

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 546 154**

51 Int. Cl.:

C07D 307/80 (2006.01)

C07D 405/12 (2006.01)

C07D 407/12 (2006.01)

C07D 413/12 (2006.01)

A61K 31/343 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.11.2011 E 11788845 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.06.2015 EP 2646425**

54 Título: **Ácidos indaniloxidihidrobenzofuranilacéticos, útiles para el tratamiento del síndrome metabólico**

30 Prioridad:

01.12.2010 EP 10193382

18.02.2011 EP 11154999

27.07.2011 EP 11175646

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
21.09.2015

73 Titular/es:

**BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL
GMBH (100.0%)
Binger Str. 173
55216 Ingelheim am Rhein, DE**

72 Inventor/es:

**HIMMELSBACH, FRANK;
BAKKER, REMKO;
ECKHARDT, MATTHIAS;
HAMPRECHT, DIETER;
LANGKOPF, ELKE y
WAGNER, HOLGER**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 546 154 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

Ácidos indaniloxidihidrobencofuranilacéticos, útiles para el tratamiento del síndrome metabólico

Campo de la Invención

5 La presente invención se refiere a nuevos ácidos indaniloxidihidrobencofuranilacéticos, que son agonistas del receptor 40 acoplado a proteína G (GPR40, también conocido como receptor de ácidos grasos libres FFAR 1), a procesos para su preparación, a composiciones farmacéuticas que contienen estos compuestos y a su uso médico para la profilaxis y/o tratamiento de enfermedades sobre las que se puede influir por la modulación de la función de GPR40. Particularmente, las composiciones farmacéuticas de la invención son adecuadas para la profilaxis y/o
10 terapia de enfermedades metabólicas, tales como diabetes, más específicamente diabetes mellitus de tipo 2, y afecciones asociadas con la enfermedad, incluyendo resistencia a la insulina, obesidad, enfermedad cardiovascular y dislipidemia.

Antecedentes de la invención

15 Las enfermedades metabólicas son enfermedades provocadas por un proceso metabólico anormal y pueden ser congénitas debido a una anomalía enzimática heredada, o adquiridas debido a una enfermedad de un órgano endocrino o al fallo de un órgano metabólicamente importante, tal como el hígado o el páncreas.

La diabetes mellitus es una patología o proceso derivado de múltiples factores causantes y se define como una hiperglucemia crónica asociada con la aparición de lesiones en órganos y disfunciones de procesos metabólicos. Dependiendo de su etiología, se pueden diferenciar varias formas de diabetes, que son debidas a una carencia absoluta (carencia o secreción disminuida de insulina) o a una carencia relativa de insulina. La Diabetes mellitus tipo
20 I (IDDM, diabetes mellitus dependiente de insulina) se produce, por lo general, en adolescentes menores de 20 años de edad. Se asume que es de etiología auto-inmune, lo que conduce a una insulinitis con la subsiguiente destrucción de las células beta de los islotes de Langerhans, que son los responsables de la síntesis de insulina. Además, en la diabetes autoinmune latente en adultos (LADA; Diabetes Care. 8: 1460-1467, 2001), las células beta se destruyen debido al ataque autoinmune. La cantidad de insulina producida por las restantes células de los islotes pancreáticos es demasiado pequeña, dando como resultado elevados niveles de glucosa en sangre (hiperglucemia). La Diabetes mellitus tipo II se produce, por lo general, en una edad más avanzada. Se encuentra, sobre todo, asociada con una resistencia a insulina en el hígado y los músculos esqueléticos, pero también con un defecto de los islotes de Langerhans. Altos niveles de glucosa en sangre (y también altos niveles de lípidos en sangre) conducen, a su vez, a una alteración de la función de las células beta y a un incremento en la apoptosis de las células beta.

30 La hiperglucemia persistente o controlada de manera inadecuada está asociada con una amplia serie de patologías. La diabetes es una enfermedad muy incapacitante, ya que los fármacos antidiabéticos comunes hoy en día no controlan los niveles de azúcar en sangre lo suficiente para evitar por completo la aparición de altos y bajos niveles de azúcar en sangre. Fuera del intervalo, los niveles de azúcar en sangre son tóxicos y provocan complicaciones a largo plazo, por ejemplo retinopatía, neuropatía y enfermedad vascular periférica. Existe también una
35 gran cantidad de estados relacionados, tales como obesidad, hipertensión, ictus, enfermedad cardíaca e hiperlipidemia, para los cuales las personas con diabetes están esencialmente en riesgo.

La obesidad está asociada con un riesgo incrementado de enfermedades reiterativas, tales como enfermedades cardiovasculares, hipertensión, diabetes, hiperlipidemia y una mortalidad incrementada. La diabetes (resistencia a insulina) y la obesidad son parte del "síndrome metabólico", que se define como la conexión entre varias
40 enfermedades (también denominado síndrome X, síndrome de resistencia a insulina, o cuarteto mortal). Éstas se producen con frecuencia en los mismos pacientes y son factores de riesgo principales para el desarrollo de diabetes de tipo II y enfermedad cardiovascular. Se ha sugerido que se requiere el control de los niveles de lípidos y los niveles de glucosa para tratar la diabetes de tipo II, enfermedad cardíaca, y otras apariciones de síndrome metabólico (véase, p.ej., Diabetes 48: 1836-1841, 1999; JAMA 288: 2209-2716, 2002).

45 El receptor de ácidos grasos libres GPR40 (también denominado FFAR, FFAR1 o FFA1) es un receptor de la superficie celular y un miembro de la superfamilia génica de receptores acoplados a proteína G, que se identificó por primera vez como un denominado receptor huérfano, es decir, un receptor sin un ligando conocido, basándose en la presencia prevista de siete supuestas regiones transmembrana en la proteína correspondiente (Sawzdargo et al. (1997) Biochem. Biophys. Res. Commun. 239: 543-547). Se ha descubierto que GPR40 se expresa
50 considerablemente en varios tipos celulares particulares: las células β pancreáticas y líneas celulares secretoras de insulina, así como en células enteroendocrinas y en células gustativas, y se ha notificado que se expresa en células inmunes, esplenocitos, y en cerebro humano y de mono. Al mismo tiempo, se cree que ciertos ácidos grasos de longitudes de cadena variables representan los ligandos endógenos de GPR40, cuya activación está asociada principalmente con la modulación de la familia Gq de proteínas G de señalización intracelular y la inducción
55 concomitante de niveles de calcio elevados, aunque también se ha notificado la activación de proteínas Gs y Gi para

modular los niveles intracelulares de AMPc. GPR40 se activa especialmente por FFA de cadena larga, particularmente oleato, así como por el agonista de PPAR-gamma rosiglitazona.

Se ha reconocido que los ácidos grasos que sirven como activadores de GPR40 aumentan la secreción plasmática elevada inducida por glucosa de insulina a través de receptores GPR40 que se expresan en las células secretoras de insulina (Itoh et al. (2003) Nature 422: 173-176; Briscoe et al. (2003) J. Biol. Chem. 278: 11303-11311; Kotarsky et al. (2003) Biochem. Biophys. Res. Commun. 301: 406-410). A pesar de la controversia inicial, el uso de agonistas de GPR40 parece ser apropiado para aumentar la liberación de insulina para el tratamiento de diabetes (véase, por ejemplo, Diabetes 2008, 57, 2211; J. Med. Chem. 2007, 50, 2807). Típicamente, la terapia de la diabetes a largo plazo conduce a la disminución gradual de la actividad de los islotes, de manera que después de periodos de tratamiento prolongados, los pacientes diabéticos de Tipo 2 necesitan tratamiento con inyecciones diarias de insulina. Los agonistas de GPR40 pueden tener el potencial de restaurar o conservar la función de los islotes, por lo tanto, los agonistas de GPR40 también pueden ser beneficiosos ya que pueden retrasar o prevenir la disminución y pérdida de la función de los islotes en un paciente diabético de Tipo 2.

Está bien establecido que las incretinas GLP-1 (péptido-1 similar a glucagón) y GIP (péptido insulínico dependiente de glucosa; también conocido como péptido inhibidor gástrico) estimulan la secreción de insulina y se inactivan rápidamente in vivo por DPP-4. Estas hormonas peptídicas se secretan por células endocrinas que se localizan en el epitelio del intestino delgado. Cuando estas células endocrinas detectan un aumento en la concentración de glucosa en el lumen del tracto digestivo, actúan como desencadenante de la liberación de incretina. Las incretinas se transportan a través de la circulación a las células beta en el páncreas y hacen que las células beta secreten más insulina en espera de un aumento de la glucosa en sangre debido a la digestión de una comida. Ciertos estudios adicionales que indican el papel modulador de GPR40 sobre la liberación de incretinas desde las células enteroendocrinas, incluyendo CCK, GLP-1, GIP, PYY, y posiblemente otras, sugiere que los moduladores de GPR40 pueden contribuir a un aumento de la liberación de insulina desde las células beta pancreáticas también indirectamente, por ejemplo, por un efecto sinérgico de GLP-1 y posiblemente GIP sobre la liberación de insulina, y las otras incretinas liberadas también pueden aportar una contribución beneficiosa global de modulación de GPR40 a las enfermedades metabólicas. Las aportaciones indirectas de la modulación de GPR40 sobre la liberación de insulina mediante la elevación de los niveles plasmáticos de incretinas puede aumentarse adicionalmente mediante la coadministración de inhibidores de las enzimas responsables de la degradación de incretinas, tales como inhibidores de DPP-4.

Los desequilibrios de insulina producen afecciones tales como diabetes mellitus de tipo II, una enfermedad metabólica grave. La modulación de la función de GPR40 en la modulación de la secreción de insulina indica que los agentes terapéuticos capaces de modular la función de GPR40 podrían ser útiles para el tratamiento de trastornos tales como diabetes y afecciones asociadas con la enfermedad, incluyendo resistencia a la insulina, obesidad, enfermedad cardiovascular y dislipidemia.

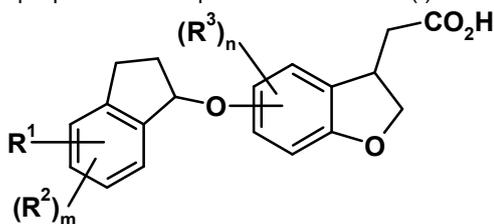
Objeto de la invención

El problema subyacente de la presente invención es proporcionar agonistas de GPR40 potentes y selectivos, descritos en lo sucesivo como compuestos de fórmula (I), para uso en la profilaxis y/o tratamiento de enfermedades metabólicas tales como diabetes, más específicamente diabetes mellitus de tipo 2, y afecciones asociadas con la enfermedad, incluyendo resistencia a la insulina, obesidad, enfermedad cardiovascular y dislipidemia, y las complicaciones y trastornos que se producen como consecuencia de dichas afecciones.

En la técnica se conocen moduladores de GPR40, por ejemplo, los compuestos descritos en los documentos WO 2004041266 (EP 1559422), WO 2007033002 y WO 2009157418. Los ácidos indaniloxidihidrobencofuranilacéticos de la presente invención pueden proporcionar varias ventajas, tales como una mayor potencia, alta estabilidad metabólica y/o química, alta selectividad y tolerancia, mayor solubilidad, y la posibilidad de formar sales estables.

Compendio de la invención

En un aspecto, la invención proporciona compuestos de fórmula (I):



como se define más adelante en la presente memoria, las isoformas, tautómeros, estereoisómeros, solvatos, hidratos y las sales de los mismos, particularmente las sales fisiológicamente aceptables de los mismos con ácidos o

bases inorgánicas u orgánicas, o las combinaciones de los mismos.

La presente invención proporciona además una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

- 5 En algunas realizaciones, un compuesto de fórmula I se administra en combinación con otros agentes terapéuticos. En algunas realizaciones de este tipo, el otro agente terapéutico es metformina y/o es un agonista de PPAR (es decir, una tiazolidindiona tal como pioglitazona) y/o una glinida y/o un inhibidor de DPP-IV (es decir, linagliptina) y/o es un inhibidor de SGLT2 y/o es un agonista del receptor GLP-1 (es decir, un análogo o mimético de GLP-1 (es decir, glutidas)) y/o es insulina o un análogo de insulina y/o es un inhibidor de 11 β -HSD1 y/o es un activador de glucoquinasa y/o es un agonista de GPR119. El o los otros agentes terapéuticos se pueden administrar antes, durante o después de la administración del compuesto de fórmula I.
- 10

La presente invención proporciona, además, un compuesto de fórmula (I), según se describe en esta memoria, para uso en un método terapéutico de tratamiento del cuerpo humano o animal.

La presente invención proporciona, además, compuestos de fórmula (I) para uso en el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades sensibles a la modulación de GPR40.

- 15 La presente invención proporciona, además, compuestos de fórmula (I) para uso en el tratamiento y/o profilaxis de una indicación seleccionada entre enfermedades relacionadas con la regulación de trastornos metabólicos, tales como del metabolismo de carbohidratos y las complicaciones que se producen como consecuencia de ello o del metabolismo de lípidos (es decir trastornos de lípidos) y sus complicaciones consiguientes

- 20 La presente invención proporciona, además, compuestos de fórmula (I) para uso en el tratamiento y/o profilaxis de una indicación seleccionada entre diabetes de tipo II, obesidad, hiperglucemia, intolerancia a la glucosa, resistencia a la insulina, hiperinsulinemia, hipercolesterolemia, hipertensión, hiperlipoproteinemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, dislipidemia, síndrome metabólico, síndrome X3, enfermedad cardiovascular, aterosclerosis, enfermedad renal, cetoacidosis, trastornos tromboticos, nefropatía, neuropatía diabética, retinopatía diabética, disfunción sexual, dermatopatía, dispepsia, hipoglucemia, cáncer o edema.

- 25 La presente invención proporciona, además, el uso de un compuesto de fórmula (I) para preparar una composición farmacéutica para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades que responden a la modulación de GPR40.

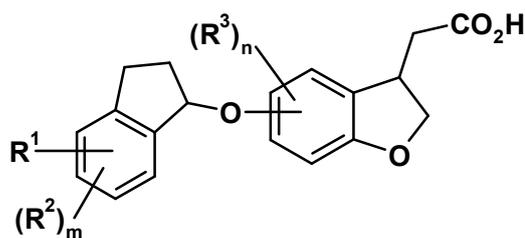
- La presente invención proporciona, además, el uso de un compuesto de fórmula (I) para preparar una composición farmacéutica para el tratamiento y/o profilaxis de una indicación seleccionada entre enfermedades relacionadas con la regulación de trastornos metabólicos, tales como trastornos del metabolismo de carbohidratos y las complicaciones que se producen como consecuencia de ello o el metabolismo de lípidos (es decir, trastornos lipídicos) y las complicaciones que se producen como consecuencia de ello.
- 30

- La presente invención proporciona, además, el uso de un compuesto de fórmula (I) para preparar una composición farmacéutica para el tratamiento y/o profilaxis de una indicación seleccionada entre diabetes de tipo II, obesidad, hiperglucemia, intolerancia a la glucosa, resistencia a la insulina, hiperinsulinemia, hipercolesterolemia, hipertensión, hiperlipoproteinemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, dislipidemia, síndrome metabólico, síndrome X3, enfermedad cardiovascular, aterosclerosis, enfermedad renal, cetoacidosis, trastornos tromboticos, nefropatía, neuropatía diabética, retinopatía diabética, disfunción sexual, dermatopatía, dispepsia, hipoglucemia, cáncer o edema.
- 35

- En otro aspecto, la invención proporciona una composición terapéutica que incluye un compuesto de fórmula (I) y (a) otro u otros agentes terapéuticos tales como los descritos en el presente documento, por ejemplo metformina y/o una tiazolidinadiona y/o una glinida y/o un inhibidor de DPP-IV (por ejemplo, linagliptina) y/o un inhibidor de SGLT2 (por ejemplo, dapagliflozina o 1-cloro-4-(β -D-glucopiranos-1-il)-2-[4-[(S)-tetrahydrofurano-3-iloxi]-bencil]-benceno) y/o un agonista de PPAR (por ejemplo, pioglitazona) y/o un agonista del receptor de GLP-1 (es decir, un análogo o mimético de GLP-1 (por ejemplo, glutidas)) y/o insulina o un análogo de insulina y/o un inhibidor de 11 β -HSD1 y/o un activador de glucoquinasa y/o un agonista de GPR119, como una preparación combinada para uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento de una enfermedad o afección mediada por GPR40. En algunas de estas realizaciones, la enfermedad o afección es diabetes de tipo II. En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula (I) y el segundo agente terapéutico se proporcionan como una sola composición, mientras que en otras realizaciones se proporcionan por separado como partes de un kit.
- 40
- 45

50 Descripción Detallada de la Invención

La presente invención proporciona en su realización más amplia/primer a **E-0** un compuesto de fórmula (I):



(I),

en la que:

R^1 se selecciona entre el grupo que consiste en H, F, Cl, Br, I,

alquilo C_{1-8} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-12} , cicloalquil C_{3-12} -alquilo C_{1-4} , bicicloalquil C_{5-12} -,
 5 bicicloalquil C_{5-12} -alquil C_{1-6} -, cicloalqueno C_{5-6} , cicloalqueno C_{5-6} -alquilo C_{1-4} , alquilo C_{1-8} , cicloalquil C_{3-6} -oxi y
 cicloalquil C_{3-6} -alquilo C_{1-4} , donde cualquiera de estos grupos está opcional e independientemente sustituido
 con 1 a 3 átomos de flúor y/o 1 a 3 grupos R^4 ,

heterociclilo C_{3-12} , heterociclil C_{3-12} -alquilo C_{1-4} , bicicloheterociclil-, bicicloheterociclil-alquil C_{1-6} -, heterociclil-
 10 alquil C_{1-4} -oxi y heterocicliloxi C_{3-12} , donde cualquiera de estos grupos está opcional e independientemente
 sustituido con 1 a 3 grupos R^4 ,

arilo, aril-alquilo C_{1-4} , aril-alquil C_{1-4} -oxi, ariloxi, heteroarilo, heteroaril-alquilo C_{1-4} , heteroaril-alquil C_{1-4} -oxi y
 heteroariloxi, donde cualquiera de estos grupos está opcional e independientemente sustituido con 1 a 5
 grupos R^5 ,

alquil C_{1-4} -sulfanilo, alquil C_{1-4} -sulfinilo y alquil C_{1-4} -sulfonilo, donde cualquiera de estos grupos está
 15 opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de flúor, y

ciano, nitro, amino, alquilamino C_{1-4} y di-(alquil C_{1-4})-amino;

donde los grupos y subrestos heterociclilo mencionados anteriormente pueden estar parcialmente
 20 insaturados y comprenden 1 a 3 heteroátomos o grupos seleccionados entre N, NR^N , O y S, con la
 condición de que sólo hasta dos de los heteroátomos sean O y S, y no se forme ningún enlace O-O, S-S ni
 S-O, mientras que un grupo metileno unido a un heterátomo puede reemplazarse por un grupo carbonilo,
 mientras que los grupos heterociclilo están unidos al resto respectivo a través de un átomo de carbono o
 nitrógeno; R^N representa H, alquil C_{1-4} -, alquil C_{1-4} -C(O)- o alquil C_{1-4} -O-C(O)-,

donde los grupos y subrestos bicicloheterociclilo mencionados anteriormente pueden estar parcialmente
 25 insaturados y comprenden de 6 a 12 miembros de anillo y de 1 a 3 heteroátomos o grupos seleccionados
 entre N, NR^N , O y S, con la condición de que sólo hasta dos de los heteroátomos sean O y S, y no se forme
 ningún enlace O-O, S-S ni S-O, mientras que un grupo metileno unido a un heterátomo puede reemplazarse
 por un grupo carbonilo, mientras que los grupos heterociclilo están unidos al resto respectivo a través de un
 átomo de carbono o nitrógeno; R^N representa H, alquil C_{1-4} -, alquil C_{1-4} -C(O)- o alquil C_{1-4} -O-C(O)-,

donde los grupos y subrestos bicicloalquilo y bicicloheterociclilo mencionados anteriormente comprenden
 30 sistemas de anillos condensados, puenteados y espiro,

donde los grupos y subrestos arilo mencionados anteriormente comprenden de 6 a 10 átomos de carbono,
 donde, en los grupos aromáticos bicíclicos, el anillo que no está unido al resto respectivo puede estar
 parcialmente saturado, y

donde los grupos y subrestos heteroarilo mencionados anteriormente consisten en 5 a 14 átomos que
 35 contienen de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre N, O o $S(O)_r$, donde $r = 0, 1$ ó 2 , donde, en los grupos
 heteroaromáticos policíclicos, los anillos que no están unidos al resto respectivo pueden estar parcial o
 completamente saturados, mientras que al menos un anillo aromático incluye uno o más heteroátomos,

R^2 se selecciona entre el grupo que consiste en F, Cl, Br, I, ciano, alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-6} y alquilo C_{1-4} -,
 40 donde cualquier grupo o subresto alquilo y cicloalquilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de flúor,

R^3 se selecciona entre el grupo que consiste en F, Cl, Br, I, alquilo C_{1-4} y alquilo C_{1-4} -, donde cualquier grupo o
 subresto alquilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de flúor,

R^4 se selecciona entre el grupo que consiste en F, Cl, Br, I, ciano, alquilo C_{1-4} , hidroxil, hidroxil-alquilo C_{1-4} , alquil C_{1-4} -
 45 oxil, alquiloxil C_{1-4} -alquilo C_{1-4} , alquil C_{1-4} -sulfanilo, alquil C_{1-4} -sulfinilo, alquil C_{1-4} -sulfonilo, cicloalquil C_{3-6} -,
 cicloalquil C_{3-6} -oxil-, donde cualquier grupo o subresto alquilo y cicloalquilo está opcionalmente sustituido con 1
 a 3 átomos de flúor, y

R^5 se selecciona entre el grupo que consiste en F, Cl, Br, I, ciano, nitro, amino, alquil C_{1-4} -amino, di-(alquil C_{1-4})-
 50 amino, alquilo C_{1-4} , alqueno C_{2-4} , alquino C_{2-4} , hidroxil, hidroxil-alquilo C_{1-4} , alquil C_{1-4} -oxil, alquiloxil C_{1-4} -alquilo
 C_{1-4} , alquil C_{1-4} -sulfanilo, alquil C_{1-4} -sulfinilo, alquil C_{1-4} -sulfonilo, cicloalquil C_{3-6} -, cicloalquil C_{3-6} -oxil-, donde
 cualquier grupo o subresto alquilo y cicloalquilo está opcionalmente sustituido con 1 a 5 átomos de flúor,
 preferiblemente con 1 a 3 átomos de flúor,

m se selecciona entre los números 0, 1, 2 y 3, preferiblemente entre los números 0, 1 y 2, o, más preferiblemente,
 entre los números 0 y 1, mientras que el número 0 es el más preferido y

n se selecciona entre los números 0, 1, 2 y 3, preferiblemente entre los números 0 y 1, mientras que el número 0
 es el más preferido,

55 donde en cualquier definición mencionada anteriormente en la presente memoria y si no se especifica otra cosa,
 cualquier resto alquilo mencionado en esta solicitud puede ser de cadena lineal o ramificada,
 los tautómeros, estereoisómeros, hidratos y las sales fisiológicamente aceptables de los mismos con ácidos o bases

inorgánicos u orgánicos, o las combinaciones de los mismos.

Términos y Definiciones

Los términos que no se definen de forma específica en la presente memoria tendrán los significados que les den los expertos en la técnica a la vista de la descripción y el contexto. Sin embargo, tal y como se usan en la memoria descriptiva, a menos que se especifique lo contrario, los siguientes términos tienen el significado indicado y se adhieren a los siguientes convenios.

En los grupos, radicales o restos que se definen a continuación, el número de átomos de carbono se especifica a menudo detrás del grupo, por ejemplo, alquilo C₁₋₆ significa un grupo o radical alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. En general, para los grupos que comprenden dos o más subgrupos, el último subgrupo nombrado es punto de unión con el radical; por ejemplo, el sustituyente "aril-alquil C₁₋₃-" se refiere a un grupo arilo que está unido a un grupo alquilo C₁₋₃, el último de los cuales está unido al núcleo o al grupo al que está unido el sustituyente.

En general, el sitio de unión de un resto dado a otro grupo será variable, es decir, cualquier átomo susceptible, que albergue hidrógenos para ser sustituidos, de este resto puede ser el punto de unión al grupo al que se une, a menos que se indique de otra manera.

A menos que se indique específicamente, a lo largo de la memoria descriptiva y de las reivindicaciones adjuntas, una fórmula o nombre químico dado incluirá todos los isómeros y estereoisómeros constitucionales concebibles, incluyendo tautómeros, enantiómeros, diastereómeros, isómeros cis/trans, isómeros E/Z, etc., y mezclas de los mismos, por ejemplo, mezclas 1:1 de enantiómeros (denominados racematos), mezclas de diferentes proporciones de enantiómeros separados, mezclas de diastereómeros, o mezclas de cualquiera de las formas anteriores cuando existen dichos isómeros, así como sales, incluyendo sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y solvatos de los mismos, tales como, por ejemplo, hidratos, incluyendo solvatos de los compuestos libres o solvatos de una sal del compuesto.

La expresión "farmacéuticamente aceptable" se emplea en la presente memoria para hacer referencia a aquellos compuestos, materiales, composiciones y/o formas de dosificación que, basándose en el buen criterio médico, son adecuados para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin una toxicidad, irritación, respuesta alérgica excesivas, ni ningún otro problema o complicación, y en proporción con una relación beneficio/riesgo razonable.

La expresión "parcialmente insaturado", tal como se usa en la presente memoria, significa que en el grupo o resto designado hay presentes 1, 2 o más, preferiblemente 1 ó 2, enlaces dobles. Preferiblemente, tal como se usa en la presente memoria, la expresión "parcialmente insaturado" no abarca grupos o restos totalmente insaturados.

El término halógeno representa un átomo seleccionado del grupo que consiste en F, Cl, Br e I.

La expresión alquilo C_{1-n}, en la que n puede tener un valor de 1 a 18, indica un grupo hidrocarburo saturado, ramificado o no ramificado con 1 a n átomos de C. Ejemplos de estos grupos incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc.-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo, terc.-pentilo, n-hexilo, isohexilo, etc.

La expresión "alquilenilo C_{1-n}" en la que n es un número entero de 1 a n, sola o en combinación con otro radical, indica un radical alquilo divalente de cadena lineal o ramificada, acíclico, que contiene de 1 a n átomos de carbono. Por ejemplo, la expresión alquilenilo C₁₋₄ incluye -(CH₂)-, -(CH₂-CH₂)-, -(CH(CH₃))-, -(CH₂-CH₂-CH₂)-, -(C(CH₃)₂)-, -(CH(CH₂CH₃))-, -(CH(CH₃)-CH₂)-, -(CH₂-CH(CH₃))-, -(CH₂-CH₂-CH₂-CH₂)-, -(CH₂-CH₂-CH(CH₃))-, -(CH(CH₃)-CH₂-CH₂)-, -(CH₂-CH(CH₃)-CH₂)-, -(CH₂-C(CH₃)₂)-, -(C(CH₃)₂-CH₂)-, -(CH(CH₃)-CH(CH₃))-, -(CH₂-CH(CH₂CH₃))-, -(CH(CH₂CH₃)-CH₂)-, -(CH(CH₂CH₂CH₃))-, -(CHCH(CH₃)₂)- y -C(CH₃)(CH₂CH₃)-.

El término alquenilo C_{2-n}, en el que n puede tener un valor de 3 a 10, indica un grupo hidrocarburo ramificado o no ramificado con 2 a n átomos de C y un doble enlace C=C. Ejemplos de dichos grupos incluyen etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 1-pentenilo, 2-pentenilo, 3-pentenilo, 4-pentenilo, 1-hexenilo, 2-hexenilo, 3-hexenilo, 4-hexenilo, 5-hexenilo, etc.

El término alquinilo C_{2-n}, en el que n puede tener un valor de 3 a 10, indica un grupo hidrocarburo ramificado o no ramificado con 2 a n átomos de C y un triple enlace C≡C. Ejemplos de dichos grupos incluyen etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 1-butinilo, 2-butinilo, 3-butinilo, 1-pentinilo, 2-pentinilo, 3-pentinilo, 4-pentinilo, 1-hexinilo, 2-hexinilo, 3-hexinilo, 4-hexinilo, 5-hexinilo, etc.

La expresión alcoxi C_{1-n} indica un grupo (alquil C_{1-n})-O, en el que alquilo C_{1-n} es como se definió anteriormente. Ejemplos de estos grupos incluyen metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, terc-butoxi, n-pentoxi, isopentoxi, neopentoxi, terc-pentoxi, n-hexoxi, iso-hexoxi, etc.

El término (alquil C_{1-n})carbonilo indica un grupo (alquil C_{1-n})-C(=O), en el que alquilo C_{1-n} es como se ha definido en lo que antecede. Ejemplos de estos grupos incluyen metilcarbonilo, etilcarbonilo, n-propilcarbonilo, isopropilcarbonilo, n-butilcarbonilo, isobutilcarbonilo, sec-butilcarbonilo, terc-butilcarbonilo, n-pentilcarbonilo, isopentilcarbonilo, neopentilcarbonilo, terc-pentil-carbonilo, n-hexilcarbonilo, isohexilcarbonilo, etc.

5 La expresión cicloalquilo C_{3-n} indica un grupo saturado mono-, bi-, tri- o espirocarbocíclico con 3 a n átomos de C. Ejemplos de dichos grupos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclononilo, ciclododecilo, biciclo[3.2.1]octilo, espiro[4.5]decilo, norpinilo, norbonilo, norcarilo, adamantilo, etc. Preferiblemente, el término cicloalquilo C₃₋₇ designa grupos monocíclicos saturados.

10 La expresión cicloalqueno C_{5-n} representa un grupo cicloalquilo C_{5-n} que es como se ha definido anteriormente en la presente memoria y tiene adicionalmente al menos un doble enlace C=C.

La expresión cicloalquilcarbonilo C_{3-n} representa un grupo cicloalquil C_{3-n}-C(=O) en el que el ciclo-alquilo C_{3-n} es como se ha definido anteriormente en la presente memoria.

15 La expresión heterocicloalquilo C_{3-n} representa un grupo mono-, bi- tri- o espirocarbocíclico saturado, que es como se ha definido anteriormente en la presente memoria, con 3-m a n-m átomos de C, donde m átomos de carbono están reemplazados por m heteroátomos seleccionados independientemente entre N, NR^N, O, S, SO y SO₂. Ejemplos de dichos grupos incluyen aziridinilo, oxiranilo, azetidino, oxetanilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofenilo, piperidinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, piperazinilo, morfolinilo, 1,3-dioxanilo, 1,4-dioxanilo, tiomorfolinilo, azepanilo, oxepanilo, tiepanilo, 1-aza-biciclo[2,2,2]octano, 1,4-diaza-biciclo[2,2,2]octano, etc. Preferiblemente, el término heterocicloalquilo representa grupos C₅₋₆ monocíclicos saturados en los que uno o dos átomos de carbono se reemplazan con N y/u O.

20 Si un grupo heterocicloalquilo C_{3-n} está opcionalmente insaturado, el grupo designado tiene 1, 2 o más, preferiblemente 1 ó 2, dobles enlaces, pero no forma un sistema heteroaromático. Si en el grupo heterociclo C_{3-n} opcionalmente insaturado un grupo metileno próximo a un heteroátomo está opcionalmente reemplazado por un grupo carbonilo, pueden formarse lactamas insaturadas tautoméricas de grupos heteroaromáticos sustituidos con hidroxilo y se incluyen en la definición; son ejemplos 1H-piridin-2-ona y 1H-pirimidin-2-ona.

El término tri-(alquil C₁₋₄)sililo comprende grupos sililo que tienen dos o tres grupos alquilo iguales o diferentes.

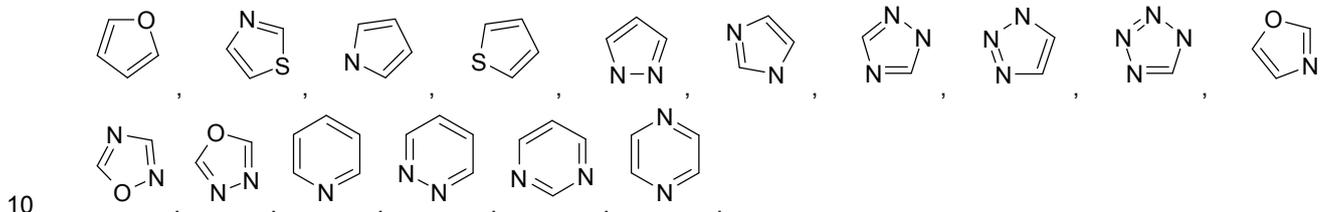
La expresión di-(alquil C₁₋₃)amino comprende grupos amino que tienen dos grupos alquilo iguales o diferentes.

30 Si los grupos o restos están opcionalmente sustituidos, esto se aplica a cualquier forma del grupo o resto. Por ejemplo, si un grupo alquilo está opcionalmente mono o polifluorado, éste comprende también restos alquilo que son parte de grupos mayores, por ejemplo alquilo, alquilcarbonilo, alcoxilalquilo, etc. o si un grupo (het)arilo está opcionalmente mono o polisustituido con cierto sustituyente o un conjunto de sustituyentes, éste también incluye grupos (het)arilo que son parte de grupos mayores, por ejemplo (het)aril-alquilo C_{1-n}, (het)ariloxi, (het)ariloxi-alquilo C_{1-n}, (het)aril-alquilo C_{1-n}, etc. Por consiguiente, en los casos en los que, por ejemplo, R¹ tiene, por ejemplo, el significado (het)ariloxi, mientras que los restos (het)arilo están opcionalmente mono- o polifluorados y el (het)arilo representa, entre otros, fenilo, también se incluyen los significados mono-, di-, tri-, tetra- y pentafluorofenoxi. Esto mismo se aplica a grupos o restos en los que una parte del grupo o resto está reemplazado por otro grupo, por ejemplo, un grupo CH₂ está opcionalmente reemplazado por O, S, NR^N, CO o SO₂. Por ejemplo, un resto que tiene, entre otros, el significado hidroxilo-alquilo C₁₋₃, en el que un grupo CH₂ está opcionalmente reemplazado por CO (= carbonilo), también comprende carboxi, carboximetilo, hidroximetilcarbonilo, 1-hidroxi-2-oxo-etilo, carboxietilo, 2-carboxietilo, 1-carboxietilo, hidroximetilcarbonilmetilo, 1-hidroxi-2-oxo-propilo, hidroxietilcarbonilo, (2-hidroxietil)carbonilo, hidroxilo-3-oxo-propilo, 1-hidroxi-3-oxo-propilo, 2-hidroxi-3-oxo-propilo, (1-hidroxietil)-carbonilo, 2-hidroxi-1-oxo-prop-2-ilo, hidroxilo-2-oxo-prop-2-ilo y 3-hidroxi-1-oxo-prop-2-ilo. Análogamente, una definición tal como alquilo C_{1-n}, en el que uno o más grupos CH₂ están opcionalmente reemplazados, por ejemplo, por carbonilo, y que está opcionalmente sustituido, por ejemplo, con hidroxilo o amino, también comprende restos explícitos que no tienen ningún grupo CH y/o CH₂, por ejemplo carboxi y aminocarbonilo.

Todos los átomos/elementos descritos en la presente memoria, incluyendo los átomos que son parte de un grupo, comprenden todas las formas isotópicas estables del elemento respectivo. Por ejemplo, cuando se menciona hidrógeno, ya sea explícitamente o como parte de un grupo tal como metilo, esto incluirá hidrógeno y deuterio como formas isotópicas estables del elemento hidrógeno.

50 El término "arilo", como se usa en la presente memoria, solo o en combinación (por ejemplo, en forma de un subresto) con otro sustituyente, si no se especifica otra cosa, se refiere a un sistema monocíclico aromático o a sistemas multicíclicos aromáticos que contienen átomos de carbono, por ejemplo un grupo fenilo o naftilo. Cualquiera de los grupos arilo mencionados anteriormente en la presente memoria está opcionalmente sustituido, si no se especifica otra cosa.

El término "heteroarilo", como se usa en la presente memoria, solo o en combinación (por ejemplo, como un sub-resto) con otro sustituyente, si no se especifica otra cosa, representa grupos aromáticos heterocíclicos de cinco o seis miembros o anillos heteroaromáticos bicíclicos de 8-10 miembros que contienen uno, dos o tres heteroátomos, seleccionados entre O, S, S=O, S(=O)₂ y N. El anillo puede unirse al resto de la molécula a través de un átomo de carbono o, si está presente, a través de un átomo de nitrógeno. Cualquiera de los grupos heteroarilo mencionados anteriormente en la presente memoria está opcionalmente sustituido, si no se especifica otra cosa, incluyendo sustitución en los átomos de carbono y nitrógeno. A continuación se proporcionan ejemplos de grupos aromáticos, heterocíclicos, de cinco o seis miembros:



Ejemplos de anillos heteroarilo, bicíclicos, de 8-10 miembros, incluyen pirrolizina, indol, indolizina, isoindol, indazol, purina, quinolina, isoquinolina, benzoimidazol, benzofurano, benzopirano, benzotiazol, benzoisotiazol, piridopirimidina, pteridina y pirimidopirimidina.

15 El término "(het)arilo", como se usa en la presente memoria, solo o en combinación (por ejemplo, como un sub-resto) con otro sustituyente, si no se especifica otra cosa, significa arilo y heteroarilo, donde el arilo y el heteroarilo son como se han definido anteriormente.

