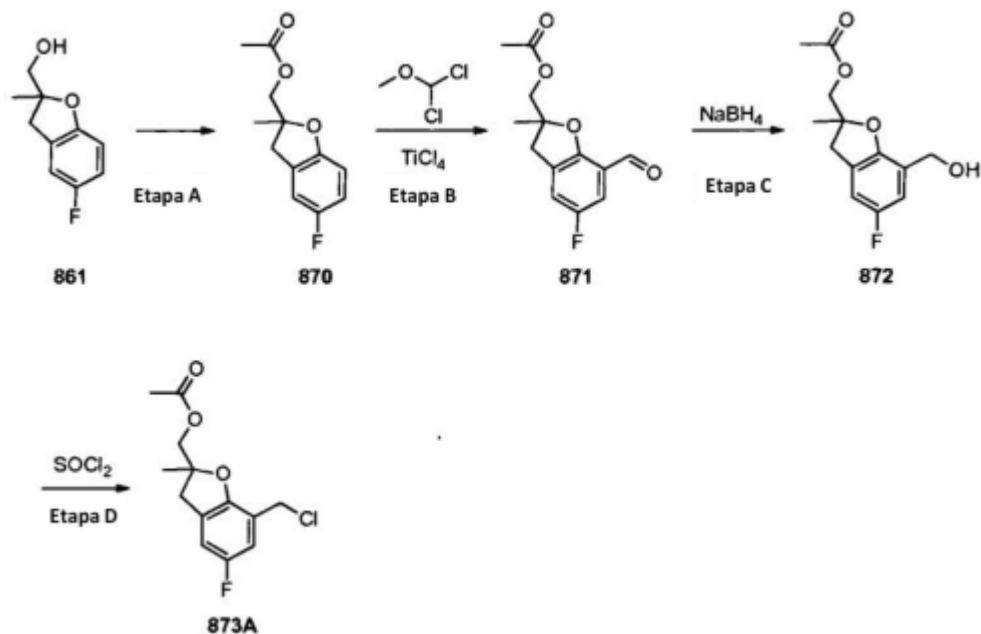
10 **Etapa B:** Una manera similar a la descrita para la síntesis de (**545**) se utilizó para sintetizar el acetato de (5-fluoro-7-formil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metilo (**867**) (0,301 g, 50,3 %) en forma de un sólido de color amarillo.

15 **Etapa C:** Una manera similar a la descrita para la síntesis de (**546**) se utilizó para sintetizar acetato de (5-fluoro-7-(hidroximetil)-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metilo (**868**) (0,117 g, 38,5 %) en forma de un aceite de color amarillo.

Etapa D: Una manera similar a la descrita para la síntesis de (**511**) se utilizó para proporcionar el compuesto intermedio acetato de (7-(clorometil)-5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metilo (**869**) (0,094 g, 74,7 %) como un residuo oleoso.

Compuesto intermedio 101

Acetato de (7-(clorometil)-5-fluoro-2-metil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metilo (**873A**)



5 Una ruta de reacción similar a la utilizada en la síntesis de (**869**) se utilizó para sintetizar el compuesto intermedio acetato de (7-(clorometil)-5-fluoro-2-metil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metilo (**873A**)

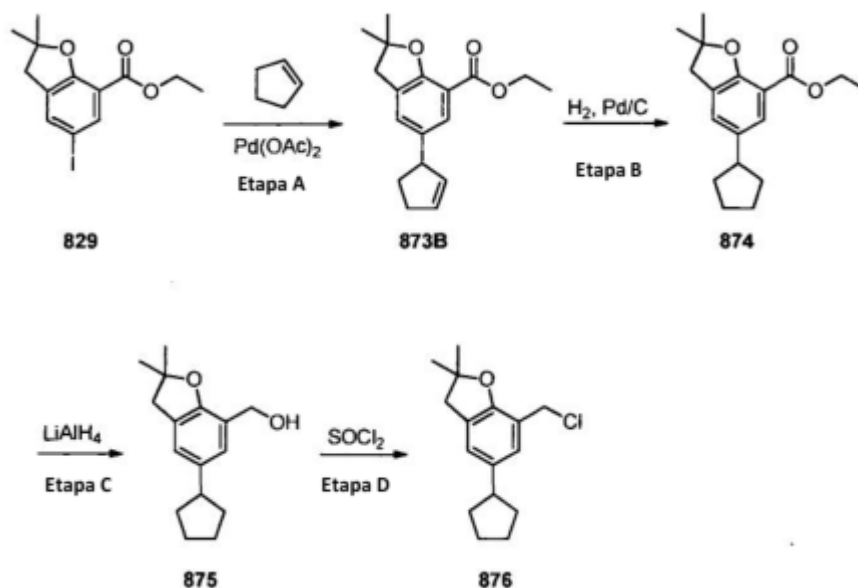
Etapa A: Se proporcionó acetato de (5-fluoro-2-metil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metilo (**870**) (0,630 g, 89,2 %) en forma de un aceite incoloro.

Etapa B: Se proporcionó acetato de (5-fluoro-7-formil-2-metil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metilo (**871**) (0,448 g, 63,3 %) en forma de un sólido de color amarillo.

10 **Etapa C:** Se proporcionó acetato de (5-fluoro-7-(hidroximetil)-2-metil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metilo (**872**) (0,240 g, 53,1 %) en forma de un aceite de color amarillo.

Etapa D: Se proporcionó el compuesto intermedio acetato de (7-(clorometil)-5-fluoro-2-metil-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)metilo (**873A**) (0,240 g, 93,1 %) como un residuo oleoso.

Compuesto intermedio 102

7-(clorometil)-5-ciclopentil-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurano (**876**)

Etapa A: En un tubo de 20 ml para microondas se introdujo 5-yodo-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-carboxilato de etilo (0,692 g, 2,0 mol), ciclopenteno (0,882 ml, 10,0 mol), TBAF (0,644 g, 2,0 mol), K_2CO_3 (0,691 g, 5,0 mol), DMF (8,0 ml), acetato de paladio (II) (0,011 g, 0,05 mmol), y tri-*o*-tolilfosfina (0,030 g, 0,10 mmol) bajo N_2 . La mezcla se precintó en el tubo de vidrio y se agitó a 110 °C durante la noche (21 horas). La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió EtOAc (10 ml). La mezcla se agitó durante 30 minutos, se filtró a través de celite y se enjuagó con EtOAc (3 x 5 ml). La fase orgánica se lavó con agua (2 x 10 ml), salmuera (10 ml), se secó con sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía (EtOAc al 0-10 % en hexanos) para proporcionar el deseado etil 5-(ciclopent-2-en-1-il)-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-carboxilato de etilo (**873B**) (0,380 g, 66,4 %) en forma de un aceite de color amarillo.

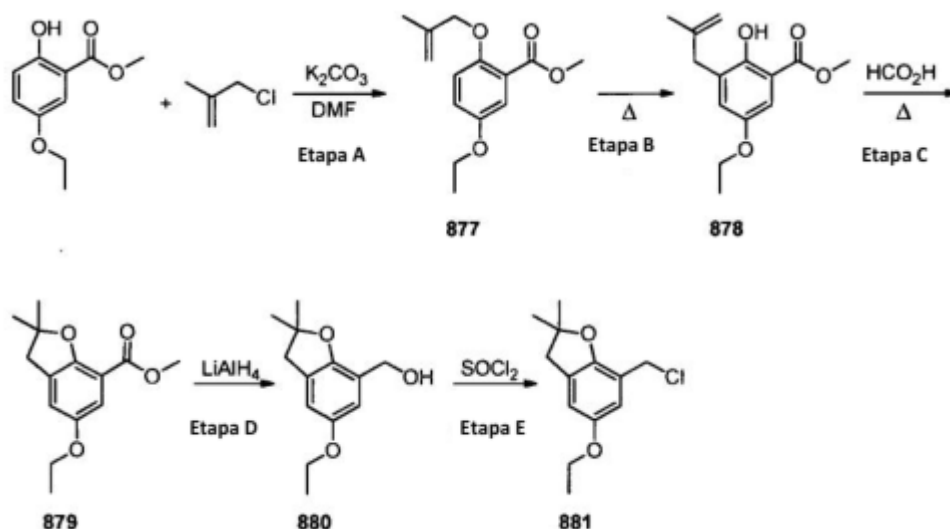
Etapa B: Una manera similar a la descrita para la síntesis de (**9**) se utilizó para sintetizar 5-ciclopentil-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-carboxilato de etilo (**874**) (0,310 g, 81,0 %) en forma de un sólido incoloro.

Etapa C: Una manera similar a la descrita para la síntesis de (**4**) se utilizó para sintetizar (5-ciclopentil-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metanol (**875**) (0,270 g, 100 %) en forma de un aceite incoloro.

Etapa D: Una manera similar a la descrita para la síntesis de (**511**) se utilizó para proporcionar el compuesto intermedio 7-(clorometil)-5-ciclopentil-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurano (**876**) (0,232 g, 80,1 %) como un residuo oleoso.

Compuesto intermedio 103

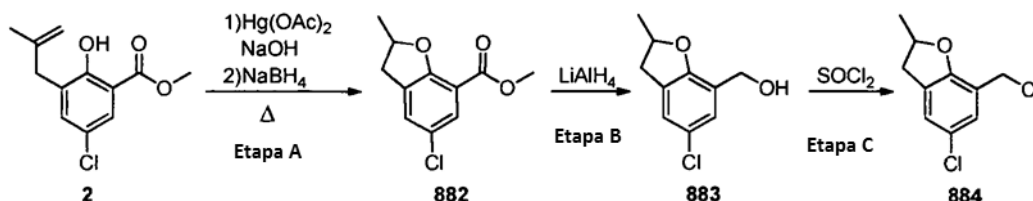
ácido 3-(4-((5-etoxi-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)-2,3-dimetilfenil)propanoico (**881**)



Etapa A - E: El compuesto (**881**) se preparó de un modo similar al descrito para la síntesis de (**5**).

5 Compuesto intermedio 104

5-cloro-7-(clorometil)-2-metil-2,3-dihidrobenzofurano (**884**)



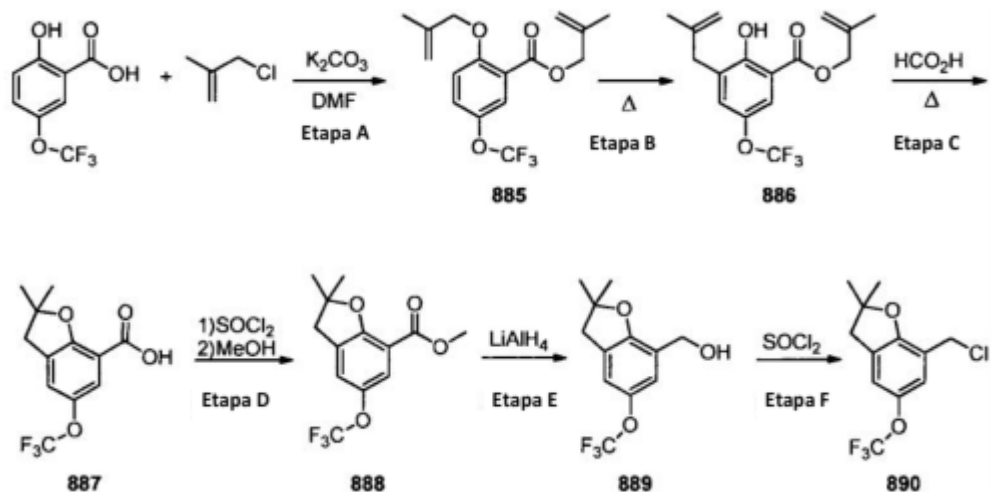
Etapa A: El compuesto (**2**) (4,51 g, 20 mmol) y $\text{Hg}(\text{OAc})_2$ (6,37 g, 20 mmol) se calentó a temperatura de reflujo con agitación en THF (40 ml) durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se añadió una solución de borohidruro sódico (760 mg, 20 mmol) en NaOH 2 N (7 ml) se añadió gota a gota a lo anterior. Cuando se completó la adición, la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se trató con una solución saturada de Na_2CO_3 , y las fases se separaron. La fase orgánica se trató con salmuera, se secó con sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (EtOAc al 0-50 % en hexanos) para proporcionar el éster deseado (**882**).

Etapa B: El compuesto (**883**) se preparó de un modo similar al descrito para la síntesis de (**4**).

Etapa C: El compuesto (**884**) se preparó de un modo similar al descrito para la síntesis de (**5**).

Compuesto intermedio 105

7-(clorometil)-2,2-dimetil-5-(trifluorometoxi)-2,3-dihidrobenzofurano (**890**)



Etapa A: El compuesto (**885**) se preparó de un modo similar al descrito para la síntesis de (**1**).

5 **Etapa B:** El compuesto (**886**) se preparó de un modo similar al descrito para la síntesis de (**2**) excepto que no se utilizó ningún disolvente en la reordenación.

Etapa C: El compuesto (**887**) se preparó de un modo similar al descrito para la síntesis de (**3**).

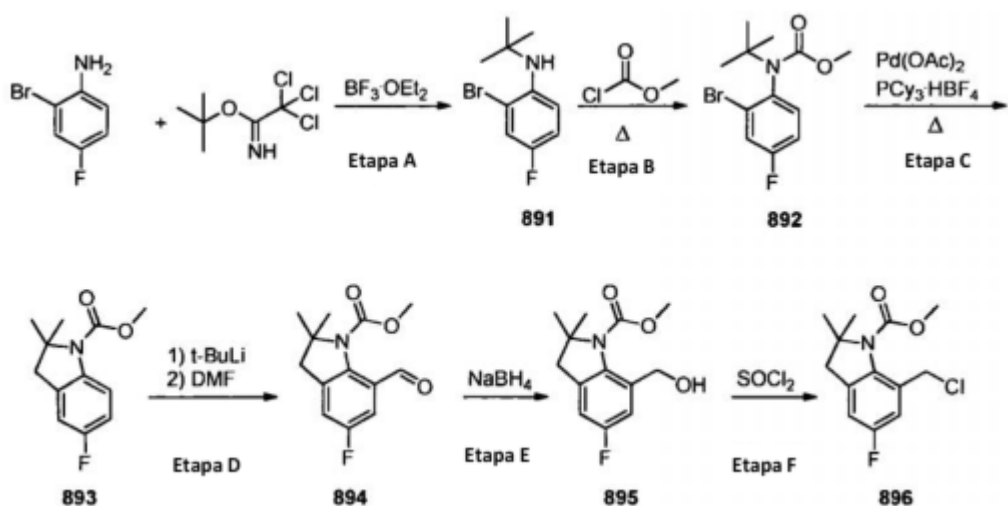
Etapa D: El compuesto (**888**) se preparó de un modo similar al descrito para la síntesis de (**668**).

Etapa E: El compuesto (**889**) se preparó de un modo similar al descrito para la síntesis de (**4**).

10 **Etapa F:** El compuesto (**890**) se preparó de un modo similar al descrito para la síntesis de (**5**).

Compuesto intermedio 106

7-(Clorometil)-5-fluoro-2,2-dimetilindolin-1-carboxilato de metilo (**896**)



15 **Etapa A:** 2-bromo-4-fluoro anilina (4,0 g, 21 mmol), $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (2,9 ml, 1,1 equiv.), y 2,2,2-tricloroacetamido de *terc*-butilo (9,6 ml, 2,5 equiv.) se agitaron a temperatura ambiente en ciclohexano (30 ml). La reacción se interrumpió con una solución acuosa saturada de NaHCO_3 , y se lavó con acetato de etilo. La fase orgánica se recogió y se lavó con salmuera, se secaron con sulfato sódico y se filtró. La fase orgánica se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (EtOAc al 0-50 % en hexanos) para proporcionar el compuesto (**891**).

Etapa B: Una solución del Compuesto (**891**) (0,5 g, 2,04 mmol) en cloroformato de metilo (10 ml) se calentó a temperatura de reflujo durante 5 horas. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente; se añadió agua y se extrajo con cloroformo. Se separó la fase orgánica, se secó con sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (EtOAc al 0-40 % en hexanos) para proporcionar el compuesto (**892**).

Etapa C: Una mezcla del compuesto (**892**) (0,620 g, 2,04 mmol), Pd(OAc)₂ (13,8 mg, 0,03 equiv.), PCy₃-HBF₄ (45 mg, 0,06 equiv.), Cs₂CO₃ (931 mg, 1,4 equiv.), t-BuCO₂H (62,5 mg, 0,3 equiv.) en xileno (20 ml) se calentaron a 140 °C bajo atmósfera de N₂ durante 3 horas. La reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, se filtró a través de un lecho de celite y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (EtOAc al 0-50 % en hexanos) para proporcionar el compuesto (**893**).

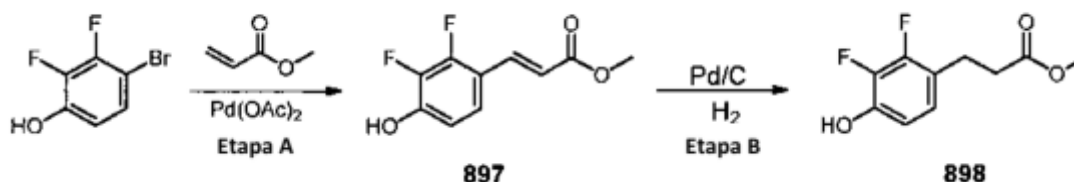
Etapa D: Una solución del Compuesto (**893**) (1,47 g, 6,6 mmol) en THF (30 ml) enfriada a -78 °C recibió n-BuLi (10 ml, 2,6 equiv., 1,7 M en THF) y se dejó agitando a -78 °C durante 30 min. DMF (10 ml, exceso) se añadió a lo anterior y la reacción se dejó agitando a -78 °C durante 1 hora, a continuación se calentó a temperatura ambiente. La reacción se interrumpió con una solución acuosa saturada de NH₄Cl, y se extrajo con acetato de etilo (2 x). La combinación de fases orgánicas se lavó con salmuera, se secó con sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (EtOAc al 0-30 % en hexanos) para proporcionar el compuesto (**894**).

Etapa E: El compuesto (**894**) (1,0 g, 4,0 mmol) se disolvió en MeOH (40 ml) y se añadió borohidruro sódico (0,452 g, 3 equiv.) lentamente a la mezcla de reacción a temperatura ambiente. La reacción se dejó agitar durante la noche, seguido por inactivación con agua lentamente con agitación. La mayoría del MeOH se eliminó y el residuo se disolvió en EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó con sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (EtOAc al 0-30 % en hexanos) para proporcionar el compuesto (**895**).

Etapa F: El compuesto (**896**) se preparó de un modo similar al descrito para la síntesis de (**5**).

Compuesto intermedio 107

3-(2,3-difluoro-4-hidroxifenil)propanoato de etilo (**898**)

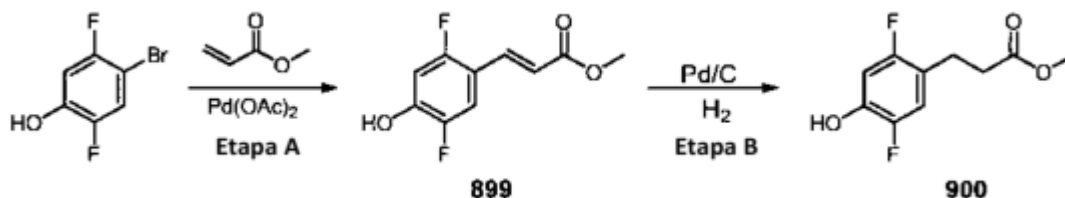


Etapa A: El compuesto (**897**) se preparó de un modo similar al descrito para la síntesis de (**10**).

Etapa B: El compuesto (**898**) se preparó de un modo similar al descrito para la síntesis de (**11**).

Compuesto intermedio 108

3-(2,5-difluoro-4-hidroxifenil)propanoato de etilo (**899**)

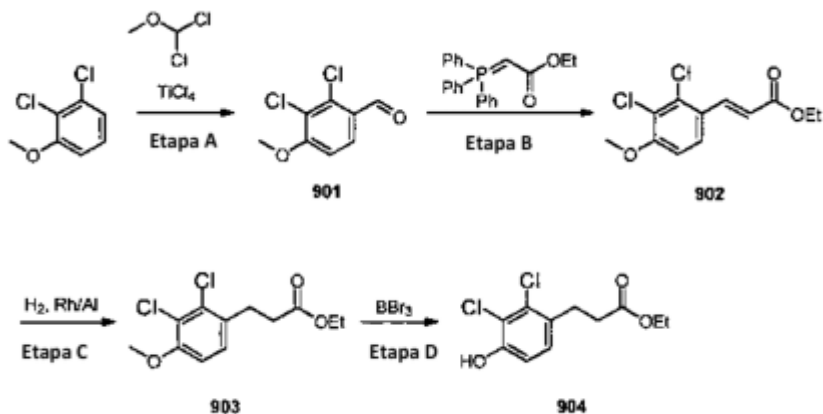


Etapa A: El compuesto (**899**) se preparó de un modo similar al descrito para la síntesis de (**10**).

Etapa B: El compuesto (**900**) se preparó de un modo similar al descrito para la síntesis de (**11**).

Compuesto intermedio 109

3-(2,3-dicloro-4-hidroxifenil)propanoato de etilo (**904**)



Etapa A: El compuesto (**901**) se preparó de un modo similar al descrito para la síntesis de (**545**).

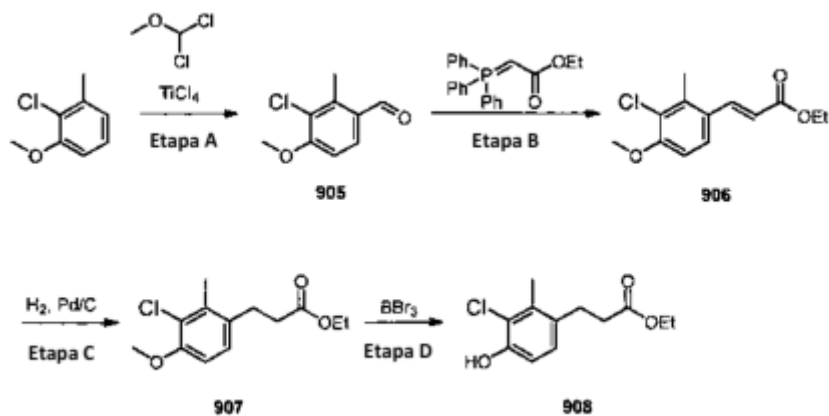
5 **Etapa B:** El compuesto (**902**) se preparó de un modo similar al descrito para la síntesis de (**537**).

Etapa C: Los compuestos (**903**) se prepararon de un modo similar al descrito para la síntesis de (**513**) excepto en que se utilizó rodio al 5 % en alúmina en lugar de paladio en carbono.

Etapa D: El compuesto (**904**) se preparó de un modo similar al descrito para la síntesis de (**514**).

Compuesto intermedio 110

10 3-(3-cloro-4-hidroxi-2-metilfenil)propanoato de etilo (**908**)



Etapa A: El compuesto (**905**) se preparó de un modo similar al descrito para la síntesis de (**545**).

Etapa B: El compuesto (**906**) se preparó de un modo similar al descrito para la síntesis de (**537**).

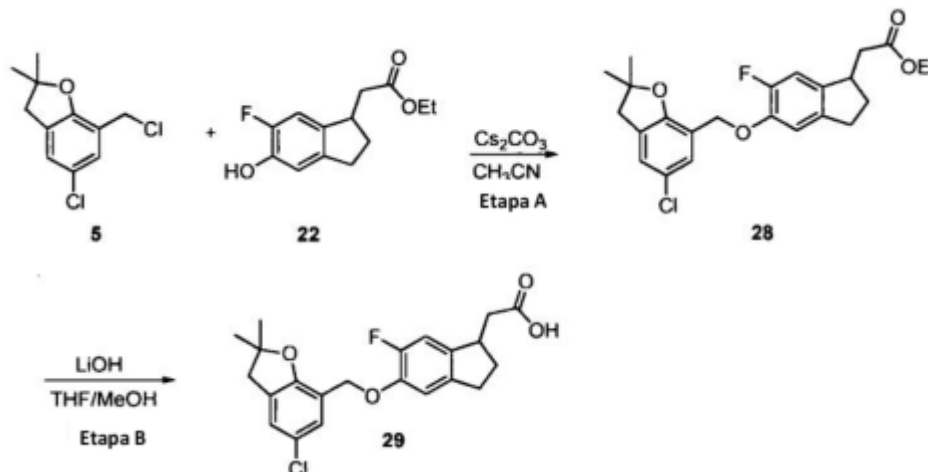
15 **Etapa C:** Los compuestos (**907**) se prepararon de un modo similar al descrito para la síntesis de (**513**) excepto en que se utilizó rodio al 5 % en alúmina en lugar de paladio en carbono.

Etapa D: El compuesto (**908**) se preparó de un modo similar al descrito para la síntesis de (**514**).

Preparación de los agonistas de GPR120

Ejemplo 1

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

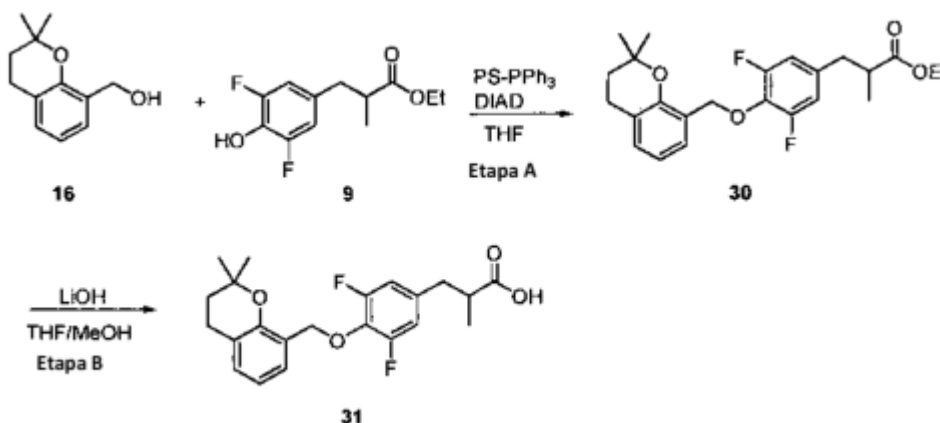


5 **Etapa A:** A una solución del compuesto intermedio (**5**) (0,100 g, 0,43 mmol) en acetonitrilo (3 ml) se añadió el compuesto intermedio **22** (0,103 g, 0,43 mmol) y carbonato de cesio (0,169 g, 0,52 mmol). La suspensión resultante se agitó a 75 °C durante 5 h. La reacción se enfrió a temperatura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

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

Ejemplo 2

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



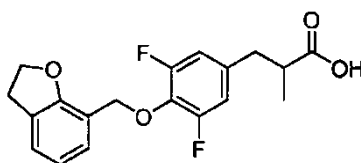
20 **Etapa A:** A una solución del compuesto intermedio (**16**) (0,140 g, 0,73 mmol) en tetrahidrofurano (3 ml) se le añadió el compuesto intermedio **9** (0,178 g, 0,73 mmol), trifetilfosfina soportada sobre polímero (3 mmol/g, 0,36 g, 1,1 mmol) y azodicarboxilato de diisopropilo (0,214 ml, 1,1 mmol). La suspensión resultante se agitó durante 18 h. La reacción se diluyó con acetato de etilo y se filtró a través de un lecho de celite. El filtrado se concentró al vacío y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (EtOAc 0-20 % en hexanos) para proporcionar el compuesto intermedio (**30**).
 25

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

Los compuestos representativos de la invención, preparados mediante los siguientes procedimientos descritos en los ejemplos anteriores usando los materiales de partida adecuados que serán evidentes para el experto en la técnica, se muestran a continuación.

Ejemplo 3

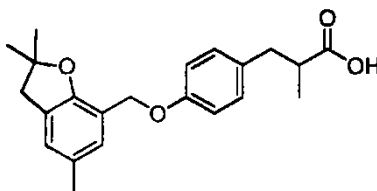
Ácido 3-(4-((2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)-3,5-difluorofenil)-2-metilpropanoico (**32**)



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

Ejemplo 4

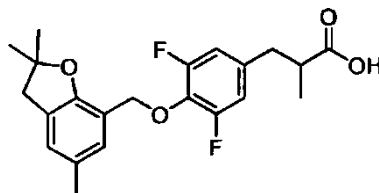
Ácido 2-metil-3-(4-((2,2,5-trimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)fenil)propanoico (**33**)



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

Ejemplo 5

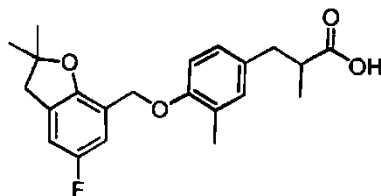
Ácido 3-(3,5-difluoro-4-((2,2,5-trimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)fenil)-2-metilpropanoico (**34**)



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

Ejemplo 6

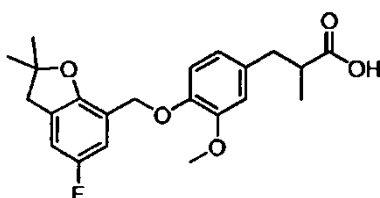
Ácido 3-(4-((5-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)-3-metilfenil)-2-metilpropanoico (**35**)



5 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,00 - 6,78 (m, 5H), 4,98 (s, 2H), 3,00 (s, 2H), 2,96 - 3,00 (m, 1H), 2,76 - 2,70 (m, 1H), 2,61 - 2,55 (m, 1H), 2,26 (s, 3H), 1,48 (s, 6H), 1,18 (d, J = 7,2 Hz, 3H). CL-EM IEN *m/z*: encontrado 371,2 [M-H]⁻

Ejemplo 7

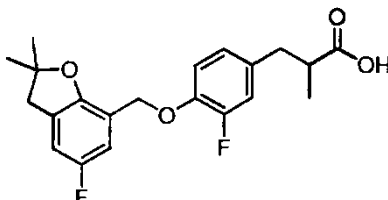
Ácido 3-(4-((5-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)-3-metoxifenil)-2-metilpropanoico (**36**)



10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,02 - 6,99 (dd, J = 10,0 Hz, 2,4 Hz, 1H), 6,84 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,78 - 6,75 (dd, J = 5,2 Hz, 2,4 Hz, 1H), 6,71 (s, 1H), 6,66 - 6,64 (m, 1H), 5,06 (s, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,02 - 2,97 (m, 3H), 2,76 - 2,70 (m, 1H), 2,62 - 2,57 (m, 1H), 1,48 (s, 6H), 1,16 (d, J = 7,2 Hz, 3H).

Ejemplo 8

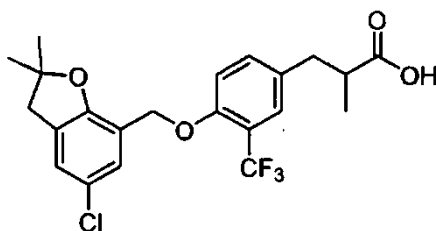
Ácido 3-(3-fluoro-4-((5-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)fenil)-2-metilpropanoico (**37**)



15 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 6,90-6,70 (m, 3H), 6,79 - 6,83 (m, 2H), 5,04 (s, 2H), 2,99 (s, 2H), 2,95 - 2,99 (m, 1H), 2,68-2,74 (m, 1H), 2,57 - 2,62 (m, 1H), 1,47 (s, 6H), 1,17 (d, J = 7,2 Hz, 3H). CL-EM IEN *m/z*: encontrado 375,1 [M-H]⁻

Ejemplo 9

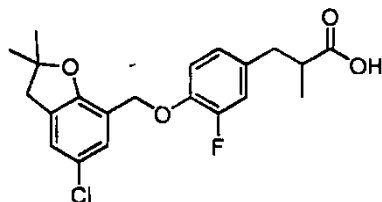
Ácido 3-(4-((5-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)-3-(trifluorometil)fenil)-2-metilpropanoico (**38**)



20 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,39 (s, 1H), 7,26 (m, 2H), 7,05 (s, 1H), 7,01 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 5,06 (s, 2H), 3,00 (s, 2H), 3,04-2,99 (m, 1H), 2,77 - 2,72 (m, 1H), 2,69 - 2,64 (m, 1H), 1,48 (s, 6H), 1,19 (d, J = 6,8 Hz, 3H). CL-EM IEN *m/z*: encontrado 441,1 [M-H]⁻

Ejemplo 10

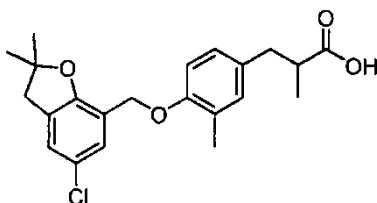
Ácido 3-(4-((5-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)-3-fluorofenil)-2-metilpropanoico (**39**)



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

Ejemplo 11

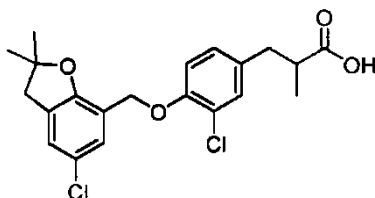
Ácido 3-(4-((5-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)-3-metilfenil)-2-metilpropanoico (**40**)



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

Ejemplo 12

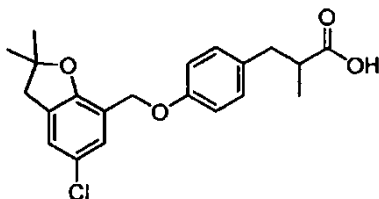
Ácido 3-(3-cloro-4-((5-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)fenil)-2-metilpropanoico (**41**)



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

Ejemplo 13

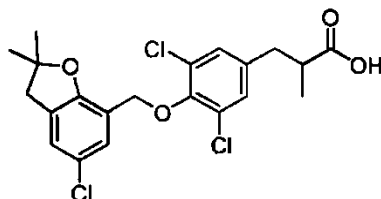
Ácido 3-(3,5-dicloro-4-((5-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)fenil)-2-metilpropanoico (**42**)



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

Ejemplo 14

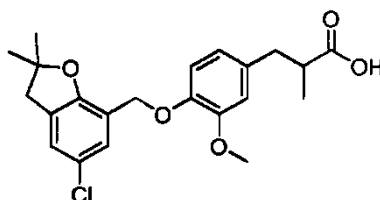
Ácido 3-(3,5-dicloro-4-((5-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)fenil)-2-metilpropanoico (**43**)



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

Ejemplo 15

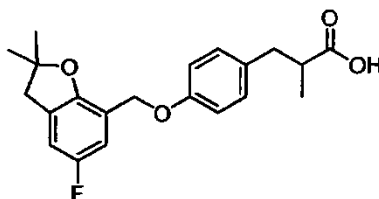
Ácido 3-(4-((5-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)-3-metoxifenil)-2-metilpropanoico (**44**)



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

Ejemplo 16

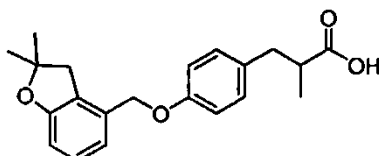
Ácido 3-(4-((5-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)fenil)-2-metilpropanoico (**45**)



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

Ejemplo 17

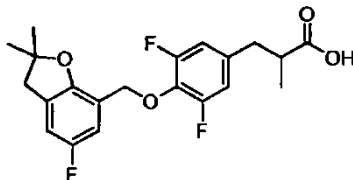
20 Ácido 3-(4-((2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metoxi)fenil)-2-metilpropanoico (**46**)



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

Ejemplo 18

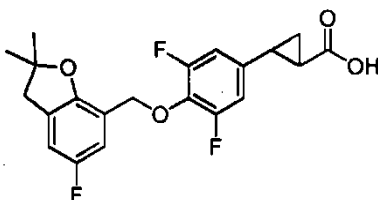
Ácido 3-(3,5-difluoro-4-((5-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)fenil)-2-metilpropanoico (47)



- 5 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 6,97 (dd, J = 9,2, 2,4 Hz, 1H), 6,8 (dd, J = 9,2, 2,4 Hz, 1H), 6,71 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 5,08 (s, 2H), 2,96 (s, 2H), 2,99 - 2,94 (m, 1H), 2,74 - 2,66 (m, 1H), 2,59 (dd, J = 13,6, 6,8 Hz, 1H), 1,41 (s, 6H), 1,18 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

Ejemplo 19

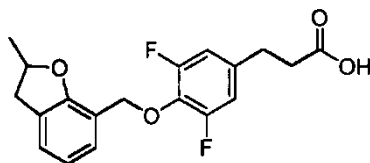
Ácido 2-(3,5-difluoro-4-((5-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)fenil)ciclopropanocarboxílico (48)



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

Ejemplo 20

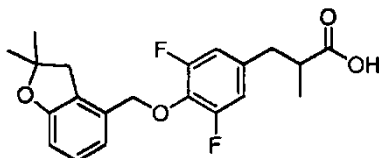
Ácido 3-(3,5-difluoro-4-((2-metil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)fenil)-2-metilpropanoico (49)



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

Ejemplo 21

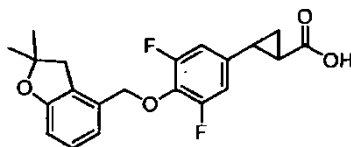
Ácido 3-(4-((2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metoxi)-3,5-difluorofenil)-2-metilpropanoico (50)



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

Ejemplo 22

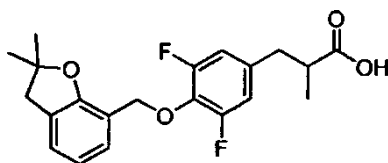
Ácido 2-(4-((2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metoxi)-3,5-difluorofenil) ciclopropanocarboxílico (**51**)



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

Ejemplo 23

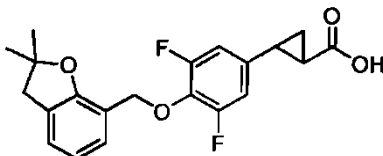
Ácido 3-(4-((2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)-3,5-difluorofenil)-2-metilpropanoico (**52**)



10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,2 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,06 (dd, J = 7,2, 1,2 Hz, 1H), 6,79 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 6,70 (m, 2H), 5,14 (s, 2H), 2,98 (s, 2H), 2,97-2,93 (m, 1H), 2,72 - 2,68 (m, 1H), 2,60 - 2,55 (m, 1H), 1,42 (s, 6H), 1,19 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

Ejemplo 24

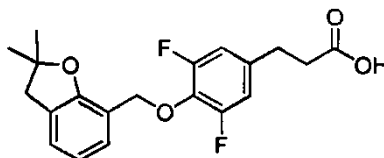
Ácido 2-(4-((2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)-3,5-difluorofenil)ciclopropanocarboxílico (**53**)



15 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,21 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,08 (dd, J = 7,2, 1,2 Hz, 1H), 6,79 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 6,61 (m, 2H), 5,13 (s, 2H), 2,98 (s, 2H), 2,49-2,45 (m, 1H), 1,84 - 1,80 (m, 1H), 1,66-1,61 (m, 1H), 1,41 (s, 6H), 1,33 - 1,28 (m, 1H).

Ejemplo 25

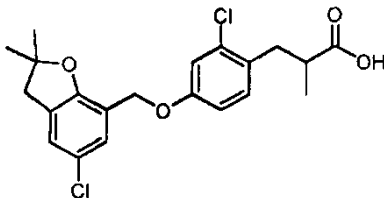
Ácido 3-(4-((2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)-3,5-difluorofenil)propanoico (**54**)



20 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12,14 (s, 1H), 7,14-7,09 (m, 2H), 6,96 (s, 1H), 6,93 (sa, 1H), 6,76 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 5,00 (s, 2H), 2,95 (s, 2H), 2,73 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,49 (m, 2H), 1,31 (s, 6H).