El término "sustituido", tal como se usa en la presente memoria, significa que uno cualquiera o más hidrógenos en el átomo designado se reemplaza por una selección del grupo indicado, con tal de que no se supere la valencia viable del átomo designado, y de que la sustitución dé como resultado un compuesto estable. Más específicamente, la expresión "sustituido" u "opcionalmente sustituido", como se usa en la presente memoria, si no se especifica otra cosa, significa sustitución con un grupo seleccionado entre los sustituyentes indicados o, si no se especifica otra cosa, con 1, 2 ó 3 sustituyentes unidos a átomos de carbono seleccionados entre el grupo que consiste en

20 átomos de halógeno (átomos de flúor, cloro, bromo o yodo), alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, ciclo-alquilo C₃₋₈, ciclo-alquenilo C₃₋₇, ciano, hidroxilo, hidroxilo-alquilo C₁₋₆, hidroxilo-alquenilo C₃₋₆, alcoxi, alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, tetrahidrofuranoilo, tetrahidropiranoilo, pirrolidino, piperidino, tiohidroxilo, alquiltio C₁₋₆, amino, alquil C₁₋₆-amino, alquenil C₃₋₆-amino, di-(alquil C₁₋₆)-amino, amino-alquilo C₁₋₆, alquil C₁₋₃-amino-alquilo C₁₋₆, di-(alquil C₁₋₃)-amino-alquilo C₁₋₆, hidroxycarbonilo, fenilo, fenil-alquilo C₁₋₃, feniloxi, fenil-alcoxi C₁₋₃, feniloxi-alquilo C₁₋₃, fenilcarbonilo, piridilo, tiazolilo; piridilcarbonilo, alquil C₁₋₆-carbonilo, alcoxi C₁₋₆-carbonilo, alquenoxi C₃₋₆-carbonilo, aminocarbonilo, alquil C₁₋₆-aminocarbonilo, di-(alquil C₁₋₆)-aminocarbonilo, di-(alquenil C₃₋₆)-aminocarbonilo, alquil C₁₋₆-carbonilamino, alquil C₁₋₆-sulfonilo, alquil C₁₋₆-sulfonilo, alquil C₁₋₆-sulfonilamino, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo C₁₋₆ y di-(alquil C₁₋₆)-aminosulfonilo, mientras que los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes y donde cualquiera de los grupos alquilo o sub-restos alquilo que están opcionalmente parcial o totalmente fluorados, por ejemplo un sustituyente CH₃- o un sub-resto metilo dentro de los sustituyentes mencionados en la presente memoria, pretende incluir los análogos de flúor correspondientes, tales como el grupo CFH₂-, CF₂H- y CF₃-,

35 y donde cualquier grupo fenilo, piridilo y tiazolilo o subresto fenil-, piridilo y tiazolil- está opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí entre flúor, cloro, bromo, yodo, alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃, amino, alquil C₁₋₃-amino, di-(alquil C₁₋₃)-amino alquilcarbonil C₁₋₃-amino, alquilcarbonil C₁₋₃-alquil C₁₋₃-amino, ciano o hidroxilo,

40 y con sustituyentes unidos a un átomo de nitrógeno seleccionados entre el grupo que consiste en grupos alquilo C₁₋₆, alquenilo C₃₋₆, ciclo-alquilo C₃₋₇, ciclo-alquil C₃₋₇-alquilo C₁₋₆, pirrolidino, piperidino, morfolino, tetrahidrofuranoilo, tetrahidropiranoilo, ciano, hidroxilo, hidroxilo-alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, amino-alquilo C₁₋₆, alquil C₁₋₃-amino-alquilo C₁₋₆, di-(alquil C₁₋₃)-amino-alquilo C₁₋₆, fenilo, fenil-alquilo C₁₋₆, fenilcarbonilo, piridilo, piridil-carbonilo, alquil C₁₋₆-carbonilo, alcoxi C₁₋₆-carbonilo, aminocarbonilo, alquil C₁₋₆-aminocarbonilo, di-(alquil C₁₋₆)-aminocarbonilo, alquil C₁₋₆-sulfonilo, alquil C₁₋₆-sulfonilo, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo C₁₋₆ y di-(alquil C₁₋₆)-aminosulfonilo, mientras que los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes donde cualquiera de los grupos alquilo o sub-restos alquilo están opcionalmente parcial o totalmente fluorados, por ejemplo un sustituyente CH₃- o un sub-resto metilo dentro de los sustituyentes mencionados en la presente memoria pretende incluir los análogos de flúor correspondientes tales como los grupos CFH₂-, CF₂H- y CF₃-,

45 y donde cualquiera de los grupos di-(alquil C₁₋₃)-amino o di-(alquil C₁₋₆)-amino puede formar opcionalmente con el átomo de nitrógeno un sistema de anillo de 4 a 8 miembros,

50 y donde cualquier grupo fenilo y piridilo o subresto fenil- y piridil- está opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí entre flúor, cloro, bromo, yodo, alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃, amino, alquil C₁₋₃-amino, alquilcarbonil C₁₋₃-amino, ciano o hidroxilo.

Las expresiones "prevención", "profilaxis", "tratamiento profiláctico" o "tratamiento preventivo" usadas en la presente memoria deben entenderse como sinónimos y en el sentido de que se reduce el riesgo de desarrollar una afección

mencionada anteriormente en la presente memoria, especialmente en un paciente que tiene un riesgo elevado para dichas afecciones o una anamnesis correspondiente, por ejemplo riesgo elevado de desarrollar un trastorno metabólico tal como diabetes u obesidad u otro trastorno mencionado en la presente memoria. Por lo tanto, la expresión "prevención de una enfermedad", como se usa en la presente memoria, significa el control y cuidado de un individuo que esté en riesgo de desarrollar la enfermedad antes del comienzo clínico de la enfermedad. El propósito de la prevención es combatir el desarrollo de la enfermedad, afección o trastorno, e incluye la administración de los compuestos activos para prevenir o retrasar el comienzo de los síntomas o complicaciones y para prevenir o retrasar el desarrollo de enfermedades, afecciones o trastornos relacionados. El éxito de dicho tratamiento preventivo se refleja estadísticamente por una incidencia reducida de dicha afección dentro de una población de pacientes que estén en riesgo de padecer esta afección en comparación con una población equivalente de pacientes sin tratamiento preventivo.

La expresión "tratamiento" o "terapia" se refiere al tratamiento terapéutico de pacientes que ya han desarrollado una o más de dichas afecciones en forma manifiesta, aguda o crónica, incluyendo el tratamiento sintomático con el fin de aliviar los síntomas de la indicación específica o el tratamiento causal con el fin de revertir parcialmente la afección o retardar la progresión de la indicación en la mayor medida posible, dependiendo de la afección y de su gravedad. Por lo tanto, la expresión "tratamiento de una enfermedad", como se usa en la presente memoria, se refiere al control y cuidado de un paciente que ha desarrollado la enfermedad, afección o trastorno. El propósito de tratamiento es combatir la enfermedad, afección o trastorno. El tratamiento incluye la administración de los compuestos activos para eliminar o controlar la enfermedad, afección o trastorno así como para aliviar los síntomas o complicaciones asociados con la enfermedad, afección o trastorno.

Tal como se utiliza en esta memoria, el término "metabolito" se refiere a (i) un producto del metabolismo, incluidos los intermedios y productos, (ii) cualquier sustancia implicada en el metabolismo (ya sea en forma de un producto del metabolismo o según sea necesario para el metabolismo), o (iii) cualquier sustancia producida o utilizada durante el metabolismo. En particular, se refiere al producto final que queda después del metabolismo.

Tal como se utiliza en esta memoria, el término "profármaco" se refiere a (i) una forma inactiva de un fármaco que ejerce sus efectos una vez que los procesos metabólicos del cuerpo lo convierten en una forma utilizable o activa, o (ii) una sustancia que da lugar a un metabolito farmacológicamente activo, aunque no sea activo por sí mismo (es decir, un precursor inactivo).

Las expresiones "profármaco" o "derivado de profármaco" se refieren a un derivado, vehículo o precursor unido covalentemente del compuesto originario o fármaco activo que experimenta al menos alguna biotransformación antes de presentar su efecto o efectos farmacológicos. Dichos profármacos tienen grupos metabólicamente escindibles u convertibles de otra manera y se transforman rápidamente in vivo para producir el compuesto original, por ejemplo, por hidrólisis en sangre o por activación a través de oxidación como en el caso de grupos tioéter. Los profármacos más comunes incluyen ésteres y análogos de amida de los compuestos originales. El profármaco se formula con los objetivos de mejorar la estabilidad química, mejorar la aceptación y el seguimiento por parte del paciente, mejorar la biodisponibilidad, prolongar la duración de la acción, mejorar la selectividad de órganos, mejorar la formulación (por ejemplo, aumentar la hidrosolubilidad) y/o reducir los efectos secundarios (por ejemplo, la toxicidad). En general, los profármacos por sí mismos pueden tener una actividad biológica débil o nula y son estables en las condiciones normales. Los profármacos pueden prepararse fácilmente a partir de los compuestos originarios usando métodos conocidos en la técnica, tales como los descritos en A Textbook of Drug Design and Development, Krogsgaard-Larsen y H. Bundgaard (eds.), Gordon & Breach, 1991, particularmente el Capítulo 5: "Design and Applications of Prodrugs"; Design of Prodrugs, H. Bundgaard (ed.), Elsevier, 1985; Prodrugs: Topical and Ocular Drug Delivery, K.B. Sloan (ed.), Marcel Dekker, 1998; Methods in Enzymology, K. Widder *et al.* (eds.), Vol. 42, Academic Press, 1985, particularmente págs. 309-396; Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery, 5ª Ed., M. Wolff (ed.), John Wiley & Sons, 1995, particularmente Vol. 1 y págs. 172-178 y págs. 949-982; Pro-Drugs as Novel Delivery Systems, T. Higuchi y V. Stella (eds.), Am. Chem. Soc., 1975; Bioreversible Carriers in Drug Design, E.B. Roche (ed.), Elsevier, 1987.

La expresión "profármaco farmacéuticamente aceptable", como se usa en la presente memoria, se refiere a un profármaco de un compuesto de la invención que, dentro del alcance de un criterio médico bien fundado, es adecuado para uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales inferiores sin que se produzca toxicidad indebida, irritación, respuesta alérgica y similares, en proporción con una relación beneficio/riesgo razonable y eficaz para el uso para el que está destinado, así como las formas zwitteriónicas, cuando sea posible.

Realizaciones preferidas de la invención

Otras realizaciones preferidas de la invención se caracterizan por las siguientes definiciones:

a) Definiciones (a^j) para R^1 como realizaciones alternativas (a^1) a (a^5):

(a¹): De acuerdo con una primera realización, R¹ se define como se ha mencionado anteriormente en la presente memoria en la realización más amplia/primer de la invención E-0.

(a²): De acuerdo con una segunda realización preferida, R¹ se selecciona entre el grupo que consiste en H, F, Cl, Br, alquilo C₁₋₆, alqueno C₅₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, cicloalquil C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄, cicloalqueno C₅₋₆, alquiloxi C₁₋₆, cicloalquil C₃₋₆-oxi y cicloalquil C₃₋₆-alquiloxi C₁₋₄, donde cualquiera de estos grupos está opcional e independientemente sustituido con 1 a 3 átomos de flúor y/o 1 a 3 grupos R⁴,

heterociclilo C₅₋₁₀, heterociclil C₅₋₁₀-alquilo C₁₋₄, bicicloheterociclil-, bicicloheterociclil-alquil C₁₋₄-, heterociclil C₅₋₁₀-alquil C₁₋₄-oxi y heterocicliloxi C₅₋₁₀-, donde cualquiera de estos grupos está opcional e independientemente sustituido con 1 a 3 grupos R⁴,

fenilo, fenil-alquilo C₁₋₄, fenil-alquil C₁₋₄-oxi, feniloxi, heteroarilo, heteroaril-alquilo C₁₋₄-, heteroaril-alquil C₁₋₄-oxi y heteroariloxi, donde cualquiera de estos grupos está opcional e independientemente sustituido con 1 a 3 grupos R⁵,

alquil C₁₋₂-sulfanilo, opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de flúor, y ciano,

donde los grupos y subrestos heterociclilo mencionados anteriormente pueden estar parcialmente insaturados y comprenden 1 a 3 heteroátomos o grupos seleccionados entre N, NR^N, O y S, con la condición de que solo hasta dos de los heteroátomos sean O y S, y no se forme ningún enlace O-O, S-S ni S-O, mientras que un grupo metileno unido a un heteroátomo puede reemplazarse por un grupo carbonilo, mientras que los grupos heterociclilo están unidos al resto respectivo a través de un átomo de carbono o nitrógeno; R^N representa H, alquil C₁₋₄-, alquil C₁₋₄-C(O)- o alquil C₁₋₄-O- C(O)-,

donde los grupos y subrestos bicicloheterociclilo mencionados anteriormente pueden estar parcialmente insaturados y comprenden de 6 a 10 miembros de anillo y de 1 a 3 heteroátomos o grupos seleccionados entre N, NR^N, O y S, con la condición de que solo hasta dos de los heteroátomos sean O y S, y no se forme ningún enlace O-O, S-S ni S-O, mientras que un grupo metileno unido a un heteroátomo puede reemplazarse por un grupo carbonilo, mientras que los grupos heterociclilo están unidos al resto respectivo a través de un átomo de carbono o nitrógeno; R^N representa H, alquil C₁₋₄-, alquil C₁₋₄-C(O)- o alquil C₁₋₄-O-C(O)-,

donde los grupos y subrestos cicloalquilo y bicicloheterociclilo mencionados anteriormente comprenden sistemas de anillos condensados y puenteados,

donde los grupos y subrestos heteroarilo mencionados anteriormente consisten en 5 a 10 átomos que contienen de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre N, O o S(O)_r, donde r = 0, 1 ó 2, donde en los grupos heteroaromáticos policíclicos, el anillo o anillos que no están unidos al resto respectivo pueden estar parcial o completamente saturados, mientras que al menos un anillo aromático incluye uno o más heteroátomos.

(a³): De acuerdo con una tercera realización preferida

R¹ se selecciona entre el grupo que consiste en H, F, Cl, Br, alquilo C₁₋₆, alqueno C₅₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₄, cicloalqueno C₅₋₆, tetrahidropiranil-alquilo C₁₋₂ y alquiloxi C₁₋₆, donde cualquiera de estos grupos está opcional e independientemente sustituido con 1 a 3 átomos de flúor y/o 1 a 3 grupos R⁴,

oxetanilo, tetrahidrofuranoílo, dihidropiranilo, tetrahidropiranilo, morfolinilo, tetrahidrofurano-3-il-oxi, tetrahidropiran-3-iloxi, tetrahidropiran-4-iloxi, 8-oxa-espiro[4,5]decenilo, 3-oxa-espiro[5,5]undecenilo, 2-oxa-biciclo[3,1,1]heptilo, 2-oxa-biciclo[2,2,1]heptilo, 2-oxa-biciclo[3,1,1]hept-4-iloxi, 2-oxa-biciclo[3,1,1]hept-5-iloxi, 2-oxa-biciclo[3,1,1]hept-6-iloxi, 2-oxa-biciclo[2,2,1]hept-4-iloxi, 2-oxa-biciclo[2,2,1]hept-5-iloxi y 2-oxa-biciclo[2,2,1]hept-6-iloxi, donde cualquiera de estos grupos está opcional e independientemente sustituido con 1 a 3 grupos R⁴,

2-oxo-1,2-dihidro-piridilo, opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos R⁴,

fenilo y heteroarilo, donde cualquiera de estos grupos está opcional e independientemente sustituido con 1 a 3 grupos R⁵,

trifluorometilsulfanilo y ciano,

donde los grupos y subrestos heteroarilo mencionados anteriormente comprenden sistemas de anillos monocíclicos de 5 y 6 miembros que contienen 1 ó 2 heteroátomos seleccionados entre N, NR^N y O, donde R^N representa H y alquilo C₁₋₄.

(a⁴): De acuerdo con una cuarta realización preferida

R¹ se selecciona entre el grupo que consiste en F, Cl, Br, CN, alquilo C₁₋₆, alqueno C₅, cicloalquilo C₃₋₆, cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₄, cicloalqueno C₅₋₆, tetrahidropiranil-alquilo C₁₋₂ y alquiloxi C₁₋₆, donde cualquiera de estos grupos está opcional e independientemente sustituido con 1 a 3 átomos de flúor y/o 1 a 3 grupos R⁴,

oxetanilo, tetrahidrofuranoílo, dihidropiranilo, tetrahidropiranilo, morfolinilo, 8-oxa-espiro[4,5]dec-1-enilo, 3-oxa-espiro[5,5]undec-7-enilo y 2-oxa-biciclo[3,1,1]heptilo, donde cualquiera de estos grupos está opcional e independientemente sustituido con 1 a 3 grupos R⁴,

pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, fenilo, naftilo, piridilo, 2-oxo-1,2-dihidro-piridilo, pirimidilo, pirazinilo e isoquinolinilo, opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos R⁵.

(a⁵): De acuerdo con una quinta realización preferida

R¹ se selecciona entre el grupo que consiste en F, Cl, Br, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₄, ciclopentenilo y alquiloxi C₁₋₆, donde cualquiera de estos grupos está opcional e independientemente sustituido con 1 a 3 átomos de flúor y/o 1 ó 2 grupos R⁴, dihidropiraniolo y tetrahidropiraniolo.

(a⁶): De acuerdo con una sexta realización preferida

R¹ se selecciona entre el grupo que consiste en F, Cl, Br, CN, alquilo C₁₋₆, pentafluoroetilo, lquenilo C₅, cicloalquilo C₃₋₆, cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₄, cicloalquenilo C₅₋₆, tetrahidropiraniol-alquilo C₁₋₂ y alquiloxi C₁₋₆, donde cualquiera de estos grupos está opcional e independientemente sustituido con 1 a 3 átomos de flúor y/o 1 a 3 grupos seleccionados independientemente entre metilo, ciano, metoxi e hidroxilo, fenilo, opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados independientemente entre Cl, alquilo C₁₋₃, trifluorometilo, pentafluoroetilo, metoxi e hidroxilo, piridilo, opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados independientemente entre F, metilo, trifluorometilo, ciano y metoxi, pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, pirimidinilo, pirazinilo, 2-oxo-1,2-dihidro-piridilo, naftilo e isoquinolinilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos metilo, dihidropiraniolo, morfolinilo, oxetanilo y tetrahidropiraniolo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos metilo, 8-oxa-espiro[4,5]dec-1-enilo, y 3-oxa-espiro[5,5]undec-7-enilo.

b) Definiciones (**b^j**) para R² como realizaciones alternativas (**b¹**) a (**b⁴**):

(b¹): De acuerdo con una primera realización, R² se define como se ha mencionado anteriormente en la presente memoria en la realización más amplia/primeras de la invención **E-0**.

(b²): De acuerdo con una segunda realización preferida,

R² se selecciona entre el grupo que consiste en F, Cl, Br, metilo, difluorometilo, trifluorometilo, ciclopropilo, metoxi, difluorometoxi y trifluorometoxi.

(b³): De acuerdo con una tercera realización preferida,

R² se selecciona entre el grupo que consiste en F, Cl, metilo, difluorometilo, trifluorometilo, metoxi, difluorometoxi y trifluorometoxi.

(b⁴): De acuerdo con una cuarta realización preferida,

R² se selecciona entre el grupo que consiste en F, Cl, metilo y metoxi.

c) Definiciones (**c^j**) para R³ como realizaciones alternativas (**c¹**) a (**c³**):

(c¹): De acuerdo con una primera realización, R³ se define como se ha mencionado anteriormente en la presente memoria en la realización más amplia/primeras de la invención **E-0**.

(c²): De acuerdo con una segunda realización preferida,

R³ se selecciona entre el grupo que consiste en F, Cl, Br, metilo, difluorometilo, trifluorometilo, metoxi, difluorometoxi y trifluorometoxi.

(c³): De acuerdo con una tercera realización preferida,

R³ se selecciona entre el grupo que consiste en F, metilo y metoxi.

d) Definiciones (**d^j**) para R⁴ como realizaciones alternativas (**d¹**) a (**d⁴**):

(d¹): De acuerdo con una primera realización, R⁴ se define como se ha mencionado anteriormente en la presente memoria en la realización más amplia/primeras de la invención **E-0**.

(d²): De acuerdo con una segunda realización preferida

R⁴ se selecciona entre el grupo que consiste en F, Cl, ciano, alquilo C₁₋₄, hidroxilo, hidroxilo-alquilo C₁₋₄, alquil C₁₋₄-oxi, alquilo C₁₋₄-alquilo C₁₋₄, cicloalquil C₃₋₆, cicloalquil C₃₋₆-oxi-, donde cualquiera de los grupos o subrestos alifáticos y cicloalifáticos está opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de flúor.

5 (d³): De acuerdo con una tercera realización preferida

R⁴ se selecciona entre el grupo que consiste en F, ciano, hidroxilo, metilo, difluorometilo, trifluorometilo, metoxi, difluorometoxi y trifluorometoxi.

(d⁴): De acuerdo con una cuarta realización preferida

R⁴ se selecciona entre el grupo que consiste en F, ciano, metilo, hidroxilo y metoxi.

10 e) Definiciones eⁱ para R⁵ como realizaciones alternativas (e¹) a (e³):

(e¹): De acuerdo con una primera realización, R⁵ se define como se ha mencionado anteriormente en la presente memoria en la realización más amplia/primer de la invención E-0.

(e²): De acuerdo con una segunda realización preferida,

15 R⁵ se selecciona entre el grupo que consiste en F, Cl, ciano, alquilo C₁₋₃ (preferiblemente metilo), difluorometilo, trifluorometilo, pentafluoroetilo, hidroxilo, metoxi, difluorometoxi y trifluorometoxi.

(e³): De acuerdo con una tercera realización preferida,

R⁵ se selecciona entre el grupo que consiste en F, Cl, ciano, alquilo C₁₋₃ (preferiblemente metilo), trifluorometilo, pentafluoroetilo, hidroxilo y metoxi.

20 Cada aⁱ, bⁱ, cⁱ, dⁱ, eⁱ representa una realización individual y caracterizada para el sustituyente correspondiente como se ha descrito anteriormente. Así que, dadas las definiciones anteriores, las realizaciones individuales preferidas del primer aspecto de la invención se caracterizan completamente por el término (aⁱbⁱcⁱdⁱeⁱ) si para cada letra i de este término se da una cifra individual. Los índices i varían independientemente entre sí. Todas las realizaciones individuales descritas por el término entre paréntesis con permutación total de índices i, con respecto a las definiciones anteriores, estarán comprendidas por la presente invención.

25 La siguiente tabla 1 muestra dichas realizaciones E-1 a E-20 de la invención que se consideran específicamente preferidas:

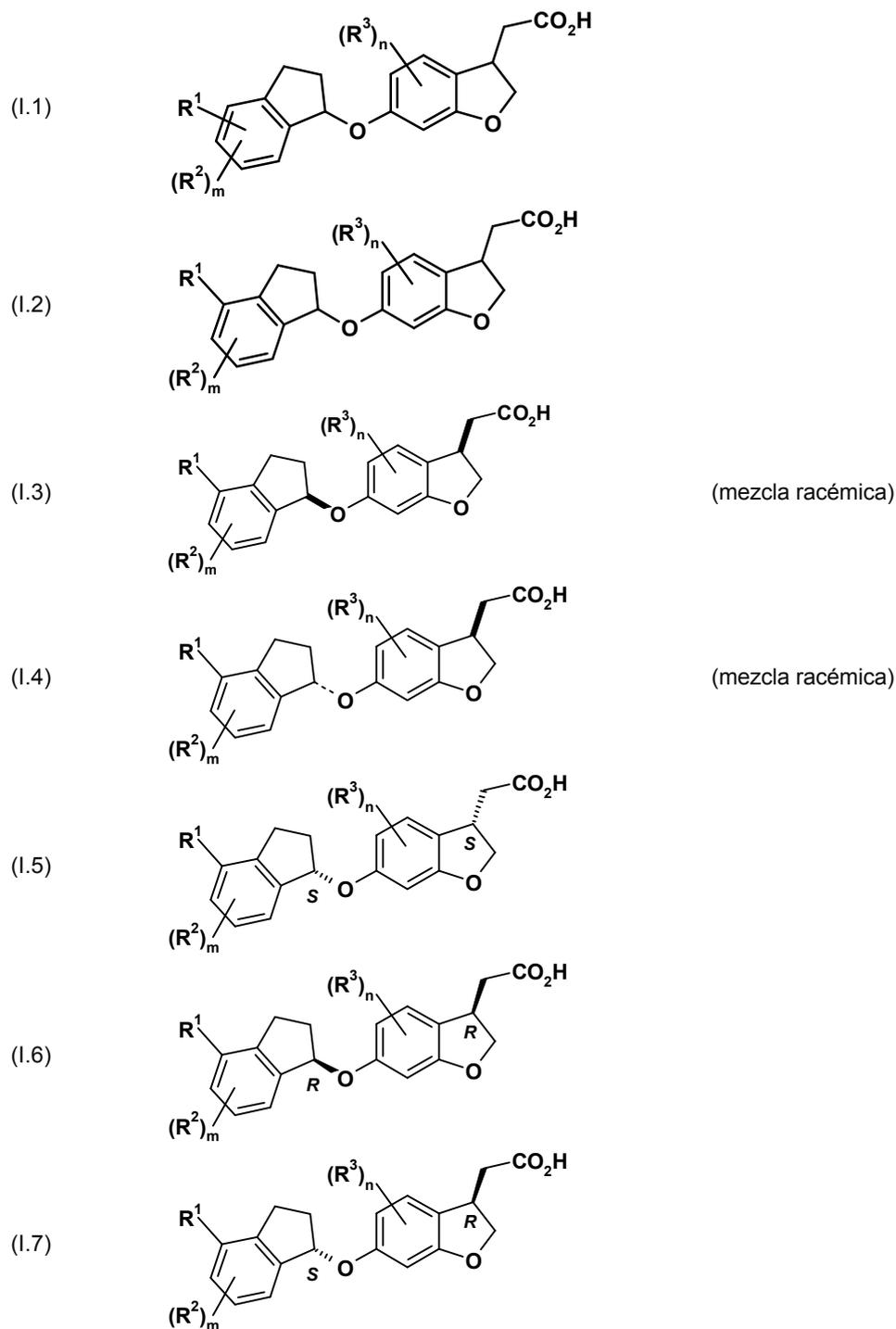
Tabla 1: Realizaciones preferidas E-1 a E-20 de la invención

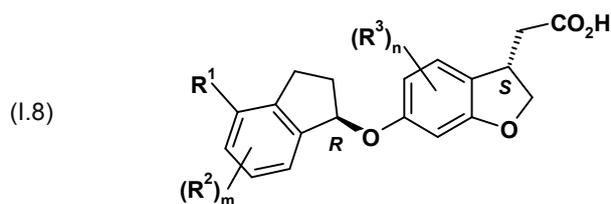
	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	M	n
E-1	a ¹	b ¹	c ¹	d ¹	e ¹	0, 1, 2, 3	0,1, 2, 3
E-2	a ²	b ¹	c ¹	d ¹	e ¹	0,1, 2, 3	0, 1, 2, 3
E-3	a ³	b ¹	c ¹	d ¹	e ¹	0, 1	0, 1
E-4	a ²	b ²	c ²	d ³	e ²	0, 1, 2	0, 1, 2
E-5	a ²	b ²	-*	d ³	e ²	1	0
E-6	a ³	b ²	-*	d ³	e ²	1	0
E-7	a ¹	-*	-*	d ¹	e ¹	0	0
E-8	a ³	b ³	c ³	d ³	e ³	1	1
E-9	a ³	-*	c ³	d ⁴	e ³	0	1
E-10	a ³	b ³	-*	d ⁴	e ³	1	0
E-11	a ¹	-*	-*	d ²	e ²	0	0
E-12	a ²	-*	-*	d ³	e ²	0	0
E-13	a ³	-*	-*	d ³	e ²	0	0
E-14	a ¹	-*	-*	d ⁴	e ³	0	0
E-15	a ⁴	-*	-*	d ²	e ²	0	0
E-16	a ²	-*	-*	d ⁴	e ³	0	0
E-17	a ³	-*	-*	d ⁴	e ³	0	0
E-18	a ⁴	-*	-*	d ³	e ²	0	0
E-19	a ⁴	-*	-*	d ⁴	e ³	0	0

E-20	a^5	-*	-*	d^d	-*	0	0
E-21	a^b	-*	-*	-*	-*	0	0

-*significa que la variable respectiva no existe en la realización correspondiente incluyendo los tautómeros, los estereoisómeros, las mezclas y las sales de los mismos, en particular las sales farmacéuticamente aceptables, de los mismos.

5 Las siguientes realizaciones preferidas de compuestos de la fórmula (I) se describen utilizando las fórmulas genéricas (I.1) a (I.8), en las que se incluye cualquier tautómero y estereoisómero (si no se especifica otra cosa), solvato, hidrato, y sal de los mismos, en particular las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.





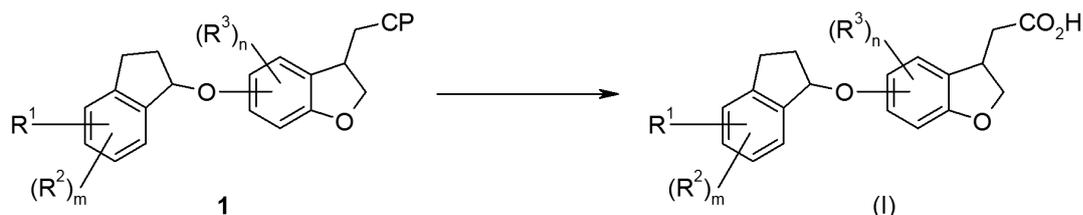
donde en cada una de las fórmulas anteriores (I.1) a (I.8), los grupos R^1 , R^2 , R^3 , m y n son como se han definido anteriormente. Cualquier realización preferida E-1 a E-20 que se ha desvelado en la tabla 1 se aplica a cualquiera de las fórmulas genéricas (I.1) a (I.8).

5 Las realizaciones preferidas particulares de la invención se describen en los Ejemplos.

En principio, los compuestos de acuerdo con la invención pueden obtenerse utilizando métodos de síntesis conocidos. Preferiblemente, los compuestos se obtienen mediante los siguientes métodos según la invención que se describen con más detalle más adelante en la presente memoria.

10 Los compuestos de la invención (I) son accesibles preferiblemente a partir de un precursor **1** que sostiene la función ácido carboxílico en una forma protegida o enmascarada como se representa en el Esquema 1; R^1 , R^2 , R^3 , m y n tienen los significados que se han definido anteriormente y que se definen en lo sucesivo en la presente memoria. Los grupos precursores adecuados para el ácido carboxílico pueden ser, por ejemplo, un éster carboxílico, una amida carboxílica, ciano, una olefina, oxazol o un tiazol. Todos estos grupos se han transformado en la función ácido carboxílico por diferentes medios que se describen en la bibliografía de química orgánica y son conocidos por un experto en la materia. El grupo precursor preferido es un grupo alquil C_{1-4} o bencil carboxilato, cada uno de los cuales puede estar adicionalmente mono- o polisustituido con flúor, metilo y/o metoxi. Estos grupos éster pueden estar hidrolizados con un ácido, tal como ácido clorhídrico o ácido sulfúrico, o un hidróxido de metal alcalino, tal como hidróxido de litio, hidróxido sódico o hidróxido potásico, para producir la función ácido carboxílico; la hidrólisis se realiza preferiblemente en disolventes acuosos, tales como agua y tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, alcohol, por ejemplo metanol, etanol e isopropanol, o dimetilsulfóxido, de 0 a 120 °C. Preferiblemente, un éster terc-butílico se escinde en condiciones ácidas, por ejemplo ácido trifluoroacético o ácido clorhídrico, en un disolvente tal como diclorometano, 1,4-dioxano, isopropanol o acetato de etilo. Un éster bencílico se escinde ventajosamente usando hidrógeno en presencia de un metal de transición, preferiblemente paladio sobre carbono. Los ésteres bencílicos que sostienen grupos donadores de electrones, tales como grupos metoxi, sobre el anillo aromático, también pueden retirarse en condiciones oxidativas; nitrato de amonio cérico (CAN) o 2,3-dicloro-5,6-dicianoquinona (DDQ) son dos reactivos usados habitualmente para este planteamiento.

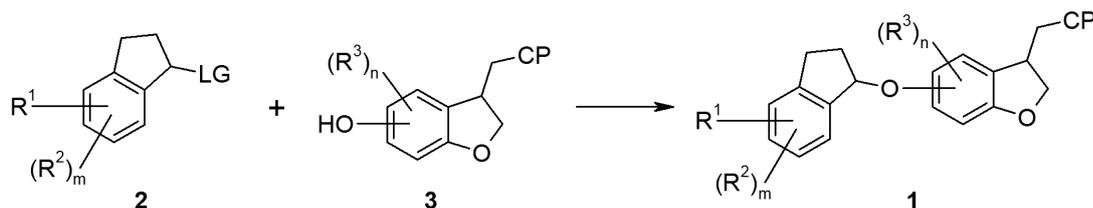
Esquema 1: Liberación de la función ácido carboxílico para acceder a compuestos de la invención



30 CP = forma enmascarada o protegida de COOH, p.ej., CO_2 alquilo C_{1-4} , CO_2CH_2 arilo, CON (alquilo C_{1-4})₂, CN, $CH=CH_2$, tiazol-2-ilo, oxazol-2-ilo

El compuesto **1**, a su vez, puede obtenerse a partir del indano **2**, que sostiene un grupo saliente, y el indanol **3**, que está representado con el grupo precursor de ácido carboxílico (Esquema 2); R^1 , R^2 , R^3 , m y n en el Esquema 2 tienen el significado que se ha definido anteriormente y que se define en lo sucesivo en la presente memoria. El grupo saliente LG en **2** se reemplaza por el O de **3** a través de una sustitución nucleófila; un LG adecuado puede ser Cl, Br, I, metilsulfonilo, fenilsulfonilo, p-tolilsulfonilo y trifluorometilsulfonilo. La reacción se realiza normalmente en presencia de una base, tal como trietilamina, etildisopropilamina, 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undeceno, carbonatos, por ejemplo Li_2CO_3 , Na_2CO_3 , K_2CO_3 y Cs_2CO_3 , hidróxidos, por ejemplo LiOH, NaOH y KOH, alcoholatos, por ejemplo NaOMe, NaOEt y KOtBu, hidruros, por ejemplo NaH y KH, amidas, por ejemplo $NaNH_2$, $KN(SiMe_3)_2$, y $LiN(iPr)_2$, y óxidos, por ejemplo CaO y Ag_2O . Los aditivos, tales como sales de plata, por ejemplo $AgNO_3$, $AgOSO_2CF_3$ y Ag_2CO_3 , éteres de corona, por ejemplo 12-corona-4, 15-corona-5 y 18-corona-6, triamida de hexametilfósforo (HMPT) y 1,3-dimetil-3,4,5,6-dihidro-2-pirimidinona (DMPU), pueden ser beneficiosos o incluso esenciales para que se desarrolle la reacción. Son disolventes preferidos dimetilsulfóxido, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metilpirrolidinona, acetonitrilo, acetona, 1,4-dioxano, tetrahidrofurano, alcohol, por ejemplo etanol o isopropanol, agua o mezclas de los mismos, aunque no todos los disolventes pueden combinarse con cada aditivo y base mencionados anteriormente. Las temperaturas de reacción adecuadas varían de -20 a 140 °C.

Esquema 2: Preparación del precursor 1

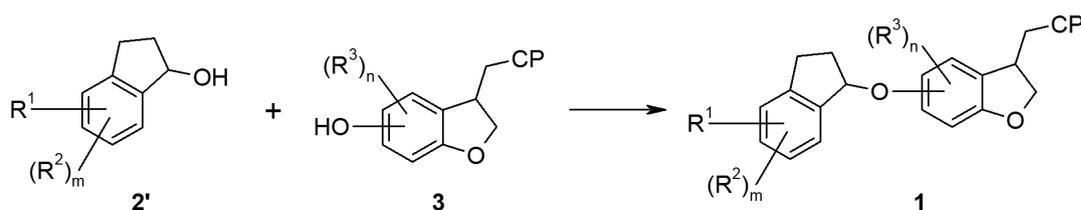


LG = grupo saliente, p.ej., Cl, Br, I, OSO₂Me, OSO₂Ph, OSO₂Tol, OSO₂CF₃

5 CP = forma enmascarada o protegida de COOH, p.ej., CO₂alquilo C₁₋₄, CO₂CH₂arilo, CON(alquilo C₁₋₄)₂, CN, CH=CH₂, tiazol-2-ilo, oxazol-2-ilo

Una reacción alternativa para combinar los componentes básicos 2 y 3 es la reacción de Mitsunobu o variaciones de la misma (Esquema 3); R¹, R², R³, m y n en el Esquema 3 tienen los significados que se han definido anteriormente y que se definen en lo sucesivo en la presente memoria. La reacción se realiza preferiblemente con una fosfina y un ácido azodicarboxílico o amida en tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, éter dietílico, tolueno, benceno, diclorometano, o mezclas de los mismos, de -30 a 100 °C. Son fosfinas usadas habitualmente trifenilfosfina y tributilfosfina, que normalmente se combinan con azodicarboxilato de dimetilo, azodicarboxilato de dietilo, azodicarboxilato de diisopropilo, azodicarboxilato de di-(4-clorobencilo), azodicarboxilato de dibencilo, azodicarboxilato de di-terc-butilo, bis-(dimetilamida) del ácido azodicarboxílico, dipiperidida del ácido azodicarboxílico o dimorfolida del ácido azodicarboxílico.

Esquema 3: Reacción de Mitsunobu para acceder al precursor 1



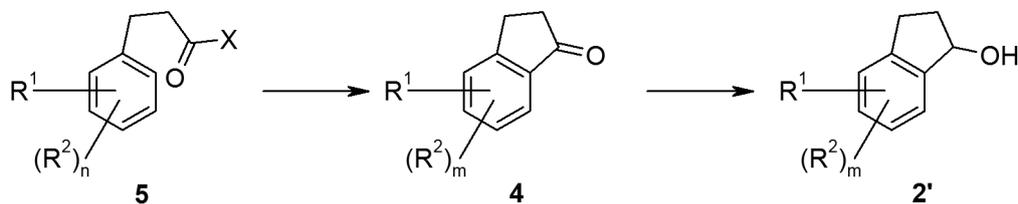
CP = forma enmascarada o protegida de COOH, p.ej., CO₂alquilo C₁₋₄, CO₂CH₂arilo, CON(alquilo C₁₋₄)₂, CN, CH=CH₂, tiazol-2-ilo, oxazol-2-ilo

20 El intermedio 2/2' se obtiene convenientemente a partir de la indanona 4 que, a su vez, puede prepararse a partir del derivado de ácido fenilpropiónico 5 (Esquema 4); R¹, R² y m en el Esquema 4 tienen los significados que se han definido anteriormente y que se definen en lo sucesivo en la presente memoria. Para la acilación intramolecular (acilación de Friedel-Crafts), 5→4, se ha informado de un número considerable de planteamientos. La reacción puede realizarse partiendo con un ácido carboxílico, éster carboxílico, anhídrido carboxílico, cloruro o fluoruro carboxílico, o un nitrilo usando un ácido de Lewis como catalizador. Los siguientes ácidos de Lewis son algunos de los más usados habitualmente: ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, P₄O₁₀, ácido trifluoroacético, ácido metanosulfónico, ácido toluenosulfónico, ácido trifluorometanosulfónico, ClSO₃H, Sc(OSO₂CF₃)₃, Tb(OSO₂CF₃)₃, SnCl₄, FeCl₃, AlBr₃, AlCl₃, SbCl₅, BCl₃, BF₃, ZnCl₂, montmorillonitas, POCl₃ y PCl₅. La reacción puede realizarse, por ejemplo, en diclorometano, 1,2-dicloroetano, nitrobenceno, clorobenceno, disulfuro de carbono, mezclas de los mismos, o sin un disolvente adicional en un exceso del ácido de Lewis, de 0 a 180 °C. Los ácidos carboxílicos se hacen reaccionar preferiblemente en ácido polifosfórico de 0 a 120 °C, mientras que los cloruros carboxílicos se hacen reaccionar preferiblemente con AlCl₃ en diclorometano o 1,2-dicloroetano de 0 a 80 °C.

35 La reducción posterior del grupo ceto en el Esquema 4 es una transformación convencional en síntesis orgánica, que se acompaña principalmente con borohidruro de litio, borohidruro sódico, hidruro de litio y aluminio, e hidruro de diisobutilaluminio. Mientras que el borohidruro sódico se emplea en solución acuosa o alcohólica de 0 a 60 °C, los otros agentes reductores mencionados se usan en disolventes inertes, tales como tetrahidrofurano, éter dietílico, diclorometano y tolueno, de -80 a 60 °C. La reducción del grupo ceto también puede realizarse de forma estereoselectiva, proporcionando el alcohol en forma enantioméricamente enriquecida o pura. Son agentes reductores quirales preferidos boranos combinados con un [1,3,2]oxazaborol enantioméricamente puro (reacción de Corey-Bakshi-Shibata o reacción de Corey-Itsuno) o ácido fórmico, formiatos, hidrógeno, o silanos en presencia de un catalizador de metal de transición enantioméricamente puro. Las condiciones de reacción típicas para el primer planteamiento son borano (complejado, por ejemplo, con sulfuro de dimetilo) y (R)- o (S)-3,3-difenil-1-metiltetrahidro-1H,3H-pirrol[1,2-c][1,3,2]oxazaborol, por ejemplo, en diclorometano, tolueno, metanol, tetrahidrofurano, o mezclas de los mismos, de 0 a 60 °C. El uso de un catalizador de metal de transición quiral, tal como complejo de rutenio, por ejemplo cloro{[(1S,2S)-(-)-2-amino-1,2-difeniletil](4-toluenosulfonil)-amido}-(mesitileno)rutenio (II), puede liberar el

compuesto hidroxilo con un gran exceso enantiomérico por reducción de la cetona, por ejemplo, con ácido fórmico en presencia de una base, por ejemplo trietilamina, en diclorometano, de -20 a 60 °C.

Esquema 4: Preparación del intermedio 2'



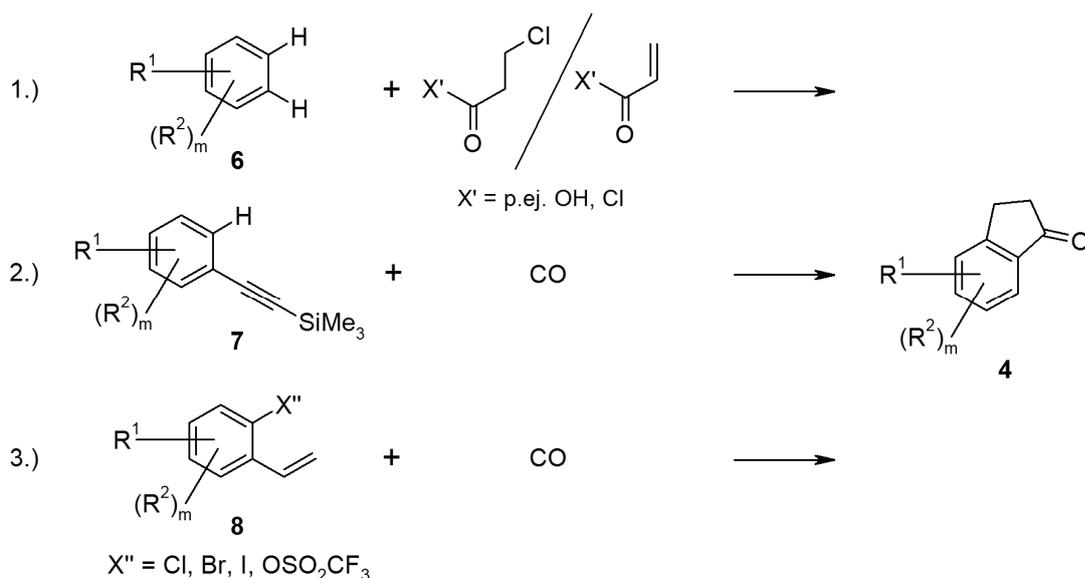
5 X = p.e. OH, Cl

Como alternativa, la indanona 4 puede sintetizarse como se describe en el Esquema 5; R¹, R² y m tienen los significados que se han definido anteriormente y que se definen en lo sucesivo en la presente memoria. Partiendo del benceno 6 y ácido 3-halo-propiónico o un derivado del mismo o ácido acrílico o un derivado del mismo, puede obtenerse la indanona requerida 4 por combinación de alquilación de Friedel-Crafts y una reacción de acilación en un solo paso o dos reacciones separadas (ec. 1.)). Estas reacciones se catalizan con un ácido de Lewis, tal como ácido trifílico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, AlCl₃, ZnCl₂ y pentóxido de fósforo, y preferiblemente se realizan sin ningún disolvente adicional en un exceso del ácido de Lewis o en diclorometano, 1,2-dicloroetano, ciclohexano o disulfuro de carbono, de 0 a 140 °C. Una combinación preferidas comprende el compuesto 6, cloruro de 3-cloro-propionilo y AlCl₃ en diclorometano o 1,2-dicloroetano de 20 a 80 °C.

Partiendo del etinilbenceno 7, la indanona 4 es accesible por una reacción catalizada con un metal de transición con monóxido de carbono (ec. 2.)). El rodio una base de catalizador preferido que se combina con una fosfina, por ejemplo trifenilfosfina, y una base, por ejemplo trietilamina, y se usa en un disolvente, preferiblemente tetrahidrofurano, a alta presión de monóxido de carbono, preferiblemente de 50 a 150 bar, de 150 a 200 °C (véase, por ejemplo, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 5386-92).

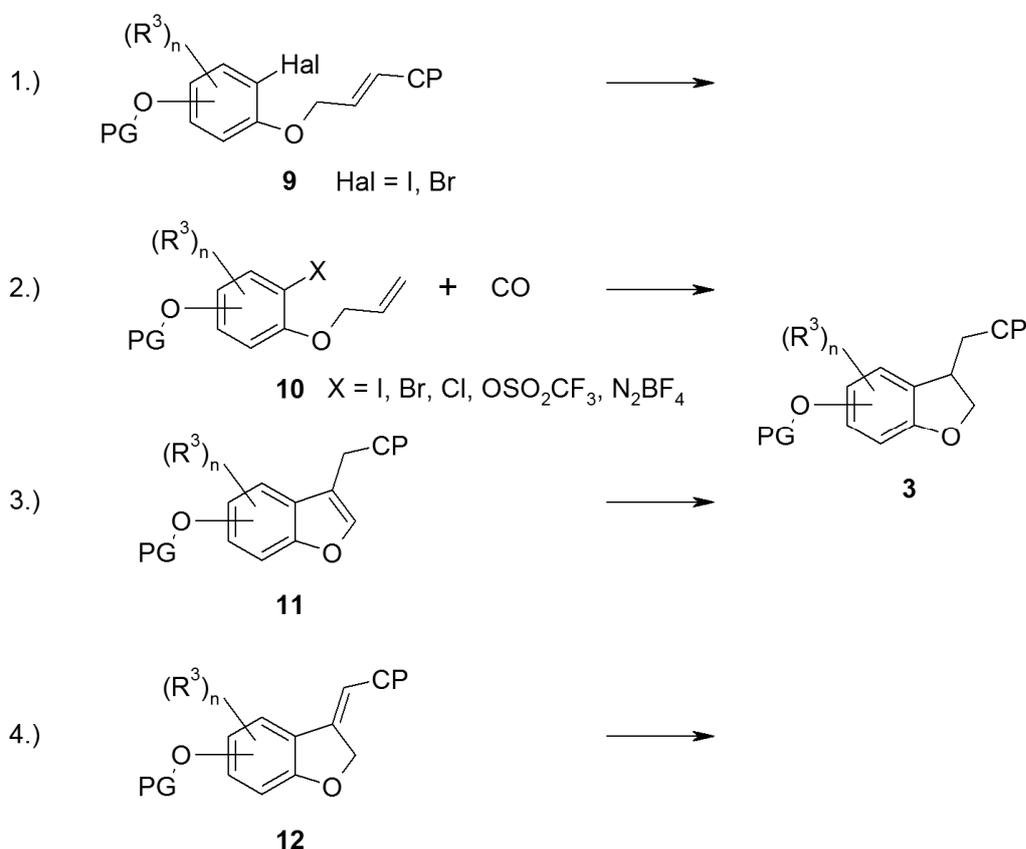
La combinación del estireno 8 2-halo- o pseudohalo-sustituido y monóxido de carbono en presencia de un metal de transición también permite la preparación de la indanona 4 (ec. 3.)). Se prefieren catalizadores de paladio y se usan con monóxido de carbono o molibdeno hexacarbonilo como fuente de monóxido de carbono. Son disolventes preferidos N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metilpirrolidona y 1,4-dioxano que se emplean preferiblemente de 20 a 150 °C por calentamiento convencional o irradiación con microondas. La piridina y el cloruro de tetrabutilmonio son aditivos preferidos para esta transformación (véase, por ejemplo, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 4804-7 y *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 346-9).

Esquema 5: Preparación del intermedio 4



Las rutas sintéticas comunes para el componente básico 3 se resumen en el Esquema 6; R³ y n tienen los significados que se han definido anteriormente y que se definen en lo sucesivo en la presente memoria. El 2-yodo o bromo éter 9 puede transformarse en el indano 3 mediante la adición de un anión o radical de carbono generado *in situ* al doble enlace y posterior inmovilización del anión cíclico con un protón y el radical cíclico con una fuente de hidruro (ec. 1.)). Son reactivos preferidos nBuLi, iPrMgCl, iPrMgCl*LiCl, Mg, Mg*LiCl, Zn y Zn*LiCl para convertir el

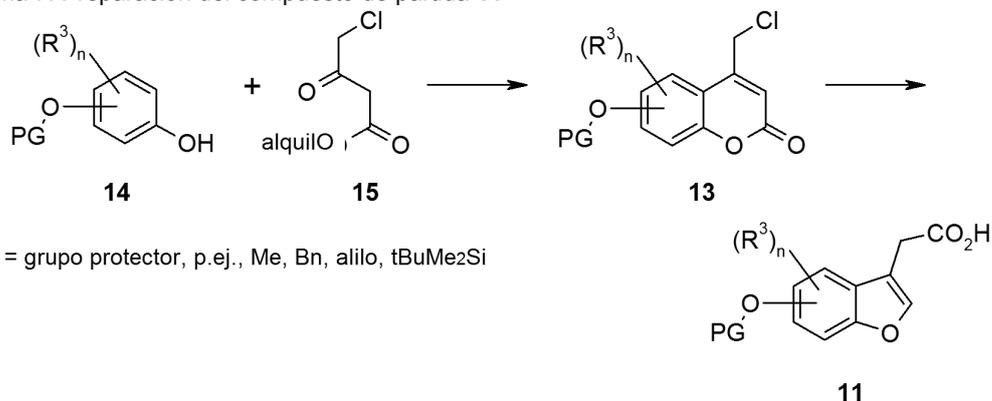
enlace C-I o C-Br en un enlace C-M (M = Li, MgI, ZnI etc.) con suficiente nucleofilicidad para añadir al doble enlace. Las reacciones con reactivos de litio y magnesio se realizan preferiblemente en hexanos, tetrahydrofurano, éter dietílico, 1,2-dimetoxietano, tolueno o mezclas de los mismos, de -100 a 60 °C. El Zn se usa preferiblemente en tetrahydrofurano, dimetilsulfóxido, N-metilpirrolidinona, o mezclas de los mismos, de 0 a 100 °C. Las condiciones de reacción empleadas normalmente para la ruta de radicales son, por ejemplo, hidruro de tributilestaño, azobisisobutironitrilo, en benceno, de 60 a 100 °C (véase, por ejemplo, *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 4072-8) y NaCNBH₃ en N,N-dimetilformamida con irradiación con UV de 20 a 120 °C (véase, por ejemplo, *Synlett* **2005**, 2248-50). En la ecuación 2.), el éter alílico **10** se combina con monóxido de carbono para obtener el indano **3**. Este tipo de reacción se realiza preferiblemente con un catalizador de paladio en presencia de monóxido de carbono o molibdeno hexacarbonilo como fuente de monóxido de carbono (véase, por ejemplo, *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 2102-5). Partiendo del benzofurano **11** o del dihidrobenzofurano **12**, se produce el indano **3** después de la reducción del doble enlace. El hidrógeno es el agente reductor preferido que se emplea principalmente junto con un catalizador de metal de transición, tal como paladio sobre carbono, níquel Raney y PtO₂. Preferiblemente, se usan N,N-dimetilformamida, tetrahydrofurano, acetato de etilo, alcohol, por ejemplo metanol y etanol, ácido acético, agua o mezclas de los mismos como disolventes, a presiones de hidrógeno de 1 a 100 bar, y a temperaturas de 20 a 120 °C. Esta reacción también puede realizarse de forma estereoselectiva, proporcionando el compuesto **3** en una forma enantioméricamente enriquecida o pura.

Esquema 6: Preparación del componente básico **3**

20 PG = grupo protector, p.ej., Me, Bn, alilo, tBuMe₂Si
 CP = forma enmascarada o protegida de COOH, p.ej., CO₂alquilo C₁₋₄,
 CO₂CH₂arilo, CON(alquilo C₁₋₄)₂, CN, CH=CH₂, tiazol-2-ilo, oxazol-2-ilo

25 Las síntesis de los compuestos de partida del Esquema 6 comprenden procedimientos convencionales usados en la síntesis orgánica. El intermedio **11** puede prepararse, por ejemplo, como se describe en el Esquema 7; R³ y n tienen los significados que se han definido anteriormente y que se definen en lo sucesivo en la presente memoria. El compuesto **11** puede obtenerse, por lo tanto, a partir del compuesto **13** que, a su vez, puede construirse a partir del fenol **14** y el éster **15**. La última transformación puede realizarse en presencia de un ácido de Lewis, por ejemplo ácido sulfúrico, ZrCl₄, InCl₃, ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, HI o Amberlyst, en tolueno, diclorometano, ácido acético, etanol, agua, o sin ningún disolvente en un exceso del ácido de Lewis, de 0 a 120 °C. La transformación del compuesto **13** en el intermedio **11** se realiza preferiblemente en condiciones básicas con hidróxido sódico, en una solución acuosa de 0 a 100 °C.

Esquema 7: Preparación del compuesto de partida 11



Las rutas sintéticas presentadas pueden depender del uso de grupos protectores. Por ejemplo, los grupos potencialmente reactivos presentes, tales como hidroxilo, carbonilo, carboxi, amino, alquilamino o imino, pueden protegerse durante la reacción con grupos protectores convencionales que se escinden nuevamente después de la reacción. Los grupos protectores adecuados para las respectivas funcionalidades y su retirada son bien conocidos por un experto en la materia y se describen en la bibliografía de la síntesis orgánica.

Los compuestos de fórmula general I se pueden resolver en sus enantiómeros y/o diastereómeros como se mencionó anteriormente. Por lo tanto, por ejemplo, pueden resolverse mezclas *cis/trans* en sus isómeros *cis* y *trans*, y los compuestos racémicos pueden separarse en sus enantiómeros.

Las mezclas *cis/trans* pueden resolverse, por ejemplo por cromatografía, en los isómeros *cis* y *trans* de las mismas. Los compuestos de fórmula general I que aparecen en forma de racematos pueden separarse por métodos conocidos *per se* (véase Allinger N. L. y Eliel E. L. en "Topics in Stereochemistry", Vol. 6, Wiley Interscience, 1971) en sus antipodas ópticas y las mezclas diastereoméricas de compuestos de fórmula general I pueden resolverse en sus diastereómeros aprovechando sus diferentes propiedades fisicoquímicas, usando métodos conocidos *per se*, por ejemplo cromatografía y/o cristalización fraccionada; si los compuestos obtenidos después de esto son racematos, pueden resolverse en los enantiómeros como se ha mencionado anteriormente.

Los racematos se resuelven preferiblemente por cromatografía en columna sobre bases quirales o por cristalización en un disolvente ópticamente activo o por reacción con una sustancia ópticamente activa que forma sales o derivados, tales como, por ejemplo, ésteres o amidas, con el compuesto racémico. Pueden formarse sales con ácidos enantioméricamente puros para compuestos básicos y con bases enantioméricamente puras para compuestos ácidos. Los derivados diastereoméricos se forman con compuestos auxiliares enantioméricamente puros tales como, por ejemplo, ácidos, sus derivados activados, o alcoholes. La separación de la mezcla diastereomérica de sales o derivados obtenida de esta manera puede realizarse aprovechando sus propiedades fisicoquímicas diferentes, por ejemplo, diferencias en la solubilidad; las antipodas libres pueden liberarse de las sales diastereoméricas puras o derivados por la acción de agentes adecuados. Son ácidos ópticamente activos en el uso común para tal propósito, por ejemplo, las formas D y L de ácido tartárico, ácido dibenzoiltartárico, ácido ditoloiltartárico, ácido málico, ácido mandélico, ácido canforsulfónico, ácido glutámico, ácido aspártico o ácido quínico. Pueden ser alcoholes ópticamente activos aplicables como residuos auxiliares, por ejemplo, (+) o (-)-mentol, y pueden ser grupos acilo ópticamente activos en amidas, por ejemplo, (+)- o (-)-metiloxicarbonilo.

Como se mencionó anteriormente, los compuestos de fórmula I pueden convertirse en sales, en particular para uso farmacéutico en las sales farmacéuticamente aceptables. Tal y como se usa en la presente memoria, las "sales farmacéuticamente aceptables" se refieren a derivados de los compuestos descritos, en los que el compuesto original se modifica preparando sales de ácidos o bases de éste. Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero sin limitación, sales de ácidos minerales u orgánicos de residuos básicos tales como aminas, sales alcalinas u orgánicas de residuos ácidos tales como ácidos carboxílicos, y similares. Por ejemplo, tales sales incluyen acetatos, ascorbato, benzenosulfonatos (besilatos), benzoatos, bicarbonatos, bitartratos, bromuros/hidrobromuros, Ca-edetatos/edetatos, camsilatos, carbonatos, cloruros/hidroclouros, citratos, etano disulfonatos (edisilatos), estolatos, esilatos, fumaratos, gluceptatos, gluconatos, glutamatos, glicolatos, glicolilarsanilatos, hexilresorcinatos, hidrabaminas, hidroximaleatos, hidroxinaftoatos, yoduros, isotionatos, lactatos, lactobionatos, malatos, maleatos, mandelatos, metanosulfonatos, mucatos, napsilatos, nitratos, oxalatos, pamoatos, pantotenatos, fenilacetatos, fosfatos/difosfatos, poligalacturonatos, propionatos, salicilatos, estearatos, subacetatos, succinatos, sulfamidas, sulfatos, tanatos, tartratos, teoclatos, toluenosulfonatos (tosilatos), trietoduros, amonio, benzatinas, cloroprocaínas, colinas, dietanolaminas, etilendiaminas, megluminas y procaínas. Se pueden formar sales farmacéuticamente aceptables adicionales con cationes de metales como aluminio, calcio, litio, magnesio, potasio, sodio, cinc, y similares (véase también Pharmaceutical salts, Birge, S.M. et al., J. Pharm. Sci., (1977), 66, 1-

19). Algunas de las sales mencionadas anteriormente pueden ser útiles también para purificar o aislar los compuestos de la invención.

5 Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención pueden sintetizarse a partir del compuesto original que contiene un resto básico o ácido por métodos químicos convencionales. En general, pueden prepararse sales de este tipo haciendo reaccionar las formas de ácido o base libre de estos compuestos con una cantidad suficiente de la base o ácido apropiado en agua o en un diluyente orgánico, tal como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo, o una mezcla de estos.

10 Las sales de otros ácidos distintos de los mencionados anteriormente que, por ejemplo, son útiles para purificar o aislar los compuestos de la presente invención (por ejemplo, sales de trifluoroacetato) también forman parte de la invención.

Los compuestos de acuerdo con la invención también pueden obtenerse ventajosamente usando los métodos descritos en los ejemplos que se muestran a continuación, que también pueden combinarse para este propósito con métodos de la bibliografía conocidos por el especialista.

15 Como ya se ha mencionado, los compuestos de fórmula general I de acuerdo con la invención y las sales fisiológicamente aceptables de los mismos tienen propiedades farmacológicas valiosas, particularmente un efecto activador sobre el receptor GPR 40.

Ejemplos Biológicos

El potente efecto estimulador de los compuestos de la invención puede determinarse por ensayos in vitro como se indica a continuación:

20 **(A)** Medición de calcio citosólico usando el sistema FLIPR - se sembraron células 1321N1 que expresan de forma estable el receptor GPR40 (Euroscreen, Bélgica) 24 h antes del ensayo en placas negras de 384 pocillos recubiertas con colágeno de fondo transparente en medio de cultivo que contenía FCS al 10%, Piruvato-Na al 1% y 400 µg/ml de G418. El día de ensayo, los pocillos se lavaron dos veces con 100 µl de tampón de Krebs-Ringer (KRB) que contenía hidrogenocarbonato sódico 15 mM y HEPES 30 mM dejando un volumen residual de 20 µl por pocillo. Antes
25 de la estimulación, las células se cargaron con el colorante fluorescente sensible a Ca^{2+} del Calcium4 Assay kitTM de acuerdo con la descripción del fabricante (MDS Analytical technologies, Ismaning, Alemania) durante 80 min a temperatura ambiente en la oscuridad, en presencia de probenidol 4 mM. Los cambios en la concentración de Ca^{2+} citosólico tras la adición del compuesto se controlaron usando un dispositivo FLIPR Tetra (Fluorescence Imaging Plate Reader; MDS Analytical technologies). La altura máxima de la señal de fluorescencia obtenida después se usó
30 para calcular los valores de CE_{50} usando GraphPad Prism 5 (Graphpad Software Inc, USA) usando un procedimiento de ajuste de curva sigmoidea que proporciona una pendiente variable.

Los compuestos de fórmula general (I) de acuerdo con la invención ensayados como se ha descrito anteriormente, por ejemplo, tienen valores de CE_{50} por debajo de 10000 nM, particularmente por debajo de 1000 nM, más
35 preferiblemente por debajo de 100 nM.

Tabla 2: Valores de CE_{50} sobre GPR40 determinados como se describe en (A) de los Ejemplos recopilados en la parte experimental

Ejemplo	CE_{50} [nM]						
1	50	2	27	3/4*	186	5	2280
6	49	7	710	8	312	9	3247
10	333	11	628	12	459	13	583
14	364	15	3841	16	3192	17	111
18	21						

40 *mezcla de dos compuestos; véase la entrada correspondiente en la sección experimental

45 **(B)** Medición de acumulación de IP_1 usando el sistema IPOne - se sembraron células 1321N1 que expresaban de forma estable el receptor GPR40 (Euroscreen, Bélgica) 24 h antes del ensayo en placas negras de 384 pocillos recubiertas con colágeno de fondo transparente en medio de cultivo que contenía FCS al 10%, Piruvato-Na al 1% y 400 µg/ml de G418. IP_1 se ensaya de acuerdo con la descripción del fabricante (Cisbio Bioassays, Francia). En resumen, el ensayo comienza por la sustitución del medio de cultivo por tampón de estimulación (HEPES 10 mM, $CaCl_2$ 1 mM, $MgCl_2$ 0,5 mM, KCl 4,2 mM, NaCl 146 mM y glucosa 5,5 mM, pH 7,4) sin LiCl. Las células se estimulan durante 1 hora a 37 °C, con 10% de CO_2 mediante la adición de los compuestos que se diluyeron en tampón de

5 estimulación que contenía LiCl produciendo una concentración final de LiCl 50 mM. Los ensayos se detienen añadiendo conjugados de HTRF (IP1-d2 y Anti-IP1 criptato Tb) y tampón de lisis, proporcionado por el fabricante. Después de un tiempo de incubación de 1 hora a temperatura ambiente, las placas se miden usando un EnVision™, Perkin Elmer. Después se usan las relaciones de fluorescencia obtenidas a 665/615 nM para calcular los valores de pCE₅₀ usando GraphPad Prism 5 (Graphpad Software Inc, USA) por interpolación usando una curva de referencia de IP₁ y el posterior ajuste de curva sigmoidea que proporciona una pendiente variable.

10 Los compuestos de fórmula general (I) de acuerdo con la invención ensayados como se ha descrito anteriormente, por ejemplo, tienen unos valores de CE₅₀ por debajo de 10000 nM, particularmente por debajo de 1000 nM, más preferiblemente por debajo de 100 nM.

Tabla 3: Valores de CE₅₀ sobre GPR40 determinados como se describe en (B) de los Ejemplos recopilados en la parte experimental

Ejemplo	CE ₅₀ [nM]						
1	69	2	20	3/4*	501	5	8985
6	62	7	1995	8	1567	9	> 10000
10	178	11	2228	12	2692	13	43
14	125	15	30	16	47	17	139
18	162	19	5188	22	23	21	54
22	24	23	9120	24	35	25	18
26	19	27	23	28	25	29	14
30	302	31	168	32	98	33	4
34	13	35	4	36	19	37	78
38	131	39	262	40	13	41	323
42	131	43	420	44	25	46	982
47	71	48	16	49	1906	50	2972
51	9672	52	113	53	211	54	258
55	2914	56	124	57	8899	58	534
59	325	60	51	61	155	62	52
63	3151	64	213	65	1849	66	80
67	176	68	359	69	88	70	8
71	71	72	98	73	2724	74	327
75	39	76	95	77	57	78	76
79	288	80	20	81	1537	82	3353
83	392	84	117	85	3715	86	414
87	64	88	28	89	428	90	36
91	69	92	7	93	61	94	7
95	100	96	36	97	171	98	46
99	3266	100	26	101	25	105	4250
107	6053	-	-	-	-	-	-

*mezcla de dos compuestos; véase la entrada correspondiente en la sección experimental

15 La composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención puede comprender, además, un agente terapéutico adicional. Son particularmente preferidas las composiciones en las que el agente terapéutico adicional se selecciona de antidiabéticos como insulina, análogos de insulina de acción larga y corta, sulfonilureas, biguanidas, inhibidores de DPP-IV, inhibidores de SGLT2, inhibidores de 11β-HSD1, activadores de glucoquinasa, activadores de AMPK, agonistas del receptor de Glp-1, agonistas del receptor de GIP, inhibidores de DGAT, agonistas de PPARgamma, agonistas de PPARdelta, y otros antidiabéticos derivados de tiazolidinodionas, agentes de disminución de los lípidos tales como estatinas, fibratos, derivados de ácido nicotínico, o inhibidores de la HMG-CoA reductasa, agentes terapéuticos cardiovasculares tales como nitratos, agentes antihipertensivos tales como β-bloqueantes, inhibidores de ACE, bloqueantes de los canales de Ca, antagonistas del receptor de angiotensina II, diuréticos, inhibidores de la agregación de trombocitos, o agentes antineoplásicos tales como alcaloides, agentes alquilantes, antibióticos, o antimetabolitos, o agentes anti-obesidad.

25 Se prefieren más particularmente compuestos tales como insulina humana NPH, insulina humana lenta o ultralenta, insulina Lispro, insulina Aspart, insulina Glulisine, insulina detemir o insulina Glargine, metformina, fenformina, acarbosa, miglitol, voglibosa, pioglitazona, rosiglitazona, rivoglitazona, aleglitazar, alogliptina, saxagliptina, sitagliptina, vildagliptina, linagliptina, dapagliflozina, etabonato de remogliflozina, sergliflozina, canagliflozina, exenatida, liraglutida, albiglutida, pramlintida, carbutamida, clorpropamida, glibenclamida (gliburida), gliclazida, glimepirida, glipizida, gliquidona, simvastatina, bezafibrato, fenofibrato, gemfibrozilo, clofibrato, etofibrato,

fluvastatina, lovastatina, pravastatina, colestiramina, acipimox y niacina.

5 Se apreciará por parte de una persona de experiencia ordinaria en la técnica que los compuestos de la invención y el agente terapéutico adicional se pueden formular en una forma de dosificación única, o pueden estar presentes en formas de dosificación separadas y se pueden administrar concomitantemente (es decir al mismo tiempo) o secuencialmente.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden estar en cualquier forma adecuada para el método de administración pretendido.

10 Los compuestos de la presente invención se pueden administrar por vía oral, parenteral, tal como broncopulmonar, subcutánea, intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, intratecal, transdérmica, transmucosa, subdural, local o tópica, a través de iontoferesis, sublingual, por pulverización de inhalación, aerosol o por vía rectal y similares, en formulaciones farmacéuticas unitarias que comprenden opcionalmente excipientes farmacéuticamente aceptables convencionales.

15 Excipientes que se pueden utilizar en la formulación de las composiciones farmacéuticas de la presente invención comprenden soportes, vehículos, diluyentes, disolventes tales como alcoholes monohidroxílicos, tales como etanol, isopropanol, y alcoholes polihidroxílicos, tales como glicoles y aceites comestibles tales como aceite de soja, aceite de coco, aceite de oliva, aceite de cártamo, aceite de semilla de algodón, ésteres oleosos, tales como oleato de etilo, miristato de isopropilo; aglutinantes, adyuvantes, solubilizantes, agentes espesantes, estabilizantes, disgregantes, deslizantes, agentes lubricantes, agentes tampón, emulsionantes, agentes humectantes, agentes de suspensión, agentes edulcorantes, colorantes, aromas, agentes de revestimiento, conservantes, antioxidantes, agentes de procesamiento, modificadores y potenciadores de la administración de fármacos, tales como fosfato de calcio, estearato de magnesio, talco, monosacáridos, disacáridos, almidón, gelatina, celulosa, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, dextrosa, hidroxipropil-β-ciclodextrina, polivinilpirrolidona, ceras de bajo punto de fusión, resinas de intercambio iónico.

25 Otros excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados se describen en Remington's Pharmaceutical Sciences, 15ª Ed., Mack Publishing Co., New Jersey (1991).

Formas de dosificación para la administración oral incluyen comprimidos, cápsulas, pastillas, píldoras, obleas, gránulos, líquidos orales, tales como jarabes, suspensiones, soluciones, emulsiones, polvo para reconstitución.

30 Formas de dosificación para la administración parenteral incluyen soluciones o emulsiones acuosas u oleosas para infusión, soluciones, suspensiones o emulsiones acuosas u oleosas para inyección, jeringas pre-cargadas y/o polvos para reconstitución.

Formas de dosificación para la administración local/tópica comprenden insuflaciones, aerosoles, aerosoles de dosis medida, sistemas terapéuticos transdérmicos, parches medicados, supositorios rectales y/u óvulos.

La cantidad del compuesto de la presente invención que se puede combinar con los excipientes para formular una forma de dosificación sencilla variará en función del hospedador tratado y del modo particular de administración.

35 Las composiciones farmacéuticas de la invención se pueden producir de una manera conocida per se para la persona experta según se describe, por ejemplo, en Remington's Pharmaceutical Sciences, 15ª Ed., Mack Publishing Co., New Jersey (1991).

40 Para los fines de la presente invención, una dosificación terapéuticamente eficaz será generalmente de aproximadamente 1 a 2000 mg/día, preferiblemente de aproximadamente 10 a aproximadamente 1000 mg/día, y lo más preferiblemente de aproximadamente 10 a aproximadamente 500 mg/día, que se puede administrar en una o múltiples dosis, preferiblemente por la vía de administración oral.

45 Se apreciará, sin embargo, que el nivel de dosis específica de los compuestos de la invención para cualquier paciente particular dependerá de una diversidad de factores, tales como la edad, sexo, peso corporal, estado general de salud, dieta, respuesta individual del paciente a tratar, tiempo de administración, gravedad de la enfermedad a tratar, la actividad del compuesto particular empleado, forma de dosificación, modo de aplicación y medicación concomitante. La cantidad terapéuticamente eficaz para una situación dada se determinará fácilmente mediante una experimentación rutinaria y está dentro de la experiencia y juicio del clínico o médico ordinario.

50 En otro aspecto, esta invención se refiere al uso de un compuesto de acuerdo con la invención o una sal fisiológicamente aceptable de dicho compuesto combinada con al menos una de las sustancias activas descritas anteriormente como un compañero de combinación, para preparar una composición farmacéutica que sea adecuada para el tratamiento o prevención de enfermedades o afecciones que pueden verse afectadas por la influencia sobre

el receptor GRPR40. Éstas son, preferiblemente, enfermedades metabólicas, en particular una de las enfermedades o trastornos indicados anteriormente, más en particular la diabetes o las complicaciones diabéticas.

5 El uso del compuesto de acuerdo con la invención, o su sal fisiológicamente aceptable, en combinación con otra sustancia activa puede tener lugar de forma simultánea o escalonada pero, en particular, dentro de un corto espacio de tiempo. Si se administran de forma simultánea, las dos sustancias activas se administran al paciente juntas; mientras que si se utilizan en momentos escalonados, las dos sustancias activas se administran al paciente dentro de un periodo menor o igual a 12 horas, pero en particular menor o igual a 6 horas.

10 Por consiguiente, en otro aspecto, esta invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con la invención, o una sal fisiológicamente aceptable de este compuesto, y al menos una de las sustancias activas descritas anteriormente como compañeros de combinación, opcionalmente junto con uno o más vehículos y/o diluyentes inertes.

El compuesto según la invención, o su sal fisiológicamente aceptable, y la sustancia activa adicional que se va a combinar con él pueden estar ambos presentes juntos en una formulación, por ejemplo un comprimido o cápsula, o estar separados en dos formulaciones idénticas o diferentes, por ejemplo en un llamado kit de partes.

15 Los ejemplos que siguen pretenden ilustrar la presente invención:

Las expresiones "temperatura ambiente" y "temperatura del recinto" se utilizan de manera indistinta y designan una temperatura de aproximadamente 20 °C.

20 Por regla general, se han obtenido espectros de ¹H RMN y/o de masas para los compuestos preparados. Los valores de r_f se determinan usando placas de gel de sílice Merck 60 F₂₅₄ y luz UV a 254 nm o tinción con un reactivo adecuado tal como ácido molibdatofosfórico.

Parámetros de HPLC analítica empleados para la caracterización de productos:

método 1 columna	Waters, XBridge C18, 3 x 30 mm, 2,5 µm; 60 °C			método 2 columna	Waters, XBridge C18, 4,6 x 30 mm, 3,5 µm; 60 °C		
Fase móvil	A: agua + 0,2% de F ₃ CCO ₂ H B: metanol			Fase móvil	A: agua + 0,1% de F ₃ CCO ₂ H B: metanol		
	Tiempo (min)	A%	B%		Tiempo (min)	A%	B%
	0,00	95	5		0,00	95	5
	0,05	95	5		0,20	95	5
	1,40	0	100		1,50	0	100
	1,80	0	100		1,75	0	100
					1,85	95	5
Caudal	2,2 mL/min			Caudal	4 mL/min		
Longitud de onda	210-400 nm			Longitud de onda	210-400 nm		

método 3 columna	Waters, XBridge C18, 4,6 x 30 mm, 3,5 µm; 60 °C			método 4 columna	Waters, XBridge C18, 2,1 x 30 mm, 3,5 µm; 35 °C		
Fase móvil	A: agua + 0,1% de F ₃ CCO ₂ H B: H ₃ COH + 0,1% de F ₃ CCO ₂ H			Fase móvil	A: agua + HCO ₂ H al 0,1% B: H ₃ CCN + 0,1% de HCO ₂ H		
	Tiempo (min)	A%	B%		Tiempo (min)	A%	B%
	0,00	95	5		0,00	95	5
	0,15	95	5		1,60	2	98
	1,70	0	100		3,00	2	98
	2,25	0	100				
Caudal	4 mL/min			Caudal	1 mL/min		

ES 2 546 154 T3

Longitud de onda	de 210-400 nm	Longitud de onda	de 220-320 nm
------------------	---------------	------------------	---------------

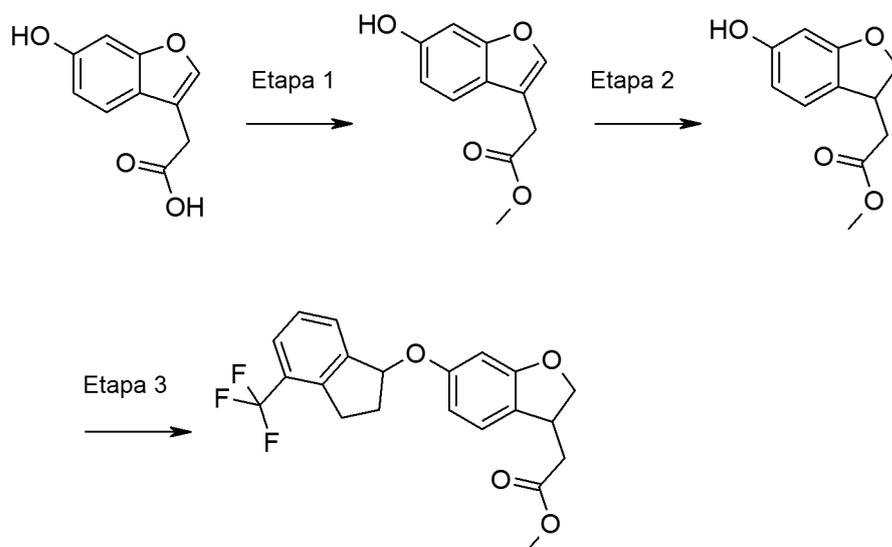
método 5 columna	Waters, XBridge C18, 2,1 x 30 mm, 3,5 µm; 35 °C			método 6 columna	Waters, XBridge C18, 4,6 x 30 mm, 3,5 µm; 60 °C		
Fase móvil	A: agua + HCO ₂ H al 0,1% B: H ₃ CCN + 0,1% de HCO ₂ H			Fase móvil	A: agua + HCO ₂ H al 0,1% B: H ₃ COH		
	Tiempo (min)	A%	B%		Tiempo (min)	A%	B%
	0,00	95	5		0,00	50	50
	3,50	2	98		0,15	50	50
	6,00	2	98		1,70	0	100
Caudal	0,8 mL/min			Caudal	4 mL/min		
Longitud de onda	de 220-320 nm			Longitud de onda	de 210-400 nm		

método 7 columna	Waters, XBridge C18, 4,6 x 30 mm, 3,5 µm; 60 °C			método 8 columna	Synergi Hydro RP100A, 3 x 50 mm, 2,5 µm		
Fase móvil	A: agua + HCO ₂ H al 0,1% B: H ₃ COH + 0,1% de F ₃ CCO ₂ H			Fase móvil	A: 90% de H ₂ O + 10% de CH ₃ CN + HCOONH ₄ 10 mM B: 90% de CH ₃ CN + 10% de H ₂ O + HCOONH ₄ 10 mM		
	Tiempo (min)	A%	B%		Tiempo (min)	A%	B%
	0,00	95	5		0,00	100	0
	0,15	95	5		1,50	100	0
	1,70	0	100		8,00	0	100
	2,25	0	100		10,00	0	100
Caudal	4 mL/min			Caudal	0,7 mL/min		
Longitud de onda	de 210-400 nm			Longitud de onda	de 254 nm		

método 9 columna	Simmetry Shield RP8, 4,6 x 150 mm, 5 µm		
Fase móvil	A: 90% de H ₂ O + 10% de CH ₃ CN + 0,1% de HCOOH B: 90% de CH ₃ CN + 10% de H ₂ O + 0,1% de HCOOH		
	Tiempo (min)	A%	B%
	0,00	70	30
	1,50	50	50
	8,50	0	100
	13,05	0	100
	14,00	70	30
15,00	70	30	
Caudal	0,85 mL/min		
Longitud de onda	de 254 nm		

Intermedio 1

5 Éster metílico del ácido [6-(4-trifluorometil-indan-1-iloxi)-2,3-dihidro-benzofuran-3-il]-acético



Etapa 1: éster metílico del ácido (6-hidroxi-benzofuran-3-il)-acético

Una mezcla de ácido (6-hidroxi-benzofuran-3-il)-acético (para su preparación, véase el documento WO 2008001931; 14,0 g), ácido sulfúrico concentrado (5 mL) y metanol (250 mL) se agita a la temperatura de reflujo durante 4 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se concentra. Al residuo se le añade acetato de etilo y la mezcla resultante se lava con agua, una solución acuosa saturada de NaHCO_3 y salmuera, y se seca (MgSO_4). El disolvente se evapora y el residuo se somete a cromatografía sobre gel de sílice (2:1→1:2 de ciclohexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título. Rendimiento: 9,0 g (60% del valor teórico); Espectro de masas (ESI^+): $m/z = 207 [\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa 2: éster metílico del ácido (6-hidroxi-2,3-dihidro-benzofuran-3-il)-acético

Una mezcla de éster metílico del ácido (6-hidroxi-benzofuran-3-il)-acético (5,00 g), paladio al 10% sobre carbono (0,50 g) y metanol (50 ml) se agita en una atmósfera de hidrógeno (3 bar) a temperatura ambiente durante 3 h. El catalizador se separa por filtración y el filtrado se concentra. El residuo se somete a cromatografía sobre gel de sílice (4:1→1:1 de ciclohexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título en forma de un aceite que solidifica después de un periodo de reposo. Rendimiento: 2,60 g (51% del valor teórico); Espectro de masas (ESI^+): $m/z = 209 [\text{M}+\text{H}]^+$.