Ejemplo 26

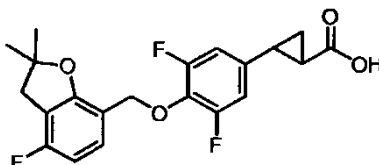
Ácido 3-(2-cloro-4-((5-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)fenil)-2-metilpropanoico (**55**)



5 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-(d₆) δ 12,18 (s, 1H), 7,22-7,17 (m, 3H), 7,07 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 6,90 (dd, J = 8,5, 2,5 Hz, 1H), 4,93 (s, 2H), 3,03 (s, 2H), 2,96-2,89 (m, 1H), 2,66-2,60 (m, 2H), 1,43 (s, 6H), 1,03 (d, J = 6,3 Hz, 3H). CL-EM IEN *m/z*: encontrado 407,1 [M-H]⁻

Ejemplo 27

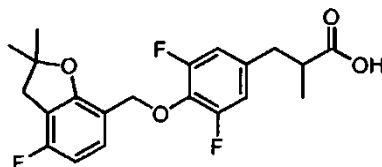
Ácido 2-(3,5-difluoro-4-((4-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)fenil)ciclopropanocarboxílico (**56**)



10 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12,34 (s, 1H), 7,16-7,12 (m, 1H), 6,95-6,91 (m, 2H), 6,63-6,59 (m, 1H), 4,96 (s, 2H), 2,99 (s, 2H), 2,37-2,32 (m, 1H), 1,81 - 1,77 (m, 1H), 1,41 - 1,28 (m, 8H). CL-EM IEN *m/z*: encontrado 390,9 [M-H]⁻

Ejemplo 28

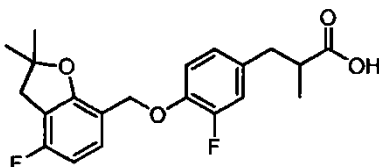
Ácido 3-(3,5-difluoro-4-((4-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)fenil)-2-metilpropanoico (**57**)



15 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-(d₆) δ 12,18 (s, 1H), δ 7,16- 7,12 (m, 1H), 6,93-6,90 (m, 2H), 6,63-6,58 (m, 1H), 4,98 (s, 2H), 3,00 (s, 2H), 2,80 (dd, J= 12,9, 6,6, 1H), 2,63 - 2,51 (m, 2H), 1,34 (s, 6H), 1,00 (d, J = 6,7 Hz, 3H). CL-EM IEN *m/z*: encontrado 392,8 [M-H]⁻

Ejemplo 29

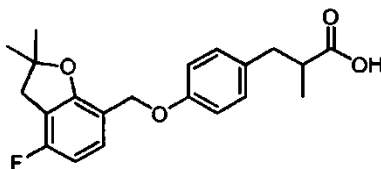
Ácido 3-(3-fluoro-4-((4-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)fenil)-2-metilpropanoico (**58**)



20 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-(d₆) δ 12,12 (s, 1H), 7,24 - 7,21 (m, 1H), 7,14-7,10 (m, 1H), 7,03-7,01 (m, 1H), 6,91-6,89 (m, 1H), 6,66 (t, J = 8,6 Hz, 1H), 4,95 (s, 2H), 3,06 (s, 2H), 2,80 (m, 1H), 2,59 - 2,53 (m, 2H), 1,42 (s, 6H), 1,00 (d, J = 6,5 Hz, 3H). CL-EM IEN *m/z*: encontrado 375,0 [M-H]⁻

Ejemplo 30

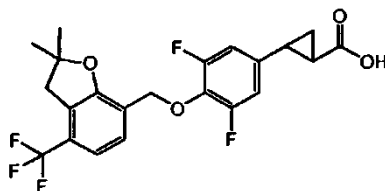
Ácido 3-(4-((4-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)fenil)-2-metilpropanoico (59)



5 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,07 (s, 1H), 7,23 - 7,20 (m, 1H), 7,07 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 6,87 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 6,65 (t, *J* = 8,6 Hz, 1H) 4,87 (s, 2H), 3,06 (s, 2H), 2,81-2,78 (m, 1H), 2,56-2,51 (m, 2H), 1,45 (s, 6H), 1,00 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H). CL-EM IEN *m/z*: encontrado 357,2 [M-H]⁻

Ejemplo 31

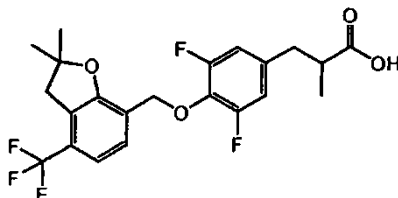
Ácido 2-(4-((2,2-dimetil-4-(trifluorometil)-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)-3,5-difluorofenil)ciclopropanocarboxílico (60)



10 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,27 (s, 1H), 7,36 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,12 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 6,97-6,95 (m, 2H), 5,06 (s, 2H), 3,12 (s, 2H), 2,38-2,32 (m, 1H), 1,81-1,79 (m, 1H), 1,42-1,30 (m, 8H). CL-EM IEN *m/z*: encontró 441,3 [M-H]⁻

Ejemplo 32

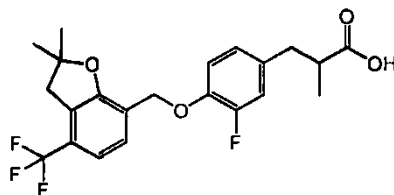
Ácido 3-(4-((2,2-dimetil-4-(trifluorometil)-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)-3,5-difluorofenil)-2-metilpropanoico (61)



15 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,19 (s, 1H), 7,36 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,12 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 6,96-6,94 (m, 2H), 5,07 (s, 2H), 3,13 (s, 2H), 2,81 (dd, *J* = 12,8, 6,6 Hz, 1H), 2,68-2,48 (m, 2H), 1,37 (s, 6H), 1,00 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H). CL-EM IEN *m/z*: encontrado 443,2 [M-H]⁻

Ejemplo 33

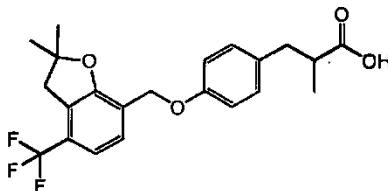
20 Ácido 3-(4-((2,2-dimetil-4-(trifluorometil)-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)-3-fluorofenil)-2-metilpropanoico (62)



25 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,13 (s, 1H), 7,40 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,16 - 7,03 (m, 3H), 6,91 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 5,06 (s, 2H), 3,18 (s, 2H), 2,81-2,79 (m, 1H), 2,62 - 2,51 (m, 2H), 1,46 (s, 6H), 1,00 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H). CL-EM IEN *m/z*: encontrado 425,0 [M-H]⁻

Ejemplo 34

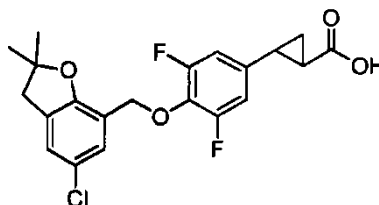
Ácido 3-(4-((2,2-dimetil-4-(trifluorometil)-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)fenil)-2-metilpropanoico (**63**)



5 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,07 (s, 1H), 7,39 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,12-7,07 (m, 3H), 6,89 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 4,99 (s, 2H), 3,18 (s, 2H), 2,81-2,78 (m, 1H), 2,58-2,51 (m, 2H), 1,46 (s, 6H), 1,00 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H). CL-EM IEN *m/z*: encontrado 407,1 [M-H]⁻

Ejemplo 35A y 35B

ácido 2-(4-((5-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)-3,5-difluoro fenil)ciclopropanocarboxílico (**64**)



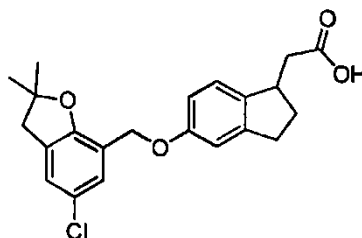
10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,21 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,65 - 6,60 (m, 2H), 5,03 (s, 2H), 2,51-2,47 (m, 1H), 1,84-1,81 (m, 1H), 1,67 - 1,62 (m, 1H), 1,38 (s, 6H), 1,33 - 1,30 (m, 1H).

15 Separación quiral de (**64**), usando Regis Pack preparativa, 5/100, 250 x 21,1 mm, caudal 30 ml/min, sistema de disolventes 2,5: 97,5: 0,1 de iso-propanol: Hexanos: Ácido acético, se obtuvo (**64A**) (TR = 15-25 minutos) y (**64B**) (TR = 26 -35 minutos). (**64A**): RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,21 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,62 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 5,05 (s, 2H), 2,96 (s, 2H), 2,48 (s, 1H), 1,83 (s, 1H), 1,64 (s, 1H), 1,40 (s, 6H), 1,31 (s, 1H). CL-EM IEN *m/z*: encontrado 407,0 [M-H]⁻.

20 Separación quiral de (**64**), usando Regis Pack preparativa, 5/100, 250 x 21,1 mm, caudal 30 ml/min, sistema de disolventes 2,5: 97,5: 0,1 de iso-propanol: Hexanos: Ácido acético, se obtuvo (**64A**) (TR = 15-25 minutos) y (**64B**) (TR = 26 -35 minutos). (**64B**): RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,21 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,62 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 5,05 (s, 2H), 2,95 (s, 2H), 2,54-2,40 (m, 1H), 1,86 - 1,80 (m, 1H), 1,66 - 1,60 (m, 1H), 1,40 (s, 6H), 1,35 - 1,27 (m, 1H). CL-EM IEN *m/z*: encontrado 407,0 [M-H]⁻.

Ejemplo 36

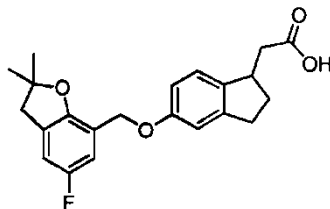
Ácido 2-(5-((5-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)acético (**65**)



25 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,24 (s, 1H), 7,09 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,81 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 4,96(s, 2H), 3,61-3,45 (m, 1H), 3,00 (s, 2H), 2,95-2,77 (m, 3H), 2,50-2,38 (m, 2H), 1,82-1,75 (m, 1H), 1,48 (s, 6H).

Ejemplo 37

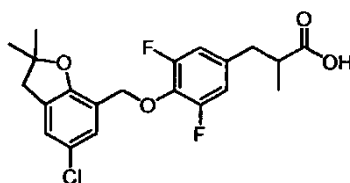
Ácido 2-(5-((5-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)acético (**66**)



5 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,08 (m, 1H), 7,02 - 6,93 (m, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,80 (m, 2H), 4,97 (s, 2H), 3,61 - 3,45 (m, 1H), 2,99 (s, 2H), 2,92 - 2,74 (m, 3H), 2,50 - 2,35 (m, 2H), 1,77 (m, 1H), 1,48 (s, 6H).

Ejemplo 38

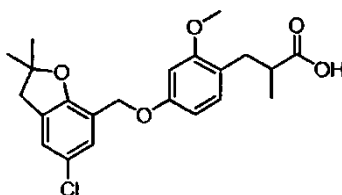
Ácido 3-(4-((5-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)-3,5-difluorofenil)-2-metilpropanoico (**67**)



10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,22 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,72 (s, 1H), 6,70 (s, 1H), 5,07 (s, 2H), 3,03 - 2,91 (m, 3H), 2,72 (m, 1H), 2,59 (m, 1H), 1,42 (s, 6H), 1,19 (d, J = 7,0 Hz, 3H).

Ejemplo 39

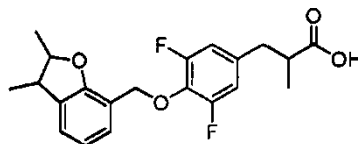
Ácido 3-(4-((5-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)-2-metoxifenil)-2-metilpropanoico (**68**)



15 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,05-6,99 (m, 3H), 6,52-6,48 (m, 2H), 4,96 (s, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,00 (s, 2H), 2,98-2,94 (m, 1H), 2,84-2,80 (m, 1H), 2,66-2,61 (m, 1H), 1,48 (s, 6H), 1,15 (d, J = 7,0 Hz, 3H).

Ejemplo 40

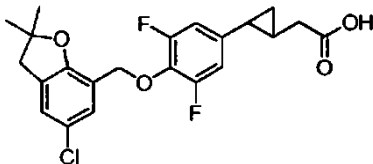
Ácido 3-(4-((2,3-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)-3,5-difluorofenil)-2-metilpropanoico (**69**)



CL-EM IEN *m/z*: encontrado 375,1 [M-H]⁻

Ejemplo 41

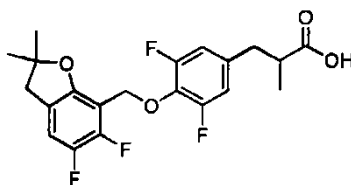
Ácido 2-(2-(4-((5-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)-3,5-difluorofenil)ciclopropil)acético (70)



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

Ejemplo 42

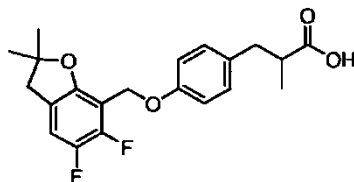
Ácido 3-(4-((5,6-difluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)-3,5-difluorofenil)-2-metilpropanoico (71)



10 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,27 (t, J = 9,2 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 5,04 (s, 2H), 2,91 (s, 2H), 2,82-2,77 (m, 1H), 2,61-2,51 (m, 2H), 1,25 (s, 6H), 0,98 (d, J = 6,4 Hz, 3H). CL-EM IEN *m/z*: encontrado 411,1 [M-H]⁻.

Ejemplo 43

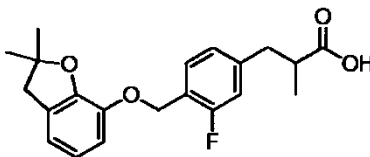
Ácido 3-(4-((5,6-difluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)fenil)-2-metilpropanoico (72)



15 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,31 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,90 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 4,93 (s, 2H), 3,00 (s, 2H), 2,79 (m, 1H), 2,54 (m, 2H), 1,31 (s, 6H), 0,99 (d, J = 6,4 Hz, 3H). CL-EM IEN *m/z*: encontrado 375,1 [M-H]⁻.

Ejemplo 44

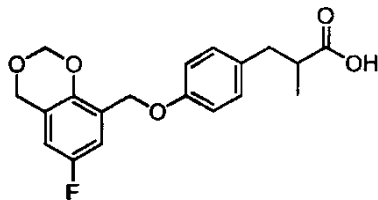
Ácido 3-(4-(((2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)oxi)metil)-3-fluorofenil)-2-metilpropanoico (73)



20 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,20 (s, 1H), 7,41 - 7,37 (m, 1H), 7,08 - 7,02 (m, 2H), 6,84 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,71 - 6,67 (m, 1H), 5,03 (s, 2H), 2,96 (s, 2H), 2,89 - 2,85 (m, 1H), 2,64 - 2,60 (m, 2H), 1,37 (s, 6H), 1,02 (d, J = 6,0 Hz, 3H). CL-EM IEN *m/z*: encontrado 357,1 [M-H]⁻.

Ejemplo 45

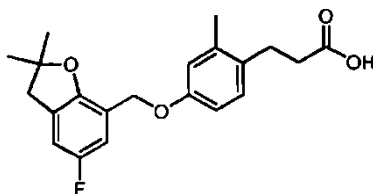
Ácido 3-(4-((6-fluoro-4H-benzo[d][1,3]dioxin-8-il)metoxi)fenil)-2-metilpropanoico (**74**)



- 5 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,08 (s, 1H), 7,12 - 7,07 (m, 3H), 6,94 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,89 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 5,28 (s, 2H), 4,96 (s, 2H), 4,88 (s, 2H), 2,80-2,79 (m, 1H), 2,57 - 2,54 (m, 2H), 0,99 (d, J = 6,0 Hz, 3H), CL-EM IEN m/z: encontrado 345,1 [M-H]⁻.

Ejemplo 46

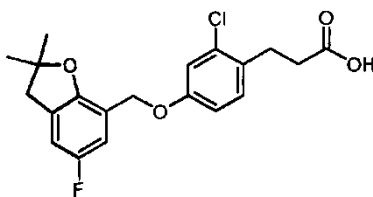
Ácido 3-(4-((5-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)-2-metilfenil)propanoico (**75**)



- 10 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,09 (s, 1H), 7,01-6,99 (m, 2H), 6,95-6,92 (m, 1H), 6,76 (s, 1H), 6,71-6,69 (m, 1H), 4,86 (s, 2H), 3,01 (s, 2H), 2,70 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,40 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,20 (s, 3H), 1,41 (s, 6H). CL-EM IEN m/z: encontrado 357,5 [M-H]⁻.

Ejemplo 47

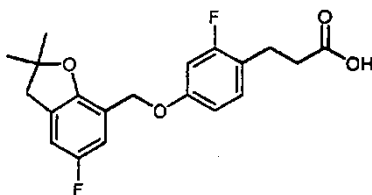
Ácido 3-(2-cloro-4-((5-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)fenil)propanoico (**76**)



- 15 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,20 (s, 1H), 7,23 - 7,20 (m, 1H), 7,05 - 7,01 (m, 2H), 6,97 - 6,95 (m, 1H), 6,90 - 6,88 (m, 1H), 4,92 (s, 2H), 3,01 (s, 2H), 2,84 - 2,79 (m, 2H), 2,48 - 2,43 (m, 2H), 1,41 (s, 6H). CL-EM IEN m/z: encontrado 377,1 [M-H]⁻.

Ejemplo 48

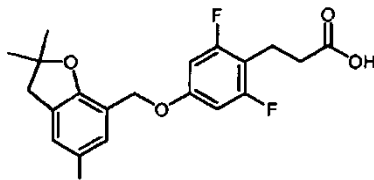
- 20 Ácido 3-(2-fluoro-4-((5-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)fenil)propanoico (**77**)



- RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,15 (s, 1H), 7,16 (t, J = 8,6 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 6,81 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 6,73 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,90 (s, 2H), 3,01 (s, 2H), 2,72 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,44 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 1,40 (s, 6H). CL-EM IEN m/z: encontrado 361,4 [M-H]⁻.

Ejemplo 49

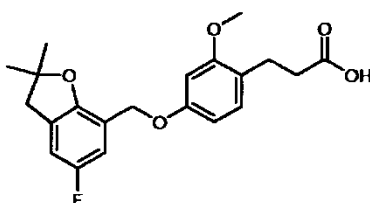
Ácido 3-(2,6-difluoro-4-((5-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)fenil)propanoico (**78**)



5 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,20 (s, 1H), 7,04 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 6,75 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 4,91 (s, 2H), 3,01 (s, 2H), 2,73 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,39 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 1,40 (s, 6H). CL-EM IEN *m/z*: encontrado 379,1 [M-H]⁻.

Ejemplo 50

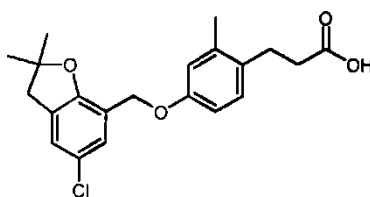
Ácido 3-(4-((5-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)-2-metoxifenil)propanoico (**79**)



10 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,02 (s, 1H), 7,02-6,95 (m, 3H), 6,56 (s, 1H), 6,47 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,89 (s, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,01 (s, 2H), 2,66 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,37 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 1,40 (s, 6H). CL-EM IEN *m/z*: encontrado 373,4 [M-H]⁻.

Ejemplo 51

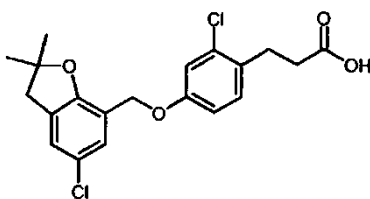
Ácido 3-(4-((5-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)-2-metilfenil)propanoico (**80**)



15 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,10 (s, 1H), 7,17 (d, J = 10,4 Hz, 2H), 7,00 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,71 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,86 (s, 2H), 3,01 (s, 2H), 2,70 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,40 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 2,20 (s, 3H), 1,41 (s, 6H). CL-EM IEN *m/z*: encontrado 373,2 [M-H]⁻.

Ejemplo 52

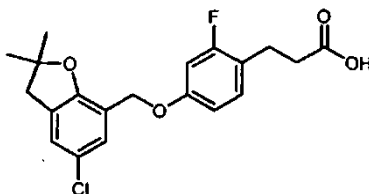
20 Ácido 3-(2-cloro-4-((5-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)fenil)propanoico (**81**)



RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,18 (s, 1H), 7,23-7,18 (m, 3H), 7,05 (s, 1H), 6,89 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,92 (s, 2H), 3,01 (s, 2H), 2,81 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,45 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 1,41 (s, 6H). CL-EM IEN *m/z*: encontrado 393,3 [M-H]⁻.

Ejemplo 53

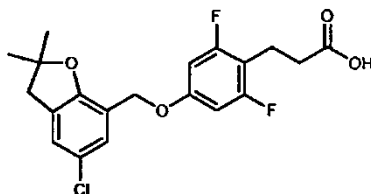
Ácido 3-(4-((5-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)-2-fluorofenil)-propanoico (**82**)



- 5 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,14 (s, 1H), 7,20-7,14 (m, 3H), 6,82 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 6,74 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,90 (s, 2H), 3,02 (s, 2H), 2,73 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,44 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 1,41 (s, 6H). CL-EM IEN *m/z*: encontrado 377,2 [M-H]⁻.

Ejemplo 54

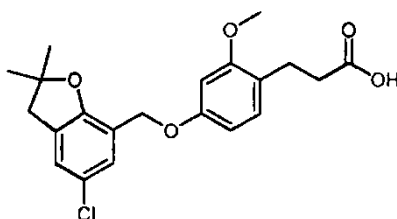
Ácido 3-(4-((5-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)-2,6-difluorofenil)propanoico (**83**)



- 10 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,19 (a, 1H), 7,27 - 7,20 (m, 2H), 6,75 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 4,92 (s, 2H), 3,02 (s, 2H), 2,74 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,40 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 1,41 (s, 6H). CL-EM IEN *m/z*: encontrado 395,1 [M-H]⁻.

Ejemplo 55

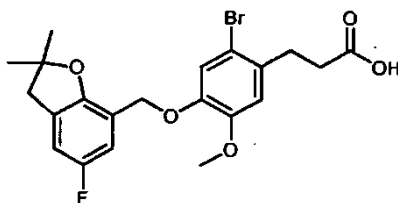
Ácido 3-(4-((5-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)-2-metoxifenil)propanoico (**84**)



- 15 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,03 (a, 1H), 7,21 - 7,17 (m, 2H), 6,98 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,56 (s, 1H), 6,47 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,89 (s, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,02 (s, 2H), 2,66 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,38 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 1,41 (s, 6H). CL-EM IEN *m/z*: encontrado 389,4 [M-H]⁻.

Ejemplo 56

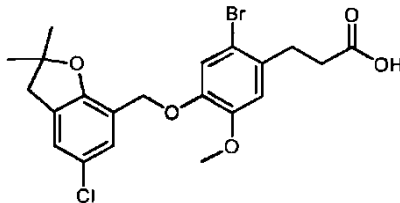
Ácido 3-(2-bromo-4-((5-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)-5-metoxifenil)propanoico (**85**)



- 20 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,20 (a, 1H), 7,14 (s, 1H), 7,03 - 6,92 (m, 3H), 4,90 (s, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,01 (s, 2H), 2,80 (m, 2H), 2,47 (m, 2H), 1,40 (s, 6H). CL-EM IEN *m/z*: encontrado 452,1 [M-H]⁻.

Ejemplo 57

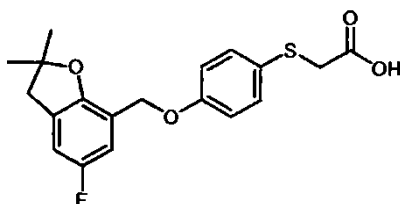
Ácido 3-(2-bromo-4-((5-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)-5-metoxifenil)propanoico (**86**)



5 RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,21 (a, 1H), 7,20 - 7,14 (m, 3H), 6,96 (s, 1H), 4,90 (s, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,01 (s, 2H), 2,80 (m, 2H), 2,47 (m, 2H), 1,41 (s, 6H). CL-EM IEN m/z: encontrado 467,0 [M-H] $^-$.

Ejemplo 58

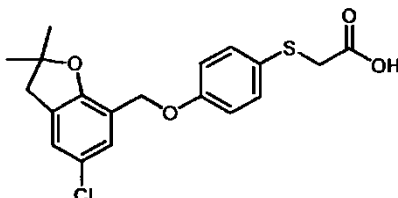
Ácido 2-((4-((5-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)fenil)tio)-acético (**87**)



10 RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,58 (a, 1H), 7,30 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 7,02 - 6,94 (m, 4H), 4,90 (s, 2H), 3,61 (s, 2H), 3,00 (s, 2H), 1,40 (s, 6H). CL-EM IEN m/z: encontrado 361,2 [M-H] $^-$.

Ejemplo 59

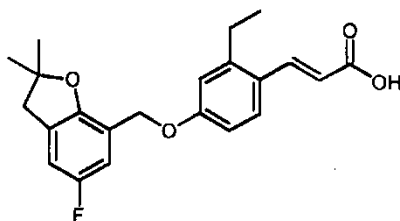
Ácido 2-((4-((5-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)fenil)tio)-acético (**88**)



15 RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,60 (a, 1H), 7,30 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 7,23 - 7,18 (m, 2H), 6,95 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 4,90 (s, 2H), 3,61 (s, 2H), 3,01 (s, 2H), 1,41 (s, 6H). CL-EM IEN m/z: encontrado 377,0 [M-H] $^-$.

Ejemplo 60

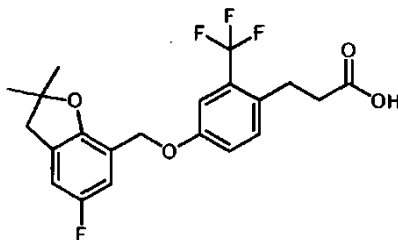
Ácido (E)-3-(2-etil-4-((5-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)fenil)acrílico (**89**)



20 RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,27 (a, 1H), 7,77 - 7,73 (m, 1H), 7,68 - 7,62 (m, 1H), 7,04 - 7,00 (m, 1H), 6,99 - 6,96 (m, 1H), 6,87 - 6,84 (m, 2H), 6,29 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 4,95 (s, 2H), 3,01 (s, 2H), 2,69 - 2,67 (m, 2H), 1,41 (s, 6H), 1,10 - 1,08 (m, 3H). CL-EM IEN m/z: encontrado 369,2 [M-H] $^-$.

Ejemplo 61

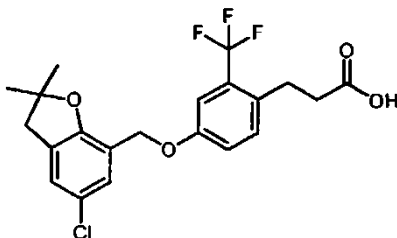
Ácido 3-(4-((5-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)-2-(trifluorometil)fenil)propanoico (**90**)



5 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,22 (a, 1H), 7,39 - 7,37 (m, 1H), 7,23 - 7,20 (m, 2H), 7,03 - 6,97 (m, 2H), 4,98 (s, 2H), 3,00 (s, 2H), 2,89 - 2,86 (m, 2H), 2,49 - 2,44 (m, 2H), 1,40 (s, 6H). CL-EM IEN *m/z*: encontrado 411,5 [M-H]⁻.

Ejemplo 62

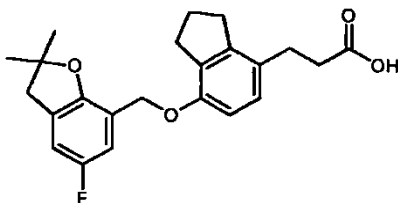
Ácido 3-(4-((5-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)-2-(trifluorometil)fenil)propanoico (**91**)



10 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,22 (a, 1H), 7,40 - 7,38 (m, 1H), 7,23 - 7,19 (m, 4H), 4,98 (s, 2H), 3,01 (s, 2H), 2,89 - 2,86 (m, 2H), 2,49 - 2,45 (m, 2H), 1,40 (s, 6H). CL-EM IEN *m/z*: encontrado 427,4 [M-H]⁻.

Ejemplo 63

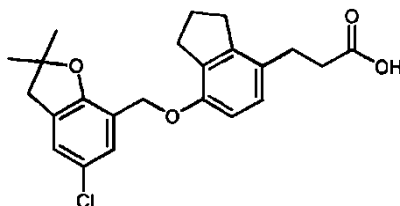
Ácido 3-(7-((5-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)propanoico (**92**)



15 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 6,99-6,96 (m, 1H), 6,94 - 6,90 (m, 1H), 6,79 - 6,77 (m, 1H), 6,72 - 6,68 (m, 1H), 5,00 (s, 2H), 3,00 (s, 2H), 2,98 - 2,85 (m, 6H), 2,62 (t, *J* = 8,0 Hz, 2H), 2,12 - 2,06 (m, 2H), 1,48 (s, 6H). CL-EM IEN *m/z*: encontrado 383,1 [M-H]⁻.

Ejemplo 64

Ácido 3-(7-((5-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)propanoico (**93**)

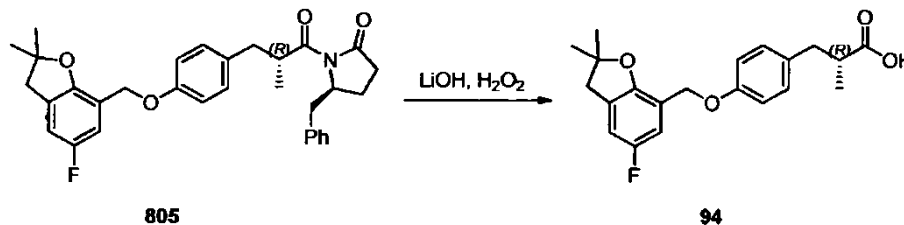


20 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,26 - 7,24 (m, 1H), 7,05 - 7,02 (m, 1H), 6,92 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,71 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 4,98 (s, 2H), 3,00 (s, 2H), 2,97 - 2,83 (m, 6H), 2,62 (t, *J* = 7,8 Hz, 2H), 2,10 (t, *J* = 7,8 Hz, 2H), 1,48 (s, 6H). CL-EM IEN

m/z : encontrado 399,3 [M-H]⁻.

Ejemplo 65

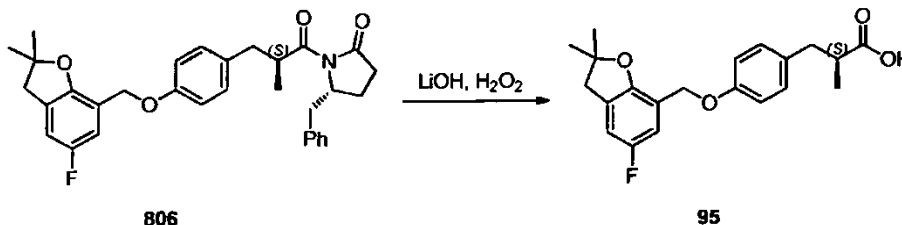
Ácido (R)-3-(4-((5-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)fenil)-2-metilpropanoico (**94**)



- 5 A una solución de hidróxido de litio (65 mg, 1,55 mmol) en agua (2 ml) se le añadió peróxido de hidrógeno al 30 % (0,4 ml, 3,88 mmol) y se agitó durante 30 minutos. La solución se enfrió a 0 °C y se añadió a una solución de (S)-5-bencil-1-((R)-3-(4-((5-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)fenil)-2-metilpropanoil)pirrolidin-2-ona (**805**) (500 mg, 0,97 mmol) en tetrahidrofurano/agua 4:1 (5 ml) a 0 °C. La reacción se agitó durante 1 hora a 0 °C y se inactivó con sulfito sódico (489 mg, 3,88 mmol) en agua (3 ml). El disolvente se eliminó al vacío a temperatura ambiente. La solución se enfrió a 0 °C y se acidificó con HCl 6 N. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo, se secó con sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. El compuesto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice usando hexanos y EtOAc (20 %) para dar ácido (R)-3-(4-((5-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)fenil)-2-metilpropanoico (**94**). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,09 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 6,97 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 6,79 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,97 (s, 2H), 3,05 - 2,95 (m, 3H), 2,75 - 2,58 (m, 2H), 1,48 (s, 6H), 1,16 (d, J = 4,0 Hz, 3H). CL-EM IEN m/z : encontrado 357,0 [M-H]⁻.

Ejemplo 66

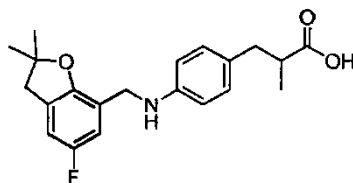
Ácido (S)-3-(4-((5-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)fenil)-2-metilpropanoico (**95**)



- 20 El compuesto (**95**) se preparó de un modo similar al descrito para la síntesis de (**94**). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,09 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 6,94 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 6,79 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,97 (s, 2H), 3,05 - 2,95 (m, 3H), 2,75 - 2,58 (m, 2H), 1,48 (s, 6H), 1,16 (d, J = 4,0 Hz, 3H). CL-EM IEN m/z : encontrado 357,0 [M-H]⁻.

Ejemplo de referencia 67

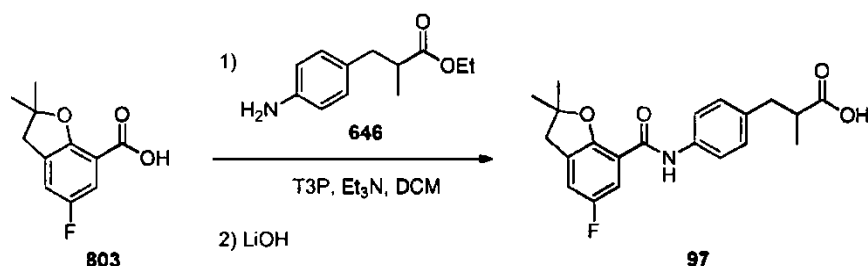
3-(4-((5-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metil)amino)fenil)-2-metilpropanoico (**96**)



- 25 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 6,93 - 6,77 (m, 4H), 6,49 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 4,05 (s, 2H), 2,98 (s, 2H), 2,70 - 2,66 (m, 1H), 2,47 - 2,39 (m, 2H), 1,40 (s, 6H), 0,95 (d, J = 8,0 Hz, 3H). CL-EM IEN m/z : encontrado 356,3 [M-H]⁻.

Ejemplo de referencia 68

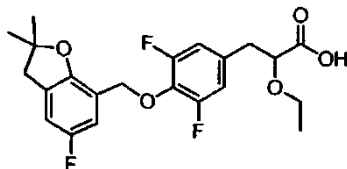
Ácido 3-(4-(5-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-carboxamido)fenil)-2-metilpropanoico (**97**)



5 Se disolvió ácido 5-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-carboxílico (**803**) (el compuesto se preparó de un modo similar al descrito para la síntesis de (**735**) (101,3 mg, 0,482 mmol) en diclorometano (4 ml) y se añadieron
 10 3-(4-aminofenil)-2-metilpropanoato de etilo (**646**) (100 mg, 0,482 mmol), trietilamina (0,4 ml, 2,89 mmol) y anhídrido cíclico del ácido 1-propanofosfónico (0,34 ml, 0,58 mmol, 50 % en acetato de etilo) y se agitaron durante la noche a temperatura ambiente. La reacción se purificó al vacío y se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice con hexanos y EtOAc para obtener
 15 3-(4-(5-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-carboxamido)fenil)-2-metilpropanoato de etilo. El éster se disolvió en tetrahidrofurano (1,0 ml), metanol (1,0 ml) y agua (3 ml). Se añadió hidróxido de litio y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla se acidificó con HCl 1 M y se diluyó con EtOAc (3 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera (3 ml), se secó con sulfato sódico y se filtró. El filtrado se concentró al vacío para dar el ácido 3-(4-(5-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-carboxamido)fenil)-2-metilpropanoico (**97**). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 9,53 (a, 1H), 7,66 (dd, J = 9,9, 2,6 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,19 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,02 (dd, J = 9,9, 2,6 Hz, 1H), 3,13 - 3,00 (m, 3H), 2,72 (m, 2H), 1,60 (s, 6H), 1,19 (d, J = 8,0 Hz, 3H).

Ejemplo 69

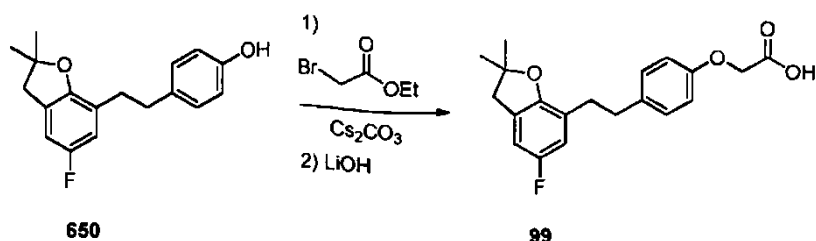
Ácido 3-(3,5-difluoro-4-((5-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)fenil)-2-etoxipropanoico (**98**)



20 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 6,94 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 6,77 (m, 3H), 5,09 (s, 2H), 4,03 (m, 1H), 3,62 (m, 1H), 3,44 (m, 1H), 3,09-2,82 (m, 4H), 1,42 (s, 6H), 1,19 (t, J = 7,0 Hz, 3H). CL-EM IEN *m/z*: encontrado 423,4 [M-H].

Ejemplo 70

Ácido 2-(4-(2-(5-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)etil)fenoxi)acético (**99**)

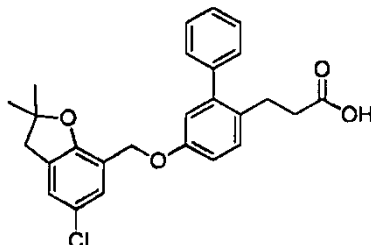


25 Una solución de 4-(2-(5-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)etil)fenol (**650**) (164,1 mg, 0,573 mmol), bromoacetato de etilo (95,7 mg, 0,573 mmol), carbonato de cesio (265 mg, 0,688 mmol) en acetonitrilo (5 ml) se calentó a 50 °C durante 18 horas. La reacción se concentró al vacío y después se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida con hexanos y EtOAc (30 %). El éster se disolvió en tetrahidrofurano (1,0 ml), metanol (1,0 ml) y agua (3 ml). Se añadió hidróxido de litio y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla se acidificó con HCl 1 M y se diluyó con EtOAc (3 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera (3 ml), se secó con sulfato sódico y se filtró. El filtrado se concentró al vacío para dar ácido
 30 2-(4-(2-(5-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)etil)fenoxi)acético (**99**). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,11 (d, J =

7,8 Hz, 2H), 6,83 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,69 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,56 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,65 (s, 2H), 2,96 (s, 2H), 2,88 - 2,73 (m, 4H), 1,43 (s, 6H). CL-EM IEN *m/z*: encontrado 343,4 [M-H]⁻.

Ejemplo 71

Ácido 3-(5-((5-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)-[1,1'-bifenil]-2-il)propanoico (**100**)

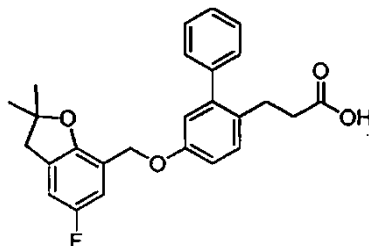


5

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,48 - 7,12 (m, 8H), 6,92 (s, 1H), 6,73 (s, 1H), 4,92 (s, 2H), 2,99 (s, 2H), 2,66 (m, 2H), 2,26 (m, 2H), 1,33 (s, 6H). CL-EM IEN *m/z*: encontrado 435,4 [M-H]⁻.