Los enantiómeros pueden separarse por SFC sobre una fase quiral (columna: Daicel ADH, 5 μm , 250 mm x 20 mm; eluyente: scCO_2 /(isopropanol+0,2% de dietilamina) 80:20, 70 ml/min):

Éster metílico del ácido (S)-(6-hidroxi-2,3-dihidro-benzofuran-3-il)-acético: $t_R = 2,33$ min.

Éster metílico del ácido (R)-(6-hidroxi-2,3-dihidro-benzofuran-3-il)-acético: $t_R = 2,75$ min.

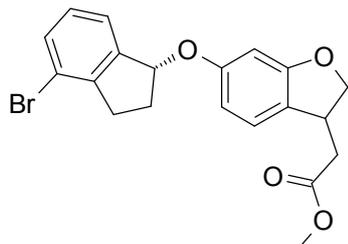
Como alternativa, los enantiómeros puros pueden obtenerse como se describe en el documento WO 2008001931.

Etapa 3: éster metílico del ácido [6-(4-trifluorometil-indan-1-iloxi)-2,3-dihidro-benzofuran-3-il]-acético

Se añade azodicarboxilato de dietilo (40% en tolueno, 1,13 mL; como alternativa, se usa azodicarboxilato de di-*i*-propilo o di-*t*-butilo) a una solución de éster metílico del ácido (6-hidroxi-2,3-dihidro-benzofuran-3-il)-acético (0,52 g), 4-trifluorometil-indan-1-ol (para su preparación, véase el documento WO 2009157418; 0,50 g) y trifetilfosfina (0,65 g) en tetrahidrofurano (20 mL) a temperatura ambiente. La solución resultante se agita a temperatura ambiente durante 3 h y después se concentra. El residuo se somete a cromatografía sobre gel de sílice (9:1→2:1 de ciclohexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título en forma de una mezcla de cuatro estereoisómeros. Rendimiento: 0,51 g (53% del valor teórico); Espectro de masas (ESI^+): $m/z = 393 [\text{M}+\text{H}]^+$.

Intermedio 2

Éster metílico del ácido [6-[(R)-4-bromo-indan-1-iloxi]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il]-acético

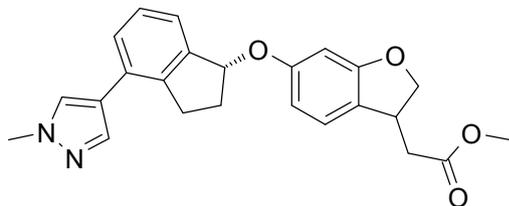


El compuesto del título se prepara a partir de éster metílico del ácido (6-hidroxi-2,3-dihidro-benzofuran-3-il)-acético y (S)-4-bromo-indan-1-ol (para su preparación, véase el documento WO 2009157418 y Agricultural and Biological Chemistry (1982), 46(10), 2579-85) siguiendo un procedimiento análogo al descrito en la Etapa 3 del Intermedio 1.

Rendimiento: 56% del valor teórico; LC (método 1): $t_R = 1,43$ min; Espectro de masas (ESI⁺): $m/z = 403/405$ (Br) [M+H]⁺. Los compuestos diastereoméricamente puros se obtienen por separación cromatográfica del compuesto del título o usando éster metílico del ácido [(S)-6-hidroxi-2,3-dihidro-benzofuran-3-il]-acético en el procedimiento descrito anteriormente.

5 Intermedio 3

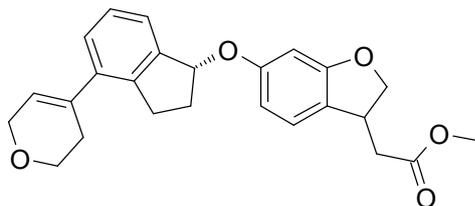
Éster metílico del ácido {6-[(R)-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-indan-1-iloxi]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-acético



Un matraz cargado con una varilla de agitación, éster metílico del ácido {6-[(R)-4-bromo-indan-1-iloxi]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-acético (100 mg), 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (52 mg), una solución acuosa 2 M de Na₂CO₃ (0,31 mL) y N,N-dimetilformamida (1 mL) a temperatura ambiente se rocía con argón durante 5 min. Se añade complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno]-dicloropaldio y diclorometano (20 mg) y la mezcla se calienta a 90 °C. Después de agitar a 90 °C durante 3 h, la mezcla se enfría a temperatura ambiente y se diluye con agua. La mezcla resultante se extrae con acetato de etilo y el extracto combinado se seca (MgSO₄). El disolvente se evapora y el residuo se somete a cromatografía sobre gel de sílice (2:1→1:2 de ciclohexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título. Rendimiento: 50 mg (50% del valor teórico); LC (método 1): $t_R = 1,25$ min; Espectro de masas (ESI⁺): $m/z = 405$ [M+H]⁺.

Intermedio 4

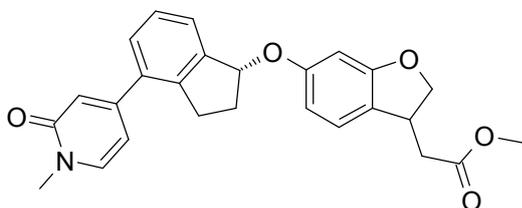
Éster metílico del ácido {6-[(R)-4-(3,6-dihidro-2H-pirano-4-il)-indan-1-iloxi]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-acético



El compuesto del título se prepara a partir de éster metílico del ácido {6-[(R)-4-bromo-indan-1-iloxi]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-acético y 4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidro-2H-pirano siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el Intermedio 3. Rendimiento: 41% del valor teórico; LC (método 1): $t_R = 1,55$ min; Espectro de masas (ESI⁺): $m/z = 407$ [M+H]⁺.

Intermedio 5

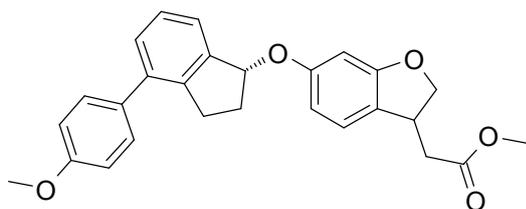
25 Éster metílico del ácido {6-[(R)-4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-4-il)-indan-1-iloxi]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-acético



El compuesto del título se prepara a partir de éster metílico del ácido {6-[(R)-4-bromo-indan-1-iloxi]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-acético y ácido 1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-4-borónico siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el Intermedio 3. Rendimiento: 62% del valor teórico; LC (método 1): $t_R = 1,20$ min; Espectro de masas (ESI⁺): $m/z = 432$ [M+H]⁺.

Intermedio 6

Éster metílico del ácido {6-[(R)-4-(4-metoxi-fenil)-indan-1-iloxi]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-acético

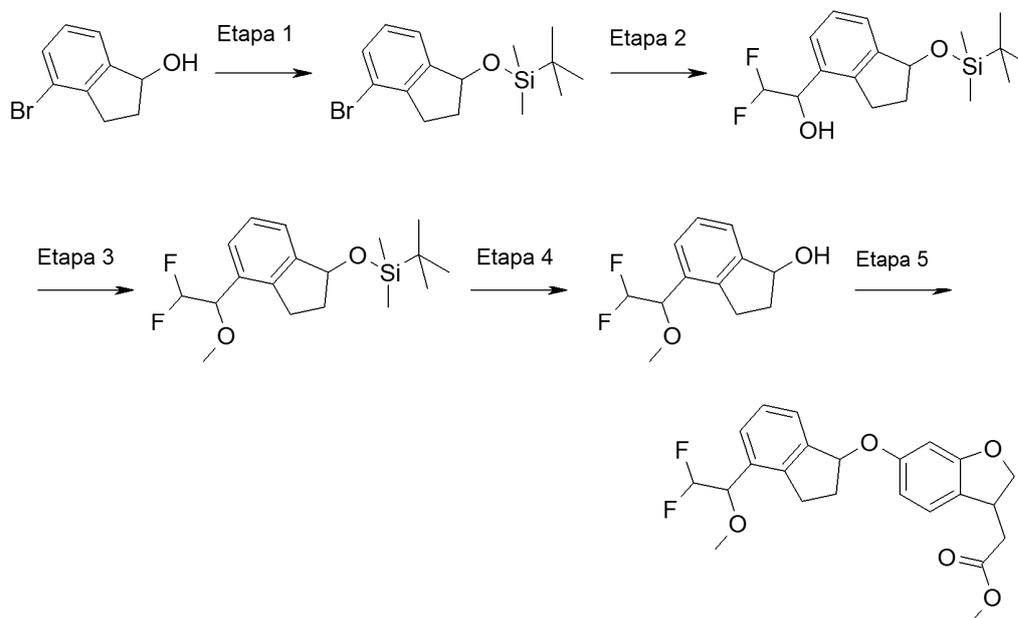


5

El compuesto del título se prepara a partir de éster metílico del ácido {6-[(*R*)-4-bromo-indan-1-iloxi]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-acético y ácido 4-metoxi-fenilborónico siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el Intermedio 3. Rendimiento: 62% del valor teórico; LC (método 1): $t_R = 1,46$ min; Espectro de masas (ESI⁺): $m/z = 431$ [M+H]⁺.

Intermedio 7

Éster metílico del ácido {6-[4-(2,2-difluoro-1-metoxi-etil)-indan-1-iloxi]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-acético



Etapa 1: (4-bromo-indan-1-iloxi)-terc-butil-dimetil-silano

10 Se añade cloruro de terc-butildimetilsililo (6,60 g) en tres porciones iguales a una solución de 4-bromo-indan-1-ol (para su preparación, véase *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 4226-37 y el documento WO 2006/065809; 6,22 g) e imidazol (4,97 g) en N,N-dimetilformamida (40 ml) enfriada a aprox. 10 °C. El baño de refrigeración se retira y la solución se agita a temperatura ambiente durante 6 h. Se añade agua (100 ml) y la mezcla resultante se agita durante 30 min. La mezcla se acidifica usando una solución acuosa 1 M de HCl (valor de pH de aprox. 5) y se extrae con acetato de etilo. El extracto combinado se seca (MgSO₄) y el disolvente se evapora. El residuo se somete a cromatografía sobre gel de sílice (20:1→4:1 de ciclohexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título en forma de un aceite. Rendimiento: 6,3 g (66 % del valor teórico).

Etapa 2: 1-[1-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-indan-4-il]-2,2-difluoro-etanol

20 Se añade n-butil litio (1,6 mol/L en hexano, 0,96 mL) a una solución de (4-bromo-indan-1-iloxi)-terc-butil-dimetil-silano (0,50 g) en tetrahidrofurano (5 mL) a -78 °C. La solución resultante se agita a -78 °C durante 20 min antes de la adición de difluoroacetato de etilo (0,16 mL) disuelto en tetrahidrofurano (1 mL). La solución se agita a -78 °C durante 1 h y después se inactiva mediante la adición de una solución acuosa saturada de NH₄Cl. La mezcla acuosa se extrae con acetato de etilo y el extracto combinado se concentra para dar el intermedio en bruto (0,52 g) que se recoge en etanol (5 mL). La solución se enfría en un baño de hielo y se añade NaBH₄ (58 mg). El baño de refrigeración se retira y la mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante una noche. Se añade una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y la mezcla resultante se agita durante 1 h. La mezcla se extrae con terc-butil metil éter y el extracto combinado se seca (MgSO₄) y se concentra. El residuo se somete a cromatografía sobre gel de sílice (4:1→1:1 de ciclohexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro. Rendimiento: 0,20 g (40% del valor teórico); Espectro de masas (ESI⁻): $m/z = 327$ [M-H]⁻.

Etapa 3: terc-butil-[4-(2,2-difluoro-1-metoxi-etil)-indan-1-iloxi]-dimetil-silano

30 Se añade hidruro sódico (al 60% en aceite mineral; 22 mg) a una solución de 1-[1-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-indan-4-il]-2,2-difluoro-etanol (0,18 g) en tetrahidrofurano (1 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agita durante 30 min antes de la adición de yoduro de metilo (2 mol/L en terc-butil metil éter; 0,41 mL). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante una noche. Se añade agua y la mezcla resultante se extrae con acetato de etilo. El extracto combinado se seca (MgSO₄) y se concentra para dar el compuesto del título en forma de un aceite.

35

Rendimiento: 0,19 g (en bruto); LC (método 1): $t_R = 1,52$ min.

Etapa 4: 4-(2,2-difluoro-1-metoxi-etil)-indan-1-ol

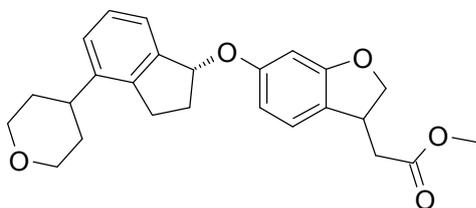
Se añade fluoruro de tetrabutilamonio (1 mol/L en tetrahidrofurano; 1,6 mL) a una solución de terc-butil-[4-(2,2-difluoro-1-metoxi-etil)-indan-1-ilo]xii-dimetil-silano (0,18 g) en tetrahidrofurano (1 mL) enfriada en un baño de hielo. La solución se agita con refrigeración durante 3 h y después se inactiva mediante la adición de agua. La mezcla resultante se extrae con acetato de etilo y el extracto combinado se seca ($MgSO_4$). El disolvente se evapora y el residuo se somete a cromatografía sobre gel de sílice (9:1→1:9 de ciclohexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título en forma de una mezcla de diastereómeros. Rendimiento: 80 mg (67% del valor teórico); LC (método 2): $t_R = 1,14/1,15$ min; Espectro de masas (ESI^+): $m/z = 211 [M+H-H_2O]^+$.

Etapa 5: éster metílico del ácido {6-[4-(2,2-difluoro-1-metoxi-etil)-indan-1-ilo]xii}-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-acético

El compuesto del título se prepara a partir de 4-(2,2-difluoro-1-metoxi-etil)-indan-1-ol y éster metílico del ácido (6-hidroxi-2,3-dihidro-benzofuran-3-il)-acético siguiendo un procedimiento análogo al descrito en la Etapa 3 del Intermedio 1. Rendimiento: 68% del valor teórico; LC (método 1): $t_R = 1,31$ min; Espectro de masas (ESI^+): $m/z = 419 [M+H]^+$.

Intermedio 8

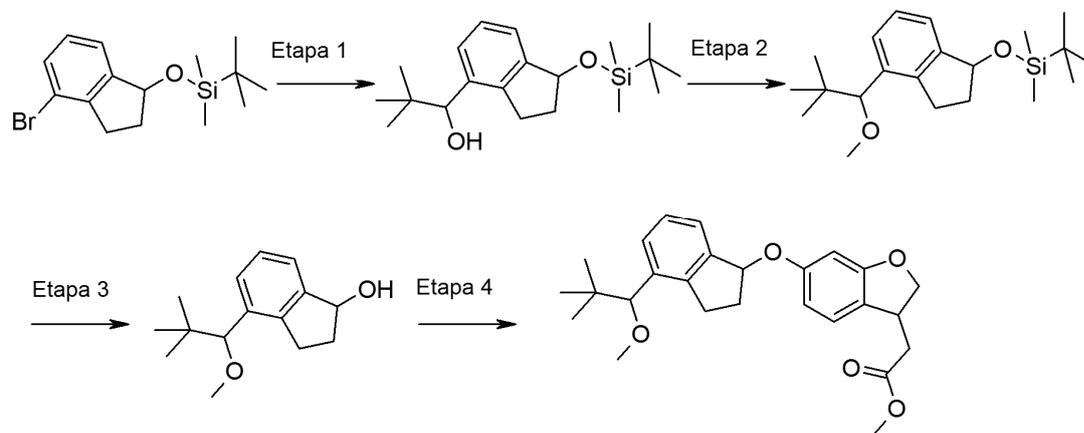
Éster metílico del ácido {6-[(R)-4-(tetrahydro-piran-4-il)-indan-1-ilo]xii}-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-acético



Una mezcla de éster metílico del ácido {6-[(R)-4-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-indan-1-ilo]xii}-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-acético (70 mg), PtO_2 (20 mg) y acetato de etilo (5 ml) se agita en una atmósfera de hidrógeno (3 bar) a temperatura ambiente durante 8 h. El catalizador se separa por filtración y el filtrado se concentra para dar el compuesto del título en bruto que se usa sin purificación adicional. Rendimiento: 70 mg (cuantitativo); Espectro de masas (ESI^+): $m/z = 409 [M+H]^+$.

Intermedio 9

Éster metílico del ácido {6-[4-(1-metoxi-2,2-dimetil-propil)-indan-1-ilo]xii}-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-acético



Etapa 1: 1-[1-(terc-butil-dimetil-silanilo)indan-4-il]-2,2-dimetil-propan-1-ol

El compuesto del título se prepara a partir de (4-bromo-indan-1-ilo)terc-butil-dimetil-silano y pivaldehído siguiendo un procedimiento análogo al descrito en la Etapa 2 del Intermedio 7 y se obtiene en forma de una mezcla de dos diastereómeros; como el pivaldehído se usa como electrófilo, se omite la posterior reducción que se ha descrito para el Intermedio 7, etapa 2. Rendimiento: 35% del valor teórico; LC (método 1): $t_R = 1,54/1,56$ min; Espectro de masas (ESI^+): $m/z = 352 [M+NH_4]^+$.

Etapa 2: terc-butil-[4-(1-metoxi-2,2-dimetil-propil)-indan-1-ilo]xii-dimetil-silano

El compuesto del título se prepara a partir de 1-[1-(terc-butil-dimetil-silanilo)indan-4-il]-2,2-dimetil-propan-1-ol siguiendo un procedimiento análogo al descrito en la Etapa 3 del Intermedio 7 y se obtiene en forma de una mezcla de dos diastereómeros. Rendimiento: cuantitativo (producto en bruto).

Etapa 3: 4-(1-metoxi-2,2-dimetil-propil)-indan-1-ol

El compuesto del título se prepara a partir de terc-butil-[4-(1-metoxi-2,2-dimetil-propil)-indan-1-ilo]xii-dimetil-silano siguiendo un procedimiento análogo al descrito en la Etapa 4 del Intermedio 7 y se obtiene en forma de una mezcla de dos diastereómeros. Rendimiento: 50% del valor teórico; Espectro de masas (ESI^+): $m/z = 217 [M+H-H_2O]^+$.

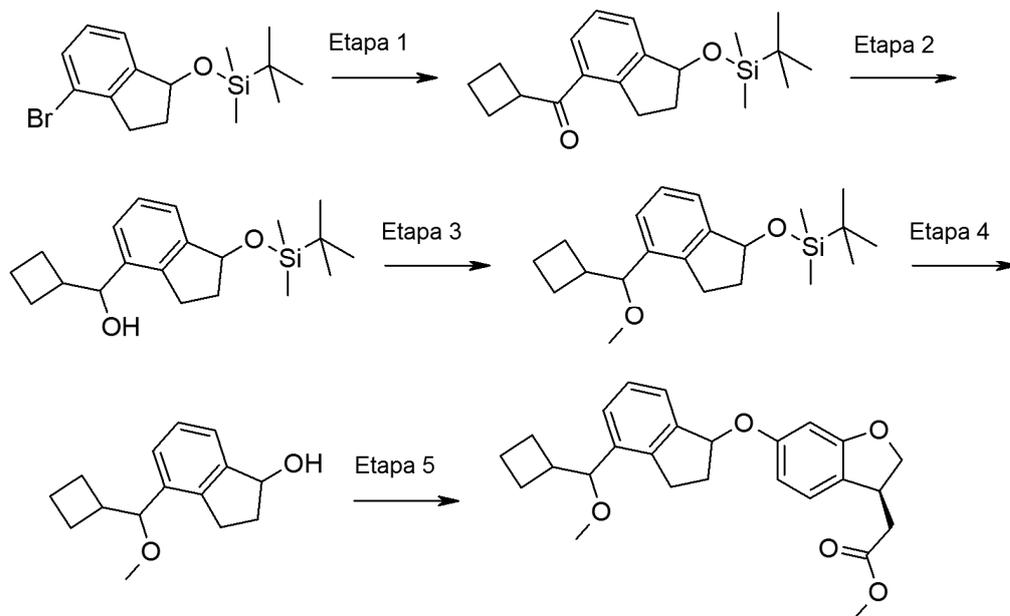
Etapa 4: éster metílico del ácido {6-[4-(1-metoxi-2,2-dimetil-propil)-indan-1-ilo]xii}-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-acético

El compuesto del título se prepara a partir de 4-(1-metoxi-2,2-dimetil-propil)-indan-1-ol y éster metílico del ácido (6-

hidroxi-2,3-dihidro-benzofuran-3-il)-acético siguiendo un procedimiento análogo al descrito en la Etapa 3 del Intermedio 1; el producto se obtiene en forma de una mezcla de diastereómeros. Rendimiento: 46% del valor teórico; Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 425 [M+H]⁺.

Intermedio 10

5 Éster metílico del ácido {(S)-6-[4-(ciclobutil-metoxi-metil)-indan-1-iloxi]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il)-acético



Etapa 1: [1-

(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-indan-4-il]-ciclobutil-metanona

Se añade n-butil litio (1,6 mol/L en hexano, 0,96 mL) a una solución de (4-bromo-indan-1-iloxi)-terc-butildimetilsilano (0,50 g) en tetrahydrofurano (5 mL) a -78 °C. La solución resultante se agita a -78 °C durante 20 min antes de la adición de metoxi-metil-amida del ácido ciclobutanocarboxílico (0,22 g) disuelta en tetrahydrofurano (1 mL). La solución se agita a -78 °C durante 1 h y después se calienta en el baño de refrigeración a temperatura ambiente durante una noche. Se añade una solución acuosa saturada de NH₄Cl y la mezcla resultante se extrae con acetato de etilo. El extracto combinado se concentra y el residuo se somete a cromatografía sobre gel de sílice (9:1→7:3 de ciclohexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título. Rendimiento: 0,38 g (75% del valor teórico); LC (método 1): t_R = 1,58 min; Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 331 [M+H]⁺.

Etapa 2: [1-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-indan-4-il]-ciclobutil-metanol

Una mezcla de [1-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-indan-4-il]-ciclobutil-metanona (0,38 g), NaBH₄ (40 mg) y etanol (2 mL) se agita a temperatura ambiente durante una noche. Se añade una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y la mezcla resultante se agita durante 1 h. La mezcla se extrae con terc-butil metil éter y el extracto combinado se seca (MgSO₄) y se concentra. El residuo se somete a cromatografía en gel de sílice (9:1→1:1 de ciclohexano/acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título. Rendimiento: 0,11 g (29% del valor teórico); Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 350 [M+NH₄]⁺.

Etapa 3: terc-butil-[4-(ciclobutil-metoxi-metil)-indan-1-iloxi]-dimetil-silano

El compuesto del título se prepara a partir de [1-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-indan-4-il]-ciclobutil-metanol siguiendo un procedimiento análogo al descrito en la Etapa 3 del Intermedio 7. Rendimiento: 96% del valor teórico (producto en bruto).

Etapa 4: 4-(ciclobutil-metoxi-metil)-indan-1-ol

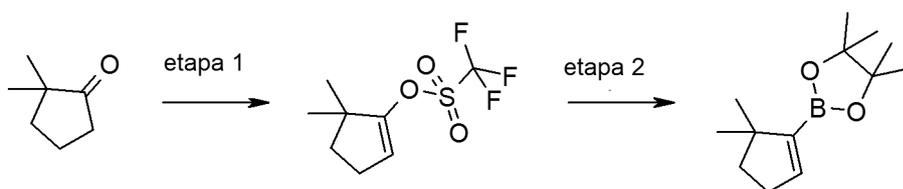
El compuesto del título se prepara a partir de terc-butil-[4-(ciclobutil-metoxi-metil)-indan-1-iloxi]-dimetil-silano siguiendo un procedimiento análogo al descrito en la Etapa 4 del Intermedio 7. Rendimiento: 75% del valor teórico; LC (método 1): t_R = 1,56 min; Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 215 [M+H-H₂O]⁺.

Etapa 5: éster metílico del ácido {(S)-6-[4-(ciclobutil-metoxi-metil)-indan-1-iloxi]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il)-acético

El compuesto del título se prepara a partir de 4-(ciclobutil-metoxi-metil)-indan-1-ol y éster metílico del ácido (S)-6-hidroxi-2,3-dihidro-benzofuran-3-il)-acético siguiendo un procedimiento análogo al descrito en la Etapa 3 del Intermedio 1. Rendimiento: 63% del valor teórico; LC (método 3): t_R = 1,89 min; Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 423 [M+H]⁺.

Intermedio 11

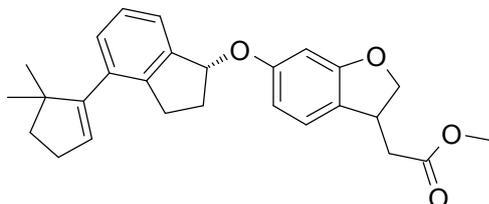
2-(5,5-dimetil-ciclopent-1-enil)-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano

**Etapa 1:** 5,5-dimetil-ciclopent-1-enil éster del ácido trifluoro-metanosulfónico

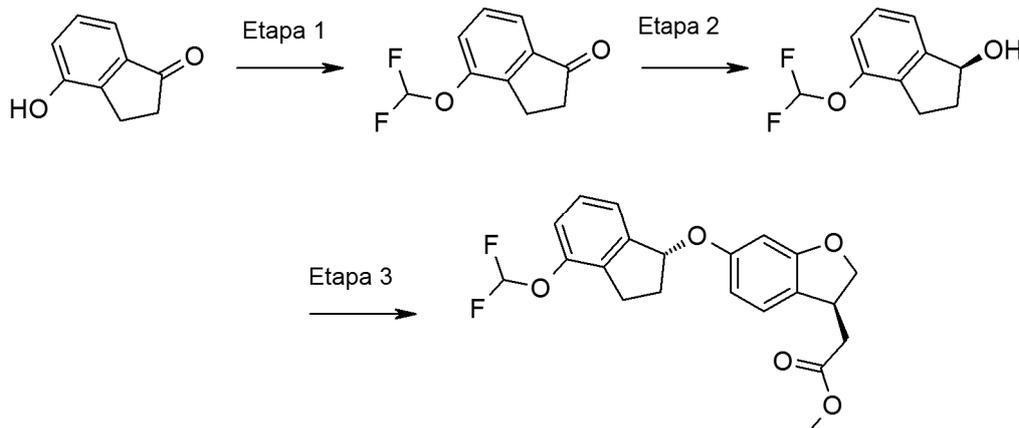
Se añade n-butil litio (1,6 mol/L, 18,4 mL) a una solución de diisopropilamina (4,2 ml) en tetrahidrofurano (50 mL) enfriada a -78 °C. La solución se agita a -78 °C durante 20 min y después a 0 °C durante 20 min más. La solución se enfría a -78 °C y se añade 2,2-dimetil-ciclopentanona (3,00 g). La solución se agita a -78 °C durante 3 h antes de la adición gota a gota de N-feniltriflimida (10,00 g) disuelta en tetrahidrofurano (50 mL). La solución se calienta en el baño de refrigeración a temperatura ambiente durante una noche. La solución se diluye con heptano (100 ml) y se añade una solución acuosa saturada de Na₂CO₃. La fase orgánica se separa y se lava con una solución acuosa saturada de Na₂CO₃, agua y salmuera. La fase orgánica se seca (MgSO₄) y el disolvente se evapora. El residuo se somete a cromatografía sobre gel de sílice (9:1→1:1 de ciclohexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título en forma de un aceite. Rendimiento: 1,80 g (28 % del valor teórico).

Etapa 2: 2-(5,5-dimetil-ciclopent-1-enil)-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano

Un matraz cargado con 5,5-dimetil-ciclopent-1-enil éster del ácido trifluorometanosulfónico (1,70 g), bis(pinacolato)diboro (1,80 g), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0,15 g), PPh₃ (0,17 g) y fenóxido sódico (1,21 g) se purga con argón durante 10 min. Después, se añade tolueno (20 mL) y la mezcla resultante se agita a 50 °C durante 2 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añade agua y la mezcla resultante se extrae con acetato de etilo. El extracto combinado se seca (MgSO₄) y se concentra. El residuo se somete a cromatografía en gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo 4:1→1:2) para proporcionar el compuesto del título. Rendimiento: 1,25 g (81 % del valor teórico).

Intermedio 12**Éster metílico del ácido {6-[(R)-4-(5,5-dimetil-ciclopent-1-enil)-indan-1-iloxil]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-acético**

Un matraz cargado con una varilla de agitación, éster metílico del ácido {6-[(R)-4-bromo-indan-1-iloxil]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-acético (0,23 g), 3-(5,5-dimetil-ciclopent-1-enil)-1,5-dimetil-2,4-dioxa-3-bora-biciclo[3,1,0]hexano (0,18 g), 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxi-1,1'-bifenilo (45 mg), K₃PO₄ (0,30 g), agua (0,15 mL) y N,N-dimetilformamida (3 mL) a temperatura ambiente se rocía con argón durante 5 min. Se añade acetato de paladio (II) (12 mg) y la mezcla se calienta a 75 °C. Después de agitar a 75 °C durante una noche, la mezcla se enfría a temperatura ambiente y se diluye con agua. La mezcla resultante se extrae con acetato de etilo y el extracto combinado se seca (MgSO₄). El disolvente se evapora y el residuo se somete a cromatografía sobre gel de sílice (4:1→1:2 de ciclohexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título en forma de un aceite. Rendimiento: 0,12 g (50% del valor teórico); LC (método 1): t_R = 1,56 min; Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 419 [M+H]⁺.

Intermedio 13**Éster metílico del ácido {(S)-6-[(R)-4-difluorometoxi-indan-1-iloxil]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-acético**

Etapa 1: 4-difluorometoxi-indan-1-ona

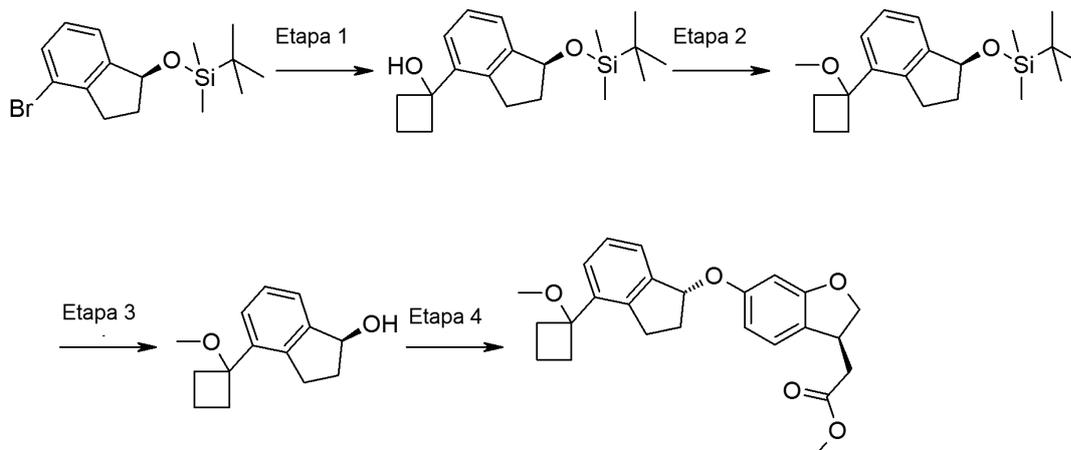
Una mezcla de 4-hidroxi-indan-1-ona (0,50 g), 1-bromo-1,1-difluoroacetato de etilo (0,65 mL), K_2CO_3 (1,00 g) y N,N-dimetilformamida (5 mL) se agita a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla se diluye con acetato de etilo y la fase orgánica se lava con una solución acuosa 1 M de HCl y salmuera. La fase orgánica se seca ($MgSO_4$) y se concentra. El residuo se somete a cromatografía sobre gel de sílice (20:1→7:3 de ciclohexano/acetato de etilo) para dar éster etílico del ácido difluoro-(1-oxo-indan-4-iloxi)-acético (0,21 g) que se recoge en metanol (3 mL). Se añade una solución acuosa 4 M de NaOH (0,25 mL) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 1 h. Se añade una solución acuosa 4 M de HCl (0,3 mL) y la solución se agita a temperatura ambiente durante 1 h. La solución se extrae con acetato de etilo y el extracto combinado se seca ($MgSO_4$) y se concentra para dar el compuesto del título en forma de un aceite. Rendimiento: 0,18 g (26 % del valor teórico).

Etapa 2: (S)-4-difluorometoxi-indan-1-ol

Se añade ácido fórmico (0,12 mL) a una solución de trietilamina (0,39 mL) en diclorometano (5 mL) enfriada en un baño de hielo. Se añade 4-difluorometoxi-indan-1-ona (0,18 g) y el matraz se purga con argón. Se añade cloro[[[(1S,2S)-(-)-2-amino-1,2-difeniletil](4-toluenosulfonil)amido]-(mesitileno)rutenio (II)] (30 mg; como alternativa, el catalizador se forma *in situ* a partir de dímero de N-[(1S,2S)-2-amino-1,2-difeniletil]-4-metilbencenosulfonamida y dicloro(p-cimeno)-rutenio (II)) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 16 h. Se añade agua y la mezcla resultante se extrae con diclorometano. El extracto combinado se lava con una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ y se seca ($MgSO_4$). El disolvente se evapora y el residuo se somete a cromatografía sobre gel de sílice (9:1→1:1 de ciclohexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título. Rendimiento: 70 mg (39% del valor teórico); LC (método 1): $t_R = 0,93$ min; Espectro de masas (ESI^+): $m/z = 183 [M+H-H_2O]^+$.

Etapa 3: Éster metílico del ácido {(S)-6-[(R)-4-difluorometoxi-indan-1-iloxi]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-acético

El compuesto del título se prepara a partir de (S)-4-difluorometoxi-indan-1-ol y éster metílico del ácido (S)-(6-hidroxi-2,3-dihidro-benzofuran-3-il)-acético siguiendo un procedimiento análogo al descrito en la Etapa 3 del Intermedio 1. Rendimiento: 52% del valor teórico; LC (método 3): $t_R = 1,36$ min; Espectro de masas (ESI^+): $m/z = 391 [M+H]^+$.

25 Intermedio 14**Éster metílico del ácido {(S)-6-[(R)-4-(1-metoxi-ciclobutil)-indan-1-iloxi]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-acético****Etapa 1: 1-[(S)-1-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-indan-4-il]-ciclobutanol**

El compuesto del título se prepara a partir de [(S)-4-bromo-indan-1-iloxi]-terc-butil-dimetil-silano (preparado de forma análoga al compuesto del Intermedio 7/etapa 1 a partir de (S)-4-bromo-indan-1-ol que, a su vez, se obtiene como se describe en el documento WO 2009157418 o en el documento WO 8908096) y ciclobutanona siguiendo un procedimiento análogo al descrito en la Etapa 2 del Intermedio 7; como se usa una cetona como electrófilo, se omite la posterior reducción que se ha descrito para el Intermedio 7, etapa 2. TLC: $r_f = 0,30$ (gel de sílice, 4:1 de ciclohexano/acetato de etilo); Espectro de masas (ESI^+): $m/z = 336 [M+NH_4]^+$.

Etapa 2: (S)-terc-butil-[4-(1-metoxi-ciclobutil)-indan-1-iloxi]-dimetil-silano

El compuesto del título se prepara a partir de 1-[(S)-1-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-indan-4-il]-ciclobutanol siguiendo un procedimiento análogo al descrito en la Etapa 3 del Intermedio 7. TLC: $r_f = 0,85$ (gel de sílice, 4:1 de ciclohexano/acetato de etilo).

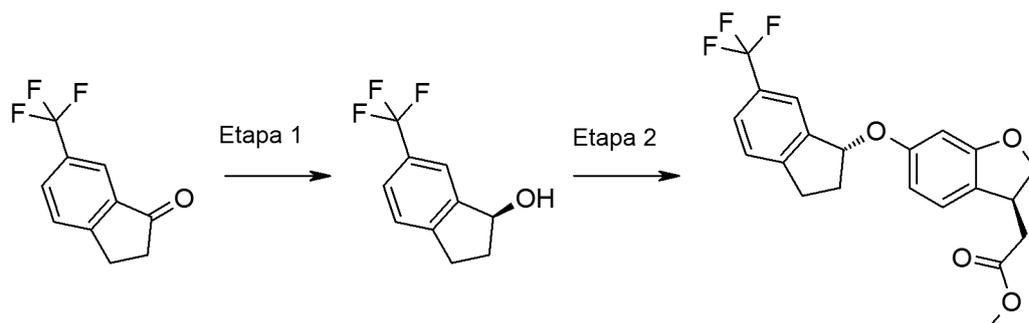
Etapa 3: (S)-4-(1-metoxi-ciclobutil)-indan-1-ol

El compuesto del título se prepara a partir de (S)-terc-butil-[4-(1-metoxi-ciclobutil)-indan-1-iloxi]-dimetil-silano siguiendo un procedimiento análogo al descrito en la Etapa 4 del Intermedio 7. Rendimiento: 75% del valor teórico; LC (método 3): $t_R = 1,07$ min; Espectro de masas (ESI^+): $m/z = 201 [M+H-H_2O]^+$.

Etapa 4: Éster metílico del ácido {(S)-6-[(R)-4-(1-metoxi-ciclobutil)-indan-1-iloxi]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-acético

El compuesto del título se prepara a partir de (S)-4-(1-metoxi-ciclobutil)-indan-1-ol y éster metílico del ácido (S)-(6-hidroxi-2,3-dihidro-benzofuran-3-il)-acético siguiendo un procedimiento análogo al descrito en la Etapa 3 del Intermedio 1. LC (método 1): $t_R = 1,42$ min; Espectro de masas (ESI^+): $m/z = 431 [M+Na]^+$.

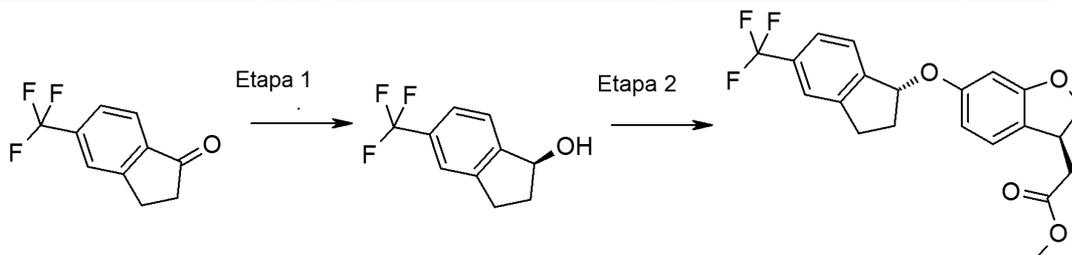
Intermedio 15

Éster metílico del ácido {(S)-6-[(R)-6-trifluorometil-indan-1-iloxi]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-acéticoEtapa 1: (S)-6-trifluorometil-indan-1-ol

5 El compuesto del título se prepara a partir de 6-trifluorometil-indan-1-ona siguiendo un procedimiento análogo al descrito en la Etapa 2 del Intermedio 13. Rendimiento: 92% del valor teórico; LC (método 4): $t_R = 1,72$ min; Espectro de masas (ESI⁺): $m/z = 185$ [M-OH]⁺.