Ejemplo 72

Ácido 3-(5-((5-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)-[1,1'-bifenil]-2-il)propanoico (**101**)

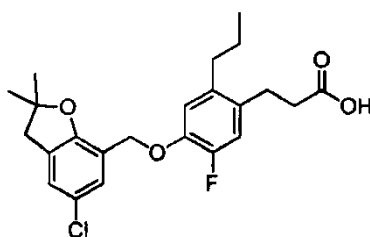


10

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,00 (a, 1H), 7,48-7,13 (m, 6H), 6,95 - 6,90 (m, 3H), 6,73 (s, 1H), 4,91 (s, 2H), 2,98 (s, 2H), 2,66 (m, 2H), 2,26 (m, 2H), 1,33 (s, 6H). CL-EM IEN *m/z*: encontrado 419,3 [M-H]⁻.

Ejemplo 73

Ácido 3-(4-((5-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)-5-fluoro-2-propilfenil)propanoico (**102**)

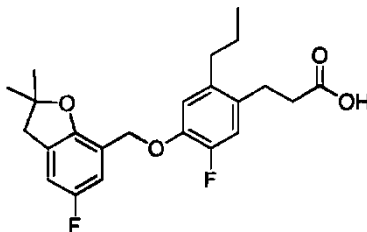


15

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,15 (a, 1H), 7,18 (m, 2H), 6,96 (m, 2H), 4,96 (s, 2H), 3,01 (s, 2H), 2,70 (m, 2H), 2,42 (m, 4H), 1,47 (m, 2H), 1,40 (s, 6H), 0,87 (t, J = 8,0 Hz, 3H). CL-EM IEN *m/z*: encontrado 419,4 [M-H]⁻.

Ejemplo 74

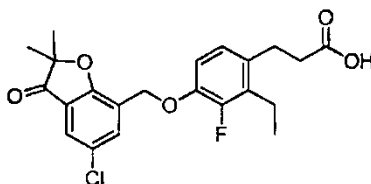
Ácido 3-(5-fluoro-4-((5-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)-2-propilfenil)propanoico (**103**)



5 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,14 (a, 1H), 6,99 (m, 2H), 6,96 (m, 2H), 4,95 (s, 2H), 3,00 (s, 2H), 2,70 (m, 2H), 2,45 (m, 4H), 1,46 (m, 2H), 1,39 (s, 6H), 0,87 (d, J = 7,2 Hz, 3H). CL-EM IEN m/z: encontrado 403,4 [M-H]⁻.

Ejemplo 75

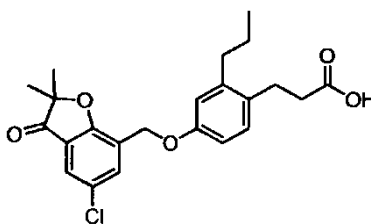
Ácido 3-(4-((5-cloro-2,2-dimetil-3-oxo-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)-2-etil-3-fluorofenil)propanoico (**104**)



10 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,16 (a, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,03 (m, 1H), 6,92 (m, 1H), 5,14 (s, 2H), 2,76 (m, 2H), 2,58 (m, 2H), 1,38 (s, 6H), 1,06 (m, 3H). CL-EM IEN m/z: encontrado 419,3 [M-H]⁻.

Ejemplo 76

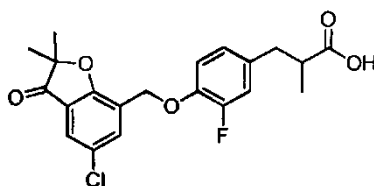
Ácido 3-(4-((5-cloro-2,2-dimetil-3-oxo-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)-2-propilfenil)propanoico (**105**)



15 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,11 (a, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,05 (m, 1H), 6,80 (m, 2H), 5,07 (s, 2H), 2,73 (m, 2H), 2,41 (m, 4H), 1,50 (m, 2H), 1,40 (s, 6H), 0,89 (t, J = 8,0 Hz, 3H). CL-EM IEN m/z: encontrado 415,1 [M-H]⁻.

Ejemplo 77

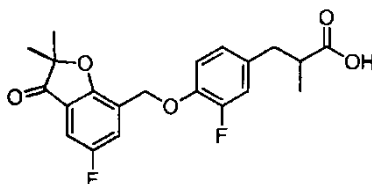
Ácido 3-(4-((5-cloro-2,2-dimetil-3-oxo-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)-3-fluorofenil)-2-metilpropanoico (**106**)



20 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,12 (a, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,20 - 7,16 (m, 1H), 7,04 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,16 (s, 2H), 2,78 (m, 1H) 2,56 (m, 2H), 1,39 (s, 6H), 1,00 (d, J = 4,0 Hz, 3H). CL-EM IEN m/z: encontrado 405,3 [M-H]⁻.

Ejemplo 78

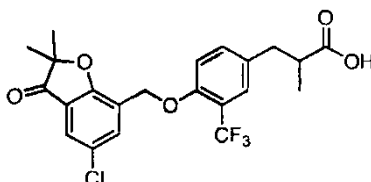
Ácido 3-(3-fluoro-4-((5-fluoro-2,2-dimetil-3-oxo-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)fenil)-2-metilpropanoico (**107**)



5 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,14 (a, 1H), 7,73 (dd, *J* = 8,0, 4,0 Hz, 1H), 7,48 (dd, *J* = 8,0, 4,0 Hz, 1H), 7,19 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,02 (d, *J* = 12,0 Hz, 1H), 6,93 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 5,16 (s, 2H), 2,79 - 2,75 (m, 1H), 2,56 - 2,51 (m, 2H), 1,39 (s, 6H), 1,00 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H). CL-EM IEN *m/z*: encontrado 389,1 [M-H]⁻.

Ejemplo 79

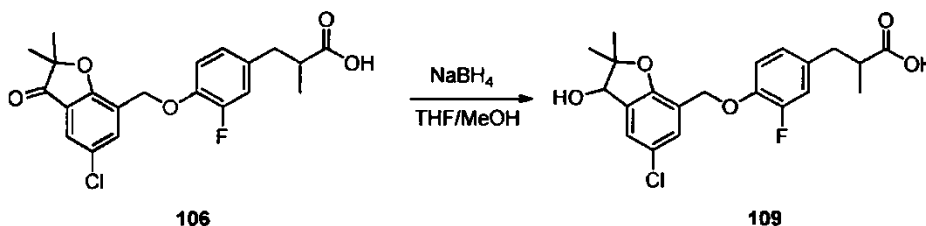
Ácido 3-(4-((5-cloro-2,2-dimetil-3-oxo-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)-3-(trifluorometil)fenil)-2-metilpropanoico (108)



10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,77 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,32 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,04 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 5,19 (s, 2H), 3,09 - 2,97 (m, 1H), 2,76 - 2,68 (m, 2H), 1,48 (s, 6H), 1,20 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H). CL-EM IEN *m/z*: encontrado 455,0 [M-H]⁻.

Ejemplo 80

15 Ácido 3-(4-((5-cloro-3-hidroxi-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)-3-fluorofenil)-2-metilpropanoico (**109**)

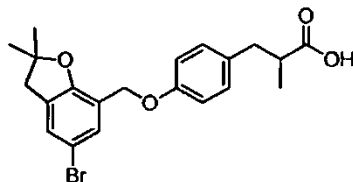


20 A una solución de ácido 3-(4-((5-cloro-2,2-dimetil-3-oxo-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)-3-fluorofenil)-2-metilpropanoico (**106**) (80 mg, 0,197 mmol) en tetrahidrofurano/metanol (2:1,2 ml) se le añadió borohidruro sódico (15 mg, 0,393 mmol). Después, la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas, se añadió agua y la solución se extrajo con acetato de etilo, se secó con sulfato sódico y se filtró. El filtrado se concentró al vacío para dar el ácido 3-(4-((5-cloro-3-hidroxi-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)-3-fluorofenil)-2-metilpropanoico (**109**). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,40 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 6,92 (m, 2H), 6,82 (d, *J* = 12,0 Hz, 1H), 5,04 (s, 2H), 4,75 (s, 1H), 2,93 (m, 1H), 2,71 (m, 1H), 2,64 (m, 1H), 1,49 (s, 3H), 1,34 (s, 3H), 1,18 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H). CL-EM IEN *m/z*: encontrado 407,3 [M-H]⁻.

25

Ejemplo 81

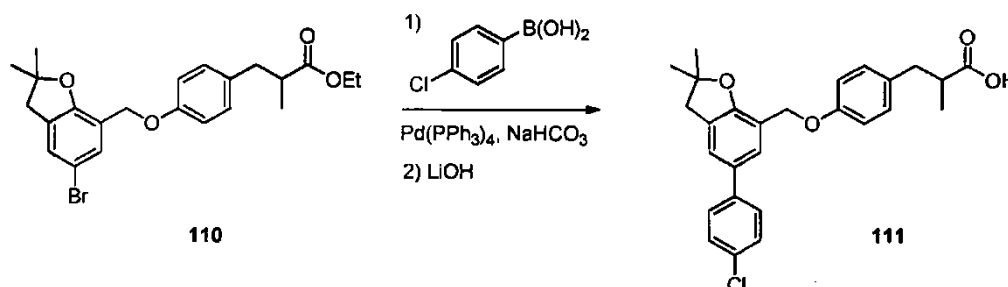
Ácido 3-(4-((5-bromo-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)fenil)-2-metilpropanoico (**110**)



5 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 5 7,31 (s, 1H) 7,11 (s, 1H), 7,02 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 6,84 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 4,89 (s, 2H), 2,95 - 2,91 (m, 3H), 2,73 - 2,47 (m, 2H), 1,41 (s, 6H), 1,10 (d, J = 6,8 Hz, 3H). CL-EM IEN m/z: encontrado 418,0 [M-H]⁻.

Ejemplo 82

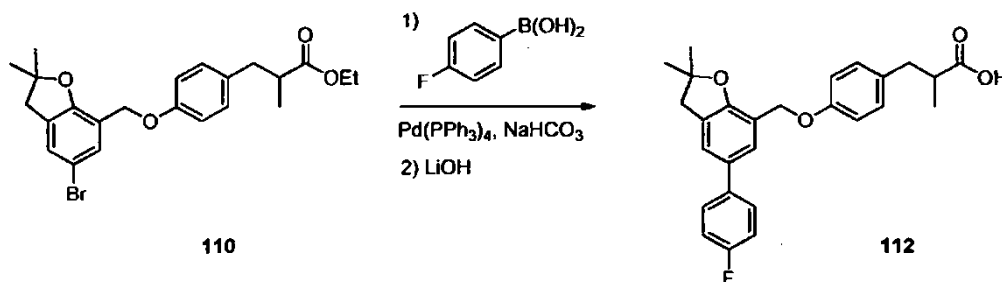
Ácido 3-(4-((5-(4-clorofenil)-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)fenil)-2-metilpropanoico (**111**)



10 Una solución de 3-(4-((5-bromo-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)fenil)-2-metilpropanoato de etilo (**110**) (80 mg, 0,179 mmol), ácido 4-clorofenilborónico (30,8 mg, 0,197 mmol), Pd(PPh₃)₄ (7 mg, 0,006 mmol), bicarbonato sódico saturado (0,64 ml), metanol (1,5 ml) y tolueno (0,64 ml) se calentó en un reactor de microondas durante 40 minutos a 110 °C. A la solución se le añadieron agua y acetato de etilo y las dos fases se separaron. El compuesto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice usando hexanos y EtOAc (30 %) para dar ácido 3-(4-((5-(4-clorofenil)-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)fenil)-2-metilpropanoato de etilo. El éster se disolvió en tetrahidrofurano (1,0 ml), metanol (1,0 ml) y agua (3 ml). Se añadió hidróxido de litio y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla se acidificó con HCl 1 M y se diluyó con EtOAc (3 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera (3 ml), se secó con sulfato sódico y se filtró. El filtrado se concentró al vacío para dar ácido 3-(4-((5-(4-clorofenil)-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)fenil)-2-metilpropanoico (**111**). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,43 - 7,39 (m, 3H), 7,34 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,28 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 6,94 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 5,05 (s, 2H), 3,07 (s, 2H), 3,00 (dd, J = 13,4, 6,4 Hz, 1H), 2,73 - 2,67 (m, 1H), 2,62-2,58 (m, 1H), 1,51 (s, 6H), 1,17 (d, J = 6,8 Hz, 3H). CL-EM IEN m/z: encontrado 449,1 [M-H]⁻.

Ejemplo 83

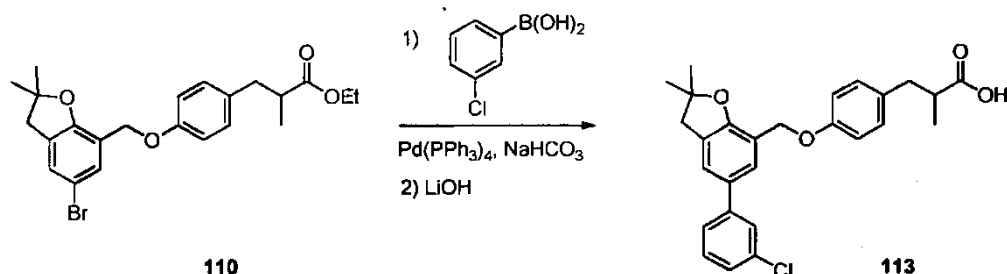
Ácido 3-(4-((5-(4-fluorofenil)-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)fenil)-2-metilpropanoico (**112**)



25 El compuesto (**112**) se preparó de un modo similar al descrito para la síntesis de (**111**). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,44 - 7,38 (m, 4H), 7,16 - 7,02 (m, 4H), 6,95 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 5,05 (s, 2H), 3,07 (s, 2H), 3,03 (dd, J = 13,4, 6,4 Hz, 1H), 2,80 - 2,68 (m, 1H), 2,67 - 2,56 (m, 1H), 1,51 (s, 6H), 1,17 (d, J = 6,8 Hz, 3H). CL-EM IEN m/z: encontrado 433,2 [M-H]⁻.

Ejemplo 84

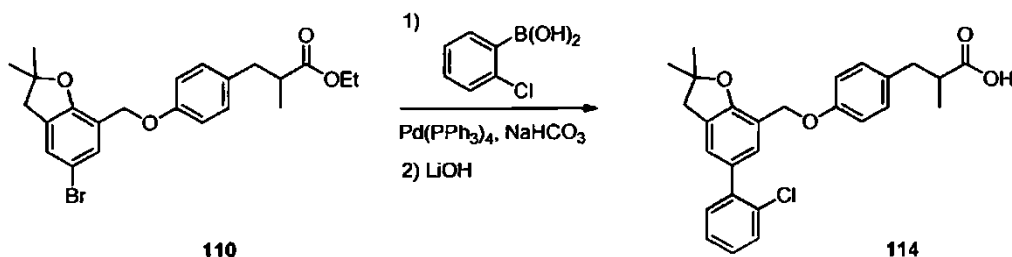
Ácido 3-(4-((5-(3-clorofenil)-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)fenil)-2-metilpropanoico (**113**)



5 El compuesto (**113**) se preparó de un modo similar al descrito para la síntesis de (**111**). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,49 - 7,46 (m, 2H), 7,38 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,34 - 7,17 (m, 3H), 7,09 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 6,95 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 5,05 (s, 2H), 3,07 (s, 2H), 3,02 - 2,97 (m, 1H), 2,75 - 2,71 (m, 1H), 2,64 - 2,59 (m, 1H), 1,52 (s, 6H), 1,17 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H). CL-EM IEN m/z : encontrado 449,0 $[\text{M-H}]^-$.

Ejemplo 85

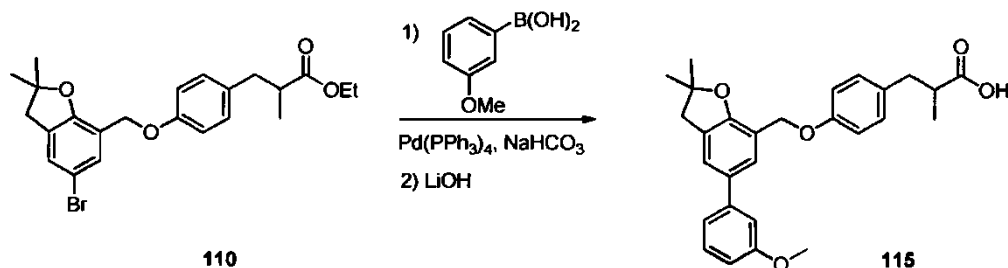
Ácido 3-(4-((5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)fenil)-2-metilpropanoico (**114**)



10 El compuesto (**114**) se preparó de un modo similar al descrito para la síntesis de (**111**). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,47 - 7,38 (m, 1H), 7,35 - 7,27 (m, 3H), 7,24 - 7,19 (m, 2H), 7,08 (d, $J = 6,9$ Hz, 2H), 6,93 (d, $J = 6,6$ Hz, 2H), 5,05 (s, 2H), 3,08 (s, 2H), 3,04-2,93 (m, 1H), 2,74 - 2,71 (m, 1H), 2,65 - 2,60 (m, 1H), 1,52 (s, 6H), 1,15 (d, $J = 8,0$ Hz, 3H). CL-EM IEN m/z : encontrado 449,2 $[\text{M-H}]^-$.

Ejemplo 86

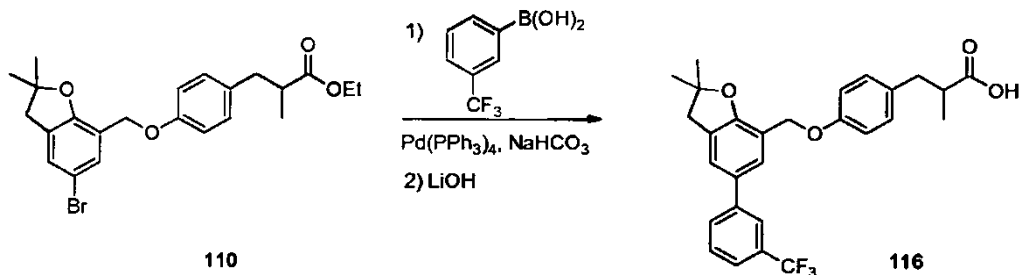
Ácido 3-(4-((5-(3-metoxifenil)-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)fenil)-2-metilpropanoico (**115**)



20 El compuesto (**115**) se preparó de un modo similar al descrito para la síntesis de (**111**). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,46 (s, 1H), 7,30 - 7,28 (m, 2H), 7,15 - 7,08 (m, 3H), 7,02 (s, 1H), 6,94 (d, $J = 7,7$ Hz, 2H), 6,82 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 5,06 (s, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,07 (s, 2H), 3,01 - 2,96 (m, 1H), 2,79 - 2,53 (m, 2H), 1,51 (s, 6H), 1,17 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H). CL-EM IEN m/z : encontrado 445,2 $[\text{M-H}]^-$.

Ejemplo 87

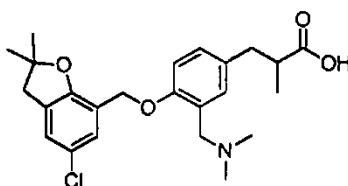
Ácido 3-(4-((2,2-dimetil-5-(3-(trifluorometil)fenil)-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)fenil)-2-metilpropanoico (**116**)



5 El Compuesto (**116**) se preparó de un modo similar al descrito para la síntesis de (**111**). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,74 (s, 1H), 7,68 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,51 - 7,49 (m, 3H), 7,32 (s, 1H), 7,10 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,95 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 5,06 (s, 2H), 3,09 (s, 2H), 3,03 - 2,98 (m, 1H), 2,76 - 2,59 (m, 2H), 1,52 (s, 6H), 1,17 (d, J = 6,9 Hz, 3H). CL-EM IEN *m/z*: encontrado 483,1 [M-H].

Ejemplo 88

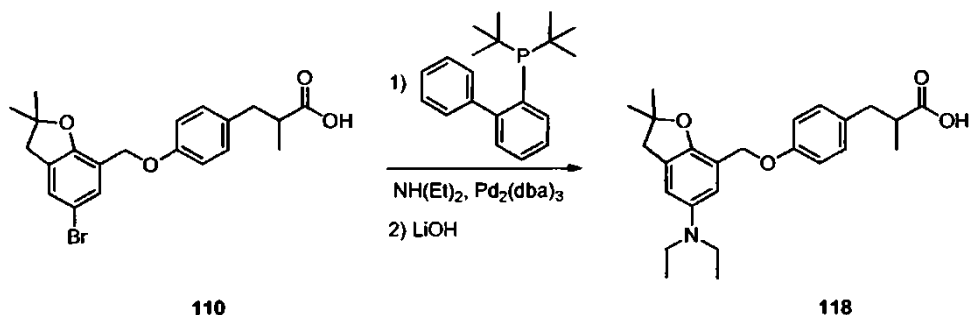
10 Ácido 3-(4-((5-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)-3-((dimetilamino)metil)fenil)-2-metilpropanoico (**117**)



RMN ¹H (400 MHz, DMSO-(d₆) δ 9,24 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,24 - 7,23 (m, 3H), 7,11 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 5,00 (s, 2H), 4,20 (d, J = 4,7 Hz, 2H), 3,03 (s, 2H), 2,89 - 2,76 (m, 1H), 2,70 (s, 6H), 2,57 - 2,48 (m, 2H), 1,42 (s, 6H), 1,02 (d, J = 6,4 Hz, 3H). CL-EM IEN *m/z*: encontrado 431,7 [M-H].

Ejemplo 89

15 Ácido 3-(4-((5-(dietilamino)-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)fenil)-2-metilpropanoico (**118**)

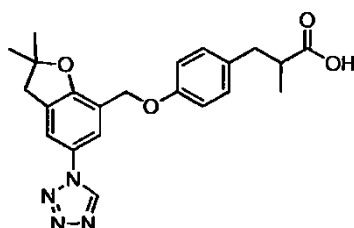


20 Una mezcla de 3-(4-((5-bromo-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)fenil)-2-metilpropanoato de etilo (**110**) (78 mg, 0,17 mmol), dietilamina (0,08 ml, 0,78 mmol), [1,1'-bifenil]-2-ildi-terc-butilfosfina (16 mg, 0,052 mmol), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (47,6 mg, 0,052 mmol) y t-butoxido sódico (25 mg, 0,26 mmol) en tolueno (2 ml) se calentó en un tubo presurizado a 80 °C durante la noche. Se añadió agua, y la reacción se extrajo con acetato de etilo y la combinación de fases orgánicas se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. El compuesto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice usando hexanos y EtOAc (50 %) para obtener 3-(4-((5-(dietilamino)-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)fenil)-2-metilpropanoato de etilo. El éster se disolvió en tetrahidrofurano (1,0 ml), metanol (1,0 ml) y agua (3 ml). Se añadió hidróxido de litio y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla se acidificó con HCl 1 M y se diluyó con EtOAc (3 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera (3 ml), se secó con sulfato sódico y se filtró. El filtrado se concentró al

vacío para dar ácido 3-(4-((5-(diethylamino)-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)fenil)-2-metilpropanoico (**118**).
 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,38 (s, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,09 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 6,87 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 5,04 (s, 2H), 3,84 - 3,47 (m, 2H), 3,34 - 3,09 (m, 2H), 3,06 (s, 2H), 3,01 - 2,89 (m, 1H), 2,78 - 2,57 (m, 2H), 1,51 (s, 6H), 1,18 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H), 1,07 (t, $J = 6,9$ Hz, 6H). CL-EM IEN m/z : encontrado 410,4 $[\text{M-H}]^-$.

5 Ejemplo 90

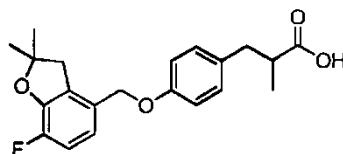
Ácido 3-(4-((2,2-dimetil-5-(1H-tetrazol-1-il)-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)fenil)-2-metilpropanoico (**119**)



10 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,86 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,11 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H), 6,92 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 5,06 (s, 2H), 3,12 (s, 2H), 3,02-2,98 (m, 1H), 2,77-2,62 (m, 2H), 1,55 (s, 6H), 1,18 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H). CL-EM IEN m/z : encontrado 408,9 $[\text{M+H}]^+$.

Ejemplo 91

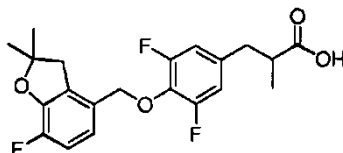
Ácido 3-(4-((7-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metoxi)fenil)-2-metilpropanoico (**120**)



15 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,10 (d, 2H), 6,92 (m, 1H), 6,87 (d, 2H), 6,79 (m, 1H), 4,89 (s, 2H), 3,07 (s, 2H), 3,00 (m, 1H), 2,76-2,61 (m, 3H), 1,51 (s, 6H), 1,17 (d, 3H).

Ejemplo 92

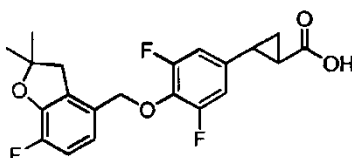
Ácido 3-(3,5-difluoro-4-((7-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metoxi)fenil)-2-metilpropanoico (**121**)



20 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 6,86 (t, 1H), 6,76-6,70 (m, 3H), 4,99 (s, 2H), 3,16 (s, 2H), 2,95 (m, 1H), 2,71 (m, 1H), 2,59 (m, 1H), 1,52 (s, 6H), 1,18 (d, 3H).

Ejemplo 93

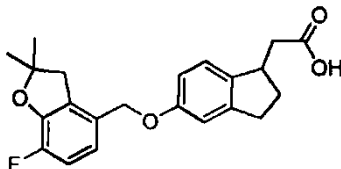
Ácido 2-(3,5-difluoro-4-((7-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metoxi)fenil)ciclopropanocarboxílico (**122**)



25 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 6,86 (t, 1H), 6,75-6,72 (m, 1H), 6,62 (d, 2H), 4,99 (s, 2H), 3,15 (s, 2H), 2,49 (m, 1H), 1,83 (m, 1H), 1,64 (m, 1H), 1,52 (s, 6H), 1,31 (m, 1H).

Ejemplo 94

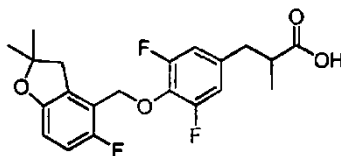
Ácido 2-(5-((7-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metoxi)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)acético (**123**)



5 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,11 (d, 1H), 6,92 (t, 1H), 6,83-6,76 (m, 3H), 4,89 (s, 2H), 3,54 (m, 1H), 3,08 (s, 2H), 2,92-2,77 (m, 3H), 2,51-2,41 (m, 2H), 1,83-1,74 (m, 1H), 1,52 (s, 6H).

Ejemplo 95

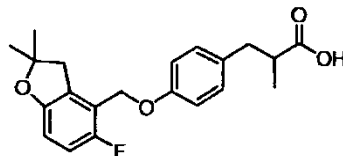
Ácido 3-(3,5-difluoro-4-((5-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metoxi)fenil)-2-metilpropanoico (**124**)



10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 6,80-6,70 (m, 3H), 6,63-6,60 (m, 1H), 5,10 (s, 2H), 3,12 (s, 2H), 2,96 (m, 1H), 2,72 (m, 1H), 2,60 (m, 1H), 1,46 (s, 6H), 1,19 (d, 3H).

Ejemplo 96

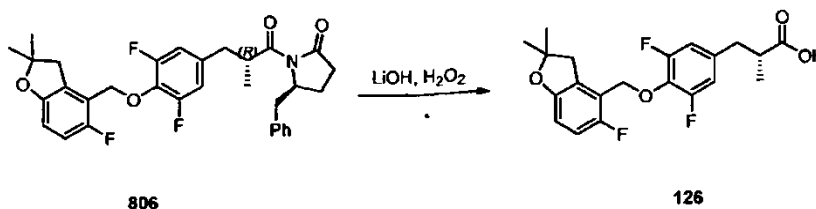
Ácido 3-(4-((5-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metoxi)fenil)-2-metilpropanoico (**125**)



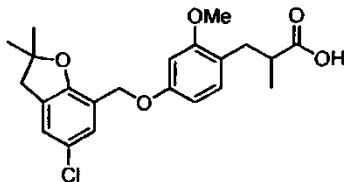
15 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,10 (d, 2H), 6,89 (d, 2H), 6,82 (t, 1H), 6,62 (dd, 1H), 5,03 (s, 2H), 3,07 (s, 2H), 3,04-2,98 (m, 1H), 2,76-2,71 (m, 1H), 2,66-2,60 (m, 1H), 1,45 (s, 6H), 1,18 (d, 3H).

Ejemplo 97

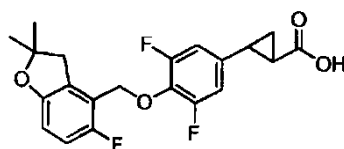
Ácido (R)-3-(3,5-difluoro-4-((5-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metoxi)fenil)-2-metilpropanoico (**126**)



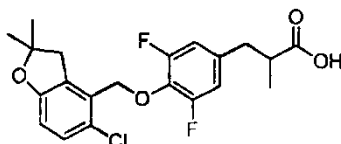
20 El compuesto (**126**) se preparó de un modo similar al descrito para la síntesis de (**94**). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 6,80-6,70 (m, 3H), 6,63-6,60 (m, 1H), 5,10 (s, 2H), 3,12 (s, 2H), 2,99-2,94 (m, 1H), 2,75-2,70 (m, 1H), 2,63-2,57 (m, 1H), 1,46 (s, 6H), 1,18 (d, 3H).

Ejemplo 98Ácido 3-(4-((5-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)-2-metoxifenil)-2-metilpropanoico (**127**)

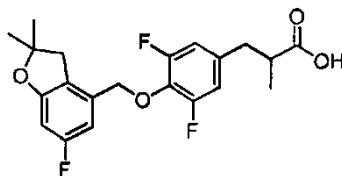
5 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,05-6,99 (m, 3H), 6,52-6,48 (m, 2H), 4,96 (s, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,00 (s, 2H), 2,98-2,94 (m, 1H), 2,84-2,80 (m, 1H), 2,66-2,61 (m, 1H), 1,46 (s, 6H), 1,15 (d, 3H).

Ejemplo 99Ácido 2-(3,5-difluoro-4-((5-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metoxi)fenil)ciclopropanocarboxílico (**128**)

10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 6,81-6,76 (m, 1H), 6,66-6,61 (m, 3H), 5,10 (s, 2H), 3,11 (s, 2H), 2,52-2,47 (m, 1H), 1,87-1,82 (m, 1H), 1,68-1,63 (m, 1H), 1,46 (s, 6H), 1,35-1,30 (m, 1H).

Ejemplo 100Ácido 3-(4-((5-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metoxi)-3,5-difluorofenil)-2-metilpropanoico (**129**)

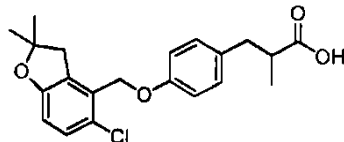
15 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,11 (d, 1H), 6,74 (d, 2H), 6,64 (d, 1H), 5,17 (s, 2H), 3,14 (s, 2H), 3,00-2,95 (m, 1H), 2,75-2,70 (m, 1H), 2,63-2,58 (m, 1H), 1,46 (s, 6H), 1,19 (d, 3H).

Ejemplo 101Ácido 3-(3,5-difluoro-4-((6-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metoxi)fenil)-2-metilpropanoico (**130**)

20 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 6,73 (d, 2H), 6,59 (d, 1H), 6,42 (d, 1H), 4,98 (s, 2H), 3,03 (s, 2H), 2,98-2,93 (m, 1H), 2,73-2,70 (m, 1H), 2,63-2,58 (m, 1H), 1,47 (s, 6H), 1,19 (d, 3H).

Ejemplo 102

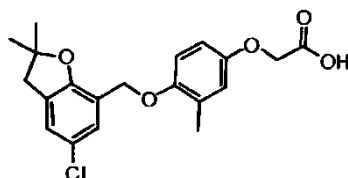
Ácido 3-(4-((5-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metoxi)fenil)-2-metilpropanoico (**131**)



5 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,15-7,10 (m, 3H), 6,89 (d, 2H), 6,64 (d, 1H), 5,10 (s, 2H), 3,09 (s, 2H), 3,03-2,98 (m, 1H), 2,74-2,71 (m, 1H), 2,66-2,61 (m, 1H), 1,44 (s, 6H), 1,17 (d, 3H).

Ejemplo 103

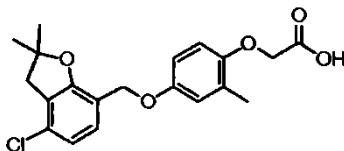
Ácido 2-(4-((5-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)-3-metilfenoxi)acético (**132**)



10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 10,07 (a, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,76-6,66 (m, 3H), 4,94 (s, 2H), 4,63 (s, 2H), 3,00 (s, 2H), 2,12 (s, 3H), 1,49 (s, 6H). CL-EM IEN *m/z*: encontrado 375,0 [M-H]⁻.

Ejemplo 104

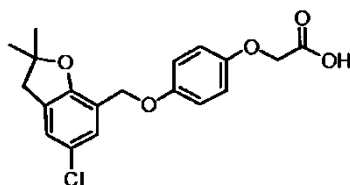
Ácido 2-(4-((4-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)-2-metilfenoxi)acético (**133**)



15 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,24 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,85 (d, 1H), 6,76-6,73 (m, 1H), 6,67 (s, 1H), 4,93 (s, 2H), 4,64 (s, 2H), 3,00 (s, 2H), 2,27 (s, 3H), 1,49 (s, 6H). CL-EM IEN *m/z*: encontrado 375,0 [M-H]⁻.

Ejemplo 105

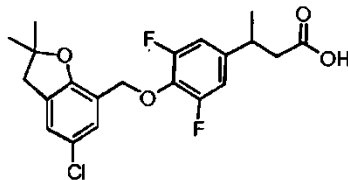
Ácido 2-(4-((5-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)fenoxi)acético (**134**)



20 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,20 (s, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,90 (d, 2H), 6,84 (d, 2H), 4,91 (s, 2H), 4,54 (s, 2H), 2,97 (s, 2H), 1,45 (s, 6H). CL-EM IEN *m/z*: encontrado 363,1 [M-H]⁻.

Ejemplo 106

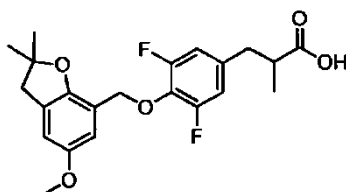
Ácido 3-(4-((5-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)-3,5-difluorofenil)butanoico (135)



5 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,20 (s, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,75-6,69 (m, 2H), 5,03 (s, 2H), 2,93 (s, 2H), 2,56-2,44 (m, 3H), 1,37 (s, 6H), 1,23 (d, 3H). CL-EM IEN m/z : encontrado 409,2 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

Ejemplo 107

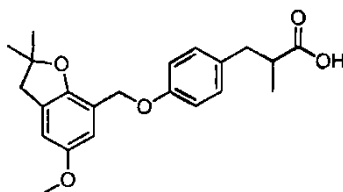
Ácido 3-(3,5-difluoro-4-((5-metoxi-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)fenil)-2-metilpropanoico (136)



10 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 6,81 (s, 1H), 6,71-6,69 (m, 3H), 5,11 (s, 2H), 3,74 (s, 3H), 2,98-2,94 (m, 3H), 2,70 (m, 1H), 2,60-2,55 (m, 1H), 1,40 (s, 6H), 1,17 (d, 3H). CL-EM IEN m/z : encontrado 405,1 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

Ejemplo 108

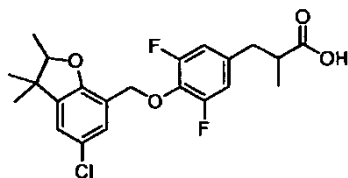
Ácido 3-(4-((5-metoxi-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)fenil)-2-metilpropanoico (137)



15 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,08 (d, 2H), 6,93 (d, 2H), 6,81 (s, 1H), 6,69 (s, 1H), 4,99 (s, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,02-2,99 (m, 3H), 2,71 (m, 1H), 2,63-2,59 (m, 1H), 1,47 (s, 6H), 1,16 (d, 3H). CL-EM IEN m/z : encontrado 369,3 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

Ejemplo 109

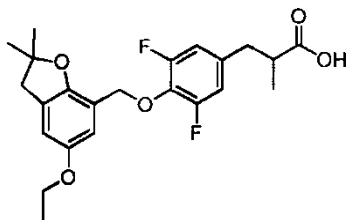
Ácido 3-(4-((5-cloro-2,3,3-trimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)-3,5-difluorofenil)-2-metilpropanoico (138)



20 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,23 (s, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,70 (d, 2H), 5,08-5,04 (m, 2H), 4,35 (m, 1H), 2,99-2,94 (m, 1H), 2,71-2,56 (m, 2H), 1,30 (d, 3H), 1,27 (s, 3H), 1,19 (d, 3H), 1,05 (s, 3H). CL-EM IEN m/z : encontrado 423,4 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

Ejemplo 110

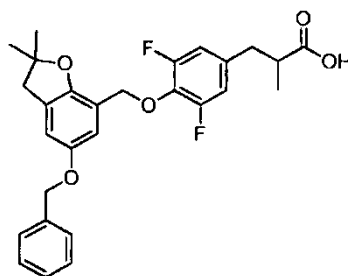
Ácido 3-(4-((5-etoxi-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)-3,5-difluorofenil)-2-metilpropanoico (**139**)



5 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 6,78 (s, 1H), 6,68 (m, 3H), 5,09 (s, 2H), 3,97-3,92 (m, 2H), 2,96-2,91 (m, 3H), 2,70 (m, 1H), 2,60-2,57 (m, 1H), 1,39-1,34 (m, 9H), 1,17 (d, 3H). CL-EM IEN *m/z*: encontrado 419,3 [M-H]⁻.

Ejemplo 111

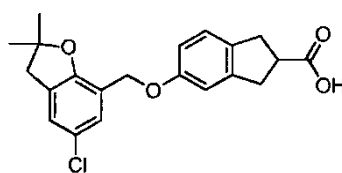
Ácido 3-(4-((5-(benciloxi)-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)-3,5-difluorofenil)-2-metilpropanoico (**140**)



10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,43-7,31 (m, 5H), 6,92 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 6,69 (d, 2H), 5,11 (s, 2H), 4,98 (s, 2H), 2,97-2,93 (m, 3H), 2,76 - 2,66 (m, 2H), 2,60-2,56 (m, 1H), 1,39 (s, 6H), 1,17 (d, 3H). CL-EM IEN *m/z*: encontrado 481,2[M-H]⁻.

Ejemplo 112

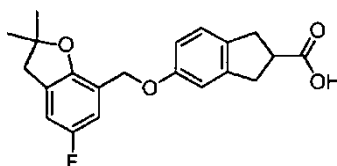
Ácido 5-((5-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)-2,3-dihidro-1H-indeno-2-carboxílico (**141**)



15 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,25 (s, 1H), 7,09 (d, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,80 (d, 1H), 4,95 (s, 2H), 3,40-3,36 (m, 1H), 3,28-3,15 (m, 4H), 2,99 (s, 2H), 1,47 (s, 6H). CL-EM IEN *m/z*: encontró 371,0 [M-H]⁻.