Etapa 2: Éster metílico del ácido {(S)-6-[(R)-6-trifluorometil-indan-1-iloxi]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-acético

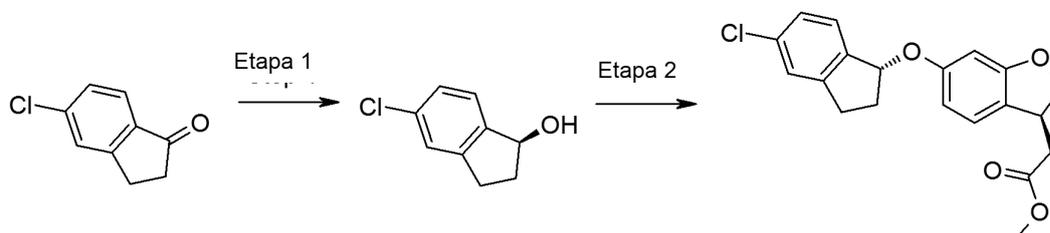
10 El compuesto del título se prepara a partir de (S)-6-trifluorometil-indan-1-ol y éster metílico del ácido (S)-6-hidroxi-2,3-dihidro-benzofuran-3-il)-acético siguiendo un procedimiento análogo al descrito en la Etapa 3 del Intermedio 1. Rendimiento: 52% del valor teórico; LC (método 4): $t_R = 2,12$ min; Espectro de masas (ESI⁻): $m/z = 391$ [M-H].

Intermedio 16Éster metílico del ácido {(S)-6-[(R)-5-trifluorometil-indan-1-iloxi]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-acéticoEtapa 1: (S)-5-trifluorometil-indan-1-ol

15 El compuesto del título se prepara a partir de 5-trifluorometil-indan-1-ona siguiendo un procedimiento análogo al descrito en la Etapa 2 del Intermedio 13. Rendimiento: 84% del valor teórico; LC (método 4): $t_R = 1,76$ min; Espectro de masas (ESI⁺): $m/z = 185$ [M-OH]⁺.

Etapa 2: Éster metílico del ácido {(S)-6-[(R)-5-trifluorometil-indan-1-iloxi]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-acético

20 El compuesto del título se prepara a partir de (S)-5-trifluorometil-indan-1-ol y éster metílico del ácido (S)-6-hidroxi-2,3-dihidro-benzofuran-3-il)-acético siguiendo un procedimiento análogo al descrito en la Etapa 3 del Intermedio 1. Rendimiento: 52% del valor teórico; LC (método 4): $t_R = 2,14$ min; Espectro de masas (ESI⁻): $m/z = 391$ [M-H].

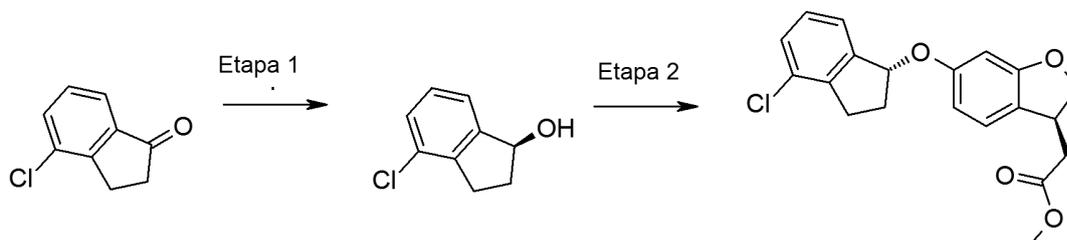
Intermedio 17Éster metílico del ácido {(S)-6-[(R)-5-cloro-indan-1-iloxi]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-acéticoEtapa 1: (S)-5-cloro-indan-1-ol

25 El compuesto del título se prepara a partir de 5-cloro-indan-1-ona siguiendo un procedimiento análogo al descrito en la Etapa 2 del Intermedio 13. Rendimiento: 87% del valor teórico; LC (método 4): $t_R = 1,64$ min; Espectro de masas (ESI⁺): $m/z = 151/153$ (Cl) [M-OH]⁺.

Etapa 2: Éster metílico del ácido {(S)-6-[(R)-5-cloro-indan-1-iloxi]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-acético

30 El compuesto del título se prepara a partir de (S)-5-cloro-indan-1-ol y éster metílico del ácido (S)-6-hidroxi-2,3-dihidro-benzofuran-3-il)-acético siguiendo un procedimiento análogo al descrito en la Etapa 3 del Intermedio 1. Rendimiento: 45% del valor teórico; LC (método 4): $t_R = 2,11$ min; Espectro de masas (ESI⁻): $m/z = 357/359$ (Cl) [M-H].

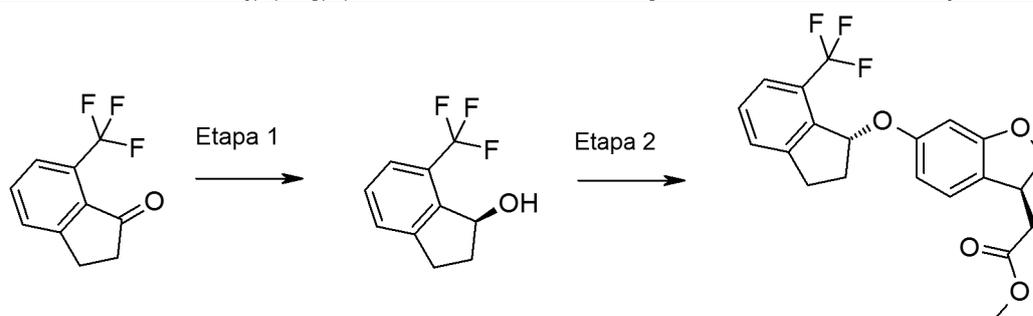
Intermedio 18

Éster metílico del ácido {(S)-6-[(R)-4-cloro-indan-1-iloxi]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-acéticoEtapa 1: (S)-4-cloro-indan-1-ol

5 El compuesto del título se prepara a partir de 4-cloro-indan-1-ona siguiendo un procedimiento análogo al descrito en la Etapa 2 del Intermedio 13. Rendimiento: 82% del valor teórico; LC (método 4): $t_R = 1,64$ min; Espectro de masas (ESI⁺): $m/z = 151/153$ (Cl) [M-OH]⁺.

Etapa 2: Éster metílico del ácido {(S)-6-[(R)-4-cloro-indan-1-iloxi]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-acético

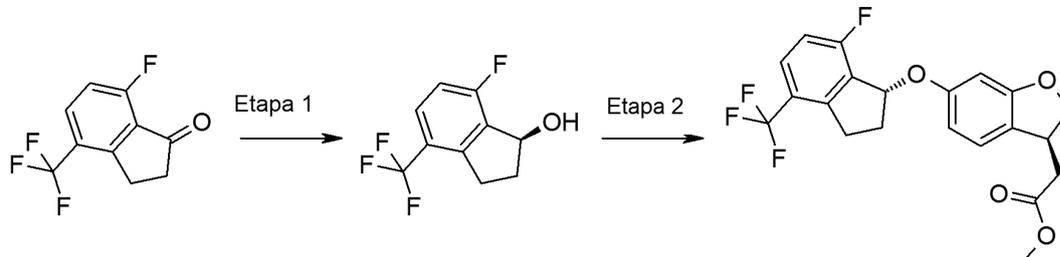
10 El compuesto del título se prepara a partir de (S)-4-cloro-indan-1-ol y éster metílico del ácido (S)-6-hidroxi-2,3-dihidro-benzofuran-3-il)-acético siguiendo un procedimiento análogo al descrito en la Etapa 3 del Intermedio 1. Rendimiento: 48% del valor teórico; LC (método 4): $t_R = 2,13$ min; Espectro de masas (ESI⁺): $m/z = 357/359$ (Cl) [M-H]⁻.

Intermedio 19Éster metílico del ácido {(S)-6-[(R)-7-trifluorometil-indan-1-iloxi]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-acéticoEtapa 1: (S)-7-trifluorometil-indan-1-ol

15 El compuesto del título se prepara a partir de 7-trifluorometil-indan-1-ona siguiendo un procedimiento análogo al descrito en la Etapa 2 del Intermedio 13. Rendimiento: 72% del valor teórico; LC (método 4): $t_R = 1,69$ min; Espectro de masas (ESI⁺): $m/z = 185$ [M-OH]⁺.

Etapa 2: Éster metílico del ácido {(S)-6-[(R)-7-trifluorometil-indan-1-iloxi]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-acético

20 El compuesto del título se prepara a partir de (S)-7-trifluorometil-indan-1-ol y éster metílico del ácido (S)-6-hidroxi-2,3-dihidro-benzofuran-3-il)-acético siguiendo un procedimiento análogo al descrito en la Etapa 3 del Intermedio 1. Rendimiento: 48% del valor teórico; LC (método 4): $t_R = 2,08$ min; Espectro de masas (ESI⁺): $m/z = 393$ [M+H]⁺.

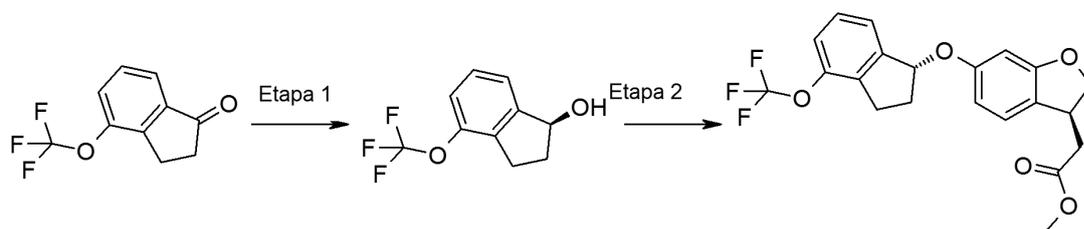
Intermedio 20Éster metílico del ácido {(S)-6-[(R)-7-fluoro-4-trifluorometil-indan-1-iloxi]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-acéticoEtapa 1: (S)-7-fluoro-4-trifluorometil-indan-1-ol

25 El compuesto del título se prepara a partir de 7-fluoro-4-trifluorometil-indan-1-ona siguiendo un procedimiento análogo al descrito en la Etapa 2 del Intermedio 13. Rendimiento: 70% del valor teórico; LC (método 4): $t_R = 1,73$ min; Espectro de masas (ESI⁺): $m/z = 203$ [M-OH]⁺.

30 Etapa 2: éster metílico del ácido {(S)-6-[(R)-7-fluoro-4-trifluorometil-indan-1-iloxi]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-acético
El compuesto del título se prepara a partir de (S)-7-fluoro-4-trifluorometil-indan-1-ol y éster metílico del ácido (S)-6-hidroxi-2,3-dihidro-benzofuran-3-il)-acético siguiendo un procedimiento análogo al descrito en la Etapa 3 del Intermedio 1. Rendimiento: 69% del valor teórico; LC (método 4): $t_R = 2,10$ min; Espectro de masas (ESI⁺): $m/z = 411$ [M+H]⁺.

Intermedio 21

Éster metílico del ácido {(S)-6-[(R)-4-trifluorometoxi-indan-1-iloxi]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-acético



Etapa 1: (S)-4-trifluorometoxi-indan-1-ol

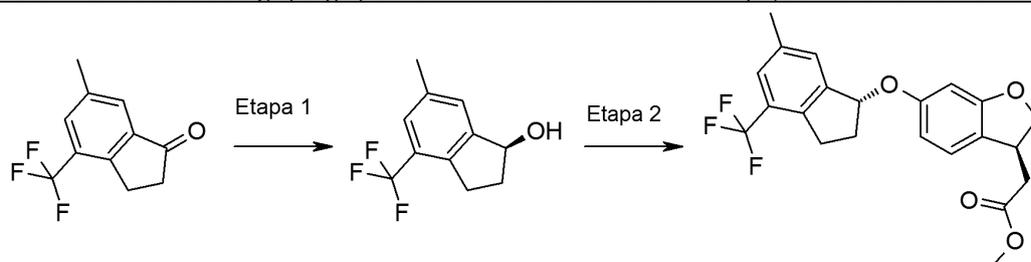
5 El compuesto del título se prepara a partir de 4-trifluorometoxi-indan-1-ona siguiendo un procedimiento análogo al descrito en la Etapa 2 del Intermedio 13. Rendimiento: 82% del valor teórico; LC (método 4): $t_R = 1,76$ min; Espectro de masas (ESI⁺): $m/z = 201$ [M-OH]⁺.

Etapa 2: éster metílico del ácido {(S)-6-[(R)-4-trifluorometoxi-indan-1-iloxi]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-acético

10 El compuesto del título se prepara a partir de (S)-4-trifluorometoxi-indan-1-ol y éster metílico del ácido (S)-6-hidroxi-2,3-dihidro-benzofuran-3-il)-acético siguiendo un procedimiento análogo al descrito en la Etapa 3 del Intermedio 1. Rendimiento: 49% del valor teórico; LC (método 4): $t_R = 2,14$ min; Espectro de masas (ESI⁺): $m/z = 409$ [M+H]⁺.

Intermedio 22

Éster metílico del ácido {(S)-6-[(R)-6-metil-4-trifluorometil-indan-1-iloxi]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-acético



Etapa 1: (S)-6-metil-4-trifluorometil-indan-1-ol

15 El compuesto del título se prepara a partir de 6-metil-4-trifluorometil-indan-1-ona siguiendo un procedimiento análogo al descrito en la Etapa 2 del Intermedio 13.

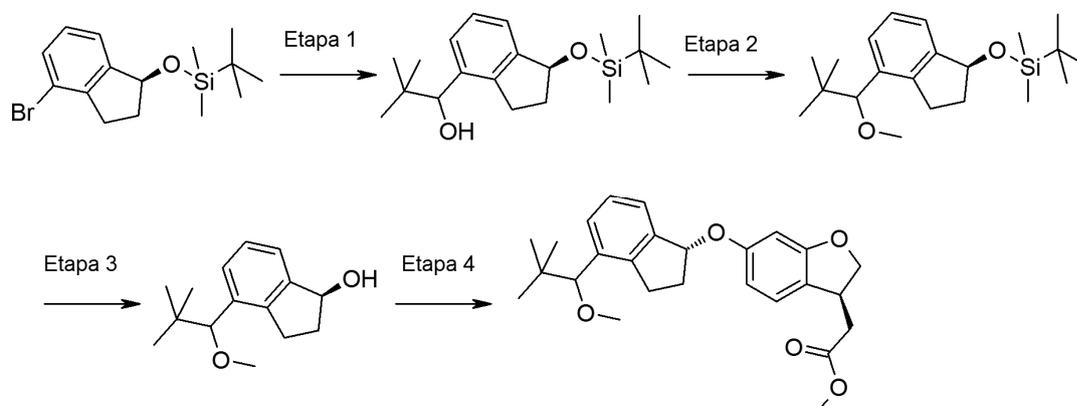
Etapa 2: éster metílico del ácido {(S)-6-[(R)-6-metil-4-trifluorometil-indan-1-iloxi]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-acético

20 El compuesto del título se prepara a partir de (S)-6-metil-4-trifluorometil-indan-1-ol y éster metílico del ácido (S)-6-hidroxi-2,3-dihidro-benzofuran-3-il)-acético siguiendo un procedimiento análogo al descrito en la Etapa 3 del Intermedio 1. Rendimiento: 39% del valor teórico; LC (método 4): $t_R = 2,17$ min; Espectro de masas (ESI⁺): $m/z = 429$ [M+Na]⁺.

Intermedio 23

Éster metílico del ácido {(S)-6-[(R)-4-(1-metoxi-2,2-dimetil-propil)-indan-1-iloxi]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-acético (mezcla de 2 diastereómeros)

25



Etapa 1: (S)-1-[1-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-indan-4-il]-2,2-dimetil-propan-1-ol (mezcla de 2 diastereómeros)

30 El compuesto del título se prepara a partir de [(S)-4-bromo-indan-1-iloxi]-terc-butil-dimetil-silano (preparado de forma análoga al compuesto del Intermedio 7/etapa 1 a partir de (S)-4-bromo-indan-1-ol que, a su vez, se obtiene como se describe en el documento WO 2009157418 o el documento WO 8908096) y pivaldehído siguiendo un procedimiento análogo al descrito en la Etapa 2 del Intermedio 7; como se usa un aldehído como electrófilo, se omite la reducción

posterior descrita para el Intermedio 7, etapa 2. Rendimiento: 89% del valor teórico; LC (método 1): $t_R = 1,54/1,56$ min; Espectro de masas (ESI⁺): $m/z = 357$ [M+Na]⁺.

Etapa 2: terc-butil-[4-(1-metoxi-2,2-dimetil-propil)-indan-1-iloxi]-dimetil-silano (mezcla de 2 diastereómeros)

El compuesto del título se prepara a partir de (S)-1-[1-(terc-butil-dimetil-silanilo)-indan-4-il]-2,2-dimetil-propan-1-ol (mezcla de 2 diastereómeros) siguiendo un procedimiento análogo al descrito en la Etapa 3 del Intermedio 7. Rendimiento: cuantitativo (producto en bruto). LC (método 1): $t_R = 1,65$ min.

Etapa 3: (S)-4-(1-metoxi-2,2-dimetil-propil)-indan-1-ol (mezcla de 2 diastereómeros)

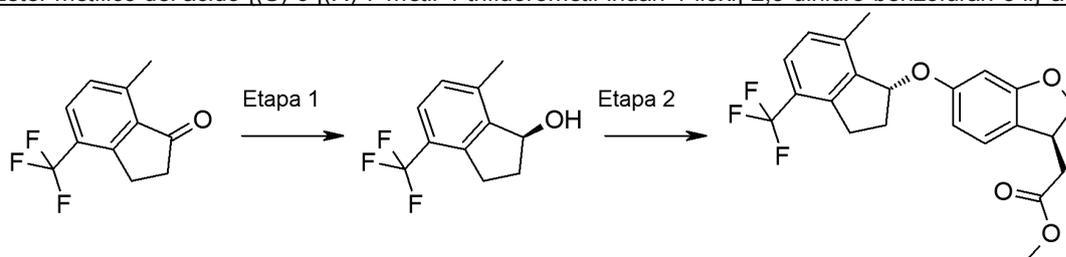
El compuesto del título se prepara a partir de terc-butil-[(S)-4-(1-metoxi-2,2-dimetil-propil)-indan-1-iloxi]-dimetil-silano (mezcla de 2 diastereómeros) siguiendo un procedimiento análogo al descrito en la Etapa 4 del Intermedio 7. Rendimiento: 61% del valor teórico; LC (método 1): $t_R = 1,24/1,26$ min; Espectro de masas (ESI⁺): $m/z = 217$ [M+H]⁺.

Etapa 4: éster metílico del ácido {(S)-6-[(R)-4-(1-metoxi-2,2-dimetil-propil)-indan-1-iloxi]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-acético (mezcla de 2 diastereómeros)

El compuesto del título se prepara a partir de éster metílico del ácido (S)-4-(1-metoxi-2,2-dimetil-propil)-indan-1-ol y (S)-6-hidroxi-2,3-dihidro-benzofuran-3-il)-acético siguiendo un procedimiento análogo al descrito en la Etapa 3 del Intermedio 1. Rendimiento: 39% del valor teórico; LC (método 1): $t_R = 1,50$ min; Espectro de masas (ESI⁺): $m/z = 425$ [M+H]⁺.

Intermedio 24

Éster metílico del ácido {(S)-6-[(R)-7-metil-4-trifluorometil-indan-1-iloxi]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-acético



Etapa 1: (S)-7-metil-4-trifluorometil-indan-1-ol

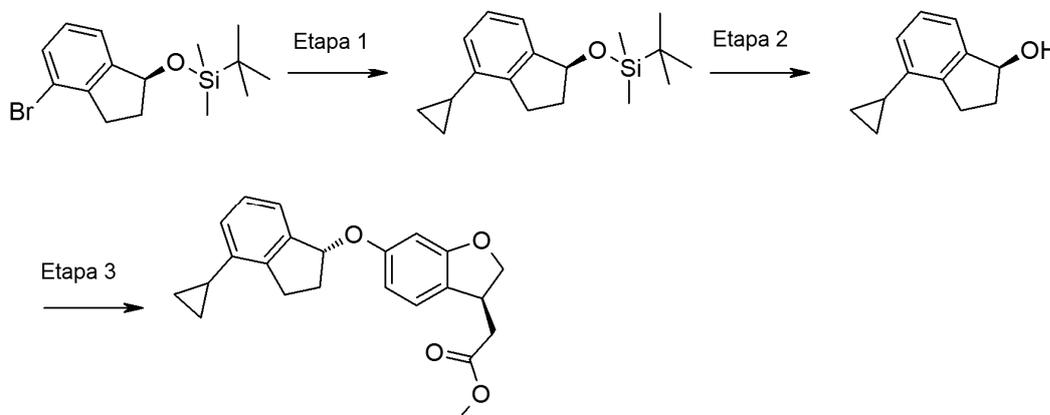
El compuesto del título se prepara a partir de 7-metil-4-trifluorometil-indan-1-ona siguiendo un procedimiento análogo al descrito en la Etapa 2 del Intermedio 13. Rendimiento: 73% del valor teórico; LC (método 4): $t_R = 1,79$ min; Espectro de masas (ESI⁺): $m/z = 199$ [M-OH]⁺.

Etapa 2: éster metílico del ácido {(S)-6-[(R)-7-metil-4-trifluorometil-indan-1-iloxi]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-acético

El compuesto del título se prepara a partir de (S)-7-metil-4-trifluorometil-indan-1-ol y éster metílico del ácido (S)-6-hidroxi-2,3-dihidro-benzofuran-3-il)-acético siguiendo un procedimiento análogo al descrito en la Etapa 3 del Intermedio 1. Rendimiento: 39% del valor teórico; LC (método 4): $t_R = 2,13$ min; Espectro de masas (ESI⁺): $m/z = 405$ [M-H]⁻.

Intermedio 25

Éster metílico del ácido {(S)-6-[(R)-4-Ciclopropil-indan-1-iloxi]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-acético



Etapa 1: (S)-terc-butil-(4-ciclopropil-indan-1-iloxi)-dimetil-silano

Se añade lentamente bromuro de ciclopropilcinc (0,5 mol/L en tetrahidrofurano; 12 mL) a una mezcla de [(S)-4-bromo-indan-1-iloxi]-terc-butil-dimetil-silano (1,00 g), acetato de paladio (II) (69 mg), 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxi-1,1'-bifenilo (0,25 g) y tetrahidrofurano (50 mL) enfriada en un baño de hielo en una atmósfera de argón. El baño de refrigeración se retira y la mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante una noche. Después, se añade más cantidad de bromuro de ciclopropilcinc (0,5 mol/L en tetrahidrofurano; 2 mL) y se añade la misma cantidad después de un día más de agitación. Después de agitar durante 1 h más, se añade agua y la mezcla

resultante se extrae con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavan con agua y salmuera, se secan (Na_2SO_4) y se concentran. El residuo se somete a cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite. Rendimiento: 0,72 g (73% del valor teórico); LC (método 4): $t_R = 2,46$ min.

Etapa 2: (S)-4-ciclopropil-indan-1-ol

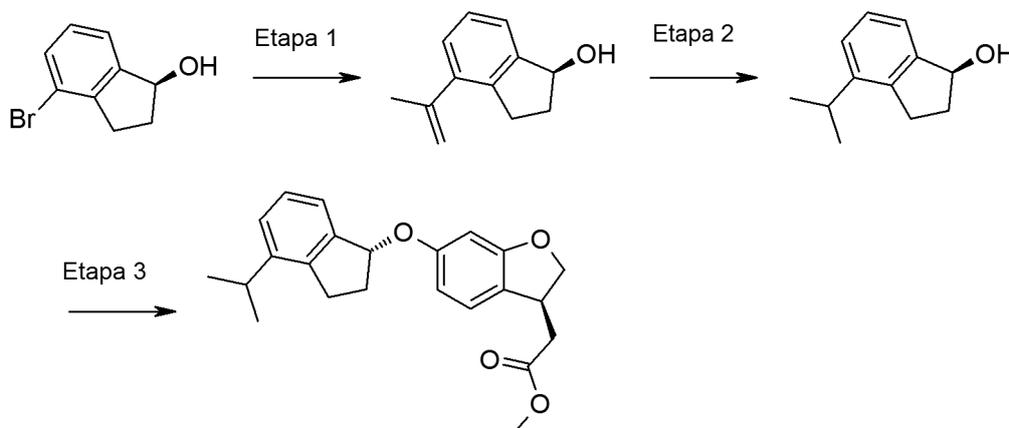
5 El compuesto del título se prepara a partir de (S)-terc-butil-(4-ciclopropil-indan-1-iloxi)-dimetil-silano siguiendo un procedimiento análogo al descrito en la Etapa 4 del Intermedio 7. Rendimiento: 70% del valor teórico; LC (método 4): $t_R = 1,71$ min; Espectro de masas (ESI^+): $m/z = 157$ $[\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}]^+$.

Etapa 3: Éster metílico del ácido {(S)-6-[(R)-4-ciclopropil-indan-1-iloxi]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il)-acético

10 El compuesto del título se prepara a partir de (S)-4-ciclopropil-indan-1-ol y éster metílico del ácido (S)-(6-hidroxi-2,3-dihidro-benzofuran-3-il)-acético siguiendo un procedimiento análogo al descrito en la Etapa 3 del Intermedio 1. Rendimiento: 37% del valor teórico; LC (método 4): $t_R = 2,12$ min; Espectro de masas (ESI^+): $m/z = 387$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

Intermedio 26

Éster metílico del ácido {(S)-6-[(R)-4-Isopropil-indan-1-iloxi]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il)-acético



15 **Etapa 1:** (S)-4-isopropenil-indan-1-ol

Se añade tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,27 g) a una mezcla de (S)-4-bromo-indan-1-ol (1,00 g; para su preparación, véanse el documento WO 2009157418 y el documento WO 8908096), 4,4,5,5-tetrametil-2-(prop-1-en-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (1,58 g), K_3PO_4 (2,99 g), 1,2-dimetoxietano (10 mL) y agua (5 mL) en una atmósfera de argón. La mezcla se agita en un horno microondas a 90 °C durante 4 h. Se añade agua y la mezcla resultante se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lava con agua y salmuera, se seca (Na_2SO_4) y se concentra. El residuo se somete a cromatografía sobre gel de sílice (heptano/acetato de etilo). Rendimiento: 0,96 g (cuantitativo); LC (método 4): $t_R = 1,73$ min; Espectro de masas (ESI^+): $m/z = 157$ $[\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}]^+$.

Etapa 2: (S)-4-isopropil-indan-1-ol

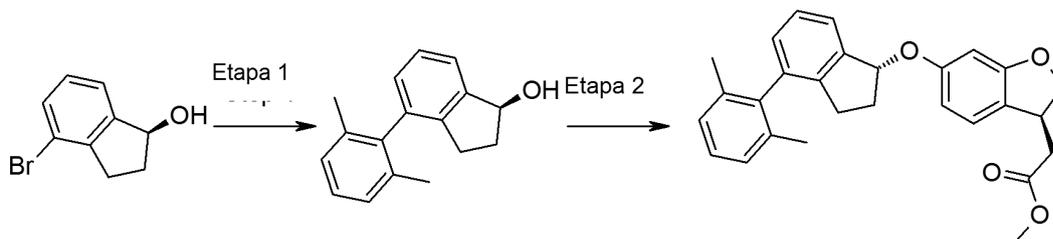
20 Se añade óxido de platino (0,11 g) a (S)-4-isopropenil-indan-1-ol (0,81 g) disuelto en acetato de etilo (40 mL) en una atmósfera de Ar. Se aplica gas hidrógeno (presión de globo) y la mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se filtra sobre celite y el filtrado se concentra. El residuo se somete a cromatografía sobre gel de sílice (heptano/acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro. Rendimiento: 0,82 g (87% del valor teórico); LC (método 4): $t_R = 1,77$ min; Espectro de masas (ESI^+): $m/z = 159$ $[\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}]^+$.

Etapa 3: éster metílico del ácido {(S)-6-[(R)-4-isopropil-indan-1-iloxi]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il)-acético

30 El compuesto del título se prepara a partir de (S)-4-isopropil-indan-1-ol y éster metílico del ácido (S)-(6-hidroxi-2,3-dihidro-benzofuran-3-il)-acético siguiendo un procedimiento análogo al descrito en la Etapa 3 del Intermedio 1. Rendimiento: 33% del valor teórico; LC (método 4): $t_R = 2,17$ min; Espectro de masas (ESI^+): $m/z = 365$ $[\text{M}-\text{H}]^-$.

Intermedio 27

35 Éster metílico del ácido {(S)-6-[(R)-4-(2,6-dimetil-fenil)-indan-1-iloxi]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il)-acético



Etapa 1: (S)-4-(2,6-dimetil-fenil)-indan-1-ol

Se añade tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,14 g) a un vial para microondas cargado con (S)-4-bromo-2,3-dihidro-1H-inden-1-ol (0,50 g), K_2CO_3 (0,97 g), ácido 2,6-dimetilfenilborónico (0,70 g), 1,2-dimetoxietano (10 mL) y agua (2,5

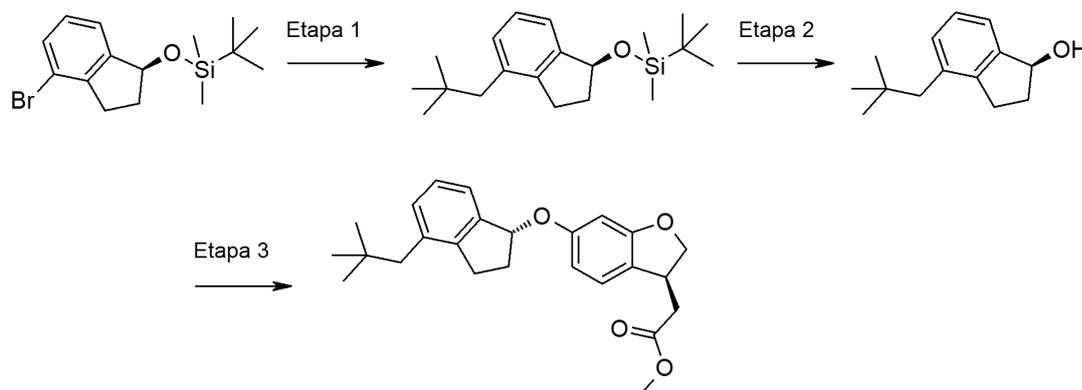
mL) en una atmósfera de Ar. El vial se cierra herméticamente y la mezcla se agita a 100 °C durante 3 h en un horno microondas. La mezcla se diluye con agua y se extrae con acetato de etilo. El extracto orgánico combinado se lava con salmuera, se seca (Na₂SO₄) y se concentra. El residuo se somete a cromatografía sobre gel de sílice (heptano/acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite que cristaliza después de un periodo de reposo. Rendimiento: 0,15 g (27% del valor teórico); LC (método 4): t_R = 1,93 min; Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 221 [M+H-H₂O]⁺.

Etapa 2: éster metílico del ácido {(S)-6-[(R)-4-(2,6-dimetil-fenil)-indan-1-iloxi]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-acético

El compuesto del título se prepara a partir de (S)-4-(2,6-dimetil-fenil)-indan-1-ol y éster metílico del ácido (S)-(6-hidroxi-2,3-dihidro-benzofuran-3-il)-acético siguiendo un procedimiento análogo al descrito en la Etapa 3 del Intermedio 1. Rendimiento: 32% del valor teórico; LC (método 4): t_R = 2,23 min; Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 451 [M+Na]⁺.

Intermedio 28

Éster metílico del ácido {(S)-6-[(R)-4-(2,2-dimetil-propil)-indan-1-iloxi]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-acético



Etapa 1: (S)-terc-butil-[4-(2,2-dimetil-propil)-indan-1-iloxi]-dimetil-silano

Se añade lentamente bromuro de neopentilcinc (0,5 mol/L, 12 mL) a una mezcla de [(S)-4-bromo-indan-1-iloxi]-terc-butil-dimetil-silano (1,00 g), acetato de paladio (II) (0,07 g), 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxi-1,1'-bifenilo (0,25 g) y tetrahidrofurano (50 mL) enfriada en un baño de hielo en una atmósfera de argón. El baño de refrigeración se retira y la mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 2 h. Se añade agua y la mezcla resultante se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lava con agua y salmuera, se seca (Na₂SO₄) y se concentra. El residuo se somete a cromatografía sobre gel de sílice (heptano/acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro. Rendimiento: 0,88 g (86% del valor teórico); LC (método 4): t_R = 2,70 min; Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 187 [M-OSiMe₂tBu]⁺.

Etapa 2: (S)-4-(2,2-dimetil-propil)-indan-1-ol

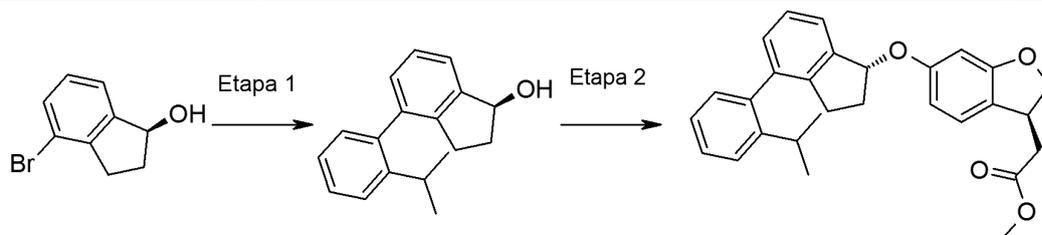
El compuesto del título se prepara a partir de (S)-terc-butil-[4-(2,2-dimetil-propil)-indan-1-iloxi]-dimetil-silano siguiendo un procedimiento análogo al descrito en la Etapa 4 del Intermedio 7. Rendimiento: 87% del valor teórico; LC (método 4): t_R = 1,94 min; Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 187 [M+H-H₂O]⁺.

Etapa 3: éster metílico del ácido {(S)-6-[(R)-4-(2,6-dimetil-fenil)-indan-1-iloxi]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-acético

El compuesto del título se prepara a partir de (S)-4-(2,2-dimetil-propil)-indan-1-ol y éster metílico del ácido (S)-(6-hidroxi-2,3-dihidro-benzofuran-3-il)-acético siguiendo un procedimiento análogo al descrito en la Etapa 3 del Intermedio 1. Rendimiento: 32% del valor teórico; LC (método 4): t_R = 2,26 min; Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 417 [M+Na]⁺.

Intermedio 29

Éster metílico del ácido {(S)-6-[(R)-4-(2-isopropil-fenil)-indan-1-iloxi]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-acético



Etapa 1: (S)-4-(2-isopropil-fenil)-indan-1-ol

El compuesto del título se prepara a partir de (S)-4-bromo-indan-1-ol y ácido (2-isopropilfenil)borónico siguiendo un procedimiento análogo al descrito en la Etapa 1 del Intermedio 27. Rendimiento: 97% del valor teórico; LC (método 4): t_R = 1,96 min; Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 235 [M-OH]⁺.

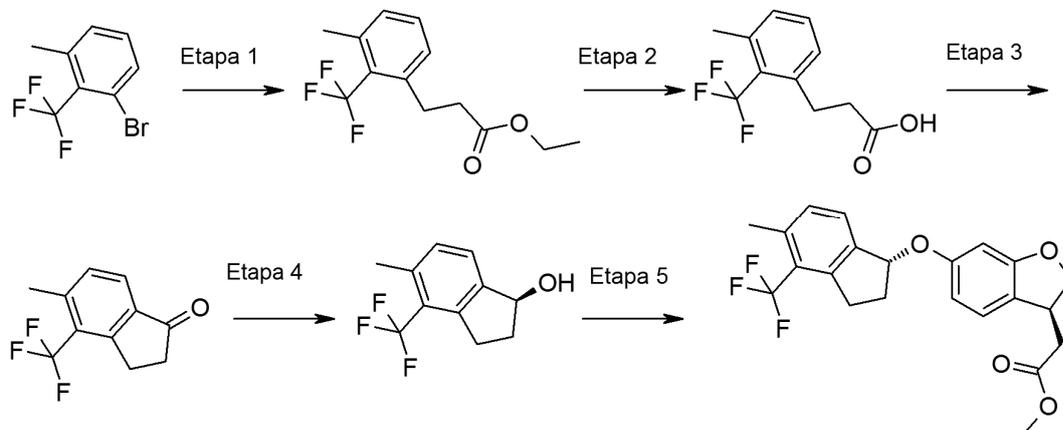
Etapa 2: éster metílico del ácido {(S)-6-[(R)-4-(2-isopropil-fenil)-indan-1-iloxi]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-acético

El compuesto del título se prepara a partir de éster metílico del ácido (S)-4-(2-isopropil-fenil)-indan-1-ol y (S)-(6-

hidroxi-2,3-dihidro-benzofuran-3-il)-acético siguiendo un procedimiento análogo al descrito en la Etapa 3 del Intermedio 1. Rendimiento: 54% del valor teórico; LC (método 4): $t_R = 2,24$ min; Espectro de masas (ESI⁺): $m/z = 465$ [M+Na]⁺.

Intermedio 30

5 Éster metílico del ácido {(S)-6-[(R)-5-metil-4-trifluorometil-indan-1-iloxi]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il)-acético



Etapa 1: éster etílico del ácido 3-(3-metil-2-trifluorometil-fenil)-propiónico

Se añaden 1-bromo-3-metil-2-(trifluorometil)benceno (0,17 mL), N,N-diisopropiletilamina (0,36 mL) y acrolein dietil acetal (0,48 mL) a un matraz cargado con una varilla de agitación, cloruro de tetrabutilamonio (0,29 g) y N,N-dimetilformamida seca (5 mL) en una atmósfera de Ar. La mezcla se purga con Ar durante 5 min antes de la adición de acetato de paladio (II) (2,4 mg). El matraz se pone en un baño de aceite precalentado (90 °C) y la mezcla se agita durante 10 min. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se vierte en HCl acuoso 2 N (30 mL) y la mezcla resultante se extrae con Et₂O. El extracto orgánico combinado se lava con agua y salmuera, se seca (Na₂SO₄) y se concentra. El residuo se somete a cromatografía (heptano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título. Rendimiento: 0,11 g (39 % del valor teórico).

Etapa 2: ácido 3-(3-metil-2-trifluorometil-fenil)-propiónico

El compuesto del título se prepara a partir de éster etílico del ácido 3-(3-metil-2-trifluorometil-fenil)-propiónico siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 1. Rendimiento: 94% del valor teórico.

Etapa 3: 5-metil-4-trifluorometil-indan-1-ona

Se agita ácido 3-[3-metil-2-(trifluorometil)fenil]propanoico (0,61 g) disuelto en ácido trifluorometanosulfónico (5,8 mL) a 60 °C durante 2 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se vierte en agua (500 mL) y la mezcla resultante se extrae con éter dietílico. El extracto orgánico combinado se lava con salmuera y se concentra. El residuo se somete a cromatografía sobre gel de sílice (heptano/acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro. Rendimiento: 0,31 g (56 % del valor teórico).

Etapa 4: (S)-5-metil-4-trifluorometil-indan-1-ol

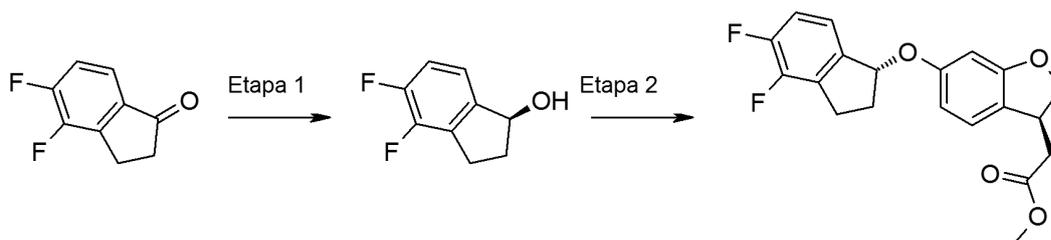
El compuesto del título se prepara a partir de 5-metil-4-trifluorometil-indan-1-ona siguiendo un procedimiento análogo al descrito en la Etapa 2 del Intermedio 13. Rendimiento: 70% del valor teórico; LC (método 4): $t_R = 1,80$ min; Espectro de masas (ESI⁺): $m/z = 199$ [M-OH]⁺.