Ejemplo 113

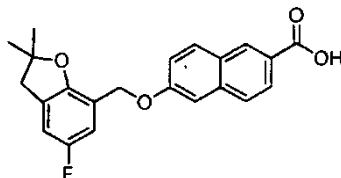
Ácido 5-((5-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)-2,3-dihidro-1H-indeno-2-carboxílico (**142**)



20 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,08 (d, 1H), 6,97 (d, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,81-6,77 (m, 2H), 4,97 (s, 2H), 3,98-3,34 (m, 1H), 3,28-3,14 (m, 4H), 2,99 (s, 2H), 1,48 (s, 6H). CL-EM IEN *m/z*: encontrado 355,2 [M-H]⁻.

Ejemplo 114

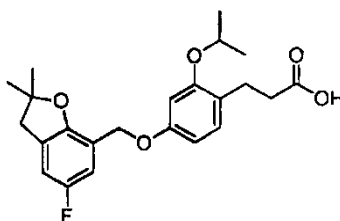
Ácido 6-((5-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)-2-naftoico (**143**)



5 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,88 (a, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,91-7,83 (m, 2H), 7,49 (s, 1H), 7,27 (d, 1H), 7,04 (m, 2H), 5,07 (s, 2H), 3,03 (s, 2H), 1,43 (s, 6H). CL-EM IEN *m/z*: encontrado 365,0 [M-H]⁻.

Ejemplo 115

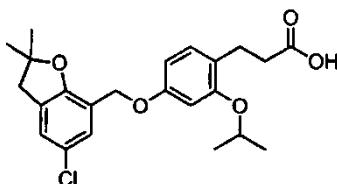
Ácido 3-(4-((5-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)-2-isopropoxifenil)propanoico (**144**)



10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,02 (d, 1H), 6,96 (d, 1H), 6,78 (d, 1H), 6,50-6,46 (m, 2H), 4,95 (s, 2H), 4,51 (m, 1H), 2,99 (s, 2H), 2,83 (m, 2H), 2,62 (m, 2H), 1,47 (s, 6H), 1,32 (d, 6H). CL-EM IEN *m/z*: encontrado 401,8 [M-H]⁻.

Ejemplo 116

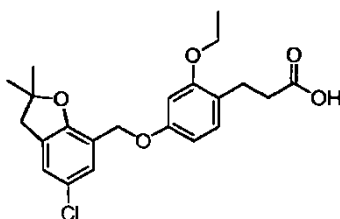
Ácido 3-(4-((5-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)-2-isopropoxifenil)propanoico (**145**)



15 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,24 (d, 1H), 7,02 (s, 2H), 6,48 (m, 2H), 4,94 (s, 2H), 4,51 (m, 1H), 2,99 (s, 2H), 2,83 (m, 2H), 2,62 (m, 2H), 1,47 (s, 6H), 1,32 (d, 6H). CL-EM IEN *m/z*: encontrado 417,0 [M-H]⁻.

Ejemplo 117

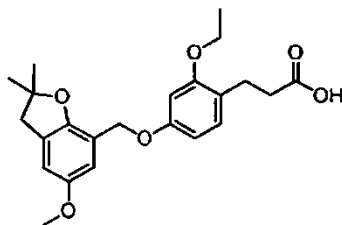
Ácido 3-(4-((5-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)-2-etoxifenil)propanoico (**146**)



20 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,24 (s, 1H), 7,02 (s, 2H), 6,48 (s, 2H), 4,94 (s, 2H), 3,99 (m, 2H), 2,99 (s, 2H), 2,87 (m, 2H), 2,63 (m, 2H), 1,47 (s, 6H), 1,40 (t, 3H). CL-EM IEN *m/z*: encontrado 403,3 [M-H]⁻.

Ejemplo 118

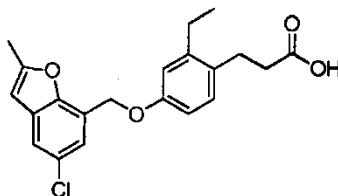
Ácido 3-(2-etoxi-4-((5-metoxi-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)fenil)propanoico (**147**)



5 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,01 (m, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,68 (s, 1H), 6,50 (s, 2H), 4,97 (s, 2H), 4,00 (m, 2H), 3,73 (s, 3H), 2,98 (s, 2H), 2,85 (m, 2H), 2,63 (m, 2H), 1,45 (s, 6H), 1,38 (m, 3H). CL-EM IEN *m/z*: encontrado 399,2 [M-H]⁻.

Ejemplo 119

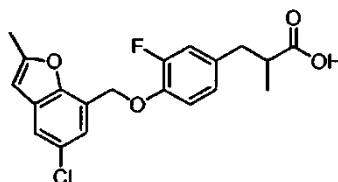
Ácido 3-(4-((5-cloro-2-metilbenzofuran-7-il)metoxi)-2-etilfenil)propanoico (**148**)



10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,38 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,09 (d, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,80 (d, 1H), 6,35 (s, 1H), 5,28 (s, 2H), 2,93 (m, 2H), 2,67-2,60 (m, 4H), 2,46 (s, 3H), 1,23 (m, 3H). CL-EM IEN *m/z*: encontrado 370,9 [M-H]⁻.

Ejemplo 120

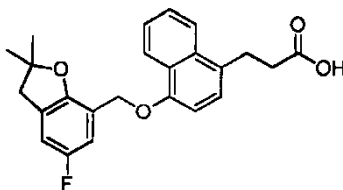
Ácido 3-(4-((5-cloro-2-metilbenzofuran-7-il)metoxi)-3-fluorofenil)-2-metilpropanoico (**149**)



15 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,38 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 6,99-6,93 (m, 2H), 6,85 (d, 1H), 6,34 (s, 1H), 5,34 (s, 2H), 3,02-2,96 (m, 1H), 2,73-2,71 (m, 1H), 2,65-2,59 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 1,18 (m, 3H). CL-EM IEN *m/z*: encontrado 375,2 [M-H]⁻.

Ejemplo 121

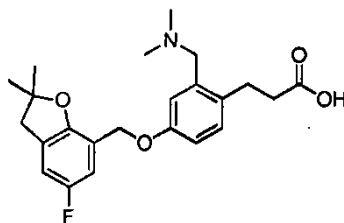
Ácido 3-(4-((5-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)naftalen-1-il)propanoico (**150**)



20 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8,41 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,58-7,49 (m, 2H), 7,25 (m, 1H), 7,09 (d, 1H), 6,86-6,81 (m, 2H), 5,17 (s, 2H), 3,36 (m, 2H), 3,02 (s, 2H), 2,79 (m, 2H), 1,48 (s, 6H). CL-EM IEN *m/z*: encontrado 393,4 [M-H]⁻.

Ejemplo 122

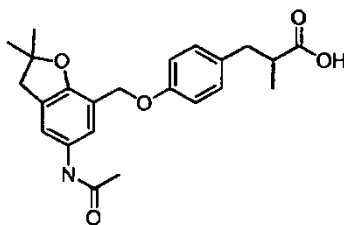
Ácido 3-(2-((dimetilamino)metil)-4-((5-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)fenil)propanoico (**151**)



5 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 7,21 (d, 1H), 7,03 (d, 1H), 6,93 (s, 2H), 6,80 (d, 1H), 4,92 (s, 2H), 4,26 (s, 2H), 3,00 (s, 2H), 2,89 (m, 2H), 2,83 (s, 6H), 2,78 (m, 2H), 1,47 (s, 6H). CL-EM IEN *m/z*: encontrado 400,4 [M-H]⁻.

Ejemplo 123

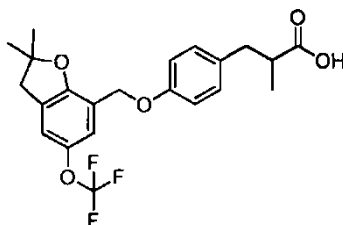
Ácido 3-(4-((5-acetamido-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)fenil)-2-metilpropanoico (**152**)



10 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 7,44 (s, 1H), 7,31 (a, 1H), 7,06 (d, 2H), 6,99 (s, 1H), 6,87 (d, dH), 4,97 (s, 2H), 3,02-2,92 (m, 3H), 2,74-2,61 (m, 2H), 2,11 (s, 3H), 1,47 (s, 6H), 1,17 (d, 3H). CL-EM IEN *m/z*: encontrado 396,5 [M-H]⁻.

Ejemplo 124

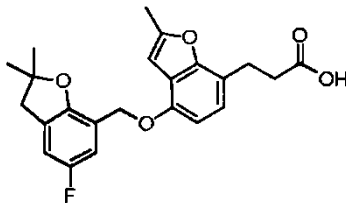
Ácido 3-(4-((2,2-dimetil-5-(trifluorometoxi)-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)fenil)-2-metilpropanoico (**153**)



15 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 7,14-7,08 (m, 3H), 6,95-6,91 (m, 3H), 4,98 (s, 2H), 3,05 - 2,95 (m, 3H), 2,74-2,69 (m, 1H), 2,64-2,59 (m, 1H), 1,49 (s, 6H), 1,16 (d, 3H). CL-EM IEN *m/z*: encontrado 423,4 [M-H]⁻.

Ejemplo 125

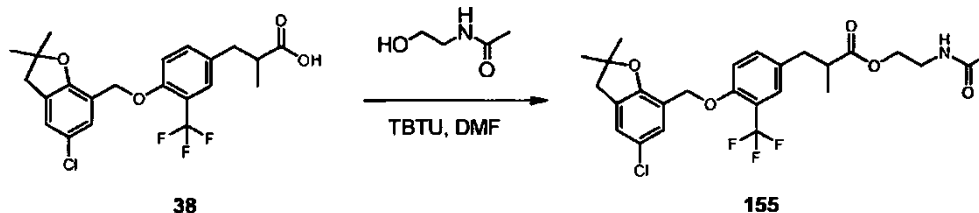
Ácido 3-(4-((5-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)-2-metilbenzofuran-7-il)propanoico (**154**)



20 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 7,07-6,99 (m, 3H), 6,82 (d, 1H), 6,51 (s, 1H), 5,13 (s, 2H), 3,03-3,00 (m, 4H), 2,66-2,63 (m, 2H), 2,42 (s, 3H), 1,45 (s, 6H). CL-EM IEN *m/z*: encontrado 397,3 [M-H]⁻.

Ejemplo 126

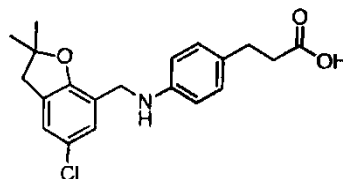
3-(4-((5-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)-3-(trifluorometil)fenil)-2-metilpropanoato de 2-acetamidoetilo (**155**)



- 5 Una solución de 3-(4-((5-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)-3-(trifluorometil)fenil)-2-metilpropanoico (**38**) (50 mg, 0,113 mmol), tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (54,3 mg, 0,169 mmol), y diisopropiletilamina (39,3 μ l, 0,225 mmol) en DMF (1,5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, después se añadió N-acetil-etanolamina (23 mg, 0,226 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Después de la evaporación del disolvente al vacío, el residuo se purificó mediante HPLC preparativa para dar 3-(4-((5-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)-3-(trifluorometil)fenil)-2-metil-propanoato de 2-acetamidoetilo (**155**) (45 mg, 70 %). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,39 (s, 1H), 7,04 (m, 2H), 7,05 - 7,00 (m, 2H), 5,47 (a, 1H), 5,06 (s, 2H), 4,10 (m, 2H), 3,44 - 3,37 (m, 2H), 3,05 (s, 2H), 2,96-2,91 (m, 1H), 2,76 - 2,66 (m, 2H), 1,93 (s, 3H), 1,49 (s, 6H), 1,19 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H). CL-EM IEN m/z : encontrado 528,0 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

Ejemplo de referencia 127

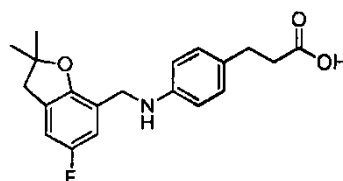
- 15 Ácido 3-(4-(((5-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metil)amino)fenil)propanoico (**156**)



RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,27 (s, 1H), 7,08 (s, 1H), 7,01 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,00 (s, 1H), 6,60 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 4,21 (s, 2H), 2,98 (s, 2H), 2,84 (t, $J = 7,8$ Hz, 2H), 2,62 (t, $J = 7,8$ Hz, 2H), 1,48 (s, 6H).

Ejemplo de referencia 128

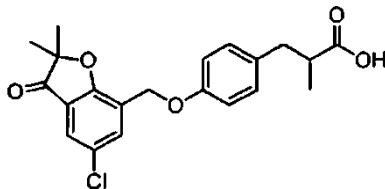
- 20 Ácido 3-(4-(((5-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metil)amino)fenil) propanoico (**157**)



RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,00 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H), 6,81 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 6,73 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 6,59 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H), 4,22 (s, 2H), 2,98 (s, 2H), 2,83 (t, $J = 7,7$ Hz, 2H), 2,61 (t, $J = 7,7$ Hz, 2H), 1,47 (s, 6H).

Ejemplo 129

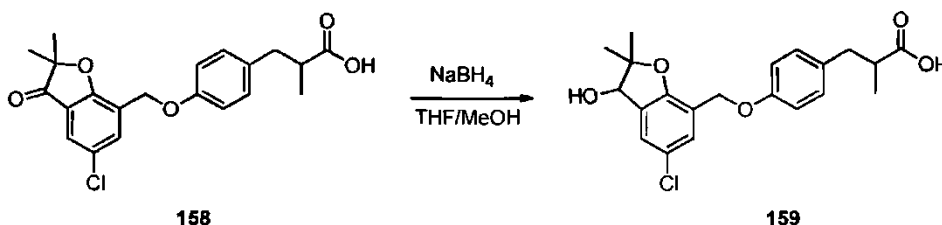
Ácido 3-(4-((5-cloro-2,2-dimetil-3-oxo-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)fenil)-2-metilpropanoico (**158**)



5 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,76 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,94 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 5,10 (s, 2H), 3,01 (dd, J = 13,4, 6,5 Hz, 1H), 2,76 - 2,60 (m, 2H), 1,48 (s, 6H), 1,18 (d, J = 6,9 Hz, 3H).

Ejemplo 130

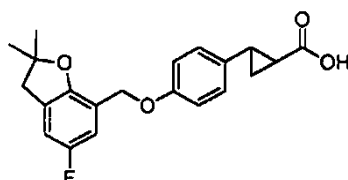
Ácido 3-(4-((5-cloro-3-hidroxi-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)fenil)-2-metilpropanoico (**159**)



10 El compuesto (**159**) se preparó de un modo similar al descrito para la síntesis de **109**. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,38 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,89 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 4,96 (s, 2H), 4,74 (s, 1H), 2,97 (dd, J = 13,4, 6,6 Hz, 1H), 2,75 - 2,58 (m, 2H), 1,48 (s, 3H), 1,34 (s, 3H), 1,16 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

Ejemplos 131A y 131B

ácido 2-(4-((5-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)fenil) ciclopropanocarboxílico (**160**)



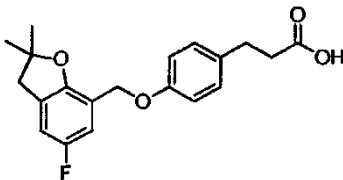
15 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,02 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,93 (m, 3H), 6,79 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 4,98 (s, 2H), 3,00 (s, 2H), 2,61-2,45 (m, 1H), 1,88 - 1,76 (m, 1H), 1,64 - 1,56 (m, 1H), 1,48 (s, 6H), 1,38 - 1,30 (m, 1H).

20 Separación quiral de (**160**), usando Regis Pack preparativa, 5/100, 250 x 21,1 mm, caudal 30 ml/min, sistema de disolventes 2,5: 97,5: 0,1 de iso-propanol:Hexanos:Ácido acético se obtuvo (**160A**) (TR = 12-15 minutos) y (**160B**) (TR = 20 - 23 minutos). (**160A**): RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,02 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 6,92 (dd, J = 18,5, 9,6 Hz, 3H), 6,78 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 4,97 (s, 2H), 2,99 (s, 2H), 2,62 - 2,44 (m, 1H), 1,86 - 1,77 (m, 1H), 1,65 - 1,56 (m, 1H), 1,47 (s, 6H), 1,39 - 1,29 (m, 1H). CL-EM IEN *m/z*: encontrado 355,2 [M-H]⁻.

25 Separación quiral de (**160**), usando Regis Pack preparativa, 5/100, 250 x 21,1 mm, caudal 30 ml/min, sistema de disolventes 2,5: 97,5: 0,1 de iso-propanol: Hexanos:Ácido acético se obtuvo (**160A**) (TR = 12-15 minutos) y (**160B**) (TR = 20 - 23 minutos). (**160B**): RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,02 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 6,98 - 6,85 (m, 3H), 6,78 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 4,97 (s, 2H), 2,99 (s, 2H), 2,61 - 2,49 (m, 1H), 1,85 - 1,76 (m, 1H), 1,64 - 1,58 (m, 1H), 1,47 (s, 6H), 1,38 - 1,30 (s, 1H). CL-EM IEN *m/z*: encontrado 355,3 [M-H]⁻.

Ejemplo 132

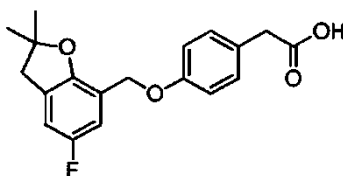
Ácido 3-(4-((5-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)fenil)propanoico (**161**)



5 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,11 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,96 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,79 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 4,97 (s, 2H), 2,99 (s, 2H), 2,89 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 2,64 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 1,48 (s, 6H).

Ejemplo 133

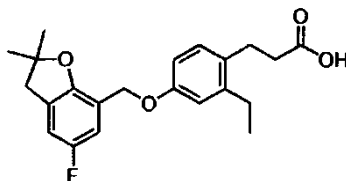
Ácido 2-(4-((5-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)fenil)acético (**162**)



10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,17 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 6,94 (m, 3H), 6,79 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 4,98 (s, 2H), 3,57 (s, 2H), 2,99 (s, 2H), 1,47 (s, 6H).

Ejemplo 134

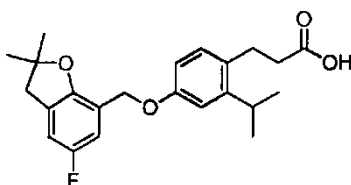
Ácido 3-(2-etil-4-((5-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)fenil)propanoico (**163**)



15 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,05 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 6,80 (m, 3H), 4,97 (s, 2H), 2,99 (s, 2H), 2,90 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 2,67 - 2,59 (m, 4H), 1,47 (s, 6H), 1,21 (t, J = 7,4 Hz, 3H).

Ejemplo 135

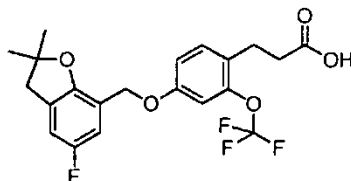
Ácido 3-(4-((5-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)-2-isopropilfenil)propanoico (**164**)



20 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,05 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,83 - 6,70 (m, 2H), 4,97 (s, 2H), 3,14 - 3,04 (m, 1H), 2,99 (s, 2H), 2,93 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 2,59 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 1,47 (s, 6H), 1,22 (d, J = 6,6 Hz, 6H).

Ejemplo 136

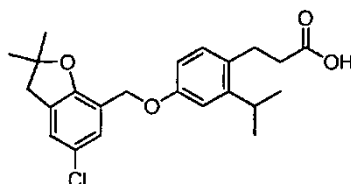
Ácido 3-(4-((5-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)-2-(trifluorometoxi)fenil)propanoico (**165**)



5 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,16 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 6,87-6,77 (m, 3H), 4,97 (s, 2H), 3,00 (s, 2H), 2,91 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 2,62 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 1,47 (s, 6H).

Ejemplo 137

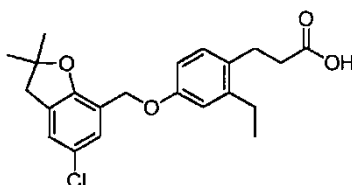
Ácido 3-(4-((5-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)-2-isopropilfenil)propanoico (**166**)



10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,25 (s, 1H), 7,1 - 7,0 (m, 2H), 6,89 (s, 1H), 6,76 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,95 (s, 2H), 3,15 - 3,05 (m, 1H), 2,99 (s, 2H), 2,94 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 2,60 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 1,47 (s, 6H), 1,22 (d, J = 6,5 Hz, 6H).

Ejemplo 138

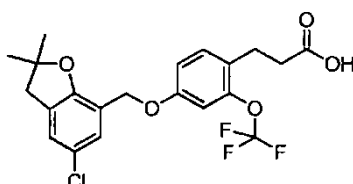
Ácido 3-(4-((5-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)-2-etilfenil)propanoico (**167**)



15 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,25 (s, 1H), 7,08 - 7,02 (m, 2H), 6,83 (s, 1H), 6,77 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,95 (s, 2H), 2,99 (s, 2H), 2,91 (t, J = 7,9 Hz, 2H), 2,66 - 2,56 (m, 4H), 1,47 (s, 6H), 1,22 (t, J = 7,5 Hz, 3H).

Ejemplo 139

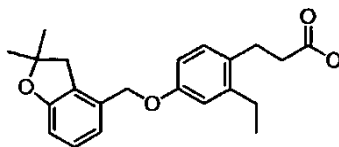
Ácido 3-(4-((5-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)-2-(trifluorometoxi)fenil)propanoico (**168**)



20 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,20 (s, 1H), 7,16 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,90 - 6,82 (m, 2H), 4,95 (s, 2H), 3,00 (s, 2H), 2,92 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 2,63 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 1,47 (s, 6H).

Ejemplo 140

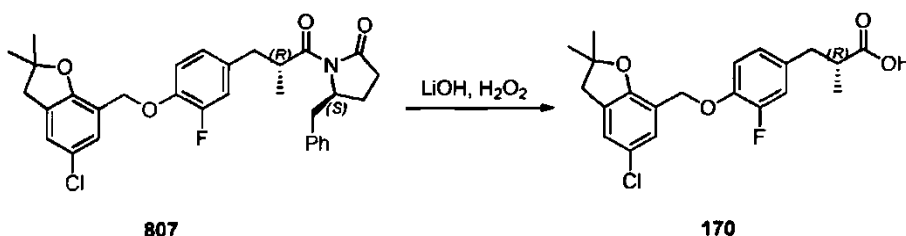
Ácido 3-(4-((2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metoxi)-2-etilfenil)propanoico (169)



5 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,17 - 7,16 (m, 2H), 6,90 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,79 - 6,70 (m, 2H), 4,95 (s, 2H), 3,06 (s, 2H), 2,93 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 2,7 - 2,58 (m, 4H), 1,49 (s, 6H), 1,23 (t, J = 6,1 Hz, 3H).

Ejemplo 141

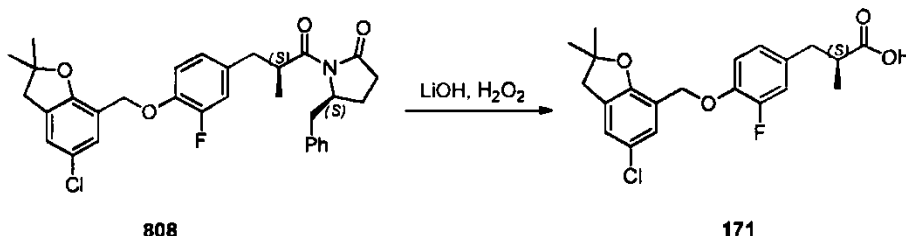
Ácido (R)-3-(4-((5-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)-3-fluorofenil)-2-metilpropanoico (170)



10 El compuesto (170) se preparó de un modo similar al descrito para la síntesis de (94). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,24 (s, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,98 - 6,87 (m, 2H), 6,82 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 5,02 (s, 2H), 3,02 - 2,92 (m, 3H), 2,75 - 2,65 (m, 1H), 2,58 (dd, J = 12,8, 8,0 Hz, 1H), 1,46 (s, 6H), 1,16 (d, J = 6,2 Hz, 3H).

Ejemplo 142

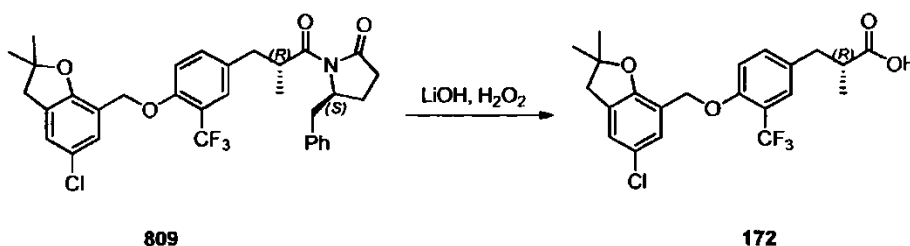
Ácido (S)-3-(4-((5-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)-3-fluorofenil)-2-metilpropanoico (171)



15 El compuesto (171) se preparó de un modo similar al descrito para la síntesis de (94) MHz, CDCl₃) δ 7,24 (s, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,98 - 6,88 (m, 2H), 6,83 (s, 1H), 5,02 (s, 2H), 3,02 - 2,92 (m, 3H) 275-235 (m, 1H), 2,64-2,54 (m, 1H), 1,46 (s, 6H), 1,16 (d, J = 6,0 Hz, 3H).

Ejemplo 143

Ácido (R)-3-(4-((5-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)-3-(trifluorometil)fenil)-2-metilpropanoico (172)

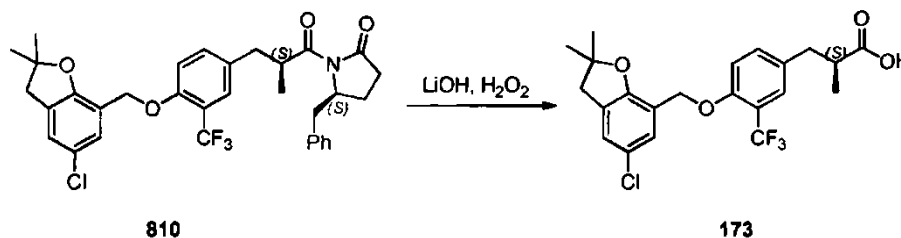


20 El compuesto (172) se preparó de un modo similar al descrito para la síntesis de (94). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,38 (s, 1H), 7,27 - 7,23 (m, 2H), 7,11 - 6,89 (m, 2H), 5,06 (s, 2H), 3,11 - 2,90 (m, 3H), 2,76 - 2,60 (m, 2H), 1,48 (s, 6H),

1,18 (d, J = 6,7 Hz, 3H).

Ejemplo 144

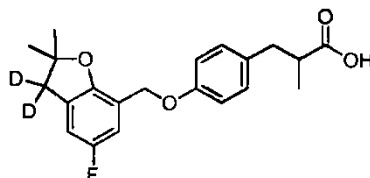
Ácido (S)-3-(4-((5-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)-3-(trifluorometil)fenil)-2-metilpropanoico (173)



- 5 El compuesto (173) se preparó de un modo similar al descrito para la síntesis de (94). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,38 (s, 1H), 7,27 - 7,23 (m, 2H), 7,10-6,93 (m, 2H), 5,06 (s, 2H), 3,08 - 2,90 (m, 3H), 2,75-2,60 (m, 2H), 1,48 (s, 6H), 1,17 (d, J = 6,7 Hz, 3H).

Ejemplo 145

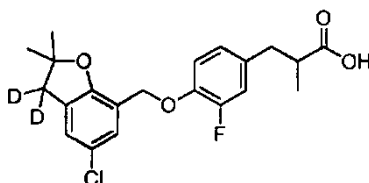
Ácido 3-(4-((3,3-dideuterio-5-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)fenil)-2-metilpropanoico (174)



- 10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,09 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,97 (d, J = 9 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,78 (d, J = 9 Hz, 1H), 4,97 (s, 2H), 3,13-2,93 (m, 1H), 2,81 - 2,55 (m, 2H), 1,47 (s, 6H) 1,17 (d, J = 6,9 Hz, 3H).

Ejemplo 146

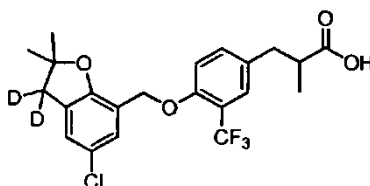
- 15 Ácido 3-(4-((3,3-dideuterio-5-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)-3-fluorofenil)-2-metilpropanoico (175)



- RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,26 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,98 - 6,88 (m, 2H), 6,82 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,03 (s, 2H), 2,98 (dd, J = 13,6/6,6 Hz, 1H), 2,76-2,65 (m, 1H) 2,60 (dd, J = 13,5/7,7 Hz, 1H), 1,47 (s, 6H), 1,17 (d, J = 6,9 Hz, 3H).

Ejemplo 147

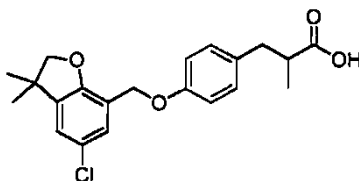
- 20 Ácido 3-(4-((3,3-dideuterio-5-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)-3-(trifluorometil)fenil)-2-metilpropanoico (176)



- RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,40 (s, 1H), 7,3 - 7,24 (m, 2H), 7,10 - 6,97 (m, 2H), 5,08 (s, 2H), 3,03 (dd, J = 13,4 - 6,3 Hz, 1H), 2,8-2,62 (m, 2H), 1,49 (s, 6H), 1,20 (d, J = 6,7 Hz, 3H).

Ejemplo 148

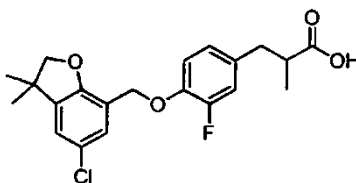
Ácido 3-(4-((5-cloro-3,3-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)fenil)-2-metilpropanoico (177)



5 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,26 (s, 1H), 7,10 (d, J=1,3 Hz, 2H), 7,00 (s, 1H), 6,91 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 4,97 (s, 2H), 4,28 (s, 2H), 3,01 (dd, J= 13,4, 6,3 Hz, 1H), 2,76-2,57 (m, 2H), 1,34 (s, 6H), 1,17 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

Ejemplo 149

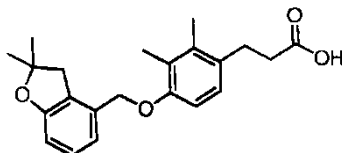
Ácido 3-(4-((5-cloro-3,3-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)-3-fluorofenil)-2-metilpropanoico (178)



10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,26 (s, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,97 - 6,90 (m, 2H), 6,84 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 5,04 (s, 2H), 4,28 (s, 2H), 2,98 (dd, J= 13,4, 6,6 Hz, 1H), 2,76-2,65 (m, 1H), 2,61 (dd, J= 13,5, 7,8 Hz, 1H), 1,33 (s, 6H), 1,18 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

Ejemplo 150

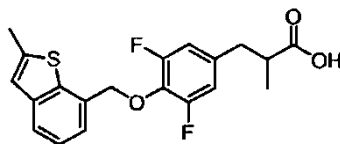
Ácido 3-(4-((2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metoxi)-2,3-dimetilfenil)propanoico (179)



15 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,13 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,75 - 6,70 (m, 2H), 4,93 (s, 2H), 3,03 (s, 2H), 2,94 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 2,60 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 1,48 (s, 6H).

Ejemplo 151

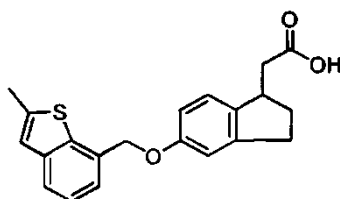
Ácido 3-(3,5-difluoro-4-((2-metilbenzo[b]tiofen-7-il)metoxi)fenil)-2-metilpropanoico (180)



20 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,63 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,37 - 7,28 (m, 2H), 7,01 (s, 1H), 6,74 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 5,33 (s, 2H), 3,01 - 2,93 (m, 1H), 2,75 - 2,69 (m, 1H), 2,64 - 2,56 (m, 4H), 1,19 (d, J = 6,9 Hz, 3H). CL-EM IEN m/z: encontrado 375,0 [M-H]⁻.

Ejemplo 152

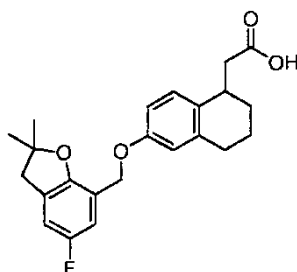
Ácido 2-(5-((2-metilbenzo[b]tiofen-7-il)metoxi)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)acético (**181**)



5 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,67-7,58 (m, 1H), 7,32 (d, *J* = 4,8 Hz, 2H), 7,11 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,86 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 5,25 (s, 2H), 3,62 - 3,47 (m, 1H), 2,96 - 2,77 (m, 3H), 2,60 (s, 3H), 2,51 - 2,38 (m, 2H), 1,84 - 1,72 (m, 1H).

Ejemplo 153

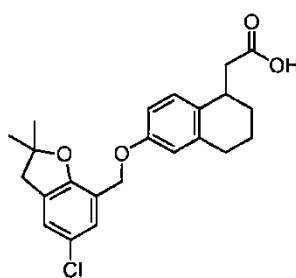
Ácido 2-(6-((5-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)acético (**182**)



10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,08 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,97 (d, *J* = 9,9 Hz, 1H), 6,79 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 6,70 (s, 1H), 4,96 (s, 2H), 3,37 - 3,23 (m, 1H), 3,00 (s, 2H), 2,79 - 2,67 (m, 3H), 2,59 - 2,50 (m, 1H), 1,98 - 1,64 (m, 4H), 1,48 (s, 6H). CL-EM IEN *m/z*: encontrado 385,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 154

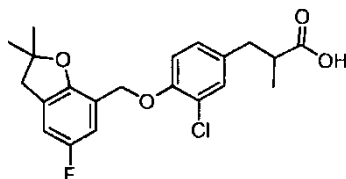
Ácido 2-(6-((5-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)acético (**183**)



15 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,24 (s, 1H), 7,09 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,79 (dd, *J* = 8,6, 2,6 Hz, 1H), 6,70 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 4,95 (s, 2H), 3,40 - 3,23 (m, 1H), 3,00 (s, 2H), 2,81 - 2,69 (m, 3H), 2,61 - 2,50 (m, 1H), 2,01 - 1,64 (m, 4H), 1,48 (s, 6H). CL-EM IEN *m/z*: encontrado 401,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 155

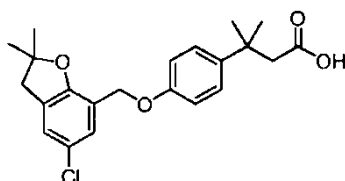
Ácido 3-(3-cloro-4-((5-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)fenil)-2-metilpropanoico (**184**)



- 5 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,21 (s, 1H), 7,08 - 6,90 (m, 3H), 6,80 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 5,06 (s, 2H), 3,04 - 2,91 (m, 3H), 2,76 - 2,66 (m, 1H), 2,63 - 2,54 (m, 1H), 1,48 (s, 6H), 1,17 (d, J = 6,9 Hz, 3H). CL-EM: 393,0 (M+H⁺). CL-EM IEN m/z: encontrado 393,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 156

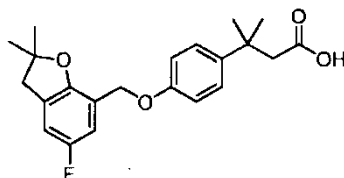
Ácido 3-(4-((5-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)fenil)-3-metilbutanoico (**185**)



- 10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,32 - 7,20 (m, 3H), 7,04 (s, 1H), 6,93 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 4,96 (s, 2H), 3,00 (s, 2H), 2,63 (s, 2H), 1,47 (s, 6H), 1,44 (s, 6H).

Ejemplo 157

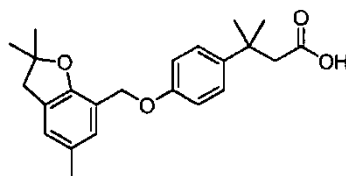
Ácido 3-(4-((5-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)fenil)-3-metilbutanoico (**186**)



- 15 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,27 (d, J = 9,6 Hz, 2H), 6,97 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 9,6 Hz, 2H), 6,79 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 4,97 (s, 2H), 3,00 (s, 2H), 2,62 (s, 2H), 1,48 (s, 6H), 1,44 (s, 6H).

Ejemplo 158

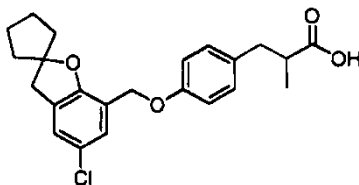
Ácido 3-metil-3-(4-((2,2,5-trimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)fenil)butanoico (**187**)



- 20 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,27 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,05 (s, 1H), 6,95 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,90 (s, 1H), 4,98 (s, 2H), 2,98 (s, 2H), 2,63 (s, 2H), 2,26 (s, 3H), 1,46 (s, 6H), 1,44 (s, 6H). CL-EM IEN m/z: encontrado 369,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 159

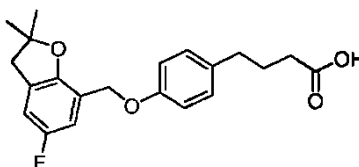
Ácido 3-(4-((5-cloro-3H-espiro[benzofuran-2,1'-ciclopentano]-7-il)metoxi)fenil)-2-metilpropanoico (**188**)



5 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,22 (s, 1H), 7,09 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,04 (s, 1H), 6,91 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 4,94 (s, 2H), 3,15 (s, 2H), 3,10 - 2,90 (m, 1H), 2,77 - 2,66 (m, 1H), 2,65-2,53 (m, 1H), 2,11-2,04 (m, 2H), 1,94 - 1,82 (m, 2H), 1,80 - 1,62 (m, 4H), 1,16 (d, J = 6,9 Hz, 3H). CL-EM IEN *m/z*: encontrado 399,3 [M-H]⁻.

Ejemplo 160

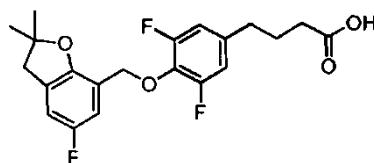
Ácido 4-(4-((5-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihydrobenzofuran-7-il)metoxi)fenil)butanoico (**189**)



10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,08 (d, J = 8,1, 2H), 6,97 (d, 1H), 6,90 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 6,79 (d, 1H), 4,97 (s, 2H), 2,99 (s, 2H), 2,60 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,36 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 1,98 - 1,83 (m, 2H), 1,48 (s, 6H). CL-EM IEN *m/z*: encontrado 357,3 [M-H]⁻.

Ejemplo 161

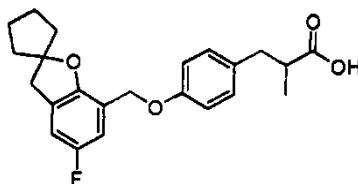
Ácido 4-(3,5-difluoro-4-((5-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihydrobenzofuran-7-il)metoxi)fenil)butanoico (**190**)



15 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 6,98 (d, 1H), 6,80 (d, 1H), 6,69 (d, 2H), 5,07 (s, 2H), 2,96 (s, 2H), 2,58 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,36 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 1,98 - 1,82 (m, 2H), 1,41 (s, 6H). CL-EM IEN *m/z*: encontrado 393,1 [M-H]⁻.

Ejemplo 162

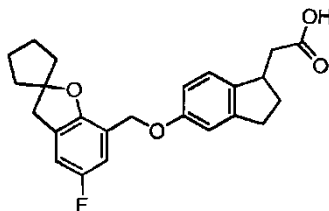
Ácido 3-(4-((5-fluoro-3H-espiro[benzofuran-2,1'-ciclopentano]-7-il)metoxi)fenil)-2-metilpropanoico (**191**)



20 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,08 (d, J = 8,3, 2H), 6,98 - 6,87 (m, 3H), 6,79 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 4,96 (s, 2H), 3,15 (s, 2H), 3,10 - 2,90 (m, 1H), 2,78 - 2,66 (m, 1H), 2,66 - 2,53 (m, 1H), 2,13 - 2,01 (m, 2H), 1,95 - 1,84 (m, 2H), 1,80 - 1,65 (m, 4H), 1,16 (d, J = 6,8 Hz, 3H). CL-EM IEN *m/z*: encontrado 383,2 [M-H]⁻.

Ejemplo 163

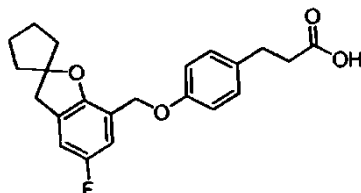
Ácido 2-(5-((5-fluoro-3H-espiro[benzofuran-2,1'-ciclopentano]-7-il)metoxi)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)acético (**192**)



5 RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 12,16 (s, 1H), 7,06 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,00 (d, 1H), 6,92 (d, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,72 (d, J = 8,2 Hz, 1H) 4,88 (s, 2H), 3,31-3,23 (m, 1H), 3,17 (s, 2H), 2,84 - 2,57 (m, 3H), 2,30 - 2,15 (m, 2H), 1,94 (s, 2H), 1,83 - 1,51 (m, 7H). CL-EM IEN *m/z*: encontrado 395,3 [M-H]⁻.

Ejemplo 164

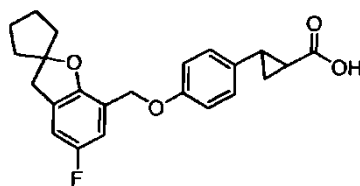
Ácido 3-(4-((5-fluoro-3H-espiro[benzofuran-2,1'-ciclopentano]-7-il)metoxi)fenil)propanoico (**193**)



10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,11 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 6,98 - 6,86 (m, 3H), 6,79 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 4,96 (s, 2H), 3,15 (s, 2H), 2,89 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 2,64 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 2,14 - 2,01 (m, 2H), 1,96 - 1,80 (m, 2H), 1,81 - 1,63 (m, 4H). CL-EM IEN *m/z*: encontrado 369,1 [M-H]⁻.

Ejemplo 165

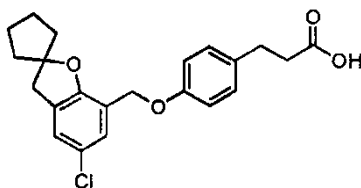
Ácido 2-(4-((5-fluoro-3H-espiro[benzofuran-2,1'-ciclopentano]-7-il)metoxi)fenil)ciclopropanocarboxílico (**194**)



15 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,02 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 6,96 - 6,87 (m, 3H), 6,79 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,96 (s, 2H), 3,15 (s, 2H), 2,62 - 2,48 (m, 1H), 2,12 - 2,02 (m, 2H), 1,93 - 1,56 (m, 8H), 1,39 - 1,29 (m, 1H). CL-EM IEN *m/z*: encontrado 318,0 (M-H)⁻.

Ejemplo 166

20 Ácido 3-(4-((5-cloro-3H-espiro[benzofuran-2,1'-ciclopentano]-7-il)metoxi)fenil)propanoico (**195**)

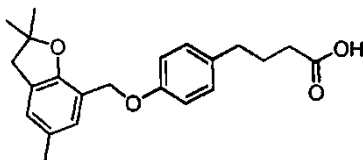


RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,22 (s, 1H), 7,11 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,04 (s, 1H), 6,91 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 4,94 (s, 2H), 3,15 (s, 2H), 2,89 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 2,64 (t, J = 7,9 Hz, 2H), 2,15-2,00 (m, 2H), 1,96 - 1,84 (m, 2H), 1,81 - 1,65 (m, 4H).

CL-EM IEN m/z : encontrado 385,1 [M-H]⁻.

Ejemplo 167

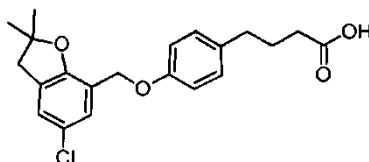
Ácido 4-(4-((2,2,5-trimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)fenil)butanoico (**196**)



- 5 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,10 - 7,00 (m, 3H), 6,96 - 6,87 (m, 3H), 4,97 (s, 2H), 2,97 (s, 2H), 2,60 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 2,35 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 2,26 (s, 3H), 1,98 - 1,85 (m, 2H), 1,46 (s, 6H). CL-EM IEN m/z : encontrado 353,1 (M-H)⁻.

Ejemplo 168

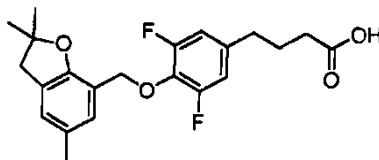
Ácido 4-(4-((5-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)fenil)butanoico (**197**)



- 10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,24 (s, 1H), 7,10 - 7,01 (m, 3H), 6,91 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 4,95 (s, 2H), 2,99 (s, 2H), 2,60 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,36 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 1,95 - 1,85 (m, 2H), 1,47 (s, 6H). CL-EM IEN m/z : encontrado 373,4 [M-H]⁻.

Ejemplo 169

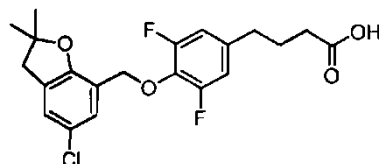
Ácido 4-(3,5-difluoro-4-((2,2,5-trimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)fenil)butanoico (**198**)



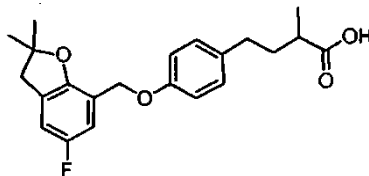
- 15 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,03 (s, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,67 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 5,08 (s, 2H), 2,93 (s, 2H), 2,57 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,36 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 2,25 (s, 3H), 1,98-1,81 (m, 2H), 1,39 (s, 6H). CL-EM IEN m/z : encontrado 389,2 (M-H)⁻.

Ejemplo 170

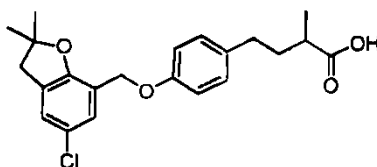
Ácido 4-(4-((5-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)-3,5-difluorofenil)butanoico (**199**)



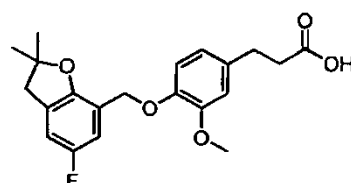
- 20 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,22 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,69 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 5,05 (s, 2H), 2,96 (s, 2H), 2,58 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,36 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 1,95 - 1,83 (m, 2H), 1,41 (s, 6H). CL-EM IEN m/z : encontrado 409,1 (M-H)⁻.

Ejemplo 171Ácido 4-(4-((5-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)fenil)-2-metilbutanoico (**200**)

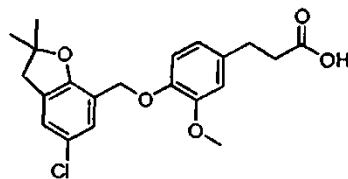
5 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,08 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 6,97 (d, 1H), 6,90 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 6,78 (d, 1H), 4,97 (s, 2H), 2,99 (s, 2H), 2,59 (t, J = 7,9 Hz, 2H), 2,55-2,44 (m, 1H), 2,08 - 1,94 (m, 1H), 1,76-1,61 (m, 1H), 1,47 (s, 6H), 1,22 (d, J = 7,0 Hz, 3H). CL-EM IEN m/z: encontrado 371,1 [M-H]⁻.

Ejemplo 172Ácido 4-(4-((5-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)fenil)-2-metilbutanoico (**201**)

10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,24 (s, 1H), 7,09 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 7,03 (s, 1H), 6,90 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 4,95 (s, 2H), 2,99 (s, 2H), 2,60 (t, J = 7,9 Hz, 2H), 2,55 - 2,43 (m, 1H), 2,08- 1,93 (m, 1H), 1,79- 1,63(m, 1H), 1,47 (s, 6H), 1,22 (d, J = 6,9 Hz, 3H). CL-EM IEN m/z: encontrado 387,5 [M-H]⁻.

Ejemplo 173Ácido 3-(4-((5-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)-3-metoxifenil)propanoico (**202**)

15 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 6,99 (d, 1H), 6,83 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,80 - 6,75 (m, 2H), 6,66 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 5,06 (s, 2H), 3,87 (s, 3H), 2,98 (s, 2H), 2,88 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 2,65 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 1,47 (s, 6H). CL-EM IEN m/z: encontrado 373,0 [M-H]⁻.

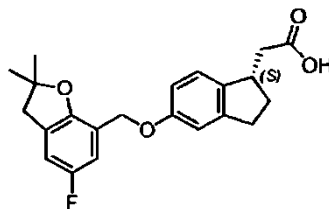
Ejemplo 17420 Ácido 3-(4-((5-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)-3-metoxifenil)propanoico (**203**)

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,26 (s, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,84 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,73 (s, 1H), 6,66 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 5,04 (s, 2H), 3,87 (s, 3H), 2,98 (s, 2H), 2,88 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,65 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 1,47 (s, 6H). CL-EM IEN m/z: encontrado 389,2 [M-H]⁻.

25

Ejemplo 175

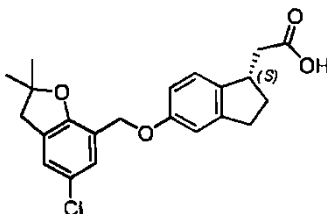
Ácido (S)-2-(5-((5-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)acético (**204**)



5 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,08 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,83 - 6,77 (m, 2H), 4,97 (s, 2H), 3,63-3,41 (m, 1H), 2,99 (s, 2H), 2,97 - 2,72 (m, 3H), 2,51 - 2,34 (m, 2H), 1,83-1,71 (m, 1H), 1,48 (s, 6H). CL-EM IEN m/z: encontrado 369,2 [M-H]⁻.

Ejemplo 176

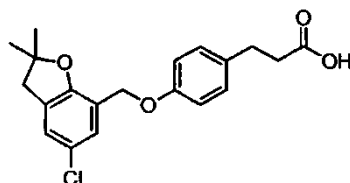
Ácido (S)-2-(5-((5-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)acético (**205**)



10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,24 (s, 1H), 7,09 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,80 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,95 (s, 2H), 3,63 - 3,41 (m, 1H), 3,00 (s, 2H), 2,95 - 2,73 (m, 3H), 2,54 - 2,33 (m, 2H), 1,85 - 1,68 (m, 1H), 1,48 (s, 6H). CL-EM IEN m/z: encontrado 385,1 (M-H)⁻.

Ejemplo 177

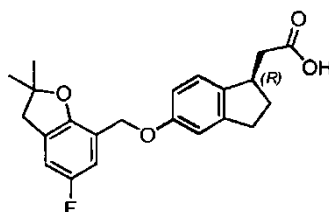
Ácido 3-(4-((5-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)fenil)propanoico (**206**)



15 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,24 (s, 1H), 7,11 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 7,04 (s, 1H), 6,91 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 4,96 (s, 2H), 2,99 (s, 2H), 2,89 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 2,64 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 1,47 (s, 6H). CL-EM IEN m/z: encontrado 359,1 (M-H)⁻.

Ejemplo 178

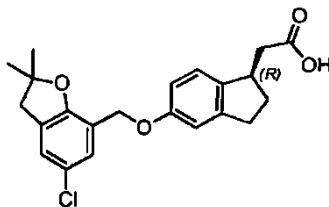
Ácido (R)-2-(5-((5-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)acético (**207**)



20 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,08 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 6,87 (s, 1H), 7,80 - 7,75 (m, 2H), 4,97 (s, 2H), 3,63 - 3,41 (m, 1H), 3,00 (s, 2H), 2,95 - 2,73 (m, 3H), 2,53 - 2,34 (m, 2H), 1,85 - 1,70 (m, 1H), 1,48 (s, 6H). CL-EM IEN m/z: encontrado 369,1 (M-H)⁻.

Ejemplo 179

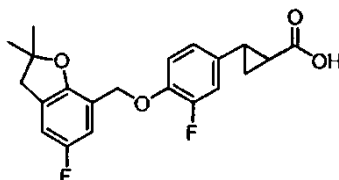
Ácido (R)-2-((5-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)acético (**208**)



- 5 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,25 (s, 1H), 7,09 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,81 (d, J = 8,2, 1H), 4,96 (s, 2H), 3,60 - 3,42 (m, 1H), 3,00 (s, 2H), 2,95 - 2,74 (m, 3H), 2,54 - 2,32 (m, 2H), 1,86-1,71 (m, 1H), 1,48 (s, 6H). CL-EM IEN *m/z*: encontrado 384,9 (M-H)⁻.

Ejemplo 180

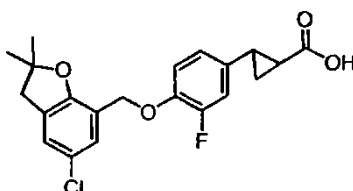
Ácido 2-(3-fluoro-4-((5-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)fenil)ciclopropanocarboxílico (**209**)



- 10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,00 - 6,88 (m, 2H), 6,85 - 6,71 (m, 3H), 5,04 (s, 2H), 2,99 (s, 2H), 2,59 - 2,43 (m, 1H), 1,86 - 1,74 (m, 1H), 1,69 - 1,54 (m, 1H), 1,47 (s, 6H), 1,38 - 1,27 (s, 1H). CL-EM IEN *m/z*: encontrado 373,1 [M-H]⁻.

Ejemplo 181

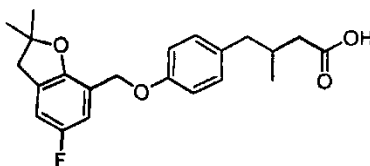
Ácido 2-(4-((5-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)-3-fluorofenil)ciclopropanocarboxílico (**210**)



- 15 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,23 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,94 (t, J = 8,6 Hz, 1H), 6,80 (t, J = 11,7 Hz, 2H), 5,03 (s, 2H), 2,99 (s, 2H), 2,57-2,42 (m, 1H), 1,86 - 1,72 (m, 1H), 1,68 - 1,54 (m, 1H), 1,47 (s, 6H), 1,36 - 1,27 (m, 1H). CL-EM IEN *m/z*: encontrado 389,2 (M-H)⁻.

Ejemplo 182

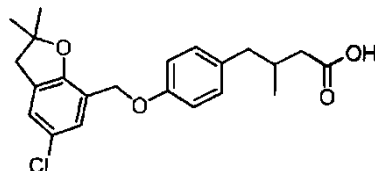
Ácido 4-(4-((5-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)fenil)-3-metilbutanoico (**211**)



- 20 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,05 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 6,97 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 6,79 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 4,97 (s, 2H), 2,99 (s, 2H), 2,61 - 2,51 (m, 1H), 2,50 - 2,30 (m, 2H), 2,27 - 2,09 (m, 2H), 1,47 (s, 6H), 0,96 (d, J = 6,2 Hz, 3H). CL-EM IEN *m/z*: encontrado 371,2 (M-H)⁻.

Ejemplo 183

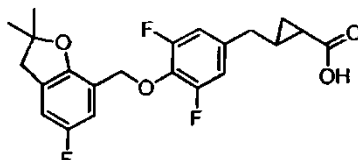
Ácido 4-(4-((5-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)fenil)-3-metilbutanoico (**212**)



5 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,25 (s, 1H), 7,06 (d, *J* = 8,6 Hz, 3H), 6,90 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H), 4,96 (s, 2H), 2,99 (s, 2H), 2,63-2,30 (m, 3H), 2,29-2,08 (m, 2H), 1,48 (s, 6H), 0,96 (d, *J* = 6,2 Hz, 3H). CL-EM IEN *m/z*: encontrado 387,3 [M-H]⁻.

Ejemplos 184A y 184B

Ácido 2-(3,5-difluoro-4-((5-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)bencil)ciclopropanocarboxílico (**213**)



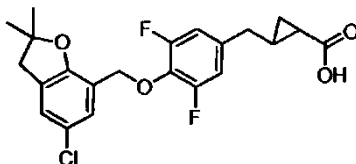
10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 6,97 (d, *J* = 9,5 Hz, 1H), 6,79 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 6,60 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H), 5,05 (s, 2H), 2,95 (s, 2H), 2,43 (t, *J* = 6,9 Hz, 2H), 1,75 - 1,63 (m, 1H), 1,39 (s, 6H), 1,35 - 1,25 (m, 1H), 1,01 - 0,82 (m, 2H). CL-EM IEN *m/z*: encontrado 405,5 (M-H)⁻.

15 Separación quiral de (**213**), usando Pirkle Covalent (R,R) Whelk-O® 2 preparativa, 10/100, 250 x 21,1 mm, caudal 30 ml/min, sistema de disolventes 2: 98: 0,1 de iso-propanol: Hexanos: Ácido acético, se obtuvo (**213A**) (TR = 12,0 minutos) y (**213B**) (TR = 14,0 minutos). (**213A**): RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 6,97 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 6,79 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,60 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H), 5,05 (s, 2H), 2,95 (s, 2H), 2,43 (t, *J* = 7,7 Hz, 2H), 1,75 - 1,63 (m, 1H), 1,39 (s, 6H), 1,35-1,25 (m, 1H), 0,98-0,83 (m, 2H).

20 Separación quiral de (**213**), usando Pirkle Covalent (R,R) Whelk-O® 2 preparativa, 10/100, 250 x 21,1 mm, caudal 30 ml/min, sistema de disolventes 2: 98: 0,1 de iso-propanol: Hexanos: Ácido acético, se obtuvo (**213A**) (TR = 12,0 minutos) y (**213B**) (TR = 14,0 minutos). (**213B**): RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 6,97 (d, *J* = 9,9 Hz, 1H), 6,79 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H), 6,60 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 5,05 (s, 2H), 2,95 (s, 2H), 2,51-2,30 (m, 2H), 1,75 - 1,64 (m, 1H), 1,39 (s, 6H), 1,35 - 1,26 (m, 1H), 0,91 (ddd, *J* = 11,9, 6,7, 2,0 Hz, 2H).

Ejemplo 185

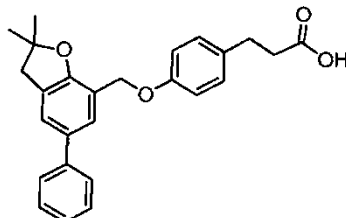
Ácido 2-(4-((5-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)-3,5-difluorobencil)ciclopropanocarboxílico (**214**)



25 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,23 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,60 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H), 5,03 (s, 2H), 2,95 (s, 2H), 2,43 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H), 1,74 - 1,66 (m, 1H), 1,40 (s, 6H), 1,36 - 1,26 (s, 1H), 1,00 - 0,84 (m, 2H). CL-EM IEN *m/z*: encontrado 421,3 [M-H]⁻.

Ejemplo 186

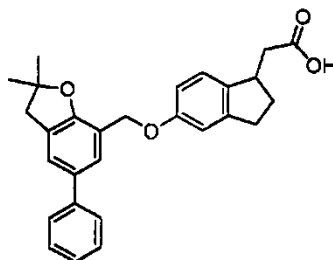
Ácido 3-(4-((2,2-dimetil-5-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)fenil)propanoico (**215**)



5 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,55 - 7,46 (m, 3H), 7,38 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 7,33 - 7,26 (m, 2H), 7,11 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 6,95 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 5,06 (s, 2H), 3,08 (s, 2H), 2,89 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,64 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 1,51 (s, 6H). CL-EM IEN *m/z*: encontrado 401,2 [M-H]⁻.

Ejemplo 187

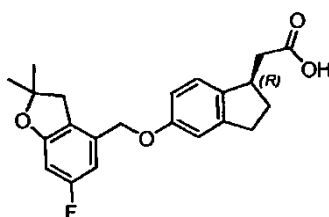
Ácido 2-(5-((2,2-dimetil-5-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)acético (**216**)



10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,54 - 7,47 (m, 3H), 7,39 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 7,33-7,26 (m, 2H), 7,08 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,84 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 5,06 (s, 2H), 3,62 - 3,44 (m, 1H), 3,08 (s, 2H), 2,96 - 2,76 (m, 3H), 2,51 - 2,35 (m, 2H), 1,85 - 1,70 (m, 1H), 1,52 (s, 6H). CL-EM IEN *m/z*: encontrado 427,2 [M-H]⁻.

Ejemplo 188

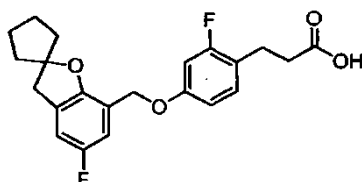
Ácido (R)-2-(5-((6-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metoxi)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)acético (**217**)



15 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,11 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,76 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,62 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 6,42 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 4,92 (s, 2H), 3,65 - 3,44 (m, 1H), 2,97 (s, 2H), 2,93 - 2,74 (m, 3H), 2,54 - 2,36 (m, 2H), 1,87-1,71 (m, 1H), 1,48 (d, J = 5,9 Hz, 6H). CL-EM IEN *m/z*: encontrado 369,0 [M-H]⁻.

Ejemplo 189

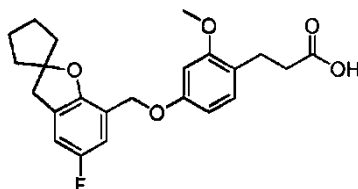
20 Ácido 3-(2-fluoro-4-((5-fluoro-3H-espiro[benzofuran-2,1'-ciclopentano]-7-il)metoxi)fenil)propanoico (**218**)



RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,08 (t, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,92 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H), 6,80 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 6,69 (d, $J = 9,7$ Hz, 2H), 4,95 (s, 2H), 3,15 (s, 2H), 2,89 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H), 2,64 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 2,16 - 2,01 (m, 2H), 1,95 - 1,85 (m, 2H), 1,78 - 1,65 (m, 4H). (M-H $^+$). CL-EM IEN m/z : encontrado 387,2 [M-H] $^-$.

Ejemplo 190

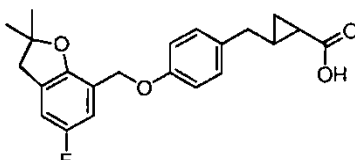
- 5 Ácido 3-(4-((5-fluoro-3H-espiro[benzofuran-2,1'-ciclopentano]-7-il)metoxi)-2-metoxifenil)propanoico (**219**)



RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,02 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 6,95 (d, $J = 9,4$ Hz, 1H), 6,80 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 6,49 (d, $J = 9,2$ Hz, 2H), 4,96 (s, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,15 (s, 2H), 2,86 (t, $J = 7,7$ Hz, 2H), 2,62 (t, $J = 7,7$ Hz, 2H), 2,17 - 2,00 (m, 2H), 1,97 - 1,84 (m, 2H), 1,80 - 1,62 (m, 4H). CL-EM IEN m/z : encontrado 399,3 [M-H] $^-$.

10 **Ejemplo 191**

- Ácido 2-(4-((5-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)encil) ciclopropanocarboxílico (**220**)

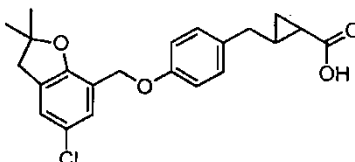


RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,10 (d, $J = 7,7$ Hz, 2H), 6,97 (d, $J = 9,9$ Hz, 1H), 6,91 (d, $J = 7,3$ Hz, 2H), 6,78 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 4,97 (s, 2H), 2,99 (s, 2H), 2,75 - 2,46 (m, 2H), 1,80 - 1,61 (m, 1H), 1,47 (s, 6H), 1,34 - 1,18 (m, 2H), 0,98 - 0,80 (m, 1H). CL-EM IEN m/z : encontrado 369,1 (M-H) $^-$.

15

Ejemplo 192

- Ácido 2-(4-((5-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)encil) ciclopropanocarboxílico (**221**)

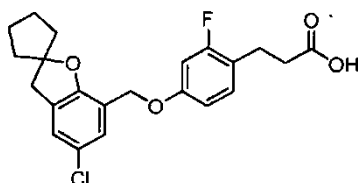


RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,25 (s, 1H), 7,10 (d, $J = 7,4$ Hz, 2H), 7,03 (s, 1H), 6,92 (d, $J = 7,1$ Hz, 2H), 4,96 (s, 2H), 2,99 (s, 2H), 2,75 - 2,46 (m, 2H), 1,78 - 1,65 (m, 1H), 1,47 (s, 6H), 1,34 - 1,20 (m, 2H), 0,94 - 0,82 (m, 1H). CL-EM IEN m/z : encontrado 385,0 (M-H) $^-$.

20

Ejemplo 193

- Ácido 3-(4-((5-cloro-3H-espiro[benzofuran-2,1'-ciclopentano]-7-il)metoxi)-2-fluorofenil)propanoico (**222**)

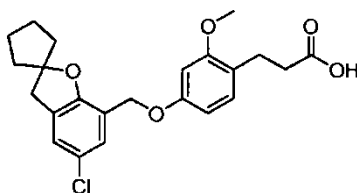


RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,19 (s, 1H), 7,13 - 7,02 (m, 2H), 6,69 (d, $J = 10,0$ Hz, 2H), 4,93 (s, 2H), 3,15 (s, 2H), 2,90 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 2,64 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H), 2,14 - 2,02 (m, 2H), 1,98 - 1,64 (m, 6H). CL-EM IEN m/z : encontrado 403,4 (M-H) $^-$.

25

Ejemplo 194

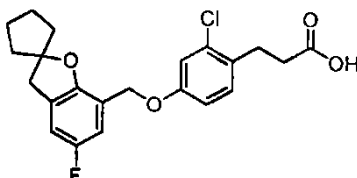
Ácido 3-(4-((5-cloro-3H-espiro[benzofuran-2,1'-ciclopentano]-7-il)metoxi)-2-metoxifenil)propanoico (**223**)



5 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,23 (s, 1H), 7,03 (d, J = 9,4 Hz, 2H), 6,50 (d, J = 10,3 Hz, 2H), 4,94 (s, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,15 (s, 2H), 2,87 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,62 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,13-2,00 (m, 2H), 1,98 - 1,60 (m, 6H). CL-EM IEN m/z: encontrado 415,0 (M-H)⁻.

Ejemplo 195

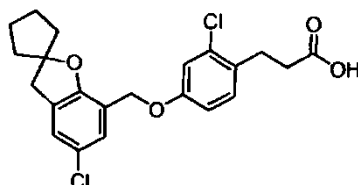
Ácido 3-(2-cloro-4-((5-fluoro-3H-espiro[benzofuran-2,1'-ciclopentano]-7-il)metoxi)fenil)propanoico (**224**)



10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,13 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,92 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 6,81 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 4,95 (s, 2H), 3,15 (s, 2H), 2,98 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 2,66 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,19 - 2,04 (m, 2H), 1,99 - 1,85 (m, 2H), 1,80 - 1,66 (m, 4H). CL-EM IEN m/z: encontrado 402,9 (M-H)⁻.

Ejemplo 196

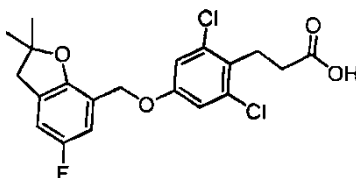
Ácido 3-(2-cloro-4-((5-cloro-3H-espiro[benzofuran-2,1'-ciclopentano]-7-il)metoxi)fenil)propanoico (**225**)



15 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,19 (s, 1H), 7,13 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,05 (s, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,82 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 4,93 (s, 2H), 3,15 (s, 2H), 2,98 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 2,66 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 2,21 - 1,95 (m, 2H), 1,95 - 1,82 (m, 2H), 1,82 - 1,62 (m, 4H). CL-EM IEN m/z: encontrado 419,2 (M-H)⁻.

Ejemplo 197

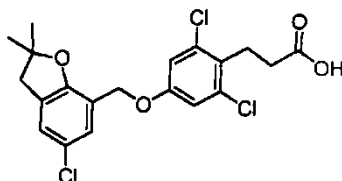
20 Ácido 3-(2,6-dicloro-4-((5-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobzofuran-7-il)metoxi)fenil)propanoico (**226**)



RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 6,95 (s, 2H), 6,90 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 6,81 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,95 (s, 2H), 3,26 - 3,12 (m, 2H), 3,01 (s, 2H), 2,65 - 2,51 (m, 2H), 1,50 (s, 6H). CL-EM IEN m/z: encontrado 411,2 [M-H]⁻.

Ejemplo 198

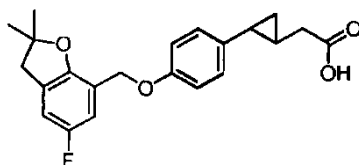
Ácido 3-(2,6-dicloro-4-((5-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)fenil)propanoico (**227**)



5 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,18 (s, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,95 (s, 2H) 4,94 (s, 2H), 3,26-3,09 (m, 2H), 3,01 (s, 2H), 2,66 - 2,50 (m, 2H), 1,50 (s, 6H). CL-EM IEN m/z : encontrado 430,8 $[\text{M-H}]^-$.

Ejemplo 199

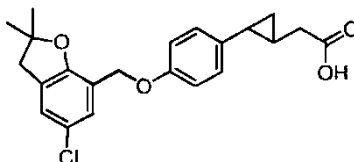
Ácido 2-(2-(4-((5-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)fenil)ciclopropil)acético (**228**)



10 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 6,98 (d, $J = 21,4, 8,8$ Hz, 3H), 6,88 (d, $J = 7,1$ Hz, 2H), 6,78 (d, $J = 7,1$ Hz, 1H), 4,96 (s, 2H), 2,99 (s, 2H), 2,43 (d, $J = 6,9$ Hz, 2H), 1,77 - 1,69 (m, 1H), 1,47 (s, 6H), 1,36 - 1,22 (m, 1H), 0,99 - 0,90 (m, 1H), 0,85 - 0,77 (m, 1H). CL-EM IEN m/z : encontrado 368,9 $[\text{M-H}]^-$.

Ejemplo 200

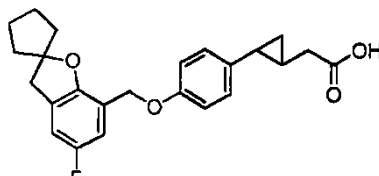
Ácido 2-(2-(4-((5-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)fenil)ciclopropil)acético (**229**)



15 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,23 (s, 1H), 7,01 (d, $J = 8,6$ Hz, 3H), 6,88 (d, $J = 6,9$ Hz, 2H), 4,94 (s, 2H), 2,99 (s, 2H), 2,43 (d, $J = 6,2$ Hz, 2H), 1,81 - 1,68 (m, 1H), 1,47 (s, 6H), 1,38 - 1,26 (m, 1H), 1,01 - 0,89 (m, 1H), 0,87 - 0,76 (m, 1H). CL-EM IEN m/z : encontrado 384,8 $[\text{M-H}]^-$.

Ejemplo 201

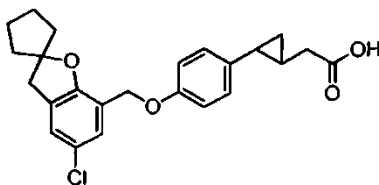
Ácido 2-(2-(4-((5-fluoro-3H-espiro[benzofuran-2,1'-ciclopentano]-7-il)metoxi)fenil)ciclopropil)acético (**230**)



20 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,01 (d, $J = 6,8$ Hz, 2H), 6,94 (d, $J = 10,3$ Hz, 1H), 6,88 (d, $J = 7,0$ Hz, 2H), 6,78 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 4,95 (s, 2H), 3,14 (s, 2H), 2,43 (d, $J = 5,5$ Hz, 2H), 2,16 - 2,02 (m, 2H), 1,97 - 1,83 (m, 2H), 1,80 - 1,62 (s, 5H), 1,37 - 1,22 (m, 1H), 0,99 - 0,89 (m, 1H), 0,86 - 0,75 (m, 1H). CL-EM IEN m/z : encontrado 395,2 $[\text{M-H}]^-$.

Ejemplo 202

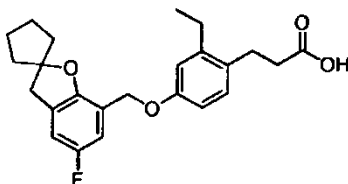
Ácido 2-(2-(4-((5-cloro-3H-espiro[benzofuran-2,1'-ciclopentano]-7-il)metoxi)fenil)ciclopropil)acético (**231**)



5 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 6,82 (s, 1H), 6,62 (d, $J = 9,4$ Hz, 3H), 6,49 (d, $J = 7,3$ Hz, 2H), 4,54 (s, 2H), 2,75 (s, 2H), 2,17 - 1,95 (m, 2H), 1,79-1,62 (m, 2H), 1,57 - 1,42 (m, 2H), 1,40-1,24 (m, 5H), 0,99 - 0,87 (m, 1H), 0,61 - 0,50 (m, 1H), 0,49 - 0,36 (m, 1H). CL-EM IEN m/z : encontrado 411,1 $[\text{M-H}]^-$.

Ejemplo 203

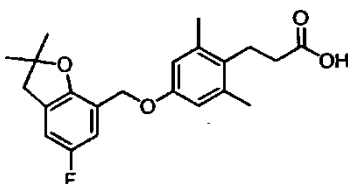
Ácido 3-(2-etil-4-((5-fluoro-3H-espiro[benzofuran-2,1'-ciclopentano]-7-il)metoxi)fenil)propanoico (**232**)



10 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,05 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 6,96 (d, $J = 9,7$ Hz, 1H), 6,84 - 6,73 (m, 3H), 4,96 (s, 2H), 3,15 (s, 2H), 2,91 (t, $J = 7,8$ Hz, 2H), 2,71 - 2,50 (m, 4H), 2,15-2,00 (m, 2H), 1,98 - 1,82 (m, 2H), 1,81 - 1,61 (m, 4H), 1,21 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H). CL-EM IEN m/z : encontrado 397,0 $[\text{M-H}]^-$.

Ejemplo 204

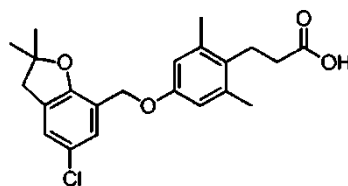
Ácido 3-(4-((5-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)-2,6-dimetilfenil)propanoico (**233**)



15 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 6,97 (d, $J = 9,7$ Hz, 1H), 6,79 (s, 1H), 6,67 (s, 2H), 4,95 (s, 2H), 3,00 (s, 2H), 2,92 (s, 2H), 2,47 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 2,30 (s, 6H), 1,48 (s, 6H). CL-EM IEN m/z : encontrado 371,3 $(\text{M-H})^-$.

Ejemplo 205

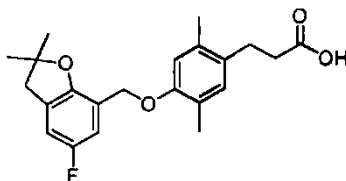
Ácido 3-(4-((5-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)-2,6-dimetilfenil)propanoico (**234**)



20 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,03 (s, 1H), 6,67 (s, 2H), 4,93 (s, 2H), 3,00 (s, 2H), 2,92 (s, 2H), 2,47 (s, 2H), 2,30 (s, 6H), 1,48 (s, 6H). CL-EM IEN m/z : encontrado 387,3 $(\text{M-H})^-$.

Ejemplo 206

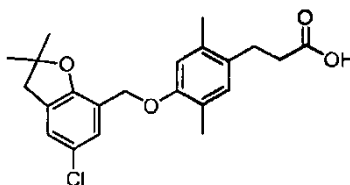
Ácido 3-(4-((5-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)-2,5-dimetilfenil)propanoico (**235**)



5 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,00 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,79 (s, 1H), 6,72 (s, 1H), 4,97 (s, 2H), 3,00 (s, 2H), 2,90-2,81 (m, 2H), 2,63-2,53 (m, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 1,48 (s, 6H). CL-EM IEN *m/z*: encontrado 371,0 (M-H)⁻.

Ejemplo 207

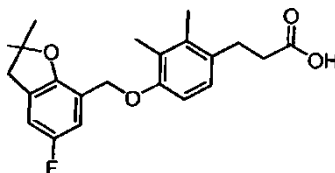
Ácido 3-(4-((5-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)-2,5-dimetilfenil)propanoico (**236**)



10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,26 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,71 (s, 1H), 4,95 (s, 2H), 3,00 (s, 2H), 2,86 (s, 2H), 2,60 (d, *J* = 6,6 Hz, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 1,48 (s, 6H). CL-EM IEN *m/z*: encontrado 387,3 (M-H)⁻.

Ejemplo 208

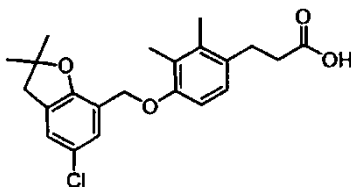
Ácido 3-(4-((5-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)-2,3-dimetilfenil)propanoico (**237**)



15 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 6,99 - 6,95 (m, 2H), 6,75 (d, *J* = 9,8 Hz, 2H), 4,97 (s, 2H), 2,99 (s, 2H), 2,93 (s, 2H), 2,59 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H), 2,23 (s, 6H), 1,47 (s, 6H). CL-EM IEN *m/z*: encontrado 371,3 [M-H]⁻.

Ejemplo 209

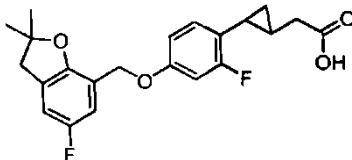
Ácido 3-(4-((5-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)-2,3-dimetilfenil)propanoico (**238**)



20 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,25 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,94 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,75 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 4,95 (s, 2H), 2,99 (s, 2H), 2,94 (d, *J* = 4,5 Hz, 2H), 2,59 (s, 2H), 2,23 (s, 6H), 1,47 (s, 6H). CL-EM IEN *m/z*: encontrado 387,3 [M-H]⁻.

Ejemplo 210

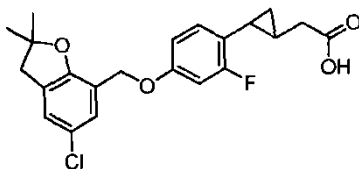
Ácido 2-(2-(2-fluoro-4-((5-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)fenil)ciclopropil)acético (**239**)



5 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 6,97 - 6,74 (m, 3H), 6,66 (s, 2H), 4,94 (s, 2H), 2,99 (s, 2H), 2,61 - 2,32 (m, 2H), 1,90 - 1,76 (m, 1H), 1,48 (s, 6H), 1,40 - 1,28 (m, 1H), 1,01-0,90 (m, 1H), 0,90-0,79 (m, 1H). CL-EM IEN *m/z*: encontrado 387,0 [M-H]⁻.