Etapa 5: éster metílico del ácido {(S)-6-[(R)-5-metil-4-trifluorometil-indan-1-iloxi]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il)-acético

El compuesto del título se prepara a partir de (S)-5-metil-4-trifluorometil-indan-1-ol y éster metílico del ácido (S)-(6-hidroxi-2,3-dihidro-benzofuran-3-il)-acético siguiendo un procedimiento análogo al descrito en la Etapa 3 del Intermedio 1. Rendimiento: 54% del valor teórico; LC (método 4): $t_R = 2,14$ min; Espectro de masas (ESI⁺): $m/z = 405$ [M-H]⁻.

Intermedio 31

35 Éster metílico del ácido {(S)-6-[(R)-4,5-difluoro-indan-1-iloxi]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il)-acético



Etapa 1: (S)-4,5-difluoro-indan-1-ol

El compuesto del título se prepara a partir de 4,5-difluoro-indan-1-ona siguiendo un procedimiento análogo al descrito en la Etapa 2 del Intermedio 13. Rendimiento: 87% del valor teórico; LC (método 4): $t_R = 1,62$ min; Espectro

de masas (ESI⁺): m/z = 153 [M-OH]⁺.

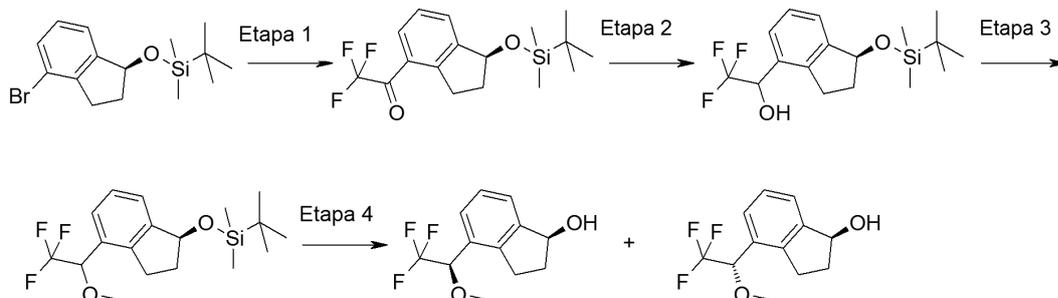
Etapa 2: éster metílico del ácido {(S)-6-[(R)-4,5-difluoro-indan-1-iloxi]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-acético

El compuesto del título se prepara a partir de (S)-4,5-difluoro-indan-1-ol y éster metílico del ácido (S)-(6-hidroxi-2,3-dihidro-benzofuran-3-il)-acético siguiendo un procedimiento análogo al descrito en la Etapa 3 del Intermedio 1.

5 Rendimiento: 60% del valor teórico; LC (método 4): t_R = 2,01 min; Espectro de masas (ESI⁻): m/z = 359 [M-H]⁻.

Intermedios 32 y 33

(S)-4-[(R)-2,2,2-trifluoro-1-metoxi-etil]-indan-1-ol y (S)-4-[(S)-2,2,2-trifluoro-1-metoxi-etil]-indan-1-ol



Etapa 1: 1-[(S)-1-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-indan-4-il]-2,2,2-trifluoro-etanona

10 Se añade lentamente n-butil litio (2,5 mol/L en hexano, 0,92 mL) a una solución de [(S)-4-bromo-indan-1-iloxi]-terc-butil-dimetil-silano (0,50 g) en tetrahidrofurano (25 ml) enfriada a -78 °C. La solución se agita durante 30 min antes de la adición gota a gota de trifluoroacetato de etilo (0,55 mL) disuelto en tetrahidrofurano (5 mL). La mezcla se agita a -78 °C durante 30 min y después se calienta a temperatura ambiente retirando el baño de refrigeración. Se añade agua y la mezcla resultante se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica se lava con salmuera, se seca (Na₂SO₄) y se concentra. El residuo se usa sin purificación adicional en la siguiente etapa. Rendimiento: 0,52 g (99% del valor teórico); LC (método 4): t_R = 2,64 min; Espectro de masas (ESI⁻): m/z = 343 [M-H]⁻.

Etapa 2: 1-[(S)-1-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-indan-4-il]-2,2,2-trifluoro-etanol (mezcla de 2 diastereómeros)

15 Se añade NaBH₄ (57 mg) a una solución de 1-[(S)-1-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-indan-4-il]-2,2,2-trifluoro-etanona (0,52 g) en etanol (8 mL) enfriada a 0 °C. La mezcla se agita a 0 °C durante 5 min y después el baño de refrigeración se retira. Después de agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 1 h, se añade agua y la mezcla resultante se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lava con salmuera, se seca (Na₂SO₄) y se concentra. El residuo se somete a cromatografía sobre gel de sílice (heptano/acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título. Rendimiento: 0,39 g (75 % del valor teórico). LC (método 4): t_R = 2,45 min.

Etapa 3: terc-butil-dimetil-[(S)-4-(2,2,2-trifluoro-1-metoxi-etil)-indan-1-iloxi]-silano (mezcla de 2 diastereómeros)

20 El compuesto del título se prepara a partir de 1-[(S)-1-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-indan-4-il]-2,2,2-trifluoro-etanol (mezcla de 2 diastereómeros) siguiendo un procedimiento análogo al descrito en la Etapa 3 del Intermedio 7. Rendimiento: 94% del valor teórico. LC (método 4): t_R = 2,73 min; Espectro de masas (ESI⁻): m/z = 229 [M-OSiMe₂tBu]⁻.

Etapa 4: (S)-4-[(R)-2,2,2-trifluoro-1-metoxi-etil]-indan-1-ol y (S)-4-[(S)-2,2,2-trifluoro-1-metoxi-etil]-indan-1-ol

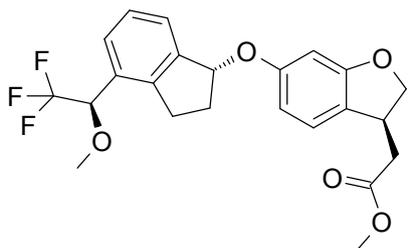
25 Los compuestos del título se preparan a partir de terc-butil-dimetil-[(S)-4-(2,2,2-trifluoro-1-metoxi-etil)-indan-1-iloxi]-silano (mezcla de 2 diastereómeros) siguiendo un procedimiento análogo al descrito en la Etapa 4 del Intermedio 7. Los dos diastereómeros obtenidos se separan por cromatografía sobre gel de sílice (heptano/acetato de etilo).

(S)-4-[(R)*-2,2,2-trifluoro-1-metoxi-etil]-indan-1-ol (configuración en el estereocentro indicado (*) asignada de forma arbitraria): LC (método 4): t_R = 1,73 min; Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 229 [M-OH]⁺;

30 (S)-4-[(S)*-2,2,2-trifluoro-1-metoxi-etil]-indan-1-ol (configuración en el estereocentro indicado (*) asignada de forma arbitraria): LC (método 4): t_R = 1,73 min; Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 229 [M-OH]⁺.

Intermedio 34

Éster metílico del ácido {(S)-6-[(R)-4-((R)*-2,2,2-trifluoro-1-metoxi-etil)-indan-1-iloxi]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-acético (configuración en el estereocentro indicado (*) asignada de forma arbitraria)

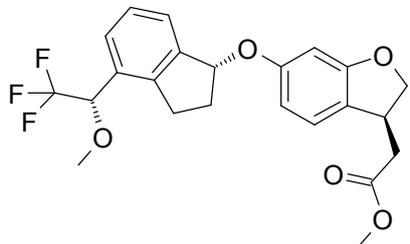


40 El compuesto del título se prepara a partir de (S)-4-[(R)*-2,2,2-trifluoro-1-metoxi-etil]-indan-1-ol (configuración en el estereocentro indicado (*) asignada de forma arbitraria) y éster metílico del ácido (S)-(6-hidroxi-2,3-dihidro-benzofuran-3-il)-acético siguiendo un procedimiento análogo al descrito en la Etapa 3 del Intermedio 1. Rendimiento:

31% del valor teórico; LC (método 4): $t_R = 2,05$ min; Espectro de masas (ESI⁺): $m/z = 435$ [M-H]⁻.

Intermedio 35

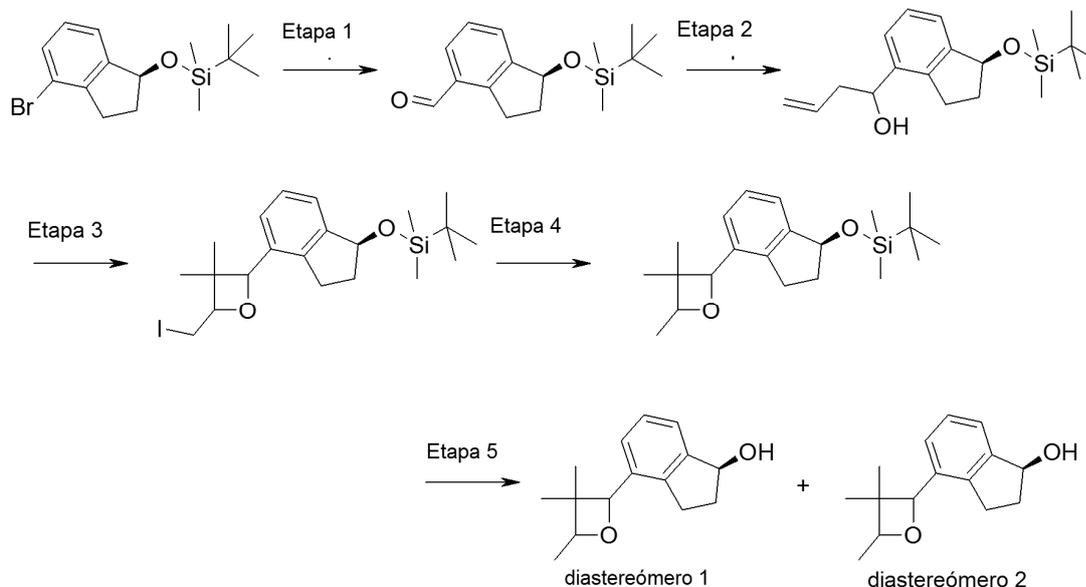
Éster metílico del ácido {(S)-6-[(R)-4-((S)*-2,2,2-trifluoro-1-metoxi-etil)-indan-1-ilo]xi-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-acético (configuración en el estereocentro indicado (*) asignada de forma arbitraria)



5 El compuesto del título se prepara a partir de (S)-4-[(S)*-2,2,2-trifluoro-1-metoxi-etil]-indan-1-ol (configuración en el estereocentro indicado (*) asignada de forma arbitraria) y éster metílico del ácido (S)-(6-hidroxi-2,3-dihidro-benzofuran-3-il)-acético siguiendo un procedimiento análogo al descrito en la Etapa 3 del Intermedio 1. Rendimiento: 63% del valor teórico; LC (método 4): $t_R = 2,04$ min; Espectro de masas (ESI⁺): $m/z = 435$ [M-H]⁻.

10 Intermedio 36

(S)-4-(3,3,4-trimetil-oxetan-2-il)-indan-1-ol (2 fracciones de diferentes diastereómeros)



Etapa 1: (S)-1-(terc-butil-dimetil-silanilo)xi-indan-4-carbaldehído

15 Se añade n-butil litio (15% en hexano, 1,15 mL) a una solución de (S)-4-bromo-indan-1-ilo]xi-terc-butil-dimetil-silano (0,40 g) en tetrahidrofurano (10 mL) enfriada a -78 °C. La solución resultante se agita a -50 °C durante 1 h antes de la adición de N,N-dimetilformamida (1 mL). La solución se agita a -78 °C durante 1 h y después se inactiva mediante la adición de una solución acuosa saturada de NH₄Cl. La mezcla acuosa se extrae con éter dietílico y el extracto combinado se lava con agua y se seca (Na₂SO₄). El disolvente se evapora para dar el compuesto del título en bruto. Rendimiento: 0,33 g (96% del valor teórico); LC (método 6): $t_R = 1,64$ min; Espectro de masas (ESI⁺): $m/z = 277$ [M+H]⁺.

Etapa 2: (S)-1-[1-(terc-butil-dimetil-silanilo)xi-indan-4-il]-but-3-en-1-ol

25 Se añaden 1-bromo-3-metil-but-2-eno (0,40 mL), NaI (0,52 g) e In en polvo (0,27 g) en el orden indicado a una solución de (S)-1-(terc-butil-dimetil-silanilo)xi-indan-4-carbaldehído (0,32 g) en N,N-dimetilformamida (5 mL) a temperatura ambiente. La solución resultante se agita a temperatura ambiente durante 4 h. Se añade éter dietílico y la mezcla resultante se lava con agua y una solución acuosa de Na₂S₂O₃ y se seca (Na₂SO₄). El disolvente se evapora para dar el compuesto del título en bruto. Rendimiento: 0,39 g (97% del valor teórico); LC (método 6): $t_R = 1,78/1,82$ min (mezcla de diastereómeros); Espectro de masas (ESI⁺): $m/z = 369$ [M+Na]⁺.

Etapa 3: (S)-terc-butil-[4-(4-yodometil-3,3-dimetil-oxetan-2-il)-indan-1-ilo]xi-dimetil-silano

30 Se añaden Li₂CO₃ (0,56 g) y yodo (0,56 g) a una solución de (S)-1-[1-(terc-butil-dimetil-silanilo)xi-indan-4-il]-but-3-en-1-ol (0,38 g) en acetonitrilo (3 mL) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 72 h. Se añade éter dietílico y la mezcla resultante se lava con una solución acuosa de Na₂S₂O₃ y salmuera y se seca (Na₂SO₄). El disolvente se evapora y el residuo se somete a cromatografía sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo) para dar el compuesto del título. Rendimiento: 0,20 g (39 % del valor teórico).

Etapa 4: (S)-terc-butil-dimetil-[4-(3,3,4-trimetil-oxetan-2-il)-indan-1-iloxi]-silano

Una mezcla de (S)-terc-butil-[4-(4-yodometil-3,3-dimetil-oxetan-2-il)-indan-1-iloxi]-dimetil-silano (0,19 g), paladio al 10% sobre carbono (30 mg), trietilamina (0,15 mL) y metanol (10 mL) se agita en una atmósfera de hidrógeno (3 bar) a temperatura ambiente durante 6 h. El catalizador se separa por filtración y el filtrado se concentra. El residuo se somete a cromatografía sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo) para dar el compuesto del título. Rendimiento: 0,08 g (57% del valor teórico); LC (método 6): $t_R = 1,84$ min; Espectro de masas (ESI⁺): $m/z = 369$ [M+Na]⁺.

Etapa 5: (S)-4-(3,3,4-trimetil-oxetan-2-il)-indan-1-ol (2 fracciones de diferentes diastereómeros)

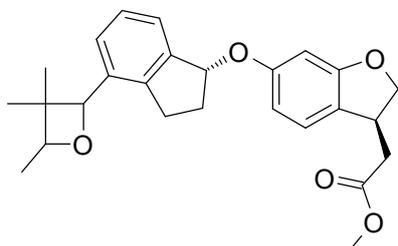
Los compuestos del título se preparan a partir de (S)-terc-butil-dimetil-[4-(3,3,4-trimetil-oxetan-2-il)-indan-1-iloxi]-silano siguiendo un procedimiento análogo al descrito en la Etapa 4 del Intermedio 7. Se obtienen dos fracciones con diferentes diastereómeros después de la cromatografía sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo).

(S)-4-(3,3,4-trimetil-oxetan-2-il)-indan-1-ol (fracción 1): LC (método 6): $t_R = 0,48$ min.

(S)-4-(3,3,4-trimetil-oxetan-2-il)-indan-1-ol (fracción 2): LC (método 6): $t_R = 0,62$ min.

Intermedios 37 y 38

Éster metílico del ácido {(S)-6-[(R)-4-(3,3,4-trimetil-oxetan-2-il)-indan-1-iloxi]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-acético (2 fracciones de diferentes diastereómeros)



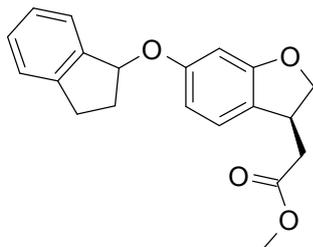
Los compuestos del título se preparan a partir de (S)-4-(3,3,4-trimetil-oxetan-2-il)-indan-1-ol (Intermedio 36, Etapa 5, fracción 1; o Intermedio 36, Etapa 5, fracción 2) y éster metílico del ácido (S)-(6-hidroxi-2,3-dihidro-benzofuran-3-il)-acético siguiendo un procedimiento análogo al descrito en la Etapa 3 del Intermedio 1.

Compuesto intermedio 37: éster metílico del ácido {(S)-6-[(R)-4-(3,3,4-trimetil-oxetan-2-il)-indan-1-iloxi]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-acético a partir de la fracción 1: LC (método 6): $t_R = 1,45$ min; Espectro de masas (ESI⁺): $m/z = 445$ [M+Na]⁺.

Compuesto intermedio 38: éster metílico del ácido {(S)-6-[(R)-4-(3,3,4-trimetil-oxetan-2-il)-indan-1-iloxi]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-acético a partir de la fracción 2: LC (método 6): $t_R = 1,43$ min; Espectro de masas (ESI⁺): $m/z = 445$ [M+Na]⁺.

Intermedio 39

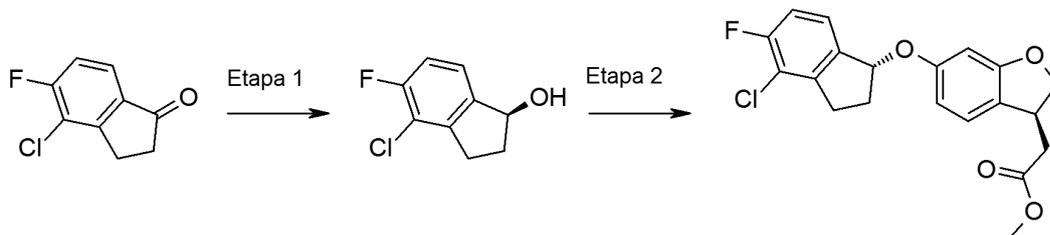
Éster metílico del ácido [(S)-(indan-1-iloxi)-2,3-dihidro-benzofuran-3-il]-acético



El compuesto del título se prepara a partir de indan-1-ol y éster metílico del ácido (S)-(6-hidroxi-2,3-dihidro-benzofuran-3-il)-acético siguiendo un procedimiento análogo al descrito en la Etapa 3 del Intermedio 1.

Intermedio 40

Éster metílico del ácido {(S)-6-[(R)-4-cloro-5-fluoro-indan-1-iloxi]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-acético

**Etapa 1:** (S)-4-cloro-5-fluoro-indan-1-ol

El compuesto del título se prepara a partir de 4-cloro-5-fluoro-indan-1-ona siguiendo un procedimiento análogo al

descrito en la Etapa 2 del Intermedio 13.

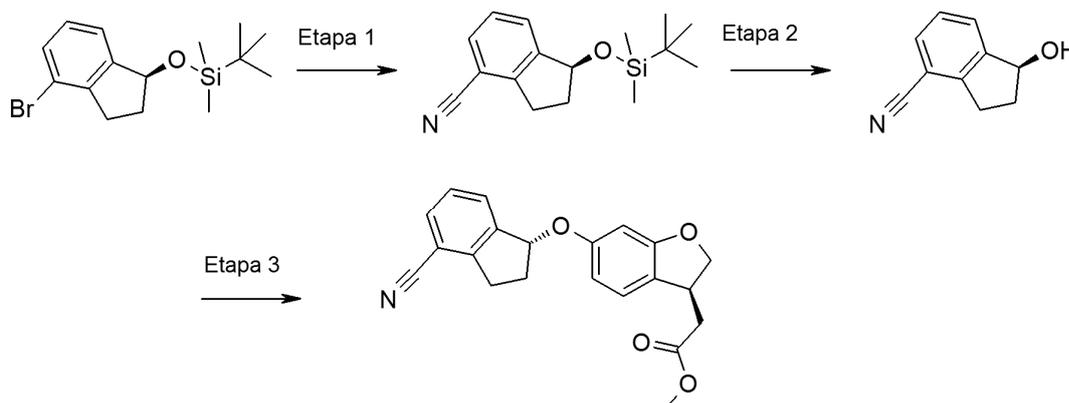
Etapa 2: éster metílico del ácido {(S)-6-[(R)-4-cloro-5-fluoro-indan-1-iloxi]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-acético

El compuesto del título se prepara a partir de (S)-4-cloro-5-fluoro-indan-1-ol y éster metílico del ácido (S)-(6-hidroxi-2,3-dihidro-benzofuran-3-il)-acético siguiendo un procedimiento análogo al descrito en la Etapa 3 del Intermedio 1.

5 Rendimiento: 53% del valor teórico; LC (método 4): $t_R = 2,28$ min; Espectro de masas (ESI): $m/z = 375/377$ (Cl) [M-H].

Intermedio 41

Éster metílico del ácido {(S)-6-[(R)-4-ciano-indan-1-iloxi]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-acético



10 **Etapa 1:** (S)-1-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-indan-4-carbonitrilo

Una mezcla de [(S)-4-bromo-indan-1-iloxi]-terc-butil-dimetil-silano (0,20 g), cianuro de cobre (I) (0,08 g) y N-metil-pirrolidona (1 mL) se agita con irradiación de microondas a 170 °C durante 1 h. La mezcla se diluye con éter dietílico y la mezcla resultante se lava con una solución acuosa al 5% de NaHCO₃ y se seca (Na₂SO₄). El disolvente se evapora para dar el compuesto del título en bruto. Rendimiento: 0,16 g (93 % del valor teórico).

15 **Etapa 2:** (S)-4-ciano-indan-1-ol

El compuesto del título se prepara a partir de (S)-1-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-indan-4-carbonitrilo siguiendo un procedimiento análogo al descrito en la Etapa 4 del Intermedio 7.

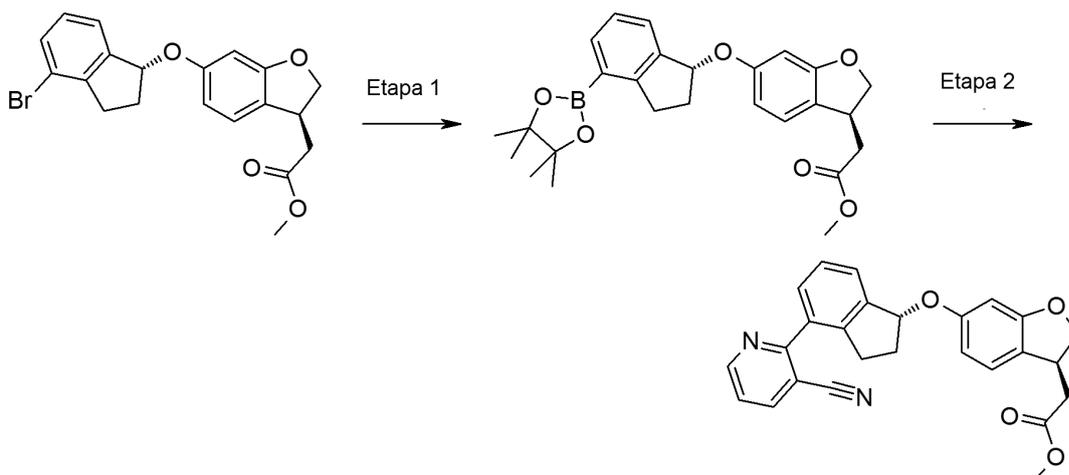
Etapa 3: éster metílico del ácido {(S)-6-[(R)-4-ciano-indan-1-iloxi]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-acético

20 El compuesto del título se prepara a partir de (S)-4-ciano-indan-1-ol y éster metílico del ácido (S)-(6-hidroxi-2,3-dihidro-benzofuran-3-il)-acético siguiendo un procedimiento análogo al descrito en la Etapa 3 del Intermedio 1.

Rendimiento: 85% del valor teórico; LC (método 9): $t_R = 8,43$ min; Espectro de masas (ESI⁺): $m/z = 350$ [M+Na]⁺.

Intermedio 42

Éster metílico del ácido {(S)-6-[(R)-4-(3-ciano-piridin-2-il)-indan-1-iloxi]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-acético



25 **Etapa 1:** éster metílico del ácido {(S)-6-[(R)-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-indan-1-iloxi]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-acético

Un matraz cargado con una varilla de agitación, éster metílico del ácido {(S)-6-[(R)-4-bromo-indan-1-iloxi]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-acético (0,85 g), bis(pinacolato)diboro (0,54 g), acetato potásico (0,56 g) y 1,4-dioxano (10 mL) con argón durante 10 min. Se añade aducto de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-dicloropaladio y diclorometano (0,08 g) y la mezcla se agita a 100 °C durante 1,5 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se concentra y el residuo se recoge en metanol. La mezcla resultante se filtra y el filtrado se concentra. El residuo se somete a cromatografía de fase inversa (metanol/agua) para dar el compuesto del título. Rendimiento: 0,15 g (27% del valor

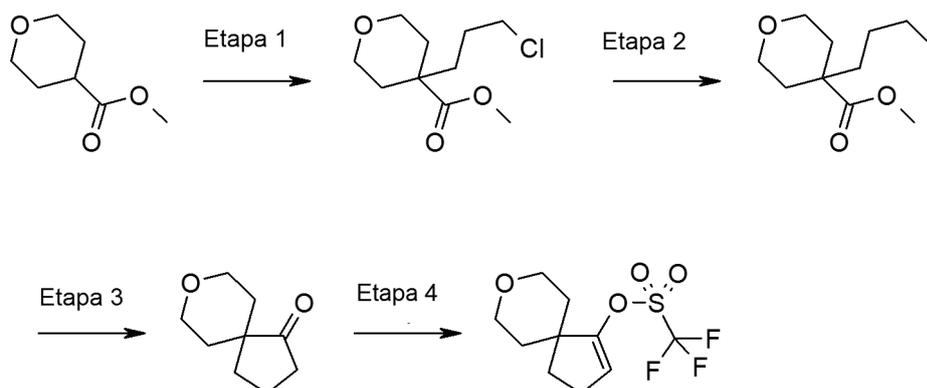
30

teórico); LC (método 1): $t_R = 1,50$ min; Espectro de masas (ESI⁺): $m/z = 473$ [M+Na]⁺.

Etapa 2: éster metílico del ácido {(S)-6-[(R)-4-(3-ciano-piridin-2-il)-indan-1-iloxi]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-acético
El compuesto del título se prepara a partir de éster metílico del ácido {(S)-6-[(R)-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-indan-1-iloxi]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-acético y 2-cloro-3-ciano-piridina siguiendo un procedimiento análogo al descrito en la Etapa 1 del Intermedio 27. Rendimiento: 45% del valor teórico; LC (método 1): $t_R = 1,24$ min; Espectro de masas (ESI⁺): $m/z = 427$ [M+H]⁺.

Intermedio 43

8-oxa-espiro[4,5]dec-1-en-1-il éster del ácido trifluoro-metanosulfónico



Etapa 1: éster metílico del ácido 4-(3-cloro-propil)-tetrahidro-piran-4-carboxílico

Se añade gota a gota hexametildisilazida de litio (1 mol/L en tolueno, 7,5 mL) a una solución de éster metílico del ácido tetrahidropiran-4-carboxílico (1,0 mL) en tetrahidrofurano (10 mL) enfriada a -78 °C. La solución se agita a -78 °C durante 1 h antes de la adición de 1-cloro-3-yodo-propano (0,8 mL). La solución se calienta a temperatura ambiente durante una noche y después se diluye con éter dietílico. La mezcla resultante se lava con una solución acuosa de Na₂S₂O₃ y una solución acuosa de NaHCO₃ y se seca (Na₂SO₄). El disolvente se evapora para dar el compuesto del título en bruto. Rendimiento: 1,49 g (91 % del valor teórico).

Etapa 2: éster metílico del ácido 4-(3-yodo-propil)-tetrahidro-piran-4-carboxílico

Una mezcla de éster metílico del ácido 4-(3-cloro-propil)-tetrahidropiran-4-carboxílico (1,49 g), yoduro sódico (1,43 g) y acetona (5 mL) se agita a la temperatura de reflujo durante una noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añade éter dietílico y la mezcla resultante se lava con una solución acuosa de Na₂S₂O₃. La fase orgánica se seca y se concentra para dar el compuesto del título. Rendimiento: 1,79 g (85% del valor teórico); Espectro de masas (ESI⁺): $m/z = 313$ [M+H]⁺.

Etapa 3: 8-oxa-espiro[4,5]decan-1-ona

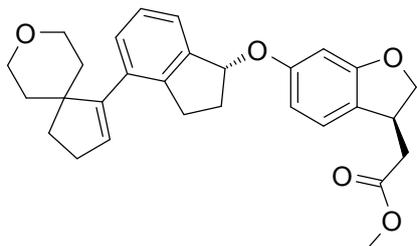
Se añade gota a gota terc-butillitio (1,7 mol/L en pentano, 4,9 mL) a una solución de éster metílico del ácido 4-(3-yodo-propil)-tetrahidropiran-4-carboxílico (1,29 g) en tetrahidrofurano (13 mL) enfriada a -78 °C. La solución se agita a -78 °C durante 1 h y después se inactiva mediante la adición de una solución acuosa de NH₄Cl. La mezcla resultante se extrae con éter dietílico y el extracto combinado se seca (Na₂SO₄). El disolvente se evapora y el residuo se somete a cromatografía sobre gel de sílice (9:1→7:3 de ciclohexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título. Rendimiento: 0,37 g (58% del valor teórico); Espectro de masas (ESI⁺): $m/z = 155$ [M+H]⁺.

Etapa 4: 8-oxa-espiro[4,5]dec-1-en-1-il éster del ácido trifluoro-metanosulfónico

Se añade hexametildisilazida potásica (0,5 mol/L en tolueno, 2,7 mL) a una solución de 8-oxa-espiro[4,5]decan-1-ona (0,17 g) en tetrahidrofurano (5 mL) enfriada a -78 °C. La solución se agita a -78 °C durante 30 min antes de la adición lenta de N,N-bis(trifluorometanosulfonyl)anilina (0,41 g) en tetrahidrofurano (2 mL). La solución se calienta a temperatura ambiente durante un periodo de 1 h. Se añade éter dietílico y la mezcla resultante se lava con una solución acuosa 1 M de HCl y se seca (Na₂SO₄). El disolvente se evapora y el residuo se somete a cromatografía sobre gel de sílice (9:1→7:3 de ciclohexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título. Rendimiento: 0,23 g (73% del valor teórico); Espectro de masas (ESI⁺): $m/z = 287$ [M+H]⁺.

Intermedio 44

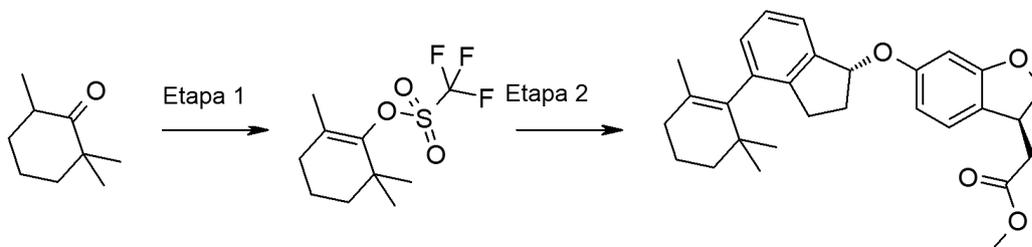
Éster metílico del ácido {(S)-6-[(R)-4-(8-oxa-espiro[4,5]dec-1-en-1-il)-indan-1-iloxi]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-acético



5 Un matraz cargado con una varilla de agitación, éster metílico del ácido {(S)-6-[(R)-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-indan-1-iloxi]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-acético (0,15 g), 8-oxa-espiro[4,5]dec-1-en-1-il éster del ácido trifluoro-metanosulfónico (0,08 g), K₃PO₄ (0,12 g) y tetrahidrofurano (4 mL) se purga con argón durante 10 min. Se añade aducto de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-dicloropaladio y diclorometano (8 mg) y la mezcla se agita a 100 °C durante 5 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluye con éter dietílico, se lava con una solución acuosa de NH₄Cl y se seca (Na₂SO₄). El disolvente se evapora y el residuo se somete a cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título. Rendimiento: 0,09 g (75% del valor teórico); LC (método 1): t_R = 1,46 min; Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 483 [M+Na]⁺.

Intermedio 45

Éster metílico del ácido {(S)-6-[(R)-4-(2,6,6-trimetil-ciclohex-1-enil)-indan-1-iloxi]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-acético



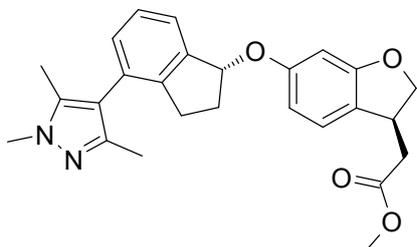
15 Etapa 1: 2,6,6-trimetil-ciclohex-1-enil éster del ácido trifluoro-metanosulfónico
El compuesto del título se prepara a partir de 2,6,6-trimetil-ciclohexanona siguiendo un procedimiento análogo al descrito en la Etapa 4 del Intermedio 43. Rendimiento: 27% del valor teórico.

Etapa 2: éster metílico del ácido {(S)-6-[(R)-4-(2,6,6-trimetil-ciclohex-1-enil)-indan-1-iloxi]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-acético

20 El compuesto del título se prepara a partir de éster metílico del ácido {(S)-6-[(R)-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-indan-1-iloxi]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-acético y 2,6,6-trimetil-ciclohex-1-enil éster del ácido trifluoro-metanosulfónico siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el Intermedio 44. Rendimiento: 73% del valor teórico; LC (método 6): t_R = 1,89 min; Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 469 [M+Na]⁺.

Intermedio 46

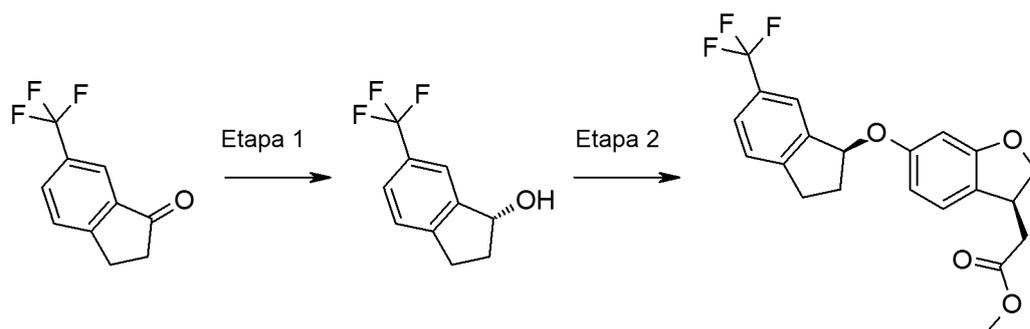
Éster metílico del ácido {(S)-6-[(R)-4-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-indan-1-iloxi]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-acético



25 El compuesto del título se prepara a partir de éster metílico del ácido [(S)-6-((R)-4-bromo-indan-1-iloxi)-2,3-dihidro-benzofuran-3-il]-acético y 1,3,5-trimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol siguiendo un procedimiento análogo al descrito en la Etapa 1 del Intermedio 27.

Intermedio 47

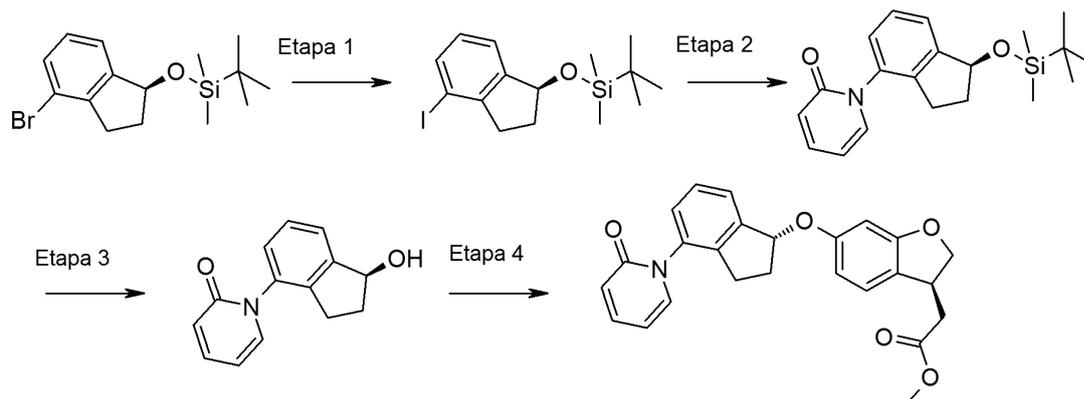
30 Éster metílico del ácido {(S)-6-[(S)-6-trifluorometil-indan-1-iloxi]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-acético

**Etapa 1:** (*R*)-6-trifluorometil-indan-1-ol

El compuesto del título se prepara a partir de 6-trifluorometil-indan-1-ona siguiendo un procedimiento análogo al descrito en la Etapa 2 del Intermedio 13; se usa cloro[[[(1*R*,2*R*)-(-)-2-amino-1,2-difeniletil](4-toluenosulfonil)amido](mesitileno)rutenio (II) como catalizador. Rendimiento: 92% del valor teórico; LC (método 1): t_R = 1,08 min; Espectro de masas (ESI⁻): m/z = 201 [M-H]⁻.

Etapa 2: éster metílico del ácido {(*S*)-6-[(*S*)-6-trifluorometil-indan-1-iloxi]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il)-acético

El compuesto del título se prepara a partir de (*R*)-6-trifluorometil-indan-1-ol y éster metílico del ácido (*S*)-(6-hidroxi-2,3-dihidro-benzofuran-3-il)-acético siguiendo un procedimiento análogo al descrito en la Etapa 3 del Intermedio 1. Rendimiento: 45% del valor teórico; LC (método 1): t_R = 1,41 min; Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 393 [M+H]⁺.

Intermedio 48**Éster metílico del ácido {(*S*)-6-[(*R*)-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-indan-1-iloxi]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il)-acético****Etapa 1:** (*S*)-terc-butil-(4-yodo-indan-1-iloxi)-dimetil-silano

Se añaden NaI (2,06 g), CuI (0,16 g) y N,N'-dimetiletileno-1,2-diamina (0,18 mL) a una solución desgasificada de (*S*)-terc-butil-(4-bromo-indan-1-iloxi)-dimetil-silano (0,90 g) en 1,4 dioxano (15 mL). La mezcla resultante se agita a 110 °C hasta que el material de partida se convierte completamente. Se añade agua y la mezcla se extrae con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavan con salmuera y se secan (Na₂SO₄). El disolvente se evapora y el residuo se somete a cromatografía sobre gel de sílice (heptano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título. Rendimiento: 0,78 g (92% del valor teórico); LC (método 4): t_R = 2,73 min.

Etapa 2: 1-[(*S*)-1-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-indan-4-il]-1H-piridin-2-ona

Una solución caliente de (*S*)-terc-butil-(4-yodo-indan-1-iloxi)-dimetil-silano (1,81 g) en dimetilsulfóxido (50 mL) se añade a un autoclave cargado con K₂CO₃ (1,34 g), yoduro de cobre (0,09 g), 2-hidroxi-piridina (0,55 g) y 4,7-dimetoxi-1,10-fenantrolina (0,17 g). El autoclave se purga con argón y después se calienta a 130 °C durante una noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añade agua y la mezcla acuosa se extrae con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavan con salmuera, se secan (Na₂SO₄) y se concentran. El residuo se somete a cromatografía sobre gel de sílice (heptano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título. Rendimiento: 0,54 g (33% del valor teórico); LC (método 4): t_R = 2,31 min; Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 342 [M+H]⁺.

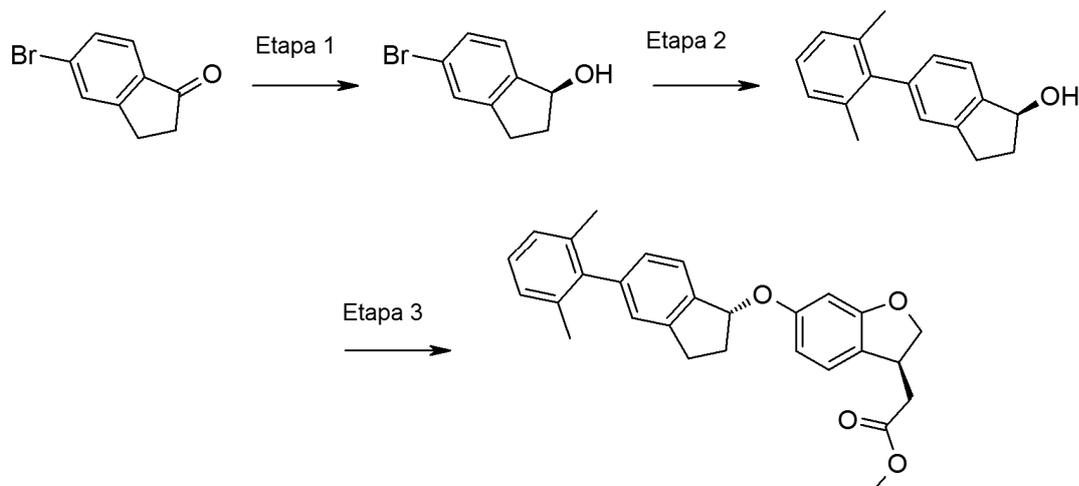
Etapa 3: (*S*)-1-(1-hidroxi-indan-4-il)-1H-piridin-2-ona

El compuesto del título se prepara a partir de 1-[(*S*)-1-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-indan-4-il]-1H-piridin-2-ona siguiendo un procedimiento análogo al descrito en la Etapa 4 del Intermedio 7. 54% del valor teórico; LC (método 4): t_R = 1,46 min; Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 288 [M+H]⁺.

Etapa 4: éster metílico del ácido {(*S*)-6-[(*R*)-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-indan-1-iloxi]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il)-acético

El compuesto del título se prepara a partir de (*S*)-1-(1-hidroxi-indan-4-il)-1H-piridin-2-ona y éster metílico del ácido (*S*)-(6-hidroxi-2,3-dihidro-benzofuran-3-il)-acético siguiendo un procedimiento análogo al descrito en la Etapa 3 del Intermedio 1. Rendimiento: 47% del valor teórico.

Intermedio 49

Éster metílico del ácido {(S)-6-[(R)-5-(2,6-dimetil-fenil)-indan-1-iloxi]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-acéticoEtapa 1: (S)-5-bromo-indan-1-ol

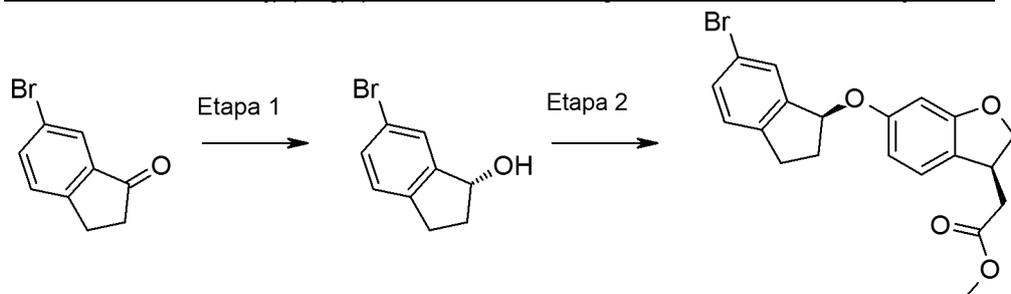
5 El compuesto del título se prepara a partir de 5-bromo-indan-1-ona siguiendo un procedimiento análogo al descrito en la Etapa 2 del Intermedio 13. Rendimiento: 79% del valor teórico; LC (método 1): $t_R = 1,04$ min; Espectro de masas (ESI⁺): $m/z = 195/197$ (Br) [M-OH]⁺.

Etapa 2: (S)-5-(2,6-dimetil-fenil)-indan-1-ol

10 El compuesto del título se prepara a partir de (S)-5-bromo-indan-1-ol y ácido 2,6-dimetilfenilborónico siguiendo un procedimiento análogo al descrito en la Etapa 1 del Intermedio 27. Rendimiento: 36% del valor teórico; LC (método 1): $t_R = 1,31$ min; Espectro de masas (ESI⁺): $m/z = 221$ [M-OH]⁺.

Etapa 3: éster metílico del ácido {(S)-6-[(R)-5-(2,6-dimetil-fenil)-indan-1-iloxi]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-acético

15 El compuesto del título se prepara a partir de (S)-5-(2,6-dimetil-fenil)-indan-1-ol y éster metílico del ácido (S)-(6-hidroxi-2,3-dihidro-benzofuran-3-il)-acético siguiendo un procedimiento análogo al descrito en la Etapa 3 del Intermedio 1. Rendimiento: 42% del valor teórico; LC (método 1): $t_R = 1,52$ min; Espectro de masas (ESI⁺): $m/z = 451$ [M+Na]⁺.

Intermedio 50Éster metílico del ácido {(S)-6-[(S)-6-bromo-indan-1-iloxi]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-acéticoEtapa 1: (R)-6-bromo-indan-1-ol

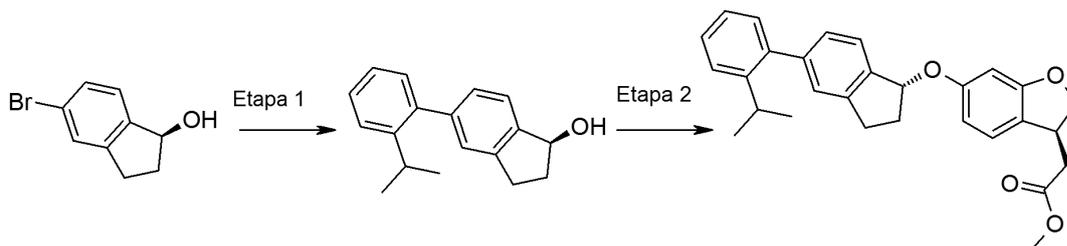
20 El compuesto del título se prepara a partir de 6-bromo-indan-1-ona siguiendo un procedimiento análogo al descrito en la Etapa 2 del Intermedio 13; se usa cloro[[[(1R,2R)-(-)-2-amino-1,2-difeniletil](4-toluenosulfonil)amido](mesitileno)rutenio (II) como catalizador. Rendimiento: 99% del valor teórico; LC (método 1): $t_R = 1,03$ min; Espectro de masas (ESI⁺): $m/z = 195$ [M-OH]⁺.

Etapa 2: éster metílico del ácido {(S)-6-[(S)-6-bromo-indan-1-iloxi]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-acético

25 El compuesto del título se prepara a partir de (R)-6-bromo-indan-1-ol y éster metílico del ácido (S)-(6-hidroxi-2,3-dihidro-benzofuran-3-il)-acético siguiendo un procedimiento análogo al descrito en la Etapa 3 del Intermedio 1. Rendimiento: 53% del valor teórico; LC (método 1): $t_R = 1,43$ min; Espectro de masas (ESI⁺): $m/z = 403/405$ (Br) [M+H]⁺.

Intermedio 51

30 Éster metílico del ácido {(S)-6-[(R)-5-(2-isopropil-fenil)-indan-1-iloxi]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-acético

**Etapa 1:** (S)-5-(2-isopropil-fenil)-indan-1-ol

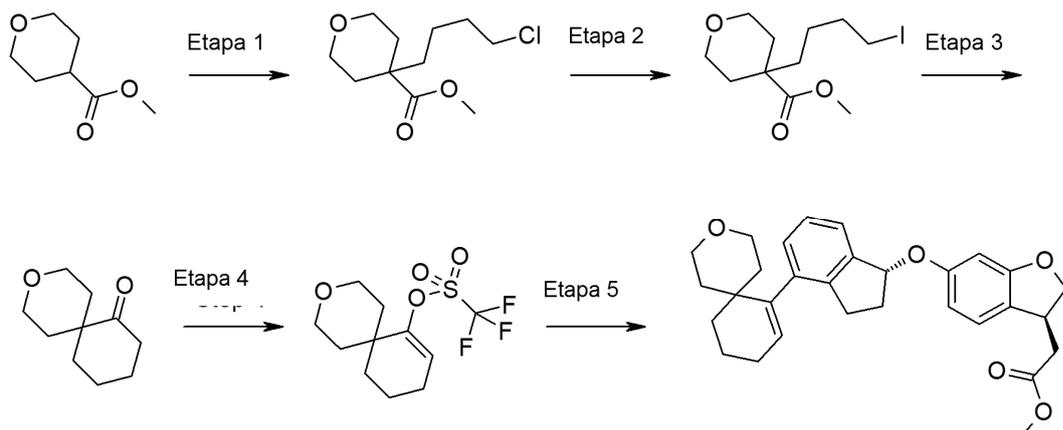
El compuesto del título se prepara a partir de (S)-5-bromo-indan-1-ol y ácido 2-isopropilfenilborónico siguiendo un procedimiento análogo al descrito en la Etapa 1 del Intermedio 27. Rendimiento: 93% del valor teórico; LC (método 1): $t_R = 1,34$ min; Espectro de masas (ESI⁺): $m/z = 235$ [M-OH]⁺.

Etapa 2: éster metílico del ácido {(S)-6-[(R)-5-(2-isopropil-fenil)-indan-1-iloxi]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-acético

El compuesto del título se prepara a partir de (S)-5-(2-isopropil-fenil)-indan-1-ol y éster metílico del ácido (S)-(6-hidroxi-2,3-dihidro-benzofuran-3-il)-acético siguiendo un procedimiento análogo al descrito en la Etapa 3 del Intermedio 1. Rendimiento: 41% del valor teórico; LC (método 1): $t_R = 1,55$ min; Espectro de masas (ESI⁺): $m/z = 465$ [M+Na]⁺.

Intermedio 52

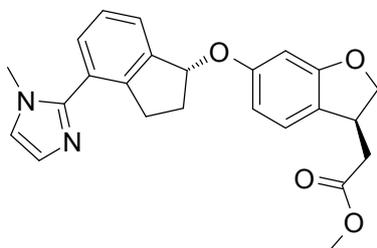
Éster metílico del ácido {(S)-6-[(R)-4-(3-oxa-espiro[5.5]undec-7-en-7-il)-indan-1-iloxi]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-acético



El compuesto del título se obtiene siguiendo el esquema sintético representado anteriormente y los procedimientos correspondientes descritos para el Intermedio 43 y el Intermedio 44. LC (método 1): $t_R = 1,49$ min; Espectro de masas (ESI⁺): $m/z = 497$ [M+Na]⁺.

Intermedio 53

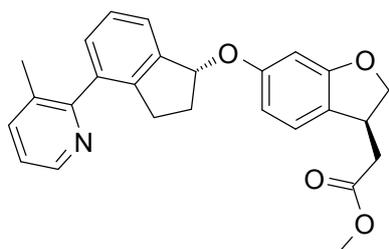
Éster metílico del ácido {(S)-6-[(R)-4-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-indan-1-iloxi]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-acético



El compuesto del título se prepara a partir de éster metílico del ácido {(S)-6-[(R)-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-indan-1-iloxi]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-acético y 2-yodo-1-metil-imidazol siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 53; en lugar de tolueno se emplea 1,4-dioxano y la reacción se realiza en un horno microondas a 120 °C durante 0,5 h.

Intermedio 54

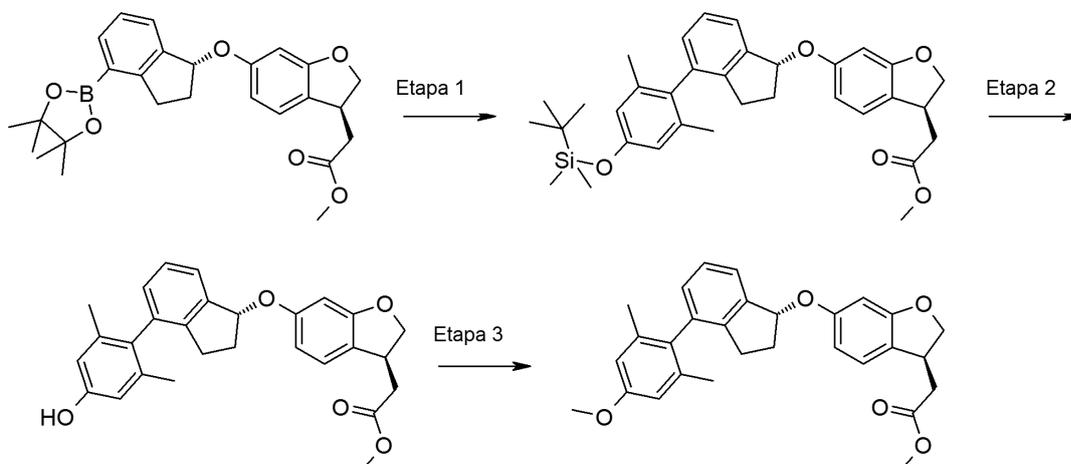
Éster metílico del ácido {(S)-6-[(R)-4-(3-metil-piridin-2-il)-indan-1-iloxi]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-acético



5 El compuesto del título se prepara a partir de éster metílico del ácido {(S)-6-[(R)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2)dioxaborolan-2-il)-indan-1-iloxi]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-acético y 2-bromo-3-metil-piridina siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 53. LC (método 1): $t_R = 1,06$ min; Espectro de masas (ESI^+): $m/z = 416 [M+H]^+$.

Intermedio 55

Éster metílico del ácido {(S)-6-[(R)-4-(4-metoxi-2,6-dimetil-fenil)-indan-1-iloxi]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-acético



10 **Etapa 1:** éster metílico del ácido ((S)-6-[(R)-4-[4-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-2,6-dimetil-fenil]-indan-1-iloxi]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il)-acético

El compuesto del título se prepara a partir de éster metílico del ácido {(S)-6-[(R)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2)dioxaborolan-2-il)-indan-1-iloxi]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-acético y (4-bromo-3,5-dimetil-fenoxi)-terc-butil-dimetil-silano siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 53; a la mezcla de reacción se le añade bromuro de tetrabutilamonio y la reacción se realiza en un horno microondas a 120 °C. Rendimiento: 69% del valor teórico; LC (método 1): $t_R = 1,65$ min; Espectro de masas (ESI^+): $m/z = 559 [M+H]^+$.

15 **Etapa 2:** éster metílico del ácido {(S)-6-[(R)-4-(4-hidroxi-2,6-dimetil-fenil)-indan-1-iloxi]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-acético

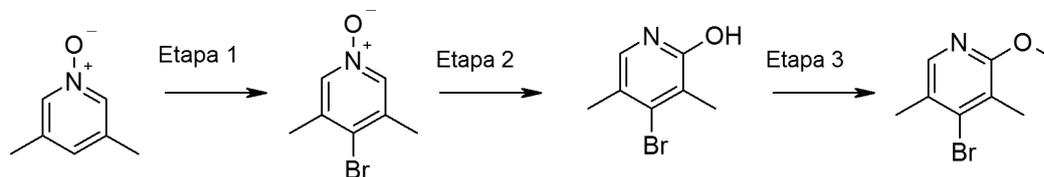
El compuesto del título se prepara a partir de éster metílico del ácido ((S)-6-[(R)-4-[4-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-2,6-dimetil-fenil]-indan-1-iloxi]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il)-acético siguiendo un procedimiento análogo al descrito en la Etapa 4 del Intermedio 7. 81% del valor teórico; LC (método 1): $t_R = 1,36$ min; Espectro de masas (ESI^+): $m/z = 445 [M+H]^+$.

20 **Etapa 3:** éster metílico del ácido {(S)-6-[(R)-4-(4-metoxi-2,6-dimetil-fenil)-indan-1-iloxi]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-acético

Se añade yodometano (9 μ L) a una mezcla de éster metílico del ácido {(S)-6-[(R)-4-(4-hidroxi-2,6-dimetil-fenil)-indan-1-iloxi]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-acético (40 mg), K_2CO_3 (25 mg) y N,N-dimetilformamida (2 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante una noche y después se diluye con acetato de etilo. La mezcla se lava con agua y salmuera y se seca ($MgSO_4$). El disolvente se evapora para dar el compuesto del título. Rendimiento: 31 mg (75% del valor teórico); LC (método 1): $t_R = 1,50$ min; Espectro de masas (ESI^+): $m/z = 459 [M+H]^+$.

30 Intermedio 56

4-bromo-2-metoxi-3,5-dimetil-piridina



Etapa 1: 1-óxido de 4-bromo-3,5-dimetil-piridina

Se añade gota a gota bromo (1,1 mL) a una mezcla de tetraacetato de plomo (13,01 g), N-óxido de 3,5-dimetil-piridina (2,46 g) y ácido acético (20 mL) agitada a 70 °C. Después de agitar la mezcla a 70 °C durante una noche, se añade otra porción de bromo (0,56 mL) y la agitación se continúa durante 24 h más. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se neutraliza usando NaOH. El precipitado se separa por filtración y el filtrado se concentra. El residuo se recoge en agua/metanol y la mezcla resultante se filtra de nuevo. El filtrado se concentra y el residuo se somete a cromatografía de fase inversa (acetonitrilo/agua) para dar el compuesto del título. Rendimiento: 2,60 g (64% del valor teórico); LC (método 1): $t_R = 0,69$ min; Espectro de masas (ESI⁺): $m/z = 202/204$ (Br) [M+H]⁺.

Etapa 2: 4-bromo-3,5-dimetil-piridin-2-ol

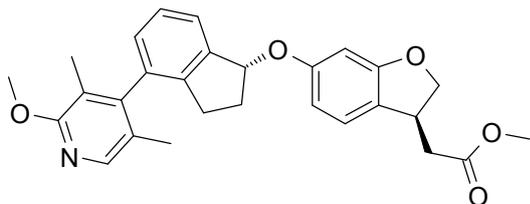
Se añade anhídrido trifluoroacético (0,87 mL) a una solución de 1-óxido de 4-bromo-3,5-dimetil-piridina (1,01 g) y trietilamina (3,5 mL) en tetrahidrofurano (50 mL) enfriada en un baño de hielo. El baño de refrigeración se retira y la solución se agita a temperatura ambiente durante 2,5 h. Se añade agua y la solución se concentra. El residuo se somete a cromatografía de fase inversa (acetonitrilo/agua) para dar el compuesto del título. Rendimiento: 0,29 g (29 % del valor teórico).

Etapa 3: 4-bromo-2-metoxi-3,5-dimetil-piridina

Se añade yodometano (0,15 mL) a una mezcla de 4-bromo-3,5-dimetil-piridin-2-ol (0,10 g), Ag₂CO₃ (0,21 g) y cloroformo (6 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agita a la temperatura de reflujo durante una noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añaden agua y diclorometano y la mezcla resultante se filtra. El filtrado se extrae con diclorometano. Los extractos combinados se secan (MgSO₄) y se concentran para dar el compuesto del título. Rendimiento: 0,08 g (71% del valor teórico); LC (método 1): $t_R = 1,29$ min.

Intermedio 57

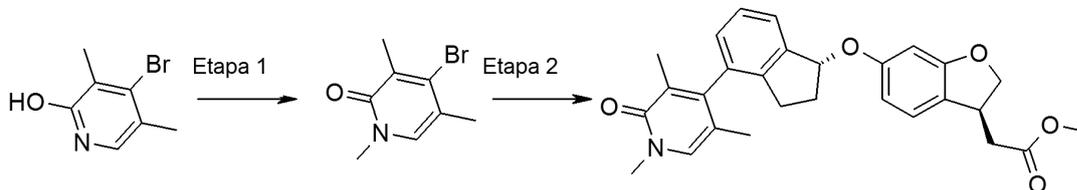
Éster metílico del ácido {(S)-6-[(R)-4-(2-metoxi-3,5-dimetil-piridin-4-il)-indan-1-iloxi]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-acético



Un vial cargado con una barra de agitación, éster metílico del ácido {(S)-6-[(R)-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-indan-1-iloxi]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-acético (0,11 g), 4-bromo-3,5-dimetil-2-metoxi-piridina (0,06 g) y 1,4-dioxano (4 mL) se purga con Ar durante 10 min. Se añaden bis(dibencilidenoacetona)paladio(0) (14 mg), 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo (21 mg) y Ba(OH)₂ (0,13 g) en el orden indicado y la mezcla resultante se agita a 80 °C durante una noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se filtra y el filtrado se acidifica ligeramente usando ácido trifluoroacético y se somete a cromatografía de fase inversa (acetonitrilo/agua) para dar el compuesto del título. Rendimiento: 0,07 g (57 % del valor teórico).

Intermedio 58

Éster metílico del ácido {(S)-6-[(R)-4-(1,3,5-trimetil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-4-il)-indan-1-iloxi]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-acético

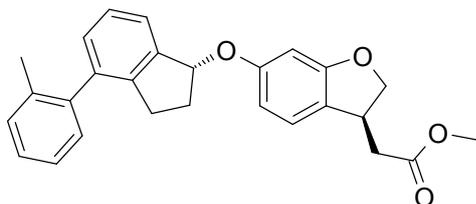
**Etapa 1:** 4-bromo-1,3,5-trimetil-1H-piridin-2-ona

Una mezcla de 4-bromo-3,5-dimetil-piridin-2-ol (0,10 g), carbonato de dimetilo (0,42 mL) y K₂CO₃ (0,10 g) se agita a 120 °C durante una noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añade agua y la mezcla se extrae con diclorometano. Los extractos combinados se secan (Na₂SO₄) y se concentran para dar el compuesto del título en bruto. Rendimiento: 0,11 g (cuantitativo); LC (método 1): $t_R = 0,95$ min.

Etapa 2: éster metílico del ácido {(S)-6-[(R)-4-(1,3,5-trimetil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-4-il)-indan-1-iloxi]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-acético

El compuesto del título se prepara a partir de éster metílico del ácido {(S)-6-[(R)-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-indan-1-iloxi]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-acético y 4-bromo-1,3,5-trimetil-1H-piridin-2-ona siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el Intermedio 57. Rendimiento: 36% del valor teórico.

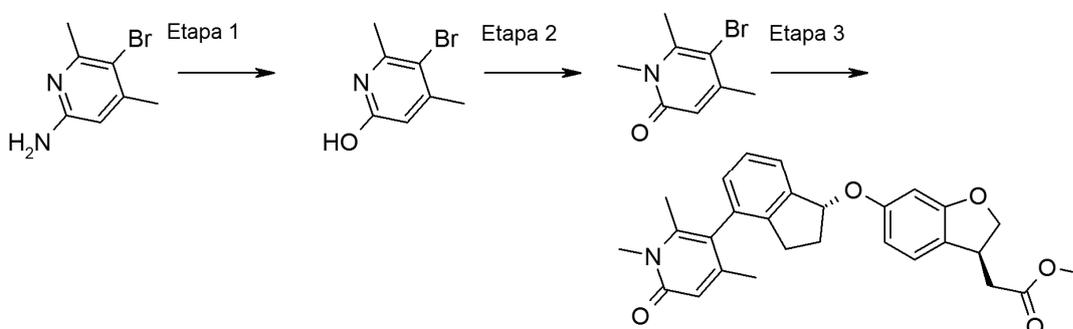
Intermedio 59

Éster metílico del ácido {(S)-6-[(R)-4-o-tolil-indan-1-iloxi]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-acético

5 El compuesto del título se prepara a partir de éster metílico del ácido {(S)-6-[(R)-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-indan-1-iloxi]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-acético y 2-bromo-tolueno siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 53; a la mezcla de reacción se le añade bromuro de tetrabutilamonio y la reacción se realiza en un horno microondas a 120 °C. Rendimiento: 67% del valor teórico; LC (método 1): $t_R = 1,50$ min; Espectro de masas (ESI⁺): $m/z = 437$ [M+Na]⁺.

Intermedio 60

10 Éster metílico del ácido {(S)-6-[(R)-4-(1,2,4-trimetil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-indan-1-iloxi]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-acético

Etapa 1: 5-bromo-4,6-dimetil-piridin-2-ol

15 Se calientan 5-bromo-4,6-dimetil-piridin-2-ilamina (2,01 g) en agua (120 mL) y HCl acuoso al 32% (40 mL) a la temperatura de reflujo y la solución se filtra en caliente. Se añade NaNO₂ (2,00 g) disuelto en agua (40 mL) al filtrado caliente con agitación vigorosa. La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se enfría en un baño de hielo y el precipitado se separa por filtración. El precipitado se lava con agua y se seca para dar el compuesto del título. Rendimiento: 1,17 g (58% del valor teórico); LC (método 1): $t_R = 0,82$ min; Espectro de masas (ESI⁺): $m/z = 202/204$ (Br) [M+H]⁺.

Etapa 2: 5-bromo-1,4,6-trimetil-1H-piridin-2-ona

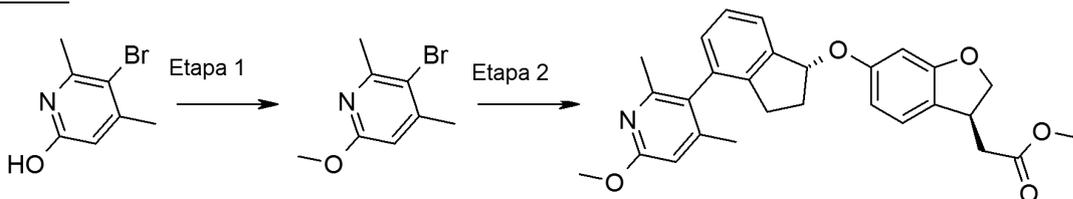
20 El compuesto del título se prepara a partir de 5-bromo-4,6-dimetil-piridin-2-ol siguiendo un procedimiento análogo al descrito en la Etapa 1 del Intermedio 58. Rendimiento: 65% del valor teórico; LC (método 1): $t_R = 0,87$ min; Espectro de masas (ESI⁺): $m/z = 216/218$ (Br) [M+H]⁺.

Etapa 3: éster metílico del ácido {(S)-6-[(R)-4-(1,2,4-trimetil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-indan-1-iloxi]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-acético

25 El compuesto del título se prepara a partir de éster metílico del ácido {(S)-6-[(R)-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-indan-1-iloxi]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-acético y 5-bromo-1,4,6-trimetil-1H-piridin-2-ona siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el Intermedio 57. Rendimiento: 33% del valor teórico.

Intermedio 61

30 Éster metílico del ácido {(S)-6-[(R)-4-(6-metoxi-2,4-dimetil-piridin-3-il)-indan-1-iloxi]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-acético

Etapa 1: 3-bromo-6-metoxi-2,4-dimetil-piridina

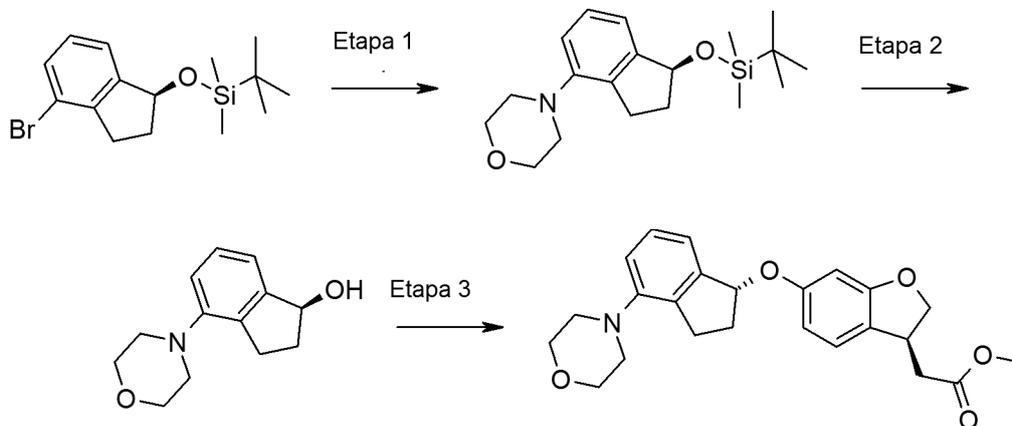
35 El compuesto del título se prepara a partir de 5-bromo-4,6-dimetil-piridin-2-ol y yodometano siguiendo un procedimiento análogo al descrito en la Etapa 3 del Intermedio 56. Rendimiento: 60% del valor teórico; LC (método 1): $t_R = 1,21$ min; Espectro de masas (ESI⁺): $m/z = 216/218$ (Br) [M+H]⁺.

Etapa 2: éster metílico del ácido {(S)-6-[(R)-4-(6-metoxi-2,4-dimetil-piridin-3-il)-indan-1-iloxi]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-acético

El compuesto del título se prepara a partir de éster metílico del ácido {(S)-6-[(R)-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-indan-1-ilo]xi}-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-acético y 3-bromo-6-metoxi-2,4-dimetil-piridina siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el Intermedio 57. Rendimiento: 36% del valor teórico.

Intermedio 62

5 Éster metílico del ácido {(S)-6-[(R)-4-morfolin-4-il-indan-1-ilo]xi}-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-acético



Etapa 1: 4-[(S)-1-(terc-butil-dimetil-silanilo)xi]-indan-4-il}-morfolina

Un vial para microondas cargado con una barra de agitación, ((S)-4-bromo-indan-1-ilo)xi}-terc-butil-dimetil-silano (0,10 g), morfolina (37 μ L), terc-butóxido sódico (42 mg) y 1,4-dioxano (1 mL) se purga con Ar durante 10 min. Se añade aducto de cloro(2-diciclohexilfosfino-2',6'-di-*i*-propoxi-1,1'-bifenil)[2-(2-aminoetilfenil)]paladio (II) y metil-terc-butil-éter (2,5 mg) y la mezcla se agita a 100 °C en un horno microondas durante 10 min. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añade acetato de etilo y la mezcla se lava con agua y salmuera y se seca (Na_2SO_4). El disolvente se evapora y el residuo se somete a cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título.

15 Etapa 2: (S)-4-morfolin-4-il-indan-1-ol

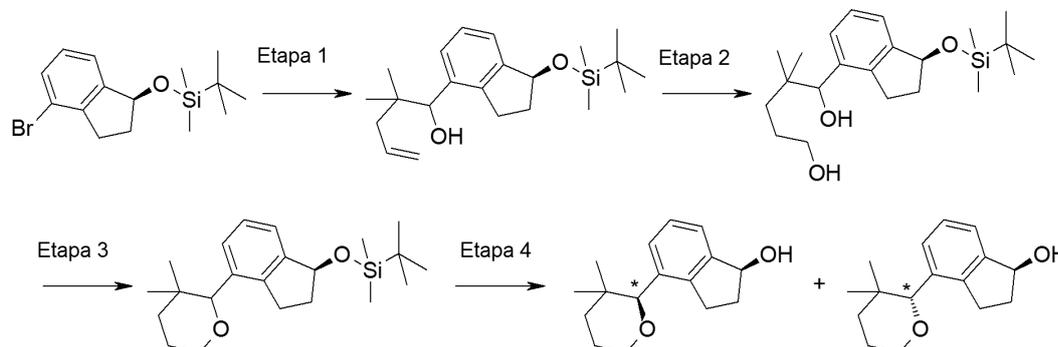
El compuesto del título se prepara a partir de (S)-4-[1-(terc-butil-dimetil-silanilo)xi]-indan-4-il}-morfolina siguiendo un procedimiento análogo al descrito en la Etapa 4 del Intermedio 7. Rendimiento: 94% del valor teórico; LC (método 1): $t_R = 0,59$ min; Espectro de masas (ESI⁺): $m/z = 220$ [M+H]⁺.

20 Etapa 3: éster metílico del ácido {(S)-6-[(R)-4-morfolin-4-il-indan-1-ilo]xi}-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-acético

El compuesto del título se prepara a partir de (S)-4-morfolin-4-il-indan-1-ol y éster metílico del ácido (S)-6-hidroxi-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-acético siguiendo un procedimiento análogo al descrito en la Etapa 3 del Intermedio 1. Rendimiento: 23% del valor teórico; LC (método 1): $t_R = 1,28$ min; Espectro de masas (ESI⁺): $m/z = 410$ [M+H]⁺.

Intermedios 63 y 64

(S)-4-[(R)-3,3-Dimetil-tetrahidro-piran-2-il]-indan-1-ol y (S)-4-[(S)-3,3-Dimetil-tetrahidro-piran-2-il]-indan-1-ol



25 Etapa 1: 1-[(S)-1-(terc-butil-dimetil-silanilo)xi]-indan-4-il]-2,2-dimetil-pent-4-en-1-ol (mezcla de 2 diastereómeros)

El compuesto del título se prepara a partir de [(S)-4-bromo-indan-1-ilo]xi}-terc-butil-dimetil-silano y 2,2-dimetil-pent-4-enal siguiendo un procedimiento análogo al descrito en la Etapa 1 del Intermedio 36. Rendimiento: 58% del valor teórico; LC (método 6): $t_R = 1,83/1,87$ min (2 diastereómeros).

30 Etapa 2: 1-[(S)-1-(terc-butil-dimetil-silanilo)xi]-indan-4-il]-2,2-dimetil-pentano-1,5-diol (mezcla de 2 diastereómeros)

Se añade complejo de borano y tetrahidrofurano (1 mol/L, 3,6 mL) a una solución de 1-[(S)-1-(terc-butil-dimetil-silanilo)xi]-indan-4-il]-2,2-dimetil-pent-4-en-1-ol (0,43 g) en tetrahidrofurano (6 mL) enfriada en un baño de hielo. La solución se agita durante 1 h antes de la adición de una solución acuosa de NaOH (4 mol/L, 1,8 mL) y una solución acuosa de peróxido de hidrógeno (35%, 1,8 mL). La mezcla se agita durante 1 h y después se añade una solución

semisaturada de NaCl. La mezcla se extrae con éter dietílico y los extractos combinados se secan (Na_2SO_4) y se concentran para dar el producto en bruto. Rendimiento: 0,45 g (cuantitativo). LC (método 6): $t_R = 1,62/1,66$ min; Espectro de masas (ESI^+): $m/z = 401$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

Etapa 3: terc-butil-[(S)-4-(3,3-dimetil-tetrahidropiran-2-il)-indan-1-iloxi]-dimetil-silano (mezcla de 2 diastereómeros)

- 5 Se añaden trietilamina (0,5 mL), cloruro de 4-metil-bencenosulfonilo (0,25 g) y 4-dimetilaminopiridina (cantidad catalítica) en el orden indicado a una solución de 1-[(S)-1-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-indan-4-il]-2,2-dimetil-pentano-1,5-diol (0,45 g) en diclorometano (6 mL) a temperatura ambiente. La solución se agita a temperatura ambiente durante 72 h y después se calienta en un horno microondas a 60 °C. Después de agitar a 60 °C durante 2 h, la solución se enfría a temperatura ambiente y se diluye con éter dietílico. La mezcla resultante se lava con agua, una solución acuosa 1 M de NaOH y una solución acuosa de NH_4Cl y se seca (Na_2SO_4). El disolvente se evapora y el residuo se somete a cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título. Rendimiento: 0,20 g (46% del valor teórico); LC (método 1): $t_R = 1,94$ min; Espectro de masas (ESI^+): $m/z = 378$ $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$.

Etapa 4: (S)-4-[(S)-3,3-dimetil-tetrahidro-piran-2-il]-indan-1-ol y (S)-4-[(R)-3,3-dimetil-tetrahidro-piran-2-il]-indan-1-ol

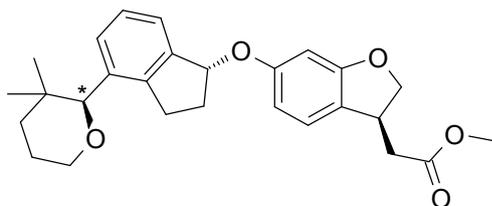
- 15 Los compuestos del título se preparan a partir de terc-butil-[(S)-4-(3,3-dimetil-tetrahidropiran-2-il)-indan-1-iloxi]-dimetil-silano siguiendo un procedimiento análogo al descrito en la Etapa 4 del Intermedio 7. Los dos diastereómeros se separan por cromatografía sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo). Las configuraciones en los estereocentros indicados (*) se asignan de forma arbitraria.

Intermedio 63: LC (método 6): $t_R = 0,85$ min; Espectro de masas (ESI^+): $m/z = 229$ $[\text{M}-\text{OH}]^+$.

- 20 Intermedio 64: LC (método 6): $t_R = 0,98$ min; Espectro de masas (ESI^+): $m/z = 229$ $[\text{M}-\text{OH}]^+$.

Intermedio 65

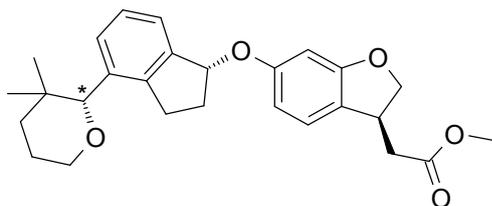
Éster metílico del ácido {(S)-6-[(R)-4-((S)-3,3-dimetil-tetrahidro-piran-2-il)-indan-1-iloxi]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-acético, un isómero, configuración en el estereocentro indicado (*) asignada de forma arbitraria



- 25 El compuesto del título se prepara a partir de (S)-4-[(S)-3,3-dimetil-tetrahidro-piran-2-il]-indan-1-ol (isómero puro, Intermedio 63) y éster metílico del ácido (S)-(6-hidroxi-2,3-dihidro-benzofuran-3-il)-acético siguiendo un procedimiento análogo al descrito en la Etapa 3 del Intermedio 1. Rendimiento: 64% del valor teórico; LC (método 6): $t_R = 1,61$ min; Espectro de masas (ESI^+): $m/z = 437$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Intermedio 66

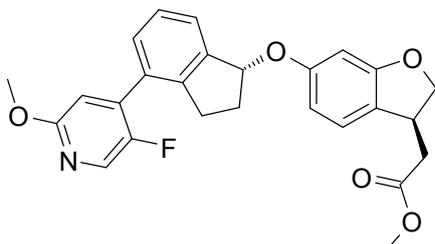
- 30 Éster metílico del ácido {(S)-6-[(R)-4-((R)-3,3-dimetil-tetrahidro-piran-2-il)-indan-1-iloxi]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-acético, un isómero, configuración en el estereocentro indicado (*) asignada de forma arbitraria



- 35 El compuesto del título se prepara a partir de (S)-4-[(R)-3,3-dimetil-tetrahidro-piran-2-il]-indan-1-ol (isómero puro, Intermedio 64) y éster metílico del ácido (S)-(6-hidroxi-2,3-dihidro-benzofuran-3-il)-acético siguiendo un procedimiento análogo al descrito en la Etapa 3 del Intermedio 1. Rendimiento: 54% del valor teórico; LC (método 6): $t_R = 1,59$ min; Espectro de masas (ESI^+): $m/z = 437$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Intermedio 67

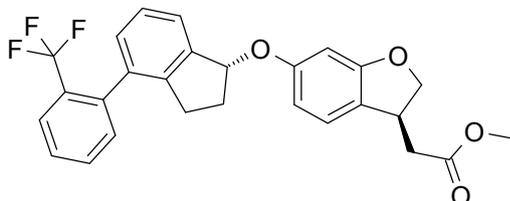
Éster metílico del ácido {(S)-6-[(R)-4-(5-fluoro-2-metoxi-piridin-4-il)-indan-1-iloxi]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-acético



El compuesto del título se prepara a partir de éster metílico del ácido {(S)-6-[(R)-4-bromo-indan-1-iloxi]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-acético y 5-fluoro-2-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-piridina siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el Intermedio 44. Rendimiento: 73% del valor teórico; LC (método 6): $t_R = 1,53$ min; Espectro de masas (ESI⁺): $m/z = 450$ [M+H]⁺.