Ejemplo 211

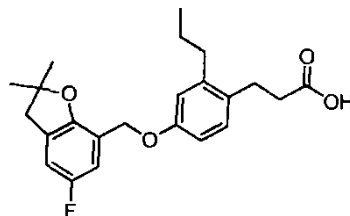
Ácido 2-(2-(4-((5-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)-2-fluorofenil)ciclopropil)acético (**240**)



10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,20 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,91 - 6,79 (m, 1H), 6,67 (s, 2H), 4,93 (s, 2H), 2,99 (s, 2H), 2,61 - 2,30 (m, 2H), 1,90 - 1,73 (m, 1H), 1,48 (s, 6H), 1,41 - 1,28 (m, 1H), 1,01 - 0,90 (m, 1H), 0,90 - 0,77 (m, 1H). CL-EM IEN *m/z*: encontrado 403,1 (M-H)⁻.

Ejemplo 212

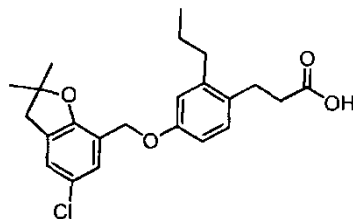
Ácido 3-(4-((5-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)-2-propilfenil)propanoico (**241**)



15 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,05 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,97 (d, *J* = 9,5 Hz, 1H), 6,79 (s, 3H), 4,96 (s, 2H), 2,99 (s, 2H), 2,95 - 2,83 (m, 2H), 2,66 - 2,50 (m, 4H), 1,67 - 1,53 (m, 2H), 1,47 (s, 6H), 1,02 - 0,89 (m, 3H). CL-EM IEN *m/z*: encontrado 385,0 (M-H)⁻.

Ejemplo 213

20 Ácido 3-(4-((5-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)-2-propilfenil)propanoico (**242**)

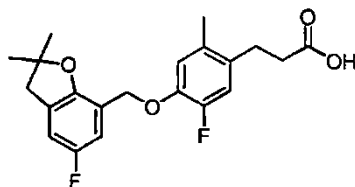


RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,25 (s, 1H), 7,16 - 6,96 (m, 2H), 6,90 - 6,68 (m, 2H), 4,94 (s, 2H), 2,99 (s, 2H), 2,94 - 2,84 (m, 2H), 2,68 - 2,43 (m, 4H), 1,75 - 1,55 (m, 2H), 1,47 (s, 6H), 1,04 - 0,91 (m, 3H). CL-EM IEN *m/z*: encontrado 401,2 (M-H)⁻.

25

Ejemplo 214

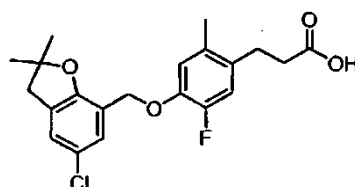
Ácido 3-(5-fluoro-4-((5-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)-2-metilfenil)propanoico (**243**)



5 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 6,99 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 6,90-6,73 (m, 3H), 5,03 (s, 2H), 2,99 (s, 2H), 2,84 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,59 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,23 (s, 3H), 1,48 (s, 6H). CL-EM IEN *m/z*: encontrado 375,0 [M-H].

Ejemplo 215

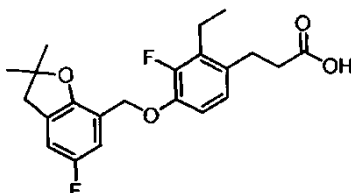
Ácido 3-(4-((5-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)-5-fluoro-2-metilfenil)propanoico (**244**)



10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,26 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,87-6,84 (m, 2H), 5,01 (s, 2H), 2,99 (s, 2H), 2,84 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 2,59 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 2,23 (s, 3H), 1,48 (s, 6H). CL-EM IEN *m/z*: encontrado 391,3 [M-H].

Ejemplo 216

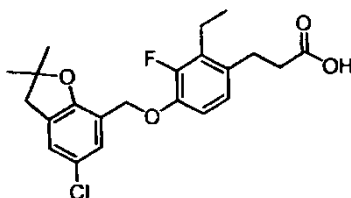
Ácido 3-(2-etil-3-fluoro-4-((5-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)fenil)propanoico (**245**)



15 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,00 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 6,86 - 6,71 (m, 3H), 5,03 (s, 2H), 2,99 (s, 2H), 2,90 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 2,73 - 2,56 (m, 4H), 1,47 (s, 6H), 1,18 (t, J = 6,6 Hz, 3H). CL-EM IEN *m/z*: encontrado 389,4 [M-H].

Ejemplo 217

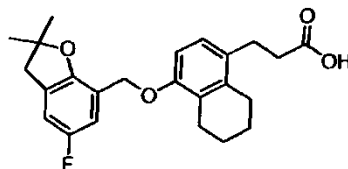
Ácido 3-(4-((5-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)-2-etil-3-fluorofenil)propanoico (**246**)



20 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,26 (s, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,81 (s, 2H), 5,01 (s, 2H), 2,99 (s, 2H), 2,90 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,76 - 2,53 (m, 4H), 1,47 (d, J = 1,3 Hz, 6H), 1,18 (t, J = 6,9 Hz, 3H). CL-EM IEN *m/z*: encontrado 405,3 [M-H].

Ejemplo 218

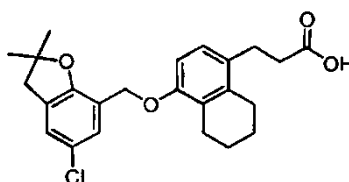
Ácido 3-(4-((5-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-il)propanoico (**247**)



5 RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 12,11 (s, 1H), 7,09 - 6,65 (m, 4H), 4,87 (s, 2H), 3,00 (s, 2H), 2,81 - 2,26 (m, 9H), 2,17 (s, 1H), 1,66 (s, 2H), 1,39 (s, 6H). CL-EM IEN *m/z*: encontrado 397,3 [M-H]⁻.

Ejemplo 219

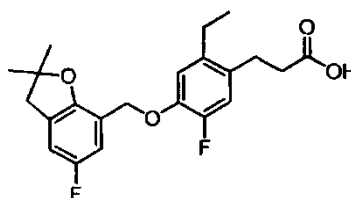
Ácido 3-(4-((5-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-il)propanoico (**248**)



10 RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 12,08 (s, 1H), 7,17 (s, 2H), 7,05 - 6,64 (m, 2H), 4,88 (s, 2H), 3,01 (s, 2H), 2,81 - 2,30 (m, 9H), 2,22 - 2,08 (m, 1H), 1,65 (s, 2H), 1,40 (s, 6H). CL-EM IEN *m/z*: encontrado 413,2 [M-H]⁻.

Ejemplo 220

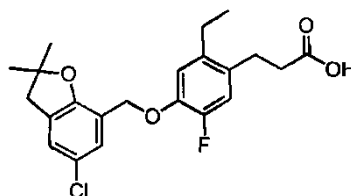
Ácido 3-(2-etil-5-fluoro-4-((5-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)fenil)propanoico (**249**)



15 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,00 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 6,93 - 6,71 (m, 3H), 5,04 (s, 2H), 2,99 (s, 2H), 2,87 (t, *J* = 7,8 Hz, 2H), 2,68 - 2,45 (m, 4H), 1,47 (s, 6H), 1,16 (dd, *J* = 8,4, 6,6 Hz, 3H). CL-EM IEN *m/z*: encontrado 389,4 [M-H]⁻.

Ejemplo 221

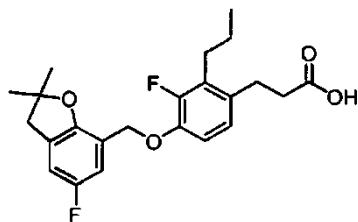
Ácido 3-(4-((5-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)-2-etil-5-fluorofenil)propanoico (**250**)



20 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,25 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,85 (dd, *J* = 18,8 Hz, 10,4, 2H), 5,03 (s, 2H), 2,99 (s, 2H), 2,87 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 2,67 - 2,45 (m, 4H), 1,47 (s, 6H), 1,17 (t, *J* = 7,5 Hz, 3H). CL-EM IEN *m/z*: encontrado 405,4 [M-H]⁻.

Ejemplo 222

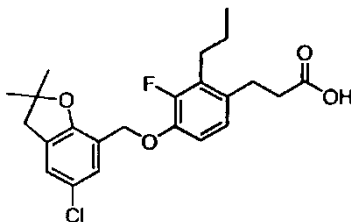
Ácido 3-(3-fluoro-4-((5-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)-2-propilfenil)propanoico (**251**)



5 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 6,99 (d, $J = 9,7$ Hz, 1H), 6,87 - 6,73 (m, 3H), 5,03 (s, 2H), 2,99 (s, 2H), 2,89 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 2,67-2,53 (m, 4H), 1,57 (dd, $J = 15,1/8,1$ Hz, 2H), 1,47 (d, $J = 1,6$ Hz, 6H), 0,98 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H). CL-EM IEN m/z : encontrado 403,0 $[\text{M-H}]^-$

Ejemplo 223

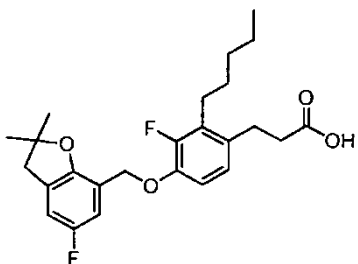
Ácido 3-(4-((5-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)-3-fluoro-2-propilfenil)propanoico (**252**)



10 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,25 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,81 (s, 2H), 5,01 (s, 2H), 2,98 (s, 2H), 2,89 (t, $J = 7,0$ Hz, 2H), 2,82 - 2,36 (m, 4H), 1,57 (d, $J = 6,7$ Hz, 2H), 1,47 (s, 6H), 0,98 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H). CL-EM IEN m/z : encontrado 419,4 $[\text{M-H}]^-$.

Ejemplo 224

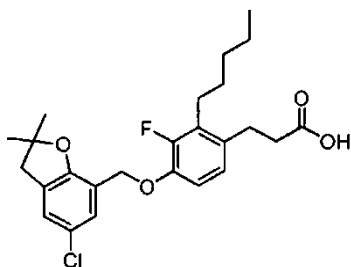
Ácido 3-(3-fluoro-4-((5-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)-2-pentilfenil)propanoico (**253**)



15 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 6,99 (d, $J = 9,7$ Hz, 1H), 6,85 - 6,70 (m, 3H), 5,02 (s, 2H), 2,98 (s, 2H), 2,90 - 2,85 (m, 2H), 2,68 - 2,53 (m, 4H), 1,64 - 1,42 (m, 8H), 1,35 (s, 4H), 0,89 (s, 3H). CL-EM IEN m/z : encontrado 431,1 (M-H).

Ejemplo 225

Ácido 3-(4-((5-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)-3-fluoro-2-pentilfenil)propanoico (**254**)

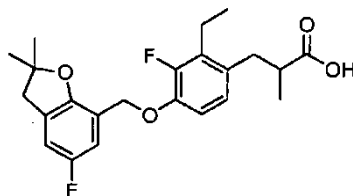


20

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,26 (s, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,83 - 6,80 (m, 2H), 5,01 (s, 2H), 2,98 (s, 2H), 2,89 (t, $J = 7,7$ Hz, 2H), 2,67 - 2,51 (m, 4H), 1,65 - 1,42 (m, 8H), 1,36 (s, 4H), 0,89 (s, 3H). CL-EM IEN m/z : encontrado 447,1 (M-H) $^-$.

Ejemplo 226

Ácido 3-(2-etil-3-fluoro-4-((5-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)fenil)-2-metilpropanoico (255)

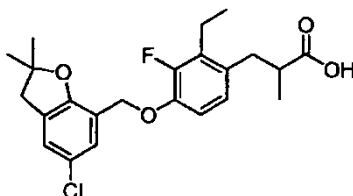


5

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,00 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 6,88 - 6,71 (m, 3H), 5,03 (s, 2H), 3,10 - 2,95 (m, 3H), 2,78 - 2,52 (m, 4H), 1,47 (s, 6H), 1,17 (t, $J = 7,2$ Hz, 6H). CL-EM IEN m/z : encontrado 403,4 (M-H) $^-$.

Ejemplo 227

Ácido 3-(4-((5-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)-2-etil-3-fluorofenil)-2-metilpropanoico (256)

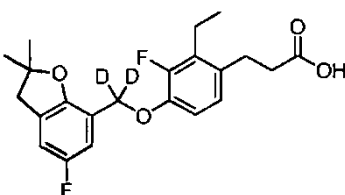


10

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,26 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,83 - 6,78 (m, 2H), 5,01 (s, 2H), 3,12 - 2,88 (m, 3H), 2,82-2,48 (m, 4H), 1,47 (s, 6H), 1,17 (t, $J = 7,3$ Hz, 6H). CL-EM IEN m/z : encontrado 419,4 (M-H) $^-$.

Ejemplo 228

Ácido 3-(4-(dideuterio(5-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)-3-fluoro-2-etilfenil)propanoico (257)

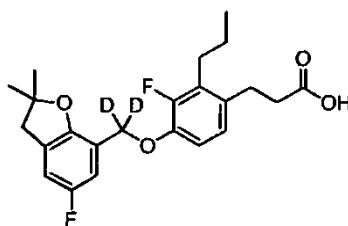


15

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,00 (d, $J = 9,6$ Hz, 1H), 6,88 - 6,73 (m, 3H), 2,99 (s, 2H), 2,90 (t, $J = 7,9$ Hz, 2H), 2,75 - 2,55 (m, 4H), 1,47 (s, 6H), 1,18 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H). CL-EM IEN m/z : encontrado 391,3 [M-H] $^-$.

Ejemplo 229

Ácido 3-(4-(dideuterio(5-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)-3-fluoro-2-propilfenil)propanoico (258)

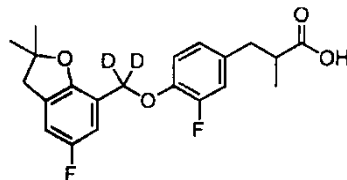


20

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 6,99 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H), 6,87-6,73 (m, 3H), 2,99 (s, 2H), 2,89 (t, $J = 8,0$ Hz, 2H), 2,70-2,52 (m, 4H), 1,57 (dd, $J = 15,1/7,4$ Hz, 2H), 1,47 (s, 6H), 0,99 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H). CL-EM IEN m/z : encontrado 405,4 (M-H) $^-$.

Ejemplo 230

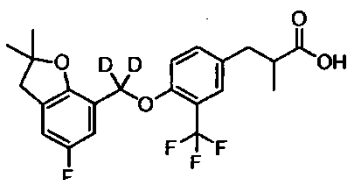
Ácido 3-(4-(dideuterio(5-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)-3-fluorofenil)-2-metilpropanoico (**259**)



5 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,04 - 6,88 (m, 3H), 6,80 (t, $J = 8,7$ Hz, 2H), 3,05 - 2,91 (m, 3H), 2,70 (dd, $J = 14,0, 7,0$ Hz, 1H), 2,61-2,57 (m, 1H), 1,47 (s, 6H), 1,16 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H). CL-EM IEN m/z : encontrado 377,2 $[\text{M-H}]^-$.

Ejemplo 231

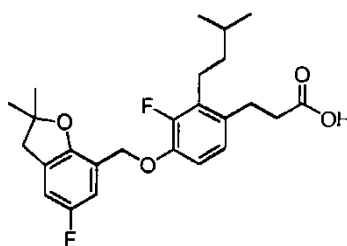
Ácido 3-(4-(dideuterio(5-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)-3-(trifluorometil)fenil)-2-metilpropanoico (**260**)



10 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,38 (s, 1H), 7,25 (d, $J = 6,3$ Hz, 1H), 7,06 - 6,95 (m, 2H), 6,79 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 3,10-2,93 (m, 3H), 2,68 (d, $J = 7,3$ Hz, 2H), 1,48 (s, 6H), 1,18 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H). CL-EM IEN m/z : encontrado 427,1 (M-H) $^-$.

Ejemplo 232

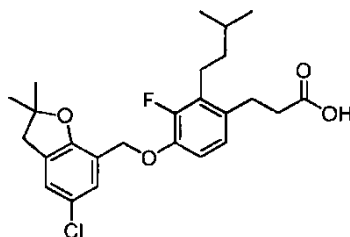
Ácido 3-(3-fluoro-4-((5-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)-2-isopentilfenil)propanoico (**261**)



15 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,00 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H), 6,87 - 6,72 (m, 3H), 5,03 (s, 2H), 2,99 (s, 2H), 2,89 (t, $J = 7,9$ Hz, 2H), 2,65 - 2,58 (m, 4H), 1,74 - 1,57 (m, 1H), 1,47 (s, 6H), 1,44 - 1,34 (m, 2H), 0,96 (d, $J = 6,6$ Hz, 6H). CL-EM IEN m/z : encontrado 431,3 $[\text{M-H}]^-$

Ejemplo 233

20 Ácido 3-(4-((5-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)-3-fluoro-2-isopentilfenil)propanoico (**262**)

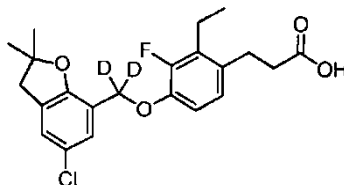


RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,26 (s, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,81 (s, 2H), 5,01 (s, 2H), 2,99 (s, 2H), 2,89 (t, $J = 7,9$ Hz, 2H),

2,64 - 2,59 (m, 4H), 1,68 - 1,62 (m, 1H), 1,47 (s, 6H), 1,44 - 1,33 (m, 2H), 0,96 (d, J = 6,6 Hz, 6H). CL-EM IEN *m/z*: encontrado 447,1 (M-H)⁻.

Ejemplo 234

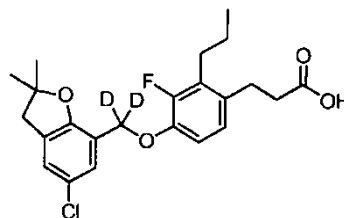
Ácido 3-(4-(dideuterio(5-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)-3-fluoro-2-etilfenil)propanoico (**263**)



5
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,26 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,81 (s, 2H), 2,99 (s, 2H), 2,90 (t, J = 7,9 Hz, 2H), 2,75 - 2,54 (m, 4H), 1,47 (s, 6H), 1,18 (t, J = 7,5 Hz, 3H). CL-EM IEN *m/z*: encontrado 407,2 (M-H)⁻.

Ejemplo 235

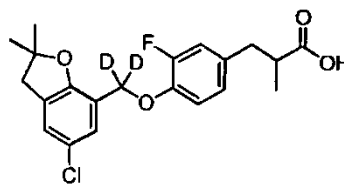
Ácido 3-(4-(dideuterio(5-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)-3-fluoro-2-propilfenil)propanoico (**264**)



10
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,26 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,86 - 6,77 (m, 2H), 2,99 (s, 2H), 2,90 (t, J = 7,9 Hz, 2H), 2,69 - 2,53 (m, 4H), 1,57 (dd, J = 15,4, 7,8 Hz, 2H), 1,47 (s, 6H), 0,99 (t, J = 7,3 Hz, 3H). CL-EM IEN *m/z*: encontrado 421,4 (M-H)⁻.

Ejemplo 236

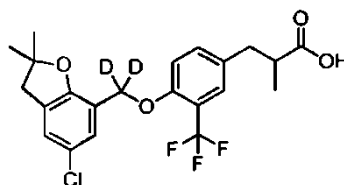
15 Ácido 3-(4-(dideuterio(5-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)-3-fluorofenil)-2-metilpropanoico (**265**)



RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,24 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,97 - 6,87 (m, 2H), 6,82 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 3,04 - 2,92 (m, 3H), 2,79 - 2,50 (m, 2H), 1,47 (s, 6H), 1,17 (d, J = 6,9 Hz, 3H). CL-EM IEN *m/z*: encontrado 393,2 [M-H]⁻.

Ejemplo 237

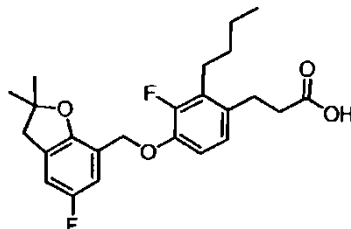
20 Ácido 3-(4-(dideuterio(5-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)-3-(trifluorometil)fenil)-2-metilpropanoico (**266**)



RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,38 (s, 1H), 7,25 - 7,21 (m, 2H), 7,07 - 6,97 (m, 2H), 3,06 - 2,93 (m, 3H), 2,68 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 1,48 (s, 6H), 1,18 (d, J = 6,6 Hz, 3H). CL-EM IEN *m/z*: encontrado 443,1 [M-H]⁻.

Ejemplo 238

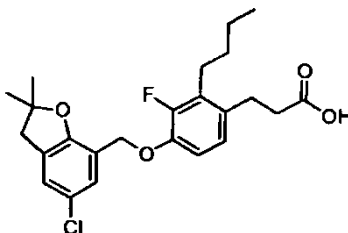
Ácido 3-(2-butil-3-fluoro-4-((5-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)fenil)propanoico (**267**)



5 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,00 (d, $J = 9,7$ Hz, 1H), 6,89 - 6,74 (m, 3H), 5,03 (s, 2H), 2,99 (s, 2H), 2,96 - 2,84 (m, 2H), 2,71 - 2,54 (m, 4H), 1,61-1,33 (m, 10H), 0,94 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H). CL-EM IEN m/z : encontrado 417,3 (M-H) $^-$.

Ejemplo 239

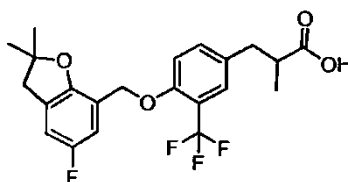
Ácido 3-(2-butil-4-((5-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)-3-fluorofenil)propanoico (**268**)



10 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,26 (s, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,86 - 6,77 (m, 2H), 5,01 (s, 2H), 2,99 (s, 2H), 2,90 (t, $J = 8,0$ Hz, 2H), 2,72 - 2,54 (m, 4H), 1,61-1,31 (m, 10H), 0,94 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H). CL-EM IEN m/z : encontrado 433,3 [M-H] $^-$.

Ejemplo 240

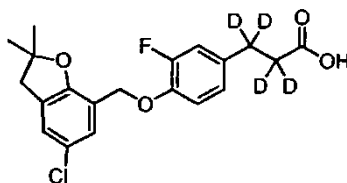
Ácido 3-(4-((5-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)-3-(trifluorometil)fenil)-2-metilpropanoico (**269**)



15 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,38 (s, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,01 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H), 6,79 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 5,08 (s, 2H), 3,04 - 2,91 (m, 3H), 2,80 - 2,55 (m, 2H), 1,48 (s, 6H), 1,18 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H). CL-EM IEN m/z : encontrado 425,0 [M-H] $^-$.

Ejemplo 241

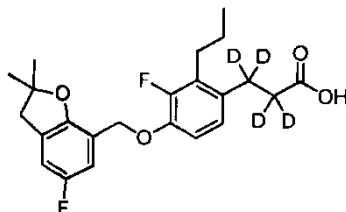
Ácido 3-(4-((5-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)-3-fluorofenil)-2,2,3,3-tetrauteriopropanoico (**270**)



20 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,24 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,99 - 6,78 (m, 3H), 5,03 (s, 2H), 2,99 (s, 2H), 1,47 (s, 6H). CL-EM: 399,3 (M-H) $^+$. CL-EM IEN m/z : encontrado 381,2 (M-H) $^-$.

Ejemplo 242

Ácido 3-(3-fluoro-4-((5-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)-2-propilfenil)-2,2,3,3-tetradeteriopropanoico (**271**)

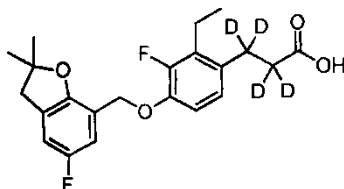


- 5 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 6,99 (d, $J = 10,0$ Hz, 1H), 6,87-6,71 (m, 3H), 5,03 (s, 2H), 2,99 (s, 2H), 2,62 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H), 1,59 - 1,53 (m, 2H), 1,47 (s, 6H), 0,99 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H). CL-EM IEN m/z : encontrado 407,4 (M-H) $^-$.

Ejemplo 243

Ácido

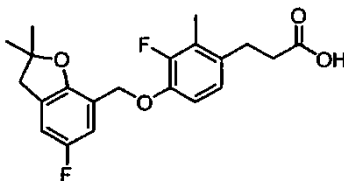
3-(2-etil-3-fluoro-4-((5-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)fenil)-2,2,3,3-tetradeteriopropanoico(**272**)



- 10 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,00 (d, $J = 10,3$ Hz, 1H), 6,87 - 6,73 (m, 3H), 5,03 (s, 2H), 2,99 (s, 2H), 2,75 - 2,61 (m, 2H), 1,47 (s, 6H), 1,18 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H). CL-EM IEN m/z : encontrado 393,3 (M-H) $^-$.

Ejemplo 244

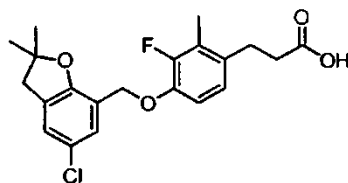
Ácido 3-(3-fluoro-4-((5-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)-2-metilfenil)propanoico (**273**)



- 15 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 6,98 (d, $J = 9,6$ Hz, 1H), 6,85-6,71 (m, 3H), 5,04 (s, 2H), 2,99 (s, 2H), 2,88 (t, $J = 7,9$ Hz, 2H), 2,58 (t, $J = 7,8$ Hz, 2H), 2,23 (s, 3H), 1,47 (s, 6H). CL-EM IEN m/z : encontrado 375,3 [M-H] $^-$.

Ejemplo 245

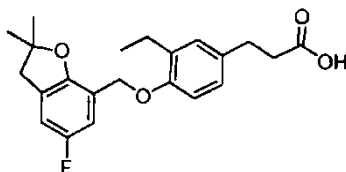
Ácido 3-(4-((5-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)-3-fluoro-2-metilfenil)propanoico (**274**)



- 20 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,25 (s, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,80 (s, 2H), 5,02 (s, 2H), 2,99 (s, 2H), 2,88 (t, $J = 7,8$ Hz, 2H), 2,59 (t, $J = 7,8$ Hz, 2H), 2,23 (s, 3H), 1,47 (s, 6H). CL-EM IEN m/z : encontrado 391,4 (M-H) $^-$.

Ejemplo 246

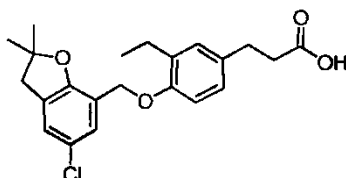
Ácido 3-(3-etil-4-((5-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)fenil)propanoico (**275**)



- 5 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,00 - 6,90 (m, 3H), 6,83 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 4,96 (s, 2H), 2,98 (s, 2H), 2,87 (t, J = 7,9 Hz, 2H), 2,72 - 2,55 (m, 4H), 1,46 (s, 6H), 1,20 (t, J = 7,5 Hz, 3H). CL-EM IEN m/z: encontrado 371,2 (M-H)⁻.

Ejemplo 247

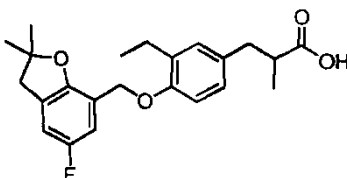
Ácido 3-(4-((5-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)-3-etilfenil)propanoico (**276**)



- 10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,17 (s, 1H), 6,97 - 6,89 (m, 3H), 6,78 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 4,89 (s, 2H), 2,93 (s, 2H), 2,82 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,67 - 2,51 (m, 4H), 1,41 (s, 6H), 1,14 (t, J = 7,5 Hz, 3H). CL-EM IEN m/z: encontrado 387,2 (M-H)⁻.

Ejemplo 248

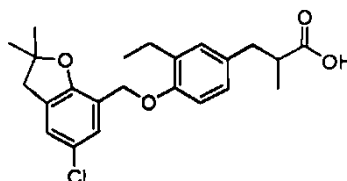
Ácido 3-(3-etil-4-((5-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)fenil)-2-metilpropanoico (**277**)



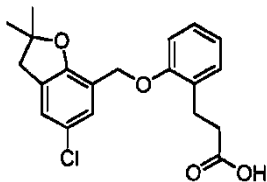
- 15 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 6,98 - 6,93 (m, 3H), 6,82 - 6,79 (m, 2H), 4,96 (s, 2H), 3,05 - 2,89 (m, 3H), 2,79 - 2,49 (m, 4H), 1,46 (s, 6H), 1,25 - 1,08 (m, 6H). CL-EM IEN m/z: encontrado 385,3 (M-H)⁻.

Ejemplo 249

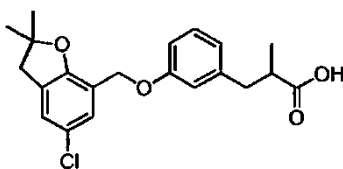
Ácido 3-(4-((5-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)-3-etilfenil)-2-metilpropanoico (**278**)



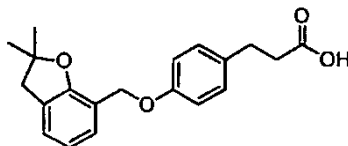
- 20 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,17 (s, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,92 - 6,84 (m, 2H), 6,77 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 4,89 (s, 2H), 3,00-2,84 (m, 3H), 2,74-2,43 (m, 4H), 1,40 (s, 6H), 1,17-0,99 (m, 6H). CL-EM IEN m/z: encontrado 401,2 [M-H]⁻.

Ejemplo 250Ácido 3-(2-((5-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)fenil)propanoico (**279**)

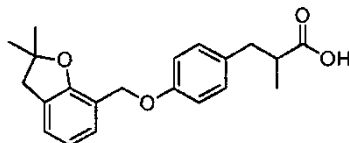
5 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,22 (s, 1H), 7,18 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 7,06 (s, 1H), 6,94 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,89 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 4,99 (s, 2H), 3,05 - 2,93 (m, 4H), 2,70 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 1,48 (s, 6H).

Ejemplo 251Ácido 3-(3-((5-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)fenil)-2-metilpropanoico (**280**)

10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,25 - 7,22 (m, 1H), 7,19 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,88 - 6,75 (m, 3H), 4,97 (s, 2H), 3,05 (dd, J = 13,5, 6,1 Hz, 1H), 3,00 (s, 2H), 2,81-2,77 (m, 1H), 2,66 - 2,63 (m, 1H), 1,48 (s, 6H), 1,18 (d, J = 6,9 Hz, 3H).

Ejemplo 252Ácido 3-(4-((2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)fenil)propanoico (**281**)

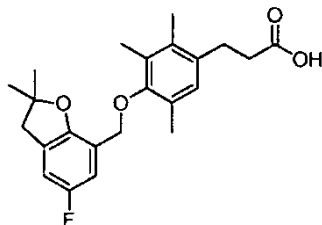
15 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,28 - 7,20 (m, 1H), 7,09 (t, J = 8,4 Hz, 3H), 6,93 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,82 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 5,02 (s, 2H), 3,02 (s, 2H), 2,89 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 2,64 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 1,48 (s, 6H).

Ejemplo 253Ácido 3-(4-((2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)fenil)-2-metilpropanoico (**282**)

20 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,25 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 8,4 Hz, 3H), 6,93 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 6,83 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 5,02 (s, 2H), 3,06 - 2,94 (m, 3H), 2,75 - 2,69 (m, 1H), 2,63 - 2,58 (m, 1H), 1,48 (s, 6H), 1,16 (d, J = 6,9 Hz, 3H).

Ejemplo 254

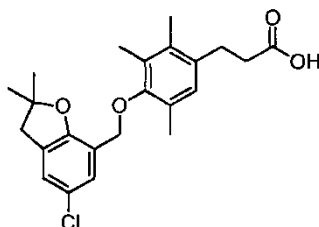
Ácido 3-(4-((5-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)-2,3,5-trimetilfenil)propanoico (**283**)



5 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,06 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 6,89 - 6,75 (m, 2H), 4,66 (s, 2H), 3,00 (s, 2H), 2,97 - 2,87 (m, 2H), 2,60 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 1,45 (s, 6H). CL-EM IEN m/z: encontrado 385,0 (M-H)⁻.

Ejemplo 255

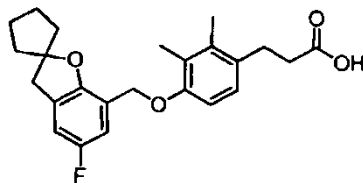
Ácido 3-(4-((5-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)-2,3,5-trimetilfenil)propanoico (**284**)



10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,32 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 4,64 (s, 2H), 3,00 (s, 2H), 2,98 - 2,84 (m, 2H), 2,66 - 2,53 (m, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 1,45 (s, 6H). CL-EM IEN m/z: encontrado 401,3 (M-H)⁻.

Ejemplo 256

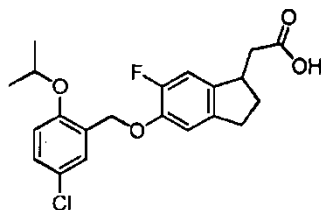
Ácido 3-(4-((5-fluoro-3H-espiro[benzofuran-2,1'-ciclopentan]-7-il)metoxi)-2,3-dimetilfenil)propanoico (**285**)



15 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,05 - 6,90 (m, 2H), 6,79 - 6,75 (m, 2H), 4,96 (s, 2H), 3,15 (s, 2H), 2,98 - 2,87 (m, 2H), 2,64 - 2,53 (m, 2H), 2,23 (s, 6H), 2,12 - 2,04 (m, 2H), 1,96 - 1,84 (m, 2H), 1,81-1,63 (m, 4H). CL-EM IEN m/z: encontrado 397,4 [M-H]⁻.

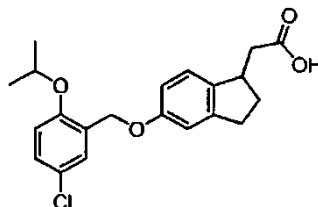
Ejemplo 257

Ácido 2-(5-((5-cloro-2-isopropoxibencil)oxi)-6-fluoro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)acético (**286**)

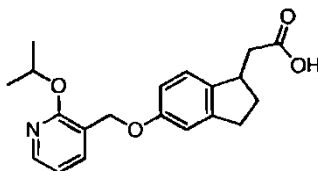


20 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,48 (s, 1H), 7,22-7,19 (m, 1H), 6,97-6,94 (m, 1H), 6,88-6,86 (m, 1H), 6,83-6,81 (m, 1H), 5,08 (s, 2H), 4,59-4,53 (m, 1H), 3,58-3,51 (m, 1H), 2,92-2,74 (m, 3H), 2,52-2,39 (m, 2H), 1,84-1,75 (m, 1H), 1,34 (d,

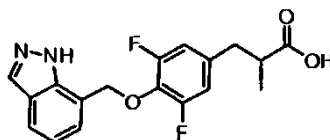
6H).

Ejemplo 258Ácido 2-(5-((5-cloro-2-isopropoxibencil)oxi)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)acético (**287**)

- 5 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,45 (s, 1H), 7,20-7,18 (m, 1H), 7,11-7,09 (m, 1H), 6,87-6,79 (m, 3H), 5,02 (s, 2H), 4,59-4,53 (m, 1H), 3,56-3,53 (m, 1H), 2,93-2,79 (m, 3H), 2,51-2,41 (m, 2H), 1,81-1,74 (m, 1H), 1,34 (d, 6H).

Ejemplo 259Ácido 2-(5-((2-isopropoxipiridin-3-il)metoxi)-2,3-dihidro-1 H-inden-1-il)acético (**288**)

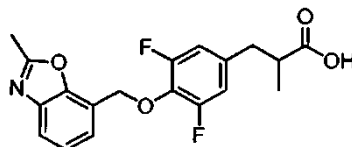
- 10 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 128 (a, 1H), 8,10 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,97-6,94 (m, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,75 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,32 - 5,29 (m, 1H), 4,96 (s, 2H), 2,82 - 2,79 (m, 1H), 2,76-2,62 (m, 3H), 2,30-2,24 (m, 2H), 1,66-1,61 (m, 1H), 1,28 (d, J = 7,1 Hz, 6H). CL-EM IEN m/z: encontrado 340,2 (M-H)⁻.

Ejemplo 2603-(4-((1H-indazol-7-il)metoxi)-3,5-difluorofenil)-2-metilpropanoico (**289**)

- 15 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,14 (s, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,15 (m, 1H), 6,82-6,78 (m, 1H), 5,45 (s, 2H), 2,98-2,93 (m, 1H), 2,78-2,73 (m, 1H), 2,67-2,63 (m, 1H), 1,22 (d, 3H). CL-EM IEN m/z: encontrado 347,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 261

- 20 Ácido 3-(3,5-difluoro-4-((2-metilbenzo[d]oxazol-7-il)metoxi)fenil)-2-metilpropanoico (**290**)

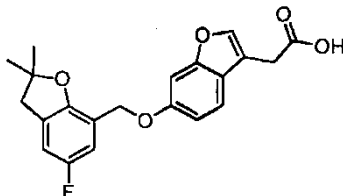


- RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,62 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,72 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 5,41 (s, 2H), 2,99-2,93 (m, 1H), 2,73-2,71 (m, 1H), 2,65 (s, 3H), 2,63 - 2,58 (m, 1H), 1,18 (d, J = 7,2 Hz, 3H). CL-EM IEN m/z: encontrado 361,7 [M+H]⁺.

25

Ejemplo 262

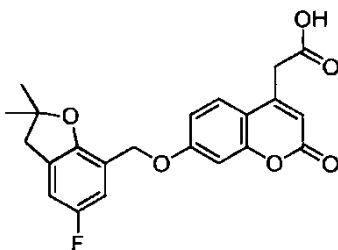
Ácido 2-(6-((5-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)benzofuran-3-il)acético (**291**)



5 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,46 (a, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,04-7,00 (m, 2H), 6,93 (d, 1H), 4,99 (s, 2H), 3,63 (s, 2H), 3,04 (s, 2H), 2,50 (s, 3H), 1,45 (s, 6H). CL-EM IEN *m/z*: encontrado 369,0 [M-H]⁻.

Ejemplo 263

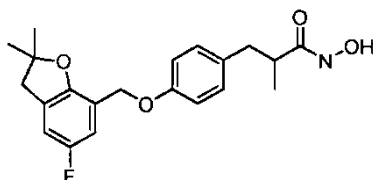
Ácido 2-(7-((5-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)-2-oxo-2H-cromen-4-il)acético (**292**)



10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 6,93 (d, 3H), 6,82 (m, 1H), 6,64 (m, 1H), 6,34 (s, 1H), 5,06 (d, 2H), 3,15 (m, 1H), 3,08-3,01 (m, 2H), 2,95 (m, 2H), 1,51-1,44 (m, 6H). CL-EM IEN *m/z*: encontrado 398,8 [M+H]⁺.

Ejemplo 264

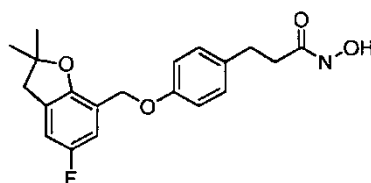
3-(4-((5-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)fenil)-N-hidroxi-2-metilpropanamida (**293**)



15 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,03 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 6,95 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 6,89 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 6,79 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 4,96 (s, 2H), 2,99 (s, 2H), 2,91 - 2,84 (m, 1H), 2,79 (s, 1H), 2,67 - 2,58 (m, 1H), 2,41 - 2,29 (m, 1H), 1,47 (s, 6H), 1,19 (d, J = 6,7 Hz, 3H). CL-EM IEN *m/z*: encontrado 372,4 (M-H)⁻.

Ejemplo 265

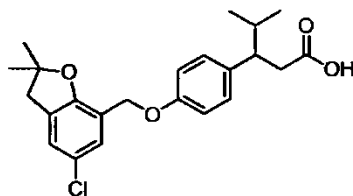
3-(4-((5-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)fenil)-N-hidroxiopropanamida (**294**)



20 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,07 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 6,98 - 6,88 (m, 3H), 6,79 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,97 (s, 2H), 2,99 (s, 2H), 2,91 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,80 (s, 1H), 2,41 (t, J = 10,4 Hz, 2H), 1,47 (s, 6H). CL-EM IEN *m/z*: encontrado 358,4 (M-H)⁻.

Ejemplo 266

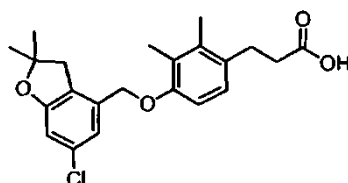
Ácido 3-(4-((5-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)fenil)-4-metilpentanoico (**295**)



5 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,25 (s, 1H), 7,06 - 7,03 (m, 3H), 6,90 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 4,95 (s, 2H), 2,99 (s, 2H), 2,89-2,70 (m, 2H), 2,59 - 2,54 (m, 1H), 1,88 - 1,74 (m, 1H), 0,91 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 0,74 (d, J = 6,6 Hz, 3H).

Ejemplo 267

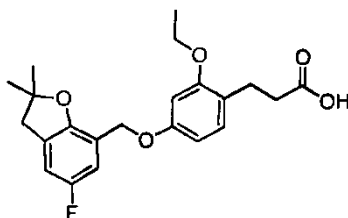
Ácido 3-(4-((6-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metoxi)-2,3-dimetilfenil)propanoico (**296**)



10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 6,97 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,70 - 6,66 (m, 2H), 4,87 (s, 2H), 2,99 - 2,88 (m, 4H), 2,60 (t, J = 8,4 Hz, 2H), 2,23 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 1,47 (s, 6H).

Ejemplo 268

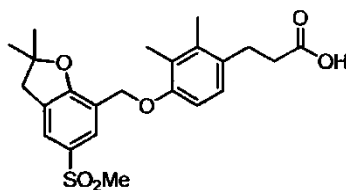
Ácido 3-(2-etoxi-4-((5-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)fenil)propanoico (**297**)



15 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,00 (a, s), 7,01 - 6,94 (m, 3H), 6,53 (s, 1H), 6,45-6,43 (m, 1H), 4,87 (s, 2H), 3,98 - 3,96 (m, 2H), 3,00 (s, 2H), 2,68 - 2,66 (m, 2H), 2,37 - 2,35 (m, 2H), 1,40 (s, 6H), 1,28 - 1,26 (m, 3H). CL-EM IEN *m/z*: encontrado 387,3 [M-H].

Ejemplo 269

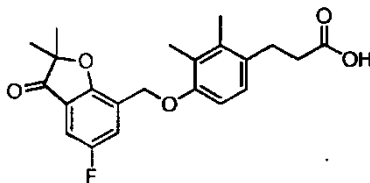
Ácido 3-(4-((2,2-dimetil-5-(metilsulfonil)-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)-2,3-dimetilfenil)propanoico (**298**)



20 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,90 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 6,96 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,76 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,00 (s, 2H), 3,09 (s, 2H), 3,03 (s, 3H), 2,98 - 2,89 (m, 2H), 2,64 - 2,54 (m, 2H), 2,23 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 1,52 (s, 6H). CL-EM IEN *m/z*: encontrado 431,1 [M-H].

Ejemplo 270

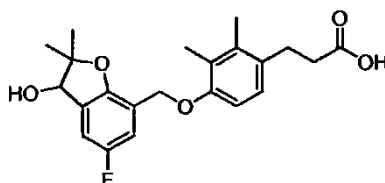
Ácido 3-(4-((5-fluoro-2,2-dimetil-3-oxo-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)-2,3-dimetilfenil)propanoico (**299**)



- 5 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,57 (d, J = 9,2, 2,7 Hz, 1H), 7,26-7,22 (m, 1H), 6,99 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,11 (s, 2H), 3,00 - 2,90 (m, 2H), 2,66-2,56 (m, 2H), 2,25 (s, 6H), 1,48 (s, 6H). CL-EM IEN m/z : encontrado 385,1 $[\text{M-H}]^-$.

Ejemplo 271

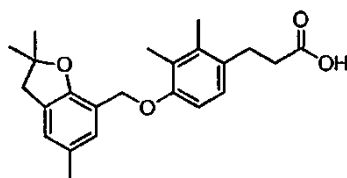
Ácido 3-(4-((5-fluoro-3-hidroxi-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)-2,3-dimetilfenil)propanoico (**300**)



- 10 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,16 (d, J = 9,6, 2,8 Hz, 1H), 7,04 (dd, J = 9,6, 2,8 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,74 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 5,02 (s, 2H), 4,76 (s, 1H), 2,98 - 2,89 (m, 2H), 2,64 - 2,53 (m, 2H), 2,23 (s, 6H), 1,51 (s, 3H), 1,36 (s, 3H). CL-EM IEN m/z : encontrado 371,2 $[\text{M-H}]^-$.

Ejemplo 272

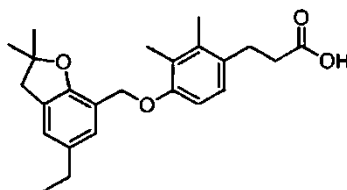
Ácido 3-(2,3-dimetil-4-((2,2,5-trimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)fenil)propanoico (**301**)



- 15 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,07 (s, 1H), 6,95 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,80 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,97 (s, 2H), 2,98 (s, 2H), 2,96 - 2,88 (m, 2H), 2,63 - 2,53 (m, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,23 (s, 6H), 1,46 (s, 6H). CL-EM IEN m/z : encontrado 367,1 $[\text{M-H}]^-$.

Ejemplo 273

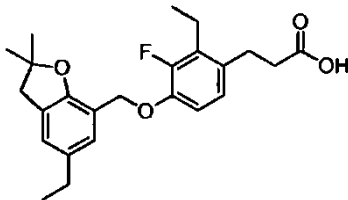
- 20 Ácido 3-(4-((5-etil-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)-2,3-dimetilfenil)propanoico (**302**)



- RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,10 (s, 1H), 6,95 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,82 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,98 (s, 2H), 2,99 (s, 2H), 2,97 - 2,89 (m, 2H), 2,64 - 2,53 (m, 4H), 2,23 (s, 6H), 1,47 (s, 6H), 1,20 (t, J = 7,6 Hz, 3H). CL-EM IEN m/z : encontrado 381,1 $[\text{M-H}]^-$.

Ejemplo 274

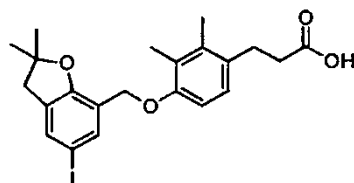
Ácido 3-(2-etil-4-((5-etil-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)-3-fluorofenil)propanoico (**303**)



5 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,03 (s, 1H), 6,85 - 6,72 (m, 2H), 6,74 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 4,98 (s, 2H), 2,92 (s, 2H), 2,86 - 2,78 (m, 2H), 2,63 - 2,60 (m, 2H), 2,55 - 2,46 (m, 4H), 1,40 (s, 6H), 1,13 - 1,09 (m, 6H). CL-EM IEN m/z : encontrado 399,2 $[\text{M-H}]^-$.

Ejemplo 275

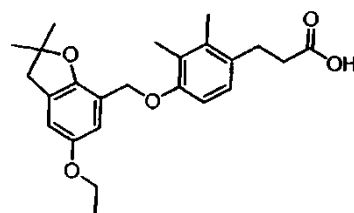
Ácido 3-(4-((5-yodo-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)-2,3-dimetilfenil)propanoico (**304**)



10 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,57 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 6,95 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 6,75 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 4,93 (s, 2H), 3,00 (s, 2H), 2,96 - 2,88 (m, 2H), 2,64 - 2,55 (m, 2H), 2,23 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 1,47 (s, 6H). CL-EM IEN m/z : encontrado 479,1 $[\text{M-H}]^-$.

Ejemplo 276

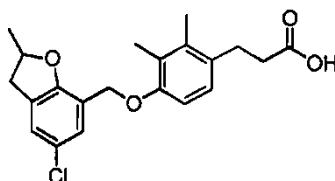
Ácido 3-(4-((5-etoxi-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)-2,3-dimetilfenil)propanoico (**305**)



15 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 6,94 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,84 (s, 1H), 6,79 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,67 (s, 1H), 4,97 (s, 2H), 3,98 - 3,93 (m, 2H), 2,98 (s, 2H), 2,94 - 2,90 (m, 2H), 2,60 - 2,56 (m, 2H), 2,22 (s, 6H), 1,46 (s, 6H), 1,37 (m, 3H). CL-EM IEN m/z : encontrado 397,3 $[\text{M-H}]^-$.

Ejemplo 277

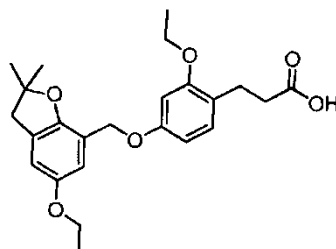
20 Ácido 3-(4-((5-cloro-2-metil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)-2,3-dimetilfenil)propanoico (**306**)



RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,25 (s, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,95 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 6,74 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 5,01-4,95 (m, 2H), 3,34 - 3,28 (m, 1H), 2,95 - 2,91 (m, 2H), 2,84 - 2,78 (m, 1H), 2,61-2,57 (m, 2H), 2,23 (s, 6H), 1,47 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H). CL-EM IEN m/z ; encontrado 373,1 [M-H] $^-$.

Ejemplo 278

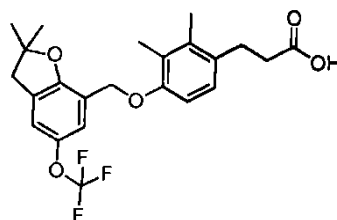
- 5 Ácido 3-(2-etoxi-4-((5-etoxi-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)fenil)propanoico (**307**)



RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,02 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,68 (s, 1H), 6,51 - 6,49 (m, 2H), 4,96 (s, 2H), 4,02 - 3,93 (m, 4H), 2,97 (s, 2H), 2,88 - 2,85 (m, 2H), 2,64 - 2,61 (m, 2H), 1,46 (s, 6H), 1,41-1,34 (m, 6H). CL-EM IEN m/z : encontrado 413,2 (M-H) $^-$.

10 Ejemplo 279

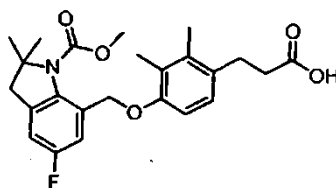
- Ácido 3-(4-((2,2-dimetil-5-(trifluorometoxi)-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)2,3-dimetilfenil)propanoico (**308**)



RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,17 (s, 1H), 6,97 - 6,94 (m, 2H), 6,76 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 4,97 (s, 2H), 3,03 (s, 2H), 2,95 - 2,91 (m, 2H), 2,61 - 2,57 (m, 2H), 2,23 (s, 6H), 1,49 (s, 6H). CL-EM IEN m/z : encontrado 437,3 (M-H) $^-$.

15 Ejemplo 280

- Ácido 3-(4-((5-fluoro-1-(metoxicarbonil)-2,2-dimetilindolin-7-il)metoxi)-2,3-dimetilfenil)propanoico (**309**)

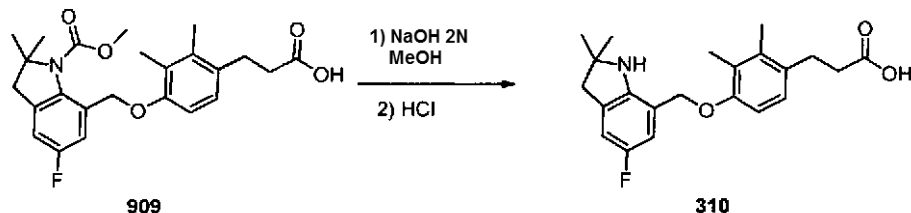


RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 6,99 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 6,93 - 6,89 (m, 2H), 6,80 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 5,01 (s, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,07 (s, 2H), 2,96 - 2,94 (m, 2H), 2,62 - 2,58 (m, 2H), 2,22 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 1,54 (s, 6H). CL-EM IEN m/z : encontrado 428,5 (M-H) $^-$.

20

Ejemplo 281

Ácido 3-(4-((5-fluoro-2,2-dimetilindolin-7-il)metoxi)-2,3-dimetilfenil)propanoico (**310**)

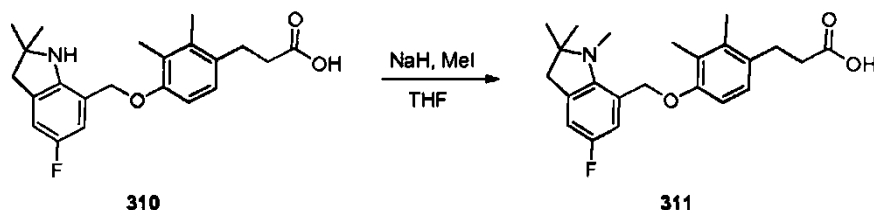


5 El Compuesto (**909**) (120 mg, 0,28 mmol) se calentó en MeOH (5 ml) y NaOH 2 N (1 ml) a 80 °C durante 5 horas. Los compuestos volátiles se eliminaron al vacío, se añadió agua, y la reacción se acidificó hasta pH 3 con HCl 1 N. Se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo (3 x 20 ml) y la combinación de extractos orgánicos se secó con sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa en fase inversa para dar el compuesto (**310**). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,32 (d, J = 8,8, 4,8 Hz, 1H), 7,06 - 7,02 (m, 1H), 6,95 - 6,92 (m, 1H), 6,67 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 5,06 (s, 2H), 3,87 (s, 1H), 3,13 (s, 2H), 2,92 - 2,89 (m, 2H), 2,59 - 2,55 (m, 2H), 2,19 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 1,58 (s, 6H). CL-EM IEN *m/z*: encontrado 370,0 [M-H]⁻.

10

Ejemplo 282

Ácido 3-(4-((5-fluoro-1,2,2-trimetilindolin-7-il)metoxi)-2,3-dimetilfenil)propanoico (**311**)

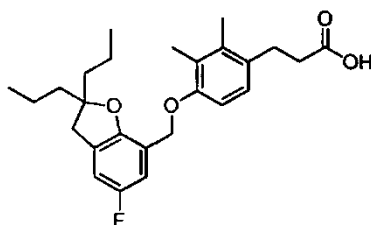


15 A una solución de (**310**) (20 mg, 0,05 mmol) en DMF anhidra (3 ml) se le añadió hidruro sódico (4,3 mg, 2 equiv.) y la mezcla de reacción se agitó a 40 °C durante 1 hora. La solución se calentó a temperatura ambiente, se añadió un exceso de yoduro de metilo y la reacción se precintó y se calentó a 40 °C durante la noche. La reacción se interrumpió con agua y se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice para dar el compuesto (**311**). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 6,97 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,93 - 6,91 (m, 2H), 6,78 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 4,99 (s, 2H), 3,83 (s, 2H), 3,68 (s, 3H), 2,94 - 2,90 (m, 2H), 2,56 - 2,52 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 1,54 (s, 6H). CL-EM IEN *m/z*: encontrado 384,5 [M-H]⁻.

20

Ejemplo 283

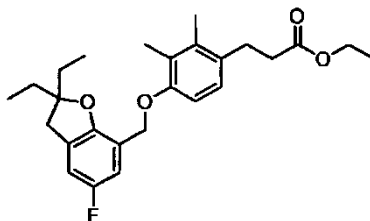
Ácido 3-(4-((5-Fluoro-2,2-dipropil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)-2,3-dimetilfenil)propanoico (**312**)



25 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,02 - 6,91 (m, 2H), 6,78 - 6,74 (m, 2H), 4,96 (s, 2H), 2,99 (s, 2H), 2,96 - 2,89 (m, 2H), 2,65 - 2,55 (m, 2H), 2,23 (s, 6H), 1,73 - 1,60 (m, 4H), 1,45 - 1,30 (m, 4H), 0,93 (t, J = 7,3 Hz, 6H). CL-EM IEN *m/z*: encontrado 427,4 [M-H]⁻.

Ejemplo 284

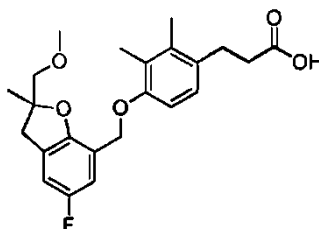
Ácido 3-(4-((2,2-Dietil-5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)-2,3-dimetilfenil)propanoico (**313**)



5 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,02 - 6,91 (m, 2H), 6,78 - 6,74 (m, 2H), 4,98 (s, 2H), 2,98 (s, 2H), 2,96 - 2,90 (m, 2H), 2,63 - 2,55 (m, 2H), 2,24 (s, 6H), 1,74 (c, *J* = 7,4 Hz, 4H), 0,92 (t, *J* = 7,4 Hz, 6H). CL-EM IEN *m/z*: encontrado 399,2 [M-H]⁻.

Ejemplo 285

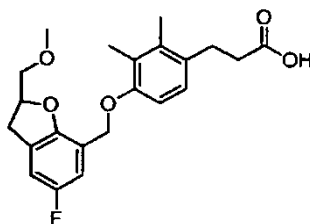
Ácido 3-(4-((5-Fluoro-2-(metoximetil)-2-metil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)-2,3-dimetilfenil)propanoico (**314**)



10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,02-6,98 (m, 1H), 6,95 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,81-6,77 (m, 1H), 6,75 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 4,98 (s, 2H), 3,46 (s, 2H), 3,41 (s, 3H), 3,25 (d, *J* = 15,8 Hz, 1H), 2,97 - 2,82 (m, 3H), 2,64 - 2,53 (m, 2H), 2,23 (s, 6H), 1,46 (s, 3H). CL-EM IEN *m/z*: encontrado 401,1 (M-H)⁻.

Ejemplo 286

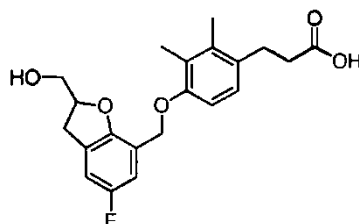
Ácido 3-(4-((5-Fluoro-2-(metoximetil)-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)-2,3-dimetilfenil)propanoico (**315**)



15 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,03-6,99 (m, 1H), 6,95 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,84 - 6,80 (m, 1H), 6,73 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 5,03 - 5,01 (m, 3H), 3,69 - 3,53 (m, 2H), 3,44 (s, 3H), 3,32 - 3,18 (m, 1H), 3,09 - 2,99 (m, 1H), 2,97 - 2,87 (m, 2H), 2,65 - 2,54 (m, 2H), 2,23 (s, 6H). CL-EM IEN *m/z*: encontrado 387,2 (M-H)⁻.

Ejemplo 287

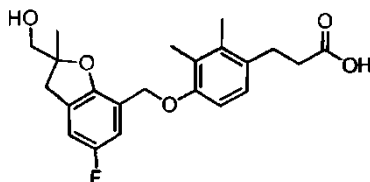
Ácido 3-(4-((5-fluoro-2-(hidroximetil)-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)-2,3-dimetilfenil)propanoico (**316**)



RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 6,96 - 6,84 (m, 3H), 6,74 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 4,98 (s, 2H), 3,80 - 3,63 (m, 2H), 3,29 - 3,21 (m, 2H), 3,11 - 3,00 (m, 1H), 2,93 - 2,82 (m, 2H), 2,54 - 2,42 (m, 2H), 2,22 (s, 3H), 2,19 (s, 3H). CL-EM IEN m/z : encontrado 373,0 [M-H].

Ejemplo 288

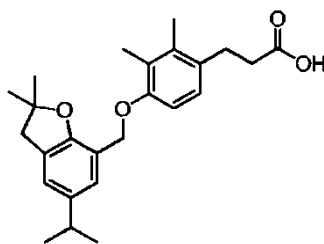
- 5 Ácido 3-(4-((5-fluoro-2-(hidroximetil)-2-metil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)-2,3-dimetilfenil)propanoico (**317**)



RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 6,96 - 6,81 (m, 3H), 6,74 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 4,96 (s, 2H), 3,63 - 3,54 (m, 2H), 3,30 - 3,22 (m, 1H), 2,94 - 2,82 (m, 3H), 2,52 - 2,44 (m, 2H), 2,22 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 1,42 (s, 3H). CL-EM IEN m/z : encontrado 387,0 [M-H].

10 Ejemplo 289

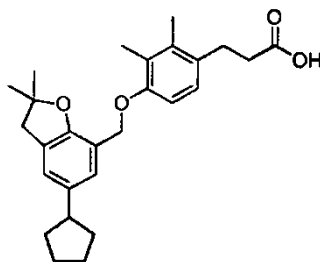
- Ácido 3-(4-((5-isopropil-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)-2,3-dimetil fenil)propanoico (**318**)



- 15 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,14 (s, 1H), 7,00 - 6,92 (m, 2H), 6,83 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 4,98 (s, 2H), 3,00 (s, 2H), 2,97 - 2,91 (m, 2H), 2,90 - 2,79 (m, 1H), 2,65 - 2,55 (m, 2H), 2,23 (s, 6H), 1,47 (s, 6H), 1,23 (d, $J = 6,8$ Hz, 6H). CL-EM IEN m/z : encontrado 395,4 [M-H].

Ejemplo 290

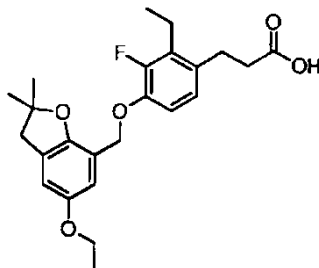
- Ácido 3-(4-((5-ciclopentil-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)-2,3-dimetil fenil)propanoico (**319**)



- 20 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,15 (s, 1H), 7,00 - 6,92 (m, 2H), 6,83 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 4,98 (s, 2H), 3,00 (s, 2H), 2,97 - 2,85 (m, 3H), 2,64 - 2,55 (m, 2H), 2,23 (s, 6H), 2,10-1,95 (m, 2H), 1,83 - 1,49 (m, 6H), 1,47 (s, 6H). CL-EM IEN m/z : encontrado 421,3 [M-H].

Ejemplo 291

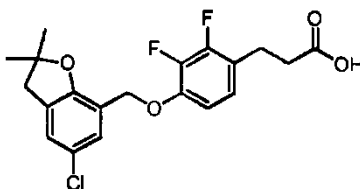
Ácido 3-(4-((5-etoxi-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)-2-etil-3-fluoro fenil)propanoico (**320**)



- 5 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 6,94 - 6,73 (m, 3H), 6,68 (s, 1H), 5,05 (s, 2H), 3,95 (c, J = 7,0 Hz, 2H), 2,97 (s, 2H), 2,91 - 2,87 (m, 2H), 2,74 - 2,64 (m, 2H), 2,63 - 2,55 (m, 2H), 1,46 (s, 6H), 1,35 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,17 (t, J = 7,5 Hz, 3H). CL-EM IEN *m/z*: encontrado 415,1 [M-H]⁻.

Ejemplo 292

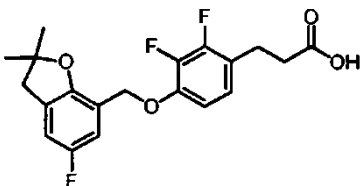
Ácido 3-(4-((5-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)-2,3-difluorofenil)propanoico (**321**)



- 10 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,10 (a, 1H), 7,23-7,22 (m, 2H), 7,01 - 7,00 (m, 2H), 5,01 (s, 2H), 3,02 (s, 2H), 2,77 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,50 - 2,48 (m, 2H), 1,40 (s, 6H). CL-EM IEN *m/z*: encontrado 395,1 [M-H]⁻.

Ejemplo 293

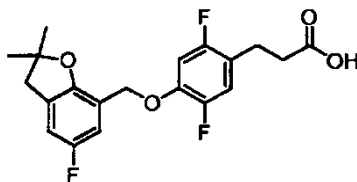
Ácido 3-(2,3-Difluoro-4-((5-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)fenil)propanoico (**322**)



- 15 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,10 (a, 1H), 7,05 - 6,97 (m, 4H), 5,00 (s, 2H), 3,01 (s, 2H), 2,77 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,49 - 2,46 (m, 2H), 1,39 (s, 6H). CL-EM IEN *m/z*: encontrado 379,1 [M-H]⁻.

Ejemplo 294

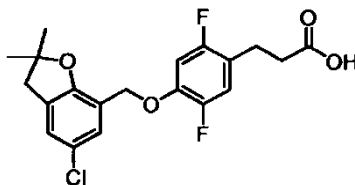
Ácido 3-(2,5-Difluoro-4-((5-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)fenil)propanoico (**323**)



- 20 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,22 (a, 1H), 7,20-7,11 (m, 2H), 7,05 (dd, J = 8,0, 2,8 Hz, 1H), 6,98 (dd, J = 9,8, 2,6 Hz, 1H), 4,97 (s, 2H), 3,02 (s, 2H), 2,71 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,49 - 2,44 (m, 2H), 1,40 (s, 6H). CL-EM IEN *m/z*: encontrado 379,1 [M-H]⁻.

Ejemplo 295

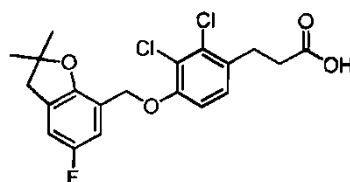
Ácido 3-(4-((5-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)-2,5-difluorofenil)propanoico (**324**)



5 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,21 (a, 1H), 7,23-7,11 (m, 4H), 4,98 (s, 2H), 3,02 (s, 2H), 2,71 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,48 - 2,45 (m, 2H), 1,40 (s, 6H). CL-EM IEN m/z: encontrado 395,1 [M-H].

Ejemplo 296

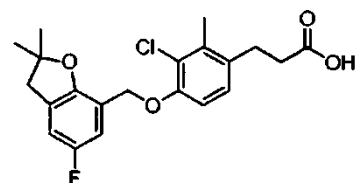
Ácido 3-(2,3-Dicloro-4-((5-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)fenil)propanoico (**325**)



10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,07 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,02 (dd, J = 9,6, 2,3 Hz, 1H), 6,88 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,82 - 6,77 (m, 1H), 5,07 (s, 2H), 3,05 - 2,95 (m, 4H), 2,67 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 1,48 (s, 6H).

Ejemplo 297

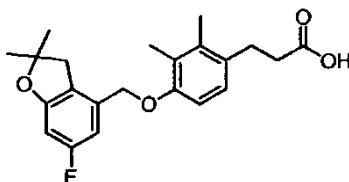
Ácido 3-(3-cloro-4-((5-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)-2-metilfenil)propanoico (**326**)



15 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,06 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,82 - 6,74 (m, 2H), 5,06 (s, 2H), 3,00 (s, 2H), 2,93 (t, J = 8 Hz, 2H), 2,58 (t, J = 8 Hz, 2H), 2,38 (s, 3H), 1,48 (s, 6H).

Ejemplo 298

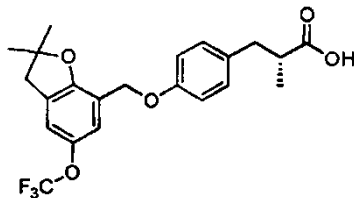
Ácido 3-(4-((6-Fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metoxi)-2,3-dimetilfenil)propanoico (**327**)



20 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 6,97 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,69-6,64 (m, 2H), 6,42 (dd, J = 9,3, 2,2 Hz, 1H), 4,88 (s, 2H), 2,98 - 2,92 (m, 4H), 2,60 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 1,48 (s, 6H).

Ejemplo 299

Ácido (R)-3-(4-((2,2-Dimetil-5-(trifluorometoxi)-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)fenil)-2-metilpropanoico (**328**)

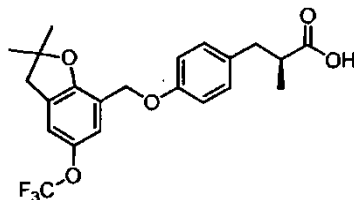


El compuesto (**328**) se preparó de un modo similar al descrito para la síntesis de (**94**).

- 5 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,14 (s, 1H), 7,09 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 6,94 (s, 1H), 6,91 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 4,97 (s, 2H), 3,04-2,97 (m, 3H), 2,73-2,67 (m, 1H), 2,61 (dd, J = 13,4, 8,0 Hz, 1H), 1,49 (s, 6H), 1,16 (d, J = 6,9 Hz, 3H).

Ejemplo 300

Ácido (S)-3-(4-((2,2-Dimetil-5-(trifluorometoxi)-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)fenil)-2-metilpropanoico (**329**)

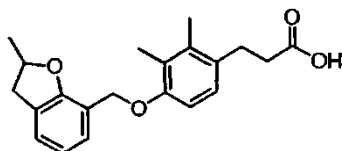


- 10 El compuesto (**329**) se preparó de un modo similar al descrito para la síntesis de (**94**).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,14 (s, 1H), 7,09 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 6,95 (s, 1H), 6,91 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 4,98 (s, 2H), 3,02-2,98 (m, 3H), 2,75 - 2,71 (m, 1H) 2,61 (dd, J = 13,4, 8,0 Hz, 1H), 1,49 (s, 6H), 1,16 (d, J = 6,9 Hz, 3H).

Ejemplo 301

Ácido 3-(2,3-Dimetil-4-((2-metil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)fenil)propanoico (**330**)



- 15 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,27 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,84 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 6,79 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 5,02 (s, 2H), 4,99 - 4,90 (m, 1H), 3,34 (dd, J = 15,3, 8,9 Hz, 1H), 2,94 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 2,83 (dd, J = 15,3, 7,6 Hz, 1H), 2,59 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 2,23 (s, 6H), 1,47 (d, J = 6,2 Hz, 3H).

Ejemplos biológicos**20 Ejemplo Biológico 1**

Línea celular estable GPR120

La línea celular estable GPR120 humana se adquirió de Multispan Inc (26219 Eden Landing Road, Hayward, CA94545). Esta línea celular GPR120 se generó en células HEK293 que expresaban simultáneamente Gqi5. En esta línea celular, la etiqueta del epítipo Flag (DYKDDDDK) se fusionó en el extremo amino de la proteína GPR120 humana.

Ensayo

- 30 Se midió la concentración de Ca²⁺ tal como se describe a continuación. Las células GPR120 humanas se sembraron en placas en placas de 96 pocillos (Placa negra/transparente revestida de Poli-D-Lisina, Greiner Bio-on) a 70.000 células por pocillo y se cultivaron durante la noche en condiciones de 37 °C y CO₂ al 5 %. Se preparó una solución madre de colorante de ensayo con Ca²⁺ añadiendo 10 ml de tampón de ensayo (HBSS/ HEPES 20 mM, pH 7,4) al Kit

de Ensayo a Granel FLIPR Calcium 4 (Molecular Devices). Se prepararon 10 ml de solución de colorante de ensayo con Ca^{2+} diluyendo adicionalmente 0,5 ml de solución madre de colorante de ensayo con Ca^{2+} con 10 ml de tampón de ensayo. Se eliminó el medio de las células y se dispensaron inmediatamente 100 μl de la solución del colorante de ensayo con Ca^{2+} en cada pocillo seguido por incubación a 37 °C y CO_2 al 5 % durante 50 minutos para incorporar el colorante con Ca^{2+} en las células. La placa de células se colocó a continuación en el Flexstation (Molecular Devices) durante 20 minutos a 37 °C. Se disolvieron los compuestos en DMSO al 100 % DMSO y se diluyeron hasta las concentraciones deseadas con tampón de ensayo y se colocaron en el Flexstation simultáneamente con la placa de células durante 20 minutos de incubación a 37 °C antes de la lectura. Se midió la intensidad de la fluorescencia inmediatamente después de la adición del compuesto (25 μl /pocillo) en el Flexstation a una longitud de onda de excitación de 485 nm y una longitud de onda de emisión de 525 con 515 nm de autocorte. El aumento resultante en las intensidades de fluorescencia corresponde a los aumentos en los niveles de Ca^{2+} intracelular.

Determinación de la actividad de los compuestos

Se disolvieron los compuestos en DMSO al 100 % hasta una concentración de 20 mM para proporcionar disoluciones madre. Para determinar la actividad contra GPR120 humana, se añadieron compuestos a células que expresaban GPR120 humana de forma estable (descritos anteriormente), a ocho concentraciones deseadas que variaban de 0,00001 a 20 μM , en placas de 96 pocillos y se midieron las intensidades de la fluorescencia durante 90 segundos con intervalos de 2 segundos. Se calculó un valor de CE_{50} (concentración del agonista de GPR120 en la que se observó una actividad máxima del agonista del 50 %) utilizando los cambios (Max-Min) de intensidad de la fluorescencia.

Para determinar el porcentaje de actividad de un compuesto ensayado, se compararon los valores de intensidad de la fluorescencia obtenidos a una concentración concreta con los valores máximos de intensidad de la fluorescencia obtenidos para el compuesto de referencia GW9508 ácido (4-[[[3-fenoxifenil]metil]amino]benceno propanoico; British Journal of Pharmacology 2006 148, 619-628) o el compuesto del Ejemplo 25. Cuando se usó GW9508 como el compuesto de referencia, la actividad máxima de GW9508 a 6,7 μM se designó como el 100 % de actividad. Cuando se usó el compuesto del Ejemplo 25 como el compuesto de referencia, la actividad máxima del compuesto del Ejemplo 25 a 2,5 μM se designó como el 100 % de actividad. Normalmente, la actividad de GW9508 alcanzó un máximo a una concentración de aproximadamente 6,7 μM y normalmente, el compuesto del Ejemplo 25 alcanzó un máximo de actividad a aproximadamente 2,5 μM . Se muestran las actividades de los compuestos que se han ensayado de acuerdo con este procedimiento en la Tabla 1 siguiente. La tabla 1 muestra la actividad expresada como % de actividad a 5 μM en comparación con la actividad máxima de GW9508 a 6,7 μM o el % de actividad a 2,5 μM en comparación con la actividad máxima del compuesto de referencia del Ejemplo 25.

Tabla 1

Ej.	% de actividad (Compuesto de referencia GW9508)	Ej.	% de actividad (Compuesto de referencia del Ejemplo 25)	Ej.	% de actividad (Compuesto de referencia del Ejemplo 25)	Ej.	% de actividad (Compuesto de referencia del Ejemplo 25)
2	134,6745	41	116,46	115	151,78	184	97,04
3	123,7995	42	140,94	116	145,6	184A	95,58
4	110,75072	44	157,14	120	104,49	184B	130,66
5	149,18855	45	79,58	122	3,58	188	104,04
6	147,28395	46	113,55	123	47,01	194	148,21
7	168,22715	47	111,18	124	131,64	197	151,44
8	135,3906	50	129,78	125	32,57	206	111,45
9	112,83125	53	143,19	126	47,02	208	147,47
10	106,7955	54	138,97	127	152,93	209	142,22
11	124,2119	56	108,51	130	103,85	214	143,21
12	116,1354	59	117,58	131A	103,75	216	144,23
13	119,0442	63	95,03	131B	105,8	218	114,48
14	84,491935	65	141,04	133	103,4	220	115,86
15	109,19585	67	141,82	134	151,44	228	119,11

(continuación)

Ej.	% de actividad (Compuesto de referencia GW9508)	Ej.	% de actividad (Compuesto de referencia del Ejemplo 25)	Ej.	% de actividad (Compuesto de referencia del Ejemplo 25)	Ej.	% de actividad (Compuesto de referencia del Ejemplo 25)
16	110,8294	68	69,03	136	140,51	230	86,25
17	72,210235	69	78,46	140	146,18	231	101,01
18	130,0714	70	117,72	141	143,3	241	159,62
19	125,53955	71	133,8	143	90,56	243	155,23
20	138,03915	73	114,85	143	90,56	250	10,23
21	112,58335	77	109,62	145	143,69	251	61,14
22	126,02425	79	3,85	146	140,72	254	146,14
23	112,7429	80	86,25	147	138,65	257	124,62
24	100,346555	82	24	148	113,89	258	139,95
25	101,766095	86	5,23	151	117,38	259	118,5
26	163,71235	88	118,92	152	83,81	260	16,67
27	143,8489	89	82,28	153	106,81	261	108,78
28	109,58505	90	75,86	156	148,87	262	137,39
29	133,53445	91	121,29	159	164,79	263	5,98
30	176,57625	94	98,45	160	172,13	264	110,24
31	149,52665	96	124,82	162	154,48	266	42,73
32	143,07365	99	101,53	165	158,08	267	140,82
33	142,9517	103	98,96	171	98,97		
34	117,88768	106	154,51	173	159,06		
35	60,108775	108	143,85	175	152,44		
36	122,91405	109	72,36	176	138,42		
37	124,67965	111	51,55	178	106		
38	83,43202	112	115,42	179	105,44		
40	95,33438	114	123,58	182	98,43		

Los compuestos de los Ejemplos 1-29, 35-39, 70-79, 81, 84-85, 92-110, 112-116, 118-121, 124, 127-129, 131-132, 134-163, 165-170, 172, 174-182, 184-249 y 252-266 se encontró que tenían una CE_{50} de menos de o igual a $1 \mu\text{M}$. Los compuestos de los Ejemplos 30-33, 42, 44, 46-67, 80, 82, 86-91, 111, 123, 125-126, 130, 133, 171, 173, 183, y 251 se encontró que tenían una CE_{50} de más de $1 \mu\text{M}$ y menos de o igual a $10 \mu\text{M}$. Se encontró que los compuestos de los Ejemplos 34, 40-41, 43, 45, 68-69, y 250 tenían una CE_{50} de más de $10 \mu\text{M}$.

Ejemplo Biológico 2

Captación de glucosa en los adipocitos 3T3-L1

Se sembraron en placas fibroblastos 3T3-L1 en medio de crecimiento (DMEM suplementado con FBS al 10 %, Penicilina-Estreptomicina al 1 %) y se hicieron crecer hasta confluencia durante 7 días, con cambios de medios cada 2 a 3 días. Se indujo la diferenciación en adipocitos incubando las células en DMEM suplementado con FBS al 10 %,

Penicilina-Estreptomicina al 1 % Insulina Bovina 698 nM, IBMX 518 μ M IBMX y Dexametasona 248 nM. Se determinó la actividad de captación de glucosa midiendo la captación de la 2-desoxi-D- 3 H] glucosa. Brevemente, se lavaron adipocitos 3T3-L1 dos veces con PBS, una vez con Tampón de Adipocitos (FCB: NaCl 125 mM, KCl 5 mM, CaCl₂ 1,8 mM, MgSO₄ 2,6 mM, Hepes 25 mM, piruvato 2 mM y BSA al 2 %, 0,2 μ m filtrados estériles) y se incubaron con agonistas de GPR120 en FCB a 37 °C durante 30 minutos. Se preparó insulina a las concentraciones indicadas en FCB, se añadió a las células y se incubó durante 20 minutos a 37 °C. Se inició la captación de glucosa mediante la adición de 2-desoxi-D- 3 H] glucosa (0,083 μ Ci/ml y 2-desoxi-D-glucosa 1,1 mM en FCB) y se incubó durante 10 minutos a 37 °C. Se finalizó la captación de glucosa eliminando los contenidos de los pocillos y lavando las células tres veces con PBS frío. Las células se lisaron con solución de centelleo y se contó la 2-desoxi-D- 3 H] glucosa retenida por las células (MicroBeta TriLux 1450 -Perkin Elmer). La viabilidad celular se evaluó de manera independiente con el kit de ensayo luminescente de viabilidad celular CellTiter-Glo (Promega) según las instrucciones del fabricante. La captación de glucosa se cuantifica normalizando la medición de la captación de glucosa para cada tratamiento de compuesto respecto del correspondiente valor de viabilidad celular. Las veces de inducción de la captación de glucosa se calcula normalizando todos los valores con respecto al valor promedio del valor inicial (tomado como una vez).

15 Ejemplo Biológico 3

Secreción de insulina (perifusión de islotes)

Para determinar el efecto de los agonistas de GPR120 sobre la secreción de insulina de los islotes, los islotes de ratas Sprague Dawley se aislaron y se incubaron in vitro con agonistas de GPR120 en presencia de cantidades bajas y altas de glucosa. Las ratas Sprague Dawley de 200-250 g se obtuvieron de Charles River Laboratories y se mantuvieron con pienso normal (Purina 5001). Antes del procedimiento, las ratas se anestesiaron mediante inyección intraperitoneal de pentobarbital a 200 mg/kg. El conducto biliar se pinzó en su entrada al duodeno, a continuación se insertó un catéter en el conducto biliar entre el hígado y el páncreas. El páncreas se infundió a través del catéter con una solución de 0,75 mg/ml de colagenasa P (Roche) en tampón HBSS (Biowhitaker) suplementado con glucosa al 0,1 % y BSA al 0,02 %. A continuación se extirpó el páncreas de la rata y se colocó en 5 ml de solución de colagenasa P en un baño de agua a 37 °C durante 8 minutos. Después de 8 minutos, el páncreas digerido se agitó intensamente a mano durante 30 segundos. La digestión resultante se lavó cuatro veces en el tampón HBSS, a continuación se aplicó a un gradiente de ficoll discontinuo. Para preparar el gradiente, la digestión se resuspendió en 7,5 ml de solución de Ficoll DL400 (Sigma) densidad 1,108, en un tubo de 15 ml. Tres capas de 2 ml de solución de ficoll de densidad decreciente (1,096, 1,069, 1,037) se añadieron a continuación al tubo para crear un gradiente de densidad. El gradiente se centrifugó a 1500 rpm durante 15 minutos, tras lo cual se recogieron los islotes de las dos capas superiores. Los islotes se lavaron cuatro veces en tampón HBSS, a continuación se cultivaron en medio RPMI 1640 (Gibco) suplementado con suero de feto de ternera al 1 %. Al día siguiente, 25 islotes emparejados por tamaño se colocaron en una cámara de perifusión y se expusieron a tampón de Krebs Ringer (KRB; NaCl 119 mM, KCl 4,7 mM, NaHCO₃ 25 mM, CaCl₂ 2,5 mM, MgSO₄ 1,2 mM, KH₂PO₄ 1,2 mM) a una velocidad de 1 ml/minuto, usando un sistema de cultivo en perifusión Cellex Acu-Sys S. Los islotes se expusieron a KRB que contenía glucosa a 2 mM durante 30 minutos, seguido por tampón que contenía glucosa 16 mM durante 30 minutos, y después volvió a glucosa 2 mM durante 30 minutos más, en presencia de 0,1-100 μ M del agonista de GPR120 o vehículo (DMSO). El perfusato se recogió en intervalos de 1 minuto usando un colector de fracciones, y se ensayó para determinar la insulina mediante un kit ELISA (Mercodia Ultrasensitive Rat Insulin ELISA Kit, ALPCO). La tasa de secreción de insulina en respuesta a la glucosa se representó gráficamente frente al tiempo, y el ABC de la curva se determinó para cuantificar la respuesta secretora de la insulina en respuesta a glucosa 16 mM durante la perifusión de 30 minutos. El significado estadístico de las diferencias en la ABC entre los islotes tratados y no tratados se determinó mediante el test de la t de Student emparejada.

Ejemplo Biológico 4

Tolerancia oral a la glucosa

Ratones macho C57BL/6J (Harlan) de 8-10 semanas de edad se mantuvieron con dieta de pienso regular de Harlan (2018 Teklad Global). El día del experimento, los ratones ayunaron durante 6 horas, a continuación se aleatorizaron a grupos (n=10-15) para recibir el agonista GPR120 ensayado en dosis comprendidas entre 100 mg/kg o el vehículo (CMC al 1 %, TWEEN 80 al 2 %). Los compuestos se suministraron mediante sonda nasogástrica a 10 ml/kg. Los niveles de glucosa en sangre se midieron con un glucómetro (Ascensia Elite XL, Bayer) en el momento -30 minutos antes de la administración del compuesto. La glucosa en sangre se volvió a medir otra vez transcurridos 30 minutos (a tiempo 0), y a continuación los ratones recibieron una dosis oral con 3 g/kg de glucosa a 10 ml/kg. Se realizaron mediciones de glucosa en sangre a los 20, 40, 60, 90 y 120 minutos después de la administración de glucosa, mediante el glucómetro (Ascensia Elite XL, Bayer).

Los niveles de glucosa se representaron gráficamente frente al tiempo, y el área incremental bajo la curva (ABC) del aporte de glucosa se determinó a partir del tiempo 0 usando Graphpad Prism 5.01. Los valores atípicos se excluyeron con la prueba de la caja de Tukey para valores atípicos, y la significación estadística de las diferencias en la ABC del tratamiento del compuesto en comparación con el vehículo se determinó mediante la prueba no paramétrica de Kruskal-Wallis con la prueba posterior de Dunn.

Las Tablas 2 y 3 siguientes muestran el promedio del porcentaje de inhibición de la variación de glucosa para los quince animales ensayados de cada grupo. Los compuestos se ensayaron a 100 mg/kg y los niveles de glucosa en sangre se determinaron en presencia y en ausencia de los compuestos ensayados. Se notifica el porcentaje de reducción de glucosa. Los compuestos ensayados se seleccionaron como ejemplos de los compuestos ilustrados. Los resultados demuestran que los agonistas de GPR120 pueden disminuir la glucosa en sangre en respuesta a un estímulo de glucosa administrado por vía oral.

Tabla 2

Compuesto	% reducción ABC variación glucosa a 100 mg/kg
Sitagliptina (1 mg/kg)	58,6
Ejemplo 10	58,1
Ejemplo 13	61,9

Tabla 3

Compuesto	% reducción ABC variación glucosa a 100 mg/kg
Sitagliptina (1 mg/kg)	48,6
Ejemplo 35 (racémico)	27,7
Ejemplo 36	33,6
Ejemplo 16	52,4

10

Ejemplo Biológico 5

Medición de la incretina y hormona enteroendocrina

El efecto de los agonistas de GPR120 sobre la secreción de insulina, péptido 1 análogo al glucagón (GLP-1), péptido insulínico dependiente de glucosa (GIP), colecistoquinina (CCK) y péptido YY (PYY) en ratones C57BL/6J se determinaron de la siguiente forma.

Ratones macho C57BL/6J (Harlan) de 8-10 semanas de edad se mantuvieron con dieta de pienso regular de Harlan (2018 Teklad Global). En el día del experimento, los ratones ayunaron durante 6 horas y a continuación se aleatorizaron en grupos de tratamiento (n=15). Todos los grupos se trataron con el inhibidor de DPP-IV sitagliptina a 1 mg/kg para evitar la degradación del GLP-1 activo. Los compuestos agonistas de GPR120 se dosificaron a concentraciones comprendidas entre 3 y 100 mg/kg en CMC al 1 %, TWEEN 80 al 2 % bien mediante sonda gástrica o inyección intraperitoneal (i.p.) a los -30 minutos. Sitagliptina se administró en la misma solución de dosificación. Se administró glucosa oral a 3 g/kg a los 0 minutos. A los 3 minutos después de la administración de glucosa, los animales se anestesiaron con pentobarbital (40 mg/ml en etanol al 10 %) y a los 4 minutos se extrajo la sangre mediante cardiopunción en tubos microtainer (BD) con EDTA potásico. Para los estudios de incretina independiente de la glucosa se utilizó el mismo procedimiento pero en ausencia de administración de glucosa por vía oral. La dosificación de los compuestos agonistas de GPR120 y la extracción de sangre son como se ha descrito anteriormente. Para el ensayo GLP-1, los tubos de recogida también incluyen un inhibidor de DPP-IV proporcionado en el kit de ensayo de GLP-1.

La insulina se midió con el kit de ELISA de Mercodia para insulina de ratón (ALPCO) siguiendo las instrucciones del fabricante. El GLP-1 bioactivo se midió usando el kit de ensayo de ELISA para el péptido 1 análogo a glucagón (activo) (Linco) siguiendo las instrucciones del fabricante. El GIP total (bioactivo e inactivo) se midió usando un kit de ensayo de ELISA de GIP total para rata/ratón (Linco), siguiendo las instrucciones del fabricante. CCK (octapéptido de colecistoquinina no sulfatado), 26-33) se midió usando un kit de ensayo de ELISA CCK para ser humano, rata y ratón (Phoenix Pharmaceuticals), siguiendo las instrucciones del fabricante. PYY se midió usando el kit de ensayo de ELISA para cánido, ratón, porcino, rata, PYYELISA (Peninsula Laboratories), siguiendo las instrucciones del fabricante.

Ejemplo Biológico 6

Vaciado gástrico

Para evaluar los efectos de los agonistas de GPR120 sobre el vaciado gástrico, ratones macho C57BL/6J (Harlan) de 8-10 semanas ayunaron 16-18 horas, a continuación se trataron por vía oral o mediante inyección intraperitoneal bien

con agonistas de GPR120 (1-100 mg/kg) o vehículo (CMC al 1 %, TWEEN 80 al 2 %) 30 minutos antes del inicio del estudio del vaciado gástrico. Rojo fenol (PR al 0,05 % en agua desionizada) se administró en solución bien de agua o bien de glucosa (0,05 % en glucosa al 20 %). Inmediatamente después de la administración del rojo fenol (PR) (0 min), los animales del grupo control se sacrificaron mediante dislocación cervical y se midió la cantidad promedio de rojo fenol recogido como el 100 % de la retención de rojo fenol. Los restantes animales de cada grupo se sacrificaron en diferentes puntos temporales después de la administración de rojo fenol. Los estómagos se aislaron tras pinzado en ambos extremos pilórico y cardiaco. Los estómagos pinzados se transfirieron a un tubo cónico de 50 ml que contenía 5 ml de agua desionizada. Las pinzas se retiraron y cada estómago se cortó en finas piezas con tijeras y el contenido del estómago se extrajo por centrifugación a 3000 rpm durante 10 minutos y el sobrenadante se filtró para eliminar partículas. Se añadió NaOH 1 N a casa 2 ml de sobrenadante filtrado para revelado del color. La concentración de rojo fenol se determinó por medida de la absorbancia del material extraído a una longitud de onda de 558 nm y a continuación se convirtió en concentración usando el coeficiente de extinción del rojo fenol en solución acuosa.

El vaciado gástrico se calculó mediante la fórmula:

$\% \text{ Vaciado gástrico} = ((A-B) / A) \times 100$, donde A es la cantidad promedio (absorbancia) de rojo fenol recuperado inmediatamente después de la ingestión (el grupo con retención del 100 %) y B es la cantidad (absorbancia) de rojo fenol remanente en el estómago a un tiempo dado después de la ingestión.

Ejemplo Biológico 7

Mejora de los parámetros de la diabetes en modelos animales de la diabetes

Ratas ZDF hembra (Charles River laboratories) se obtuvieron con 6 semanas de edad y se aclimataron durante 1 semana antes de comenzar una dieta con alto contenido de grasa (RD 13004, Research Diets). Los compuestos GPR120 se administraron a las ratas mediante sonda diariamente en concentraciones comprendidas entre 0,3-300 mg/kg en CMC al 1 %, TWEEN 80 al 2 %. El peso corporal y la ingesta de alimento se supervisaron diariamente. Después de 14 días de dosificación, se tomaron muestras de sangre de los animales después de ayuno nocturno para medir la glucosa y la insulina. La glucosa se midió con un glucómetro (Ascensia Elite XL, Bayer) y la insulina se midió con el kit ELISA para insulina de rata (ALPCO). Los niveles de insulina y de glucosa se compararon con los de los animales tratados con vehículo para determinar la eficacia.

Ratones macho alimentados con una dieta con alto contenido en grasas (Jackson), que se estaban alimentando con una dieta con alto contenido en grasas D12492 (Research diets, 60 % kcal de grasa) desde las cuatro semanas de edad, se obtuvieron con 10 semanas de edad y se aclimataron durante 1 semana. Los compuestos GPR120 se administraron mediante sonda diariamente en concentraciones comprendidas entre 0,3-300 mg/kg en CMC al 1 %, TWEEN 80 al 2 %. El peso corporal y la ingesta de alimento se supervisaron diariamente. Después de 14 días de dosificación, se tomaron muestras de sangre de los animales después de ayuno nocturno para medir la glucosa y la insulina. La glucosa se midió con un glucómetro (Ascensia Elite XL, Bayer), y la insulina se midió con el kit ELISA para insulina de rata (ALPCO). Los niveles de insulina y de glucosa se compararon con los de los animales tratados con vehículo para determinar la eficacia.

Los ratones ob/ob (Jackson) se obtuvieron con 6 semanas de edad y se aclimataron durante 1 - 2 semanas. Los compuestos GPR120 se administraron mediante sonda diariamente en concentraciones comprendidas entre 0,3-300 mg/kg en CMC al 1 %, TWEEN 80 al 2 %. El peso corporal y la ingesta de alimento se supervisaron diariamente. Después de 14 días de dosificación, se tomaron muestras de sangre de los animales después de ayuno nocturno para medir la glucosa y la insulina. La glucosa se midió con un glucómetro (Ascensia Elite XL, Bayer), y la insulina se midió con el kit ELISA para insulina de rata (ALPCO). Los niveles de insulina y de glucosa se compararon con los de los animales tratados con vehículo para determinar la eficacia.

Ejemplo Biológico 8

Ensayo peritoneal de tolerancia a la glucosa.

Ratones macho C57BL/6J (Harlan) de 8-10 semanas de edad se mantuvieron con dieta de pienso regular de Harlan (2018 Teklad Global). El día antes del experimento, los ratones ayunaron durante la noche, a continuación se aleatorizaron a grupos (n=10-15) para recibir el agonista GPR120 ensayado en dosis comprendidas entre 100 mg/kg o el vehículo (CMC al 1 %, TWEEN 80 al 2 %). Los compuestos se suministraron mediante sonda nasogástrica a 10 ml/kg. Los niveles de glucosa en sangre se midieron con un glucómetro (Ascensia Elite XL, Bayer) en el momento -30 minutos antes de la administración del compuesto. La glucosa en sangre se volvió a medir otra vez transcurridos 30 minutos (a tiempo 0), y a continuación los ratones recibieron una dosis intraperitoneal con 2 g/kg de glucosa a 10 ml/kg. Se realizaron mediciones de glucosa en sangre a los 20, 40, 60, 90 y 120 minutos después de la administración de glucosa, mediante el glucómetro (Ascensia Elite XL, Bayer).

Los niveles de glucosa se representaron gráficamente frente al tiempo, y el área incremental bajo la curva (ABC) del aporte de glucosa se determinó a partir del tiempo 0 usando Graphpad Prism 5.01. Los valores atípicos se excluyeron con la prueba de la caja de Tukey para valores atípicos, y la significación estadística de las diferencias en la ABC del tratamiento del compuesto en comparación con el vehículo se determinó mediante la prueba no paramétrica de

Kruskal-Wallis con la prueba posterior de Dunn.

5 La Tabla 4 siguiente muestra el promedio del porcentaje de inhibición de la variación de glucosa para los diez animales ensayados de cada grupo. Los compuestos se ensayaron a 30 mg/kg y los niveles de glucosa en sangre se determinaron en presencia y en ausencia de los compuestos ensayados. Se notifica el porcentaje de reducción de glucosa. Los compuestos ensayados se seleccionaron como ejemplos de los compuestos ilustrados. Los resultados demuestran que los agonistas de GPR120 pueden disminuir la glucosa en sangre en respuesta a un estímulo de glucosa administrado por vía IP.

Tabla 4

Ejemplo	% reducción en IPGTT a 30 mg/kg
Ejemplo 10	30,7
Ejemplo 142	36,2
Ejemplo 141	30,55
Ejemplo 65	22,2
Ejemplo 16	19,4
Ejemplo 132	6,5
Ejemplo 134	30,2
Ejemplo 208	41,7
Ejemplo 77	10,4
Ejemplo 13	31
Ejemplo 209	43,6
Ejemplo 268	23
Ejemplo 64	24,9
Ejemplo 131 (racémico)	23,1
Ejemplo 178	16,3
Ejemplo 9	19,8
Ejemplo 50	26,2

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo seleccionado del grupo que consiste en

- 5 ácido 2-((5-((5-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)-6-fluoro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)acético;
 ácido 3-((4-((2,2-dimetilchroman-8-il)metoxi)-3,5-difluorofenil)-2-metilpropanoico;
 ácido 3-((4-((2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)-3,5-difluorofenil)-2-metilpropanoico;
 ácido 2-metil-3-(4-((2,2,5-trimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)fenil)propanoico;
 ácido 3-((3,5-difluoro-4-((2,2,5-trimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)fenil)-2-metilpropanoico;
 10 ácido 3-((4-((5-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)-3-metilfenil)-2-metilpropanoico;
 ácido 3-((4-((5-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)-3-metoxifenil)-2-metilpropanoico;
 ácido 3-((3-fluoro-4-((5-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)fenil)-2-metilpropanoico;
 ácido 3-((4-((5-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)-3-(trifluorometil) fenil)-2-metilpropanoico;
 ácido 3-((4-((5-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)-3-fluorofenil)-2-metilpropanoico;
 15 ácido 3-((4-((5-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)-3-metilfenil)-2-metilpropanoico;
 ácido 3-((3-cloro-4-((5-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)fenil)-2-metilpropanoico;
 ácido 3-((3,5-dicloro-4-((5-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)fenil)-2-metilpropanoico;
 ácido 3-((3,5-dicloro-4-((5-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)fenil)-2-metilpropanoico;
 ácido 3-((4-((5-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)-3-metoxifenil)-2-metilpropanoico;
 20 ácido 3-((4-((5-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)fenil)-2-metilpropanoico;
 ácido 3-((4-((2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metoxi)fenil)-2-metilpropanoico;
 ácido 3-((3,5-difluoro-4-((5-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)fenil)-2-metilpropanoico;
 ácido 2-((3,5-difluoro-4-((5-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi) fenil)ciclopropanocarboxílico;
 ácido 3-((3,5-difluoro-4-((2-metil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)fenil)-2-metilpropanoico;
 25 ácido 3-((4-((2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metoxi)-3,5-difluorofenil)-2-metilpropanoico;
 ácido 2-((4-((2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metoxi)-3,5-difluorofenil) ciclopropanocarboxílico;
 ácido 3-((4-((2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)-3,5-difluorofenil)-2-metilpropanoico;
 ácido 2-((4-((2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)-3,5-difluorofenil) ciclopropanocarboxílico;
 ácido 3-((4-((2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)-3,5-difluorofenil) propanoico;
 30 ácido 3-((2-cloro-4-((5-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)fenil)-2-metilpropanoico;
 ácido 2-((3,5-difluoro-4-((4-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi) fenil)ciclopropanocarboxílico;
 ácido 3-((3,5-difluoro-4-((4-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)fenil)-2-metilpropanoico;
 ácido 3-((3-fluoro-4-((4-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)fenil)-2-metilpropanoico;
 ácido 3-((4-((4-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)fenil)-2-metilpropanoico;
 35 ácido 2-((4-((2,2-dimetil-4-(trifluorometil)-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)-3,5-difluorofenil)-
 ciclopropanocarboxílico;
 ácido 3-((4-((2,2-dimetil-4-(trifluorometil)-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)-3,5-difluorofenil)-2-metilpropanoico;
 ácido 3-((4-((2,2-dimetil-4-(trifluorometil)-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)-3-fluorofenil)-2-metilpropanoico;
 ácido 3-((4-((2,2-dimetil-4-(trifluorometil)-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)fenil)-2-metilpropanoico;
 40 ácido 2-((4-((5-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)-3,5-difluoro fenil)ciclopropanocarboxílico;
 ácido 2-((5-((5-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)acético;
 ácido 2-((4-((5-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)acético;
 ácido 3-((4-((5-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)-3,5-difluorofenil)-2-metilpropanoico;
 ácido 3-((4-((5-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)-2-metoxifenil)-2-metilpropanoico;
 45 ácido 3-((4-((2,3-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)-3,5-difluorofenil)-2-metilpropanoico;
 ácido 2-((2-4-((5-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)-3,5-difluorofenil)ciclopropil)acético;
 ácido 3-((4-((5,6-difluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)-3,5-difluorofenil)-2-metilpropanoico;
 ácido 3-((4-((5,6-difluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)fenil)-2-metilpropanoico;
 ácido 3-((4-((2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)metil)-3-fluorofenil)-2-metilpropanoico;
 50 ácido 3-((4-((6-fluoro-4H-benzo[d][1,3]dioxin-8-il)metoxi)fenil)-2-metilpropanoico;
 ácido 3-((4-((5-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)-2-metilfenil)propanoico;
 ácido 3-((2-cloro-4-((5-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)fenil)propanoico;
 ácido 3-((2-fluoro-4-((5-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)fenil)propanoico;
 ácido 3-((2,6-difluoro-4-((5-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)fenil)propanoico;
 55 ácido 3-((4-((5-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)-2-metoxifenil)propanoico;
 ácido 3-((4-((5-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)-2-metilfenil)propanoico;
 ácido 3-((2-cloro-4-((5-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)fenil)-propanoico;
 ácido 3-((4-((5-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)-2-fluorofenil)-propanoico;
 ácido 3-((4-((5-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)-2,6-difluorofenil)propanoico;
 60 ácido 3-((4-((5-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)-2-metoxifenil)propanoico;
 ácido 3-((2-bromo-4-((5-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)-5-metoxifenil)propanoico;
 ácido 3-((2-bromo-4-((5-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)-5-metoxifenil)propanoico;
 ácido 2-(((4-((5-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)fenil)tio)-acético;
 65 ácido 2-(((4-((5-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)fenil)tio)-acético;
 ácido (E)-3-(2-etil-4-((5-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)fenil)acrílico;
 ácido 3-((4-((5-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)-2-(trifluorometil)fenil)propanoico;

- ácido 3-((4-((5-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)-2-(trifluorometil)fenil)propanoico;
 ácido 3-((7-((5-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)propanoico;
 ácido 3-((7-((5-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)propanoico;
 5 ácido (R)-3-(4-((5-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)fenil)-2-metilpropanoico;
 ácido (S)-3-(4-((5-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)fenil)-2-metilpropanoico;
 ácido 3-((3,5-difluoro-4-((5-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)fenil)-2-etoxipropanoico;
 ácido 2-((4-((2-((5-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)-[1,1'-bifenil]-2-il)propanoico;
 ácido 3-((5-((5-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)-[1,1'-bifenil]-2-il)propanoico;
 10 ácido 3-((4-((5-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)-5-fluoro-2-propilfenil)propanoico;
 ácido 3-((5-fluoro-4-((5-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)-2-propilfenil)propanoico;
 ácido 3-((4-((5-cloro-2,2-dimetil-3-oxo-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)-2-etil-3-fluorofenil)propanoico;
 ácido 3-((4-((5-cloro-2,2-dimetil-3-oxo-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)-2-propilfenil)propanoico;
 15 ácido 3-((4-((5-2-clorofenil)-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)-3-fluorofenil)-2-metilpropanoico;
 ácido 3-((3-fluoro-4-((5-fluoro-2,2-dimetil-3-oxo-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)fenil)-2-metilpropanoico;
 ácido 3-((4-((5-cloro-2,2-dimetil-3-oxo-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)-3-(trifluorometil)fenil)-2-metilpropanoico;
 ácido 3-((4-((5-cloro-3-hidroxi-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)-3-fluorofenil)-2-metilpropanoico;
 ácido 3-((4-((5-bromo-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)fenil)-2-metilpropanoico;
 20 ácido 3-((4-((5-(4-clorofenil)-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)fenil)-2-metilpropanoico;
 ácido 3-((4-((5-(4-fluorofenil)-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)fenil)-2-metilpropanoico;
 ácido 3-((4-((5-(3-clorofenil)-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)fenil)-2-metilpropanoico;
 ácido 3-((4-((5-(2-clorofenil)-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)fenil)-2-metilpropanoico;
 25 ácido 3-((4-((5-(3-metoxifenil)-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)fenil)-2-metilpropanoico;
 ácido 3-((4-((2,2-dimetil-5-(3-(trifluorometil)fenil)-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)fenil)-2-metilpropanoico;
 ácido 3-((4-((5-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)-3-((dimetilamino)metil)fenil)-2-metilpropanoico;
 ácido 3-((4-((5-(dietilamino)-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)fenil)-2-metilpropanoico;
 ácido 3-((4-((2,2-dimetil-5-(1 H-tetrazol-1-il)-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)fenil)-2-metilpropanoico;
 30 ácido 3-((4-((7-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metoxi)fenil)-2-metilpropanoico;
 ácido 3-((3,5-difluoro-4-((7-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metoxi)fenil)-2-metilpropanoico;
 ácido 2-((3,5-difluoro-4-((7-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metoxi)fenil) ciclopropanocarboxílico;
 ácido 2-((5-((7-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metoxi)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)acético;
 ácido 3-((3,5-difluoro-4-((5-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metoxi)fenil)-2-metilpropanoico;
 35 ácido 3-((4-((5-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metoxi)fenil)-2-metilpropanoico;
 ácido (R)-3-(3,5-difluoro-4-((5-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metoxi) fenil)-2-metilpropanoico;
 ácido 3-((4-((5-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)-2-metoxifenil)-2-metilpropanoico;
 ácido 2-((3,5-difluoro-4-((5-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metoxi)fenil)ciclopropanocarboxílico;
 40 ácido 3-((4-((5-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metoxi)-3,5-difluorofenil)-2-metilpropanoico;
 ácido 3-((3,5-difluoro-4-((6-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metoxi)fenil)-2-metilpropanoico;
 ácido 3-((4-((5-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metoxi)fenil)-2-metilpropanoico;
 ácido 2-((4-((5-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)-3-metilfenoxi)acético;
 45 ácido 2-((4-((4-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)-2-metilfenoxi)acético;
 ácido 2-((4-((5-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)fenoxi)acético;
 ácido 3-((3,5-difluoro-4-((5-metoxi-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)fenil)-2-metilpropanoico;
 50 ácido 3-((4-((5-metoxi-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)fenil)-2-metilpropanoico;
 ácido 3-((4-((5-cloro-2,3,3-trimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)-3,5-difluorofenil)-2-metilpropanoico;
 ácido 3-((4-((5-etoxi-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)-3,5-difluorofenil)-2-metilpropanoico;
 ácido 3-((4-((5-(benciloxi)-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)-3,5-difluorofenil)-2-metilpropanoico;
 55 ácido 5-(((5-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)-2,3-dihidro-1H-indeno-2-carboxílico);
 ácido 5-(((5-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)-2,3-dihidro-1H-indeno-2-carboxílico);
 ácido 6-(((5-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)-2-naftoico);
 ácido 3-((4-((5-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)-2-isopropoxifenil)propanoico;
 ácido 3-((4-((5-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)-2-isopropoxifenil)propanoico;
 60 ácido 3-((4-((5-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)-2-etoxifenil)propanoico;
 ácido 3-((2-etoxi-4-((5-metoxi-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)fenil)propanoico;
 ácido 3-((4-((5-cloro-2-metilbenzofuran-7-il)metoxi)-2-etilfenil)propanoico;
 ácido 3-((4-((5-cloro-2-metilbenzofuran-7-il)metoxi)-3-fluorofenil)-2-metilpropanoico;
 65 ácido 3-((4-((5-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)naftalen-1-il)propanoico;
 ácido 3-((2-((dimetilamino)metil)-4-((5-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)fenil)propanoico;
 ácido 3-((4-((5-acetamido-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)fenil)-2-metilpropanoico;
 ácido 3-((4-((2,2-dimetil-5-(trifluorometoxi)-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)fenil)-2-metilpropanoico;
 ácido 3-((4-((5-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)-2-metilbenzofuran-7-il)propanoico;
 3-(4-((5-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)-3-(trifluorometil)fenil)-2-metilpropanoato de
 2-acetamidoetilo;

- ácido 2-((4-((5-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)fenil)ciclopropanocarboxílico;
 ácido 3-((4-((5-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)fenil)propanoico;
 ácido 2-((4-((5-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)fenil)acético;
 5 ácido 3-((2-etil-4-((5-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)fenil)propanoico;
 ácido 3-((4-((5-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)-2-isopropilfenil)propanoico;
 ácido 3-((4-((5-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)-2-(trifluorometoxi)fenil)propanoico;
 ácido 3-((4-((5-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)-2-isopropilfenil)propanoico;
 ácido 3-((4-((5-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)-2-etilfenil)propanoico;
 10 ácido 3-((4-((5-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)-2-(trifluorometoxi)fenil)propanoico;
 ácido 3-((4-((2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metoxi)-2-etilfenil)propanoico;
 ácido (R)-3-((4-((5-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)-3-fluorofenil)-2-metilpropanoico;
 ácido (S)-3-((4-((5-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)-3-fluorofenil)-2-metilpropanoico;
 ácido (R)-3-((4-((5-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)-3-(trifluorometil)fenil)-2-metilpropanoico;
 15 ácido (S)-3-((4-((5-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)-3-(trifluorometil)fenil)-2-metilpropanoico;
 ácido 3-((4-((3,3-dideuterio-5-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)fenil)-2-metilpropanoico;
 ácido 3-((4-((3,3-dideuterio-5-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)-3-fluorofenil)-2-metilpropanoico;
 ácido 3-((4-((3,3-dideuterio-5-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)-3-(trifluorometil)fenil)-
 2-metilpropanoico;
 20 ácido 3-((4-((5-cloro-3,3-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)fenil)-2-metilpropanoico;
 ácido 3-((4-((5-cloro-3,3-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)-3-fluorofenil)-2-metilpropanoico;
 ácido 3-((4-((2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metoxi)-2,3-dimetilfenil)propanoico;
 ácido 3-((3,5-difluoro-4-((2-metilbenzo[b]tiofen-7-il)metoxi)fenil)-2-metilpropanoico;
 ácido 2-((5-((2-metilbenzo[b]tiofen-7-il)metoxi)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)acético;
 25 ácido 2-((6-((5-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)acético;
 ácido 2-((6-((5-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)acético;
 ácido 3-((3-cloro-4-((5-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)fenil)-2-metilpropanoico;
 ácido 3-((4-((5-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)fenil)-3-metilbutanoico;
 ácido 3-((4-((5-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)fenil)-3-metilbutanoico;
 30 ácido 3-metil-3-((4-((2,2,5-trimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)fenil)butanoico;
 ácido 3-((4-((5-cloro-3H-espiro[benzofuran-2,1'-ciclopentano]-7-il)metoxi)fenil)-2-metilpropanoico;
 ácido 4-((4-((5-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)fenil)butanoico;
 ácido 4-((3,5-difluoro-4-((5-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)fenil)butanoico;
 ácido 3-((4-((5-fluoro-3H-espiro[benzofuran-2,1'-ciclopentano]-7-il)metoxi)fenil)-2-metilpropanoico;
 35 ácido 2-((5-((5-fluoro-3H-espiro[benzofuran-2,1'-ciclopentano]-7-il)metoxi)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)acético;
 ácido 3-((4-((5-fluoro-3H-espiro[benzofuran-2,1'-ciclopentano]-7-il)metoxi)fenil)propanoico;
 ácido 2-((4-((5-fluoro-3H-espiro[benzofuran-2,1'-ciclopentano]-7-il)metoxi)fenil)ciclopropanocarboxílico;
 ácido 3-((4-((5-cloro-3H-espiro[benzofuran-2,1'-ciclopentano]-7-il)metoxi)fenil)propanoico;
 ácido 4-((4-((2,2,5-trimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)fenil)butanoico;
 40 ácido 4-((4-((5-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)fenil)butanoico;
 ácido 4-((3,5-difluoro-4-((2,2,5-trimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)fenil)butanoico;
 ácido 4-((4-((5-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)-3,5-difluorofenil)butanoico;
 ácido 4-((4-((5-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)fenil)-2-metilbutanoico;
 45 ácido 4-((4-((5-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)fenil)-2-metilbutanoico;
 ácido 3-((4-((5-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)-3-metoxifenil)propanoico;
 ácido 3-((4-((5-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)-3-metoxifenil)propanoico;
 ácido (S)-2-((5-((5-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)acético;
 ácido (S)-2-((5-((5-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)acético;
 50 ácido 3-((4-((5-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)fenil)propanoico;
 ácido (R)-2-((5-((5-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)acético;
 ácido (R)-2-((5-((5-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)acético;
 ácido 2-((3-fluoro-4-((5-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)fenil)ciclopropanocarboxílico;
 ácido 2-((4-((5-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)-3-fluorofenil)ciclopropanocarboxílico;
 55 ácido 4-((4-((5-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)fenil)-3-metilbutanoico;
 ácido 4-((4-((5-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)fenil)-3-metilbutanoico;
 ácido 2-((3,5-difluoro-4-((5-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)fenil)ciclopropanocarboxílico;
 ácido 2-((4-((5-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)-3,5-difluorobencil)ciclopropanocarboxílico;
 ácido 3-((4-((2,2-dimetil-5-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)fenil)propanoico;
 60 ácido 2-((5-((2,2-dimetil-5-fenil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)acético;
 ácido (R)-2-((6-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metoxi)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)acético;
 ácido 3-((2-fluoro-4-((5-fluoro-3H-espiro[benzofuran-2,1'-ciclopentano]-7-il)metoxi)fenil)propanoico;
 ácido 3-((4-((5-fluoro-3H-espiro[benzofuran-2,1'-ciclopentano]-7-il)metoxi)-2-metoxifenil)propanoico;
 ácido 2-((4-((5-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)fenil)ciclopropanocarboxílico;
 65 ácido 2-((4-((5-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)fenil)ciclopropanocarboxílico;
 ácido 3-((4-((5-cloro-3H-espiro[benzofuran-2,1'-ciclopentano]-7-il)metoxi)-2-fluorofenil)propanoico;
 ácido 3-((4-((5-cloro-3H-espiro[benzofuran-2,1'-ciclopentano]-7-il)metoxi)-2-metoxifenil)propanoico;
 ácido 3-((2-cloro-4-((5-fluoro-3H-espiro[benzofuran-2,1'-ciclopentano]-7-il)metoxi)fenil)propanoico;

- ácido 2-((5-((5-cloro-2-isopropoxibencil)oxi)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)acético);
 ácido 2-((5-((2-isopropoxipiridin-3-il)metoxi)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)acético);
 ácido 3-((4-((1H-indazol-7-il)metoxi)-3,5-difluorofenil)-2-metilpropanoico);
 5 ácido 3-((3,5-difluoro-4-((2-metilbenzo[d]oxazol-7-il)metoxi)fenil)-2-metilpropanoico);
 ácido 2-((6-((5-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)benzofuran-3-il)acético);
 ácido 2-((7-((5-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)-2-oxo-2H-cromen-4-il)acético);
ácido 3-((4-((5-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)fenil)-N-hidroxi-2-metilpropanamida;
 ácido 3-((4-((5-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)fenil)-N-hidroxiopropanamida);
 ácido 3-((4-((5-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)fenil)-4-metilpentanoico);
 10 ácido 3-((4-((6-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metoxi)-2,3-dimetilfenil)propanoico);
 ácido 3-((2-etoxi-4-((5-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)fenil)propanoico);
 ácido 3-((4-((2,2-dimetil-5-(metilsulfonil)-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)-2,3-dimetilfenil)propanoico);
 ácido 3-((4-((5-fluoro-2,2-dimetil-3-oxo-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)-2,3-dimetilfenil)propanoico);
 15 ácido 3-((4-((5-fluoro-3-hidroxi-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)-2,3-dimetilfenil)propanoico);
 ácido 3-((2,3-dimetil-4-((2,2,5-trimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)fenil)propanoico);
 ácido 3-((4-((5-etil-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)-2,3-dimetilfenil)propanoico);
 ácido 3-((2-etil-4-((5-etil-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)-3-fluorofenil)propanoico);
 ácido 3-((4-((5-yodo-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)-2,3-dimetilfenil)propanoico);
 20 ácido 3-((4-((5-etoxi-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)-2,3-dimetilfenil)propanoico);
 ácido 3-((4-((5-cloro-2-metil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)-2,3-dimetilfenil)propanoico);
 ácido 3-((2-etoxi-4-((5-etoxi-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)fenil)propanoico);
 ácido 3-((4-((2,2-dimetil-5-(trifluorometoxi)-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)-2,3-dimetilfenil)propanoico);
 ácido 3-((4-((5-fluoro-1-(metoxicarbonil)-2,2-dimetilindolin-7-il)metoxi)-2,3-dimetilfenil)propanoico);
 25 ácido 3-((4-((5-fluoro-2,2-dimetilindolin-7-il)metoxi)-2,3-dimetilfenil)propanoico);
 ácido 3-((4-((5-fluoro-1,2,2-trimetilindolin-7-il)metoxi)-2,3-dimetilfenil)propanoico);
 ácido 3-((4-((5-fluoro-2,2-dipropil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)-2,3-dimetilfenil)propanoico);
 ácido 3-((4-((2,2-dietil-5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)-2,3-dimetilfenil)propanoico);
 ácido 3-((4-((5-Fluoro-2-(metoximetil)-2-metil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)-2,3-dimetilfenil)propanoico);
 30 ácido 3-((4-((5-Fluoro-2-(metoximetil)-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)-2,3-dimetilfenil)propanoico);
 ácido 3-((4-((5-fluoro-2-(hidroximetil)-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)-2,3-dimetilfenil)propanoico);
 ácido 3-((4-((5-fluoro-2-(hidroximetil)-2-metil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)-2,3-dimetilfenil)propanoico);
 ácido 3-((4-((5-Isopropil-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)-2,3-dimetil fenil)propanoico);
 ácido 3-((4-((5-ciclopentil-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)-2,3-dimetil fenil)propanoico);
 35 ácido 3-((4-((5-etoxi-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)-2-etil-3-fluoro fenil)propanoico);
 ácido 3-((4-((5-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)-2,3-difluorofenil)propanoico);
 ácido 3-((2,3-Difluoro-4-((5-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)fenil)propanoico);
 ácido 3-((2,5-Difluoro-4-((5-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)fenil)propanoico);
 ácido 3-((4-((5-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)-2,5-difluorofenil)propanoico);
 40 ácido 3-((2,3-Dicloro-4-((5-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)fenil)propanoico);
 ácido 3-((3-cloro-4-((5-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)-2-metilfenil)propanoico);
 ácido 3-((4-((6-Fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metoxi)-2,3-dimetilfenil)propanoico);
 ácido (R) -3-(4-((2,2-Dimetil-5-(trifluorometoxi)-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)fenil)-2-metilpropanoico;
 ácido (S) -3-(4-((2,2-Dimetil-5-(trifluorometoxi)-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)fenil)-2-metilpropanoico; y
 45 ácido 3-((2,3-dimetil-4-((2-metil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)fenil)propanoico).
2. Una composición que comprende un compuesto de la reivindicación 1 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
3. Uso de un compuesto de la reivindicación 1 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o afección seleccionada entre el grupo que consiste en diabetes de tipo I, diabetes de tipo II y síndrome metabólico.
4. Uso de un compuesto de la reivindicación 1 en la fabricación de un medicamento para disminuir la glucosa en
- 50 sangre.