5 Intermedio 68

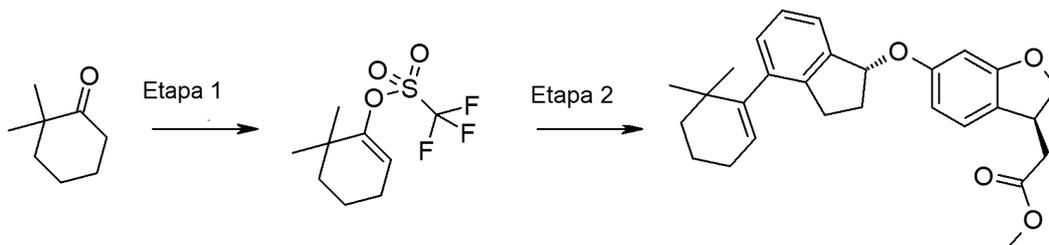
Éster metílico del ácido {(S)-6-[(R)-4-(2-trifluorometil-fenil)-indan-1-iloxi]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-acético



El compuesto del título se prepara a partir de éster metílico del ácido {(S)-6-[(R)-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-indan-1-iloxi]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-acético y 1-yodo-2-trifluorometil-benceno siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 53; a la mezcla de reacción se le añade bromuro de tetrabutilamonio y la reacción se realiza en un horno microondas a 120 °C. Rendimiento: 76% del valor teórico; LC (método 1): $t_R = 1,47$ min; Espectro de masas (ESI⁺): $m/z = 491$ [M+Na]⁺.

Intermedio 69

Éster metílico del ácido {(S)-6-[(R)-4-(6,6-dimetil-ciclohex-1-enil)-indan-1-iloxi]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-acético



Etapa 1: 6,6-dimetil-ciclohex-1-enil éster del ácido trifluoro-metanosulfónico

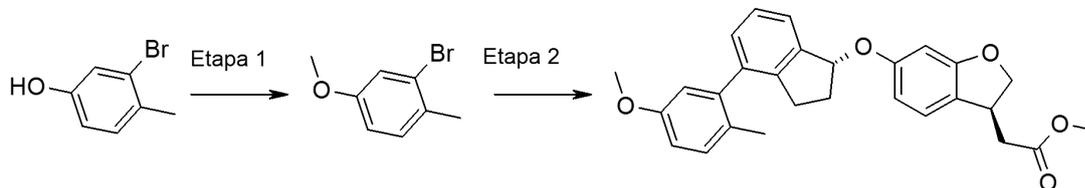
El compuesto del título se prepara a partir de 2,2-dimetil-ciclohexanona siguiendo un procedimiento análogo al descrito en la Etapa 4 del Intermedio 43. Rendimiento: 34% del valor teórico.

Etapa 2: éster metílico del ácido {(S)-6-[(R)-4-(6,6-dimetil-ciclohex-1-enil)-indan-1-iloxi]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-acético

El compuesto del título se prepara a partir de 6,6-dimetil-ciclohex-1-enil éster del ácido trifluoro-metanosulfónico y éster metílico del ácido {(S)-6-[(R)-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-indan-1-iloxi]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-acético siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el Intermedio 44, Rendimiento: 74% del valor teórico; LC (método 6): $t_R = 1,85$ min; Espectro de masas (ESI⁺): $m/z = 455$ [M+Na]⁺.

25 Intermedio 70

Éster metílico del ácido {(S)-6-[(R)-4-(5-metoxi-2-metil-fenil)-indan-1-iloxi]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-acético



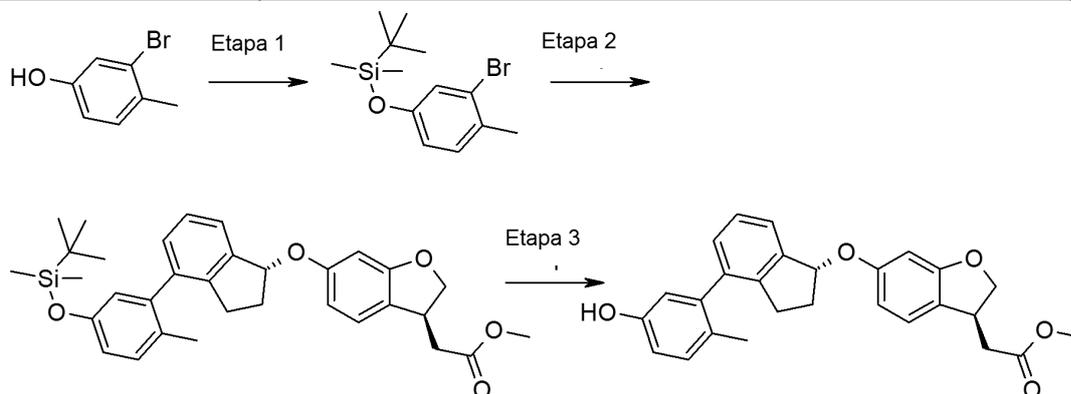
Etapa 1: 2-bromo-4-metoxi-1-metil-benceno

El compuesto del título se prepara a partir de 3-bromo-4-metil-fenol siguiendo un procedimiento análogo al descrito en la Etapa 3 del Intermedio 56. Rendimiento: 76% del valor teórico; LC (método 1): $t_R = 1,26$ min.

Etapa 2: éster metílico del ácido {(S)-6-[(R)-4-(5-metoxi-2-metil-fenil)-indan-1-iloxi]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-acético

El compuesto del título se prepara a partir de éster metílico del ácido {(S)-6-[(R)-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-indan-1-iloxi]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-acético y 2-bromo-4-metoxi-1-metil-benceno siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 53; a la mezcla de reacción se le añade bromuro de tetrabutilamonio en tolueno y agua y la reacción se realiza en un horno microondas a 120 °C. Rendimiento: 73% del valor teórico; LC (método 1): $t_R = 1,48$ min; Espectro de masas (ESI⁺): $m/z = 467$ [M+Na]⁺.

Intermedio 71

Éster metílico del ácido {(S)-6-[(R)-4-(5-hidroxi-2-metil-fenil)-indan-1-iloxi]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-acético**Etapa 1:** (3-bromo-4-metil-fenoxi)-terc-butil-dimetil-silano

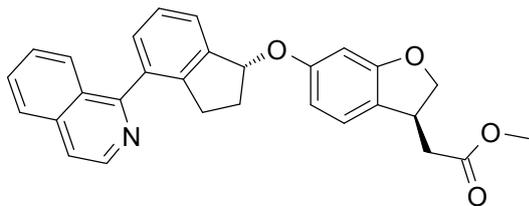
Se añade cloruro de terc-butildimetilsililo (0,18 g) a una solución de 3-bromo-4-metil-fenol (0,20 g) y trietilamina (0,23 mL) en diclorometano (3 mL) enfriada en un baño de hielo. Se añade 4-dimetilaminopiridina (13 mg) y la solución se agita a temperatura ambiente durante una noche. Se añade diclorometano y la solución se lava con ácido clorhídrico 1 M, una solución acuosa de NaHCO₃ y salmuera y se seca (MgSO₄). El disolvente se evapora y el residuo se somete a cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título. Rendimiento: 0,25 g (78% del valor teórico); LC (método 1): t_R = 1,59 min.

Etapa 2: éster metílico del ácido ((S)-6-[(R)-4-[5-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-2-metil-fenil]-indan-1-iloxi]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il)-acético

El compuesto del título se prepara a partir de éster metílico del ácido {(S)-6-[(R)-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-indan-1-iloxi]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-acético y (3-bromo-4-metil-fenoxi)-terc-butil-dimetil-silano siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 53; a la mezcla de reacción se le añade bromuro de tetrabutilamonio en tolueno y agua y la reacción se realiza en un horno microondas a 120 °C. Rendimiento: 33% del valor teórico; LC (método 1): t_R = 1,64 min.

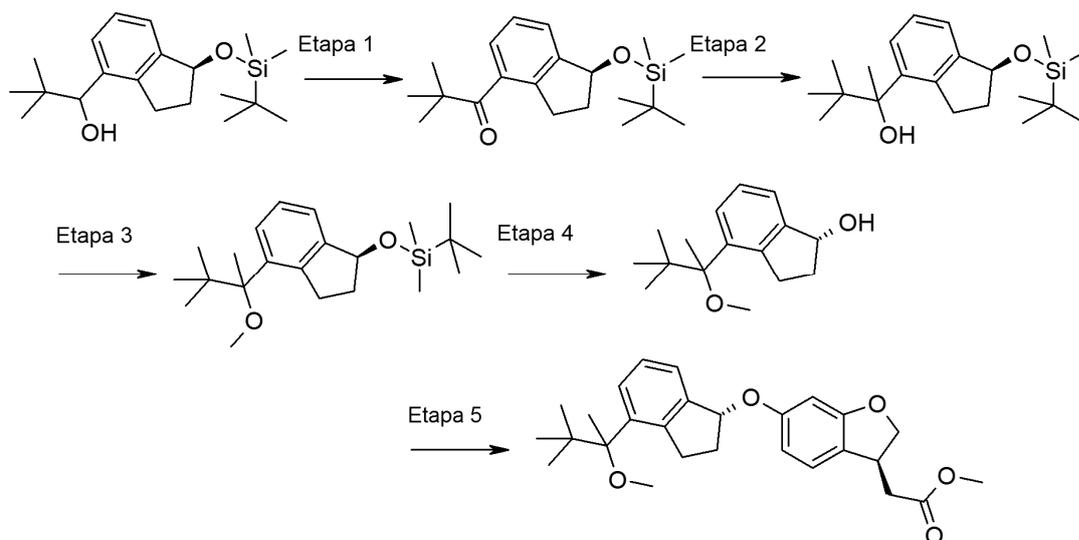
Etapa 3: éster metílico del ácido {(S)-6-[(R)-4-(5-hidroxi-2-metil-fenil)-indan-1-iloxi]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-acético

El compuesto del título se prepara a partir de éster metílico del ácido ((S)-6-[(R)-4-[5-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-2-metil-fenil]-indan-1-iloxi]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il)-acético siguiendo un procedimiento análogo al descrito en la Etapa 4 del Intermedio 7. LC (método 1): t_R = 1,36 min; Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 453 [M+Na]⁺.

Intermedio 72Éster metílico del ácido {(S)-6-[(R)-4-isoquinolin-1-il-indan-1-iloxi]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-acético

El compuesto del título se prepara a partir de 1-bromo-isoquinolina y éster metílico del ácido {(S)-6-[(R)-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-indan-1-iloxi]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-acético siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el Intermedio 44, Rendimiento: 46% del valor teórico; LC (método 6): t_R = 1,15 min; Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 452 [M+H]⁺.

Intermedio 73Éster metílico del ácido {(S)-6-[(R)-4-(1-metoxi-1,2,2-trimetil-propil)-indan-1-iloxi]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-acético



Etapa 1: 1-[(S)-1-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-indan-4-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona

Se añade 1,1-dihidro-1,1,1-triacetoxi-1,2-benziodoxol-3(1H)-ona (al 15% en diclorometano, 1,4 mL) a una solución de 1-[(S)-1-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-indan-4-il]-2,2-dimetil-propan-1-ol (0,19 g) en diclorometano (5 mL) enfrida en un baño de hielo. La solución se agita a temperatura ambiente durante 1 h y después se concentra. El residuo se somete a cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título. Rendimiento: 0,16 g (85% del valor teórico); LC (método 1): $t_R = 1,56$ min; Espectro de masas (ESI⁺): $m/z = 355$ [M+Na]⁺.

Etapa 2: 2-[(S)-1-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-indan-4-il]-3,3-dimetil-butan-2-ol

Se añade bromuro de metilmagnesio (1,4 mol/L en tetrahidrofurano/tolueno; 3 mL) a una solución de 1-[(S)-1-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-indan-4-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona (0,14 g) en tolueno (15 mL) a temperatura ambiente. La solución se agita a 45 °C durante 1 h. La solución se vierte en agua enfrida con hielo y a la mezcla se le añade diclorometano. La mezcla se acidifica con ácido clorhídrico 1 M y se agita durante 15 min. La capa orgánica se separa, se seca (Na₂SO₄) y se concentra para dar el compuesto del título en bruto. Rendimiento: 0,16 g (cuantitativo); LC (método 1): $t_R = 1,58$ min.

Etapa 3: terc-butil-[(S)-4-(1-metoxi-1,2,2-trimetil-propil)-indan-1-iloxi]-dimetil-silano

Se añade 2-[(S)-1-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-indan-4-il]-3,3-dimetil-butan-2-ol (0,17 g) disuelto en tetrahidrofurano (2 mL) a un matraz cargado con una varilla de agitación e hidruro potásico (al 30% en aceite, 0,19 g) a temperatura ambiente. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 20 min antes de la adición de yoduro de metilo (2 mol/L en terc-butil metil éter, 0,36 mL). La mezcla se agita durante 1 h y después se enfría en un baño de hielo. Se añade lentamente una solución acuosa de NH₄Cl y la mezcla resultante se extrae con éter dietílico. Los extractos combinados se secan (Na₂SO₄) y se concentran. El residuo se somete a cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título. Rendimiento: 0,11 g (64% del valor teórico); LC (método 1): $t_R = 1,67$ min.

Etapa 4: (S)-4-(1-metoxi-1,2,2-trimetil-propil)-indan-1-ol

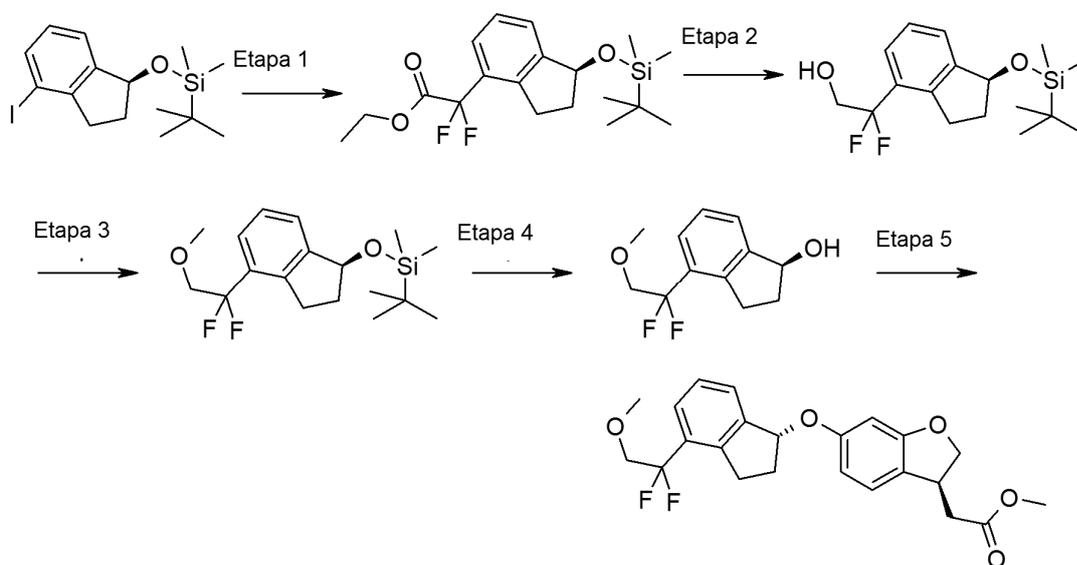
El compuesto del título se prepara a partir de terc-butil-[(S)-4-(1-metoxi-1,2,2-trimetil-propil)-indan-1-iloxi]-dimetil-silano siguiendo un procedimiento análogo al descrito en la Etapa 4 del Intermedio 7. Rendimiento: 80% del valor teórico; LC (método 1): $t_R = 1,31$ min; Espectro de masas (ESI⁺): $m/z = 471$ [M+Na]⁺.

Etapa 5: éster metílico del ácido {(S)-6-[(R)-4-(1-metoxi-1,2,2-trimetil-propil)-indan-1-iloxi]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-acético

El compuesto del título se prepara a partir de (S)-4-(1-metoxi-1,2,2-trimetil-propil)-indan-1-ol y éster metílico del ácido (S)-(6-hidroxi-2,3-dihidro-benzofuran-3-il)-acético siguiendo un procedimiento análogo al descrito en la Etapa 3 del Intermedio 1. Rendimiento: 47% del valor teórico; LC (método 1): $t_R = 1,54$ min; Espectro de masas (ESI⁺): $m/z = 461$ [M+Na]⁺.

Intermedio 74

Éster metílico del ácido {(S)-6-[(R)-4-(1,1-difluoro-2-metoxi-etil)-indan-1-iloxi]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-acético

**Etapa 1:** éster etílico del ácido [(S)-1-(terc-butil-dimetil-silanilo)-indan-4-il]-difluoro-acético

Una mezcla de terc-butil-[(S)-4-yodo-indan-1-il]-dimetil-silano (2,43 g), éster etílico del ácido bromo-difluoro-acético (1,1 mL), Cu en polvo (1,65 g) y dimetilsulfóxido (25 mL) se agita en una atmósfera de Ar a 60 °C durante 6 h. Se añaden acetato de etilo y una solución acuosa de NH₄Cl y la mezcla resultante se extrae con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavan con agua y se secan (Na₂SO₄). El disolvente se evapora y el residuo se somete a cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título. Rendimiento: 2,13 g (89% del valor teórico); Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 388 [M+NH₄]⁺.

Etapa 2: 2-[(S)-1-(terc-butil-dimetil-silanilo)-indan-4-il]-2,2-difluoro-etanol

Se añade borohidruro sódico (0,20 g) a una solución de éster etílico del ácido [(S)-1-(terc-butil-dimetil-silanilo)-indan-4-il]-difluoro-acético (0,37 g) en metanol (25 mL) enfriada en un baño de hielo. La mezcla se agita en el baño de refrigeración mientras se calienta a temperatura ambiente durante una noche. Se añade salmuera y el metanol se evapora. El residuo se extrae con acetato de etilo y los extractos combinados se secan (Na₂SO₄) y se concentran para dar el compuesto del título en bruto.

Etapa 3: terc-butil-[(S)-4-(1,1-difluoro-2-metoxi-etil)-indan-1-il]-dimetil-silano

Se añade NaH (aprox. al 60% en aceite mineral; 22 mg) a una solución de 2-[(S)-1-(terc-butil-dimetil-silanilo)-indan-4-il]-2,2-difluoro-etanol (0,17 g) en tetrahidrofurano (4 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 20 min antes de la adición de yoduro de metilo (17 µL). La mezcla se agita durante una noche y después se añade agua. La mezcla resultante se extrae con acetato de etilo y los extractos combinados se secan (Na₂SO₄) y se concentran para dar el compuesto del título en bruto.

Etapa 4: (S)-4-(1,1-difluoro-2-metoxi-etil)-indan-1-ol

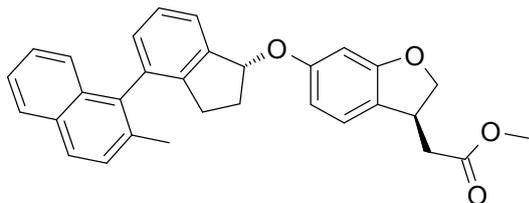
El compuesto del título se prepara a partir de terc-butil-[(S)-4-(1,1-difluoro-2-metoxi-etil)-indan-1-il]-dimetil-silano siguiendo un procedimiento análogo al descrito en la Etapa 4 del Intermedio 7.

Etapa 5: éster metílico del ácido {(S)-6-[(R)-4-(1,1-difluoro-2-metoxi-etil)-indan-1-il]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-acético

El compuesto del título se prepara a partir de (S)-4-(1,1-difluoro-2-metoxi-etil)-indan-1-ol y éster metílico del ácido (S)-6-(2,3-dihidro-benzofuran-3-il)-acético siguiendo un procedimiento análogo al descrito en la Etapa 3 del Intermedio 1.

Intermedio 75

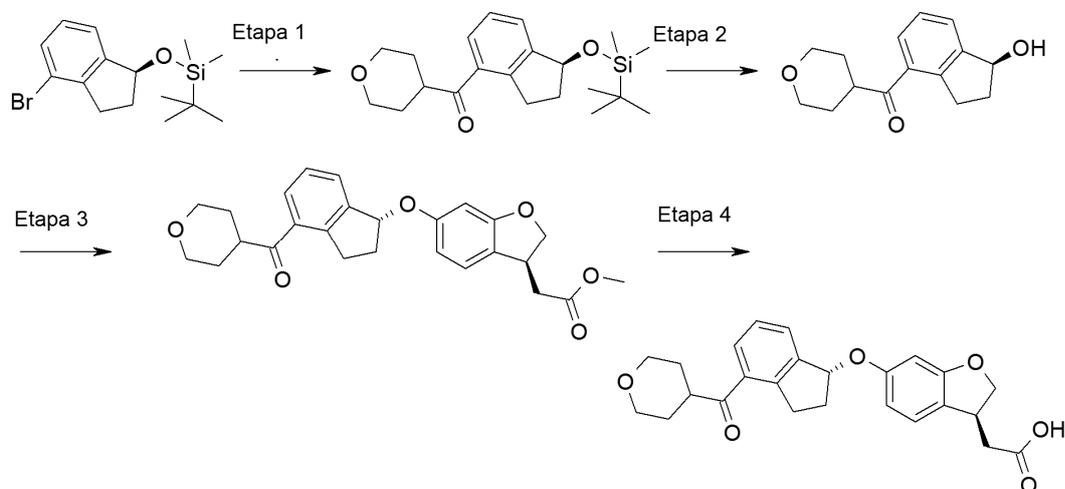
Éster metílico del ácido {(S)-6-[(R)-4-(2-metil-naftalen-1-il)-indan-1-il]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-acético



El compuesto del título se prepara a partir de 1-bromo-2-metil-naftaleno y éster metílico del ácido {(S)-6-[(R)-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-indan-1-il]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-acético siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el Intermedio 44, Rendimiento: 77% del valor teórico; LC (método 6): t_R = 1,77 min; Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 487 [M+Na]⁺.

Intermedio 76

Ácido {(S)-6-[(R)-4-(tetrahidro-piran-4-carbonil)-indan-1-iloxi]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-acético



Etapa 1: [(S)-1-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-indan-4-il]-(tetrahidro-piran-4-il)-metanona

5 Se añade n-butil litio (1,6 mol/L en hexano, 1,0 mL) a una solución de [(S)-4-bromo-indan-1-iloxi]-terc-butil-dimetil-silano (0,49 g) en tetrahidrofurano (10 mL) enfriada a -78°C . La solución resultante se agita a -78°C durante 1 h antes de la adición de metoxi-metil-amida del ácido tetrahidro-piran-4-carboxílico (0,30 g). La solución se agita a -78°C durante 1 h y después se calienta a temperatura ambiente en el baño de refrigeración durante una noche. Se añade una solución acuosa de NaHCO_3 y la mezcla resultante se extrae con acetato de etilo. El extracto combinado se seca (Na_2SO_4) y se concentra para dar el compuesto del título en bruto. Rendimiento: 0,52 g (97 % del valor teórico).

Etapa 2: [(S)-1-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-indan-4-il]-(tetrahidro-piran-4-il)-metanona

15 El compuesto del título se prepara a partir de terc-butil-[(S)-4-(1,1-difluoro-2-metoxi-etil)-indan-1-iloxi]-dimetil-silano siguiendo un procedimiento análogo al descrito en la Etapa 4 del Intermedio 7. Rendimiento: 36% del valor teórico; Espectro de masas (ESI^+): $m/z = 247$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa 3: éster metílico del ácido {(S)-6-[(R)-4-(tetrahidro-piran-4-carbonil)-indan-1-iloxi]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-acético

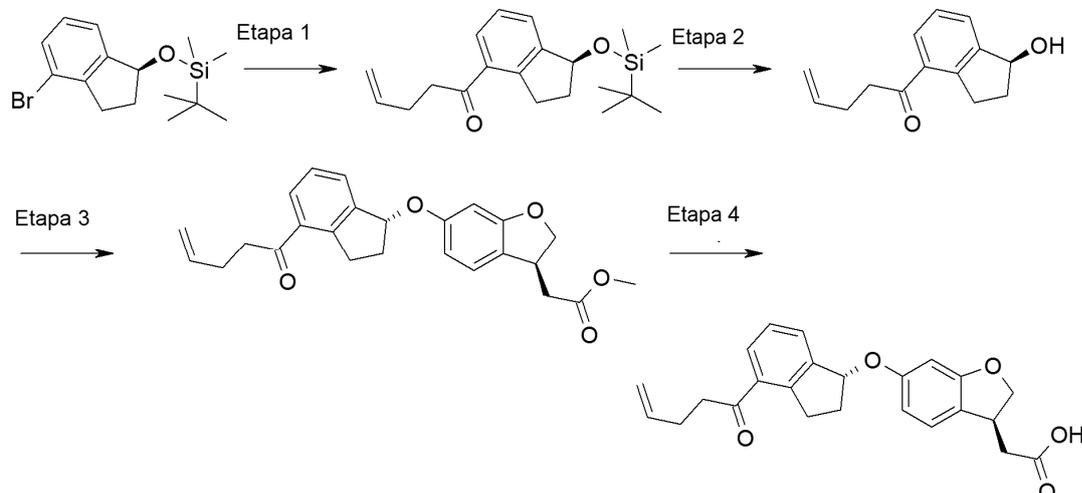
20 El compuesto del título se prepara a partir de [(S)-1-hidroxi-indan-4-il]-(tetrahidro-piran-4-il)-metanona y éster metílico del ácido (S)-6-(6-hidroxi-2,3-dihidro-benzofuran-3-il)-acético siguiendo un procedimiento análogo al descrito en la Etapa 3 del Intermedio 1. Rendimiento: 49% del valor teórico; Espectro de masas (ESI^+): $m/z = 437$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa 4: ácido {(S)-6-[(R)-4-(tetrahidro-piran-4-carbonil)-indan-1-iloxi]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-acético

El compuesto del título se prepara a partir de éster metílico del ácido {(S)-6-[(R)-4-(tetrahidro-piran-4-carbonil)-indan-1-iloxi]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-acético siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 1. Rendimiento: 74% del valor teórico; Espectro de masas (ESI^-): $m/z = 421$ $[\text{M}-\text{H}]^-$.

Intermedio 77

Ácido {(S)-6-[(R)-4-pent-4-enoil-indan-1-iloxi]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-acético

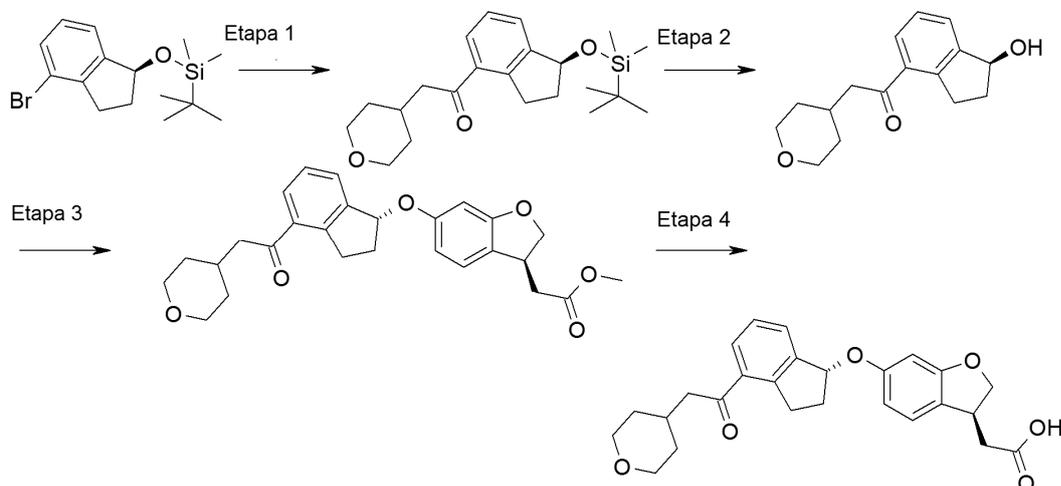


El compuesto del título se obtiene siguiendo el esquema sintético representado anteriormente y los procedimientos

correspondientes descritos para el Intermedio 76. Se usa metoxi-metil-amida del ácido pent-4-enoico como electrófilo en la Etapa 1. Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 393 [M+H]⁺.

Intermedio 78

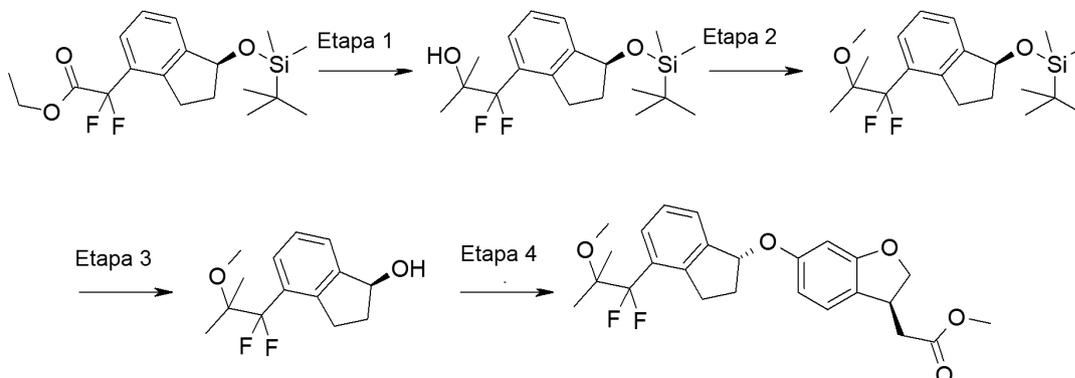
Ácido {(S)-6-[(R)-4-(2-tetrahidro-piran-4-il-acetil)-indan-1-iloxi]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-acético



5 El compuesto del título se obtiene siguiendo el esquema sintético representado anteriormente y los procedimientos correspondientes descritos para el Intermedio 76. Se usa N-metoxi-N-metil-2-(tetrahidro-piran-4-il)-acetamida como electrófilo en la Etapa 1. Espectro de masas (ESI⁻): m/z = 435 [M-H].

Intermedio 79

10 Éster metílico del ácido {(S)-6-[(R)-4-(1,1-difluoro-2-metoxi-2-metil-propil)-indan-1-iloxi]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-acético



Etapa 1: 1-[(S)-1-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-indan-4-il]-1,1-difluoro-2-metil-propan-2-ol

15 Se añade bromuro de metilmagnesio (1,4 mol/L en tetrahidrofurano/tolueno; 3,6 mL) a una solución de éster etílico del ácido [(S)-1-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-indan-4-il]-difluoro-acético (0,37 g) en tetrahidrofurano (10 mL) enfiada en un baño de hielo. La solución se calienta a temperatura ambiente en el baño de refrigeración durante una noche. Se añade lentamente una solución acuosa de NH₄Cl y la mezcla resultante se extrae con acetato de etilo. Los extractos combinados se secan (Na₂SO₄) y se concentran para dar el compuesto del título en bruto.

Etapa 2: terc-butil-[(S)-4-(1,1-difluoro-2-metoxi-2-metil-propil)-indan-1-iloxi]-dimetil-silano

20 El compuesto del título se prepara a partir de 1-[(S)-1-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-indan-4-il]-1,1-difluoro-2-metil-propan-2-ol siguiendo un procedimiento análogo al descrito en la Etapa 3 del Intermedio 74.

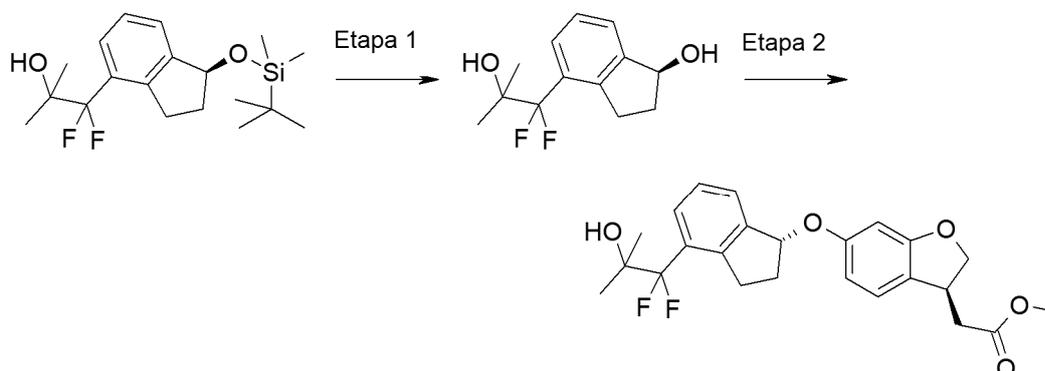
Etapa 3: (S)-4-(1,1-difluoro-2-metoxi-2-metil-propil)-indan-1-ol

25 El compuesto del título se prepara a partir de terc-butil-[(S)-4-(1,1-difluoro-2-metoxi-2-metil-propil)-indan-1-iloxi]-dimetil-silano siguiendo un procedimiento análogo al descrito en la Etapa 4 del Intermedio 7.

Etapa 4: éster metílico del ácido {(S)-6-[(R)-4-(1,1-difluoro-2-metoxi-2-metil-propil)-indan-1-iloxi]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-acético

El compuesto del título se prepara a partir de (S)-4-(1,1-difluoro-2-metoxi-2-metil-propil)-indan-1-ol y éster metílico del ácido (S)-(6-hidroxi-2,3-dihidro-benzofuran-3-il)-acético siguiendo un procedimiento análogo al descrito en la Etapa 3 del Intermedio 1.

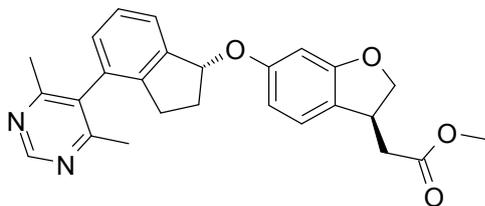
30 **Intermedio 80**

Éster metílico del ácido {(S)-6-[(R)-4-(1,1-difluoro-2-hidroxi-2-metil-propil)-indan-1-iloxi]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-acéticoEtapa 1: (S)-4-(1,1-difluoro-2-hidroxi-2-metil-propil)-indan-1-ol

- 5 El compuesto del título se prepara a partir de *tert*-butil-[(S)-4-(1,1-difluoro-2-hidroxi-2-metil-propil)-indan-1-iloxi]-dimetil-silano siguiendo un procedimiento análogo al descrito en la Etapa 4 del Intermedio 7.

Etapa 2: éster metílico del ácido {(S)-6-[(R)-4-(1,1-difluoro-2-hidroxi-2-metil-propil)-indan-1-iloxi]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-acético

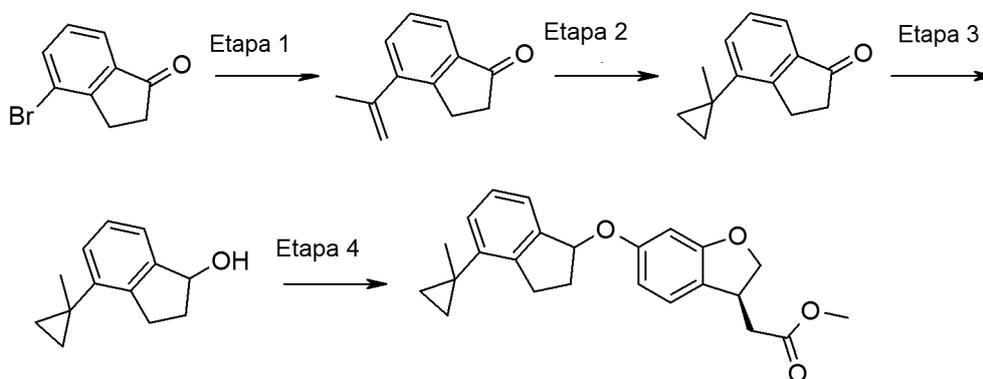
- 10 El compuesto del título se prepara a partir de (S)-4-(1,1-difluoro-2-hidroxi-2-metil-propil)-indan-1-ol y éster metílico del ácido (S)-6-(2-hidroxi-2,3-dihidro-benzofuran-3-il)-acético siguiendo un procedimiento análogo al descrito en la Etapa 3 del Intermedio 1.

Intermedio 81Éster metílico del ácido {(S)-6-[(R)-4-(4,6-dimetil-pirimidin-5-il)-indan-1-iloxi]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-acético

- 15 El compuesto del título se prepara a partir de 5-bromo-4,6-dimetil-pirimidina y éster metílico del ácido {(S)-6-[(R)-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-indan-1-iloxi]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-acético siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el Intermedio 44. Rendimiento: 47% del valor teórico; LC (método 6): $t_R = 1,14$ min; Espectro de masas (ESI⁺): $m/z = 431$ [M+H]⁺.

Intermedio 82

- 20 Éster metílico del ácido {(S)-6-[4-(1-metil-ciclopropil)-indan-1-iloxi]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-acético

Etapa 1: 4-isopropenil-indan-1-ona

- 25 El compuesto del título se prepara a partir de 4-bromo-indan-1-ona y isopropeniltrifluoroborato potásico siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el Intermedio 44. Rendimiento: 67% del valor teórico; LC (método 6): $t_R = 0,67$ min; Espectro de masas (ESI⁺): $m/z = 173$ [M+H]⁺.

Etapa 2: 4-(1-metil-ciclopropil)-indan-1-ona

Se añade ácido trifluoroacético (0,20 mL) en diclorometano (4 mL) a una solución enfriada con hielo de dietilcinc (1 mol/L en hexano; 3 mL) en diclorometano (4 mL). La solución se agita durante 20 min antes de la adición de

diyodometano (0,29 mL) en diclorometano (4 mL). La solución se agita durante 20 min más y después se añade 4-isopropenil-indan-1-ona (0,21 g) en diclorometano (4 mL). La solución se agita a temperatura ambiente durante una noche. La solución se diluye con diclorometano y se lava con una solución acuosa de NH_4Cl . La solución se seca (MgSO_4) y se concentra. El residuo se somete a cromatografía de fase inversa (metanol/agua/ácido trifluoroacético) para dar el compuesto del título. Rendimiento: 0,07 g (32% del valor teórico); LC (método 6): $t_R = 0,84$ min; Espectro de masas (ESI^+): $m/z = 187$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa 3: 4-(1-metil-ciclopropil)-indan-1-ol

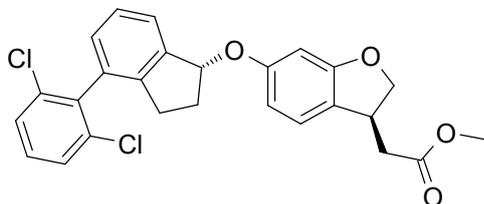
El compuesto del título se prepara a partir de 4-(1-metil-ciclopropil)-indan-1-ona siguiendo un procedimiento análogo al descrito en la Etapa 2 del Intermedio 74. Rendimiento: 84% del valor teórico; LC (método 6): $t_R = 0,93$ min; Espectro de masas (ESI^+): $m/z = 171$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa 4: éster metílico del ácido {(S)-6-[4-(1-metil-ciclopropil)-indan-1-iloxi]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-acético

El compuesto del título se prepara a partir de 4-(1-metil-ciclopropil)-indan-1-ol y éster metílico del ácido (S)-6-(6-hidroxi-2,3-dihidro-benzofuran-3-il)-acético siguiendo un procedimiento análogo al descrito en la Etapa 3 del Intermedio 1. Rendimiento: 74% del valor teórico; LC (método 6): $t_R = 1,63$ min; Espectro de masas (ESI^+): $m/z = 401$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

Intermedio 83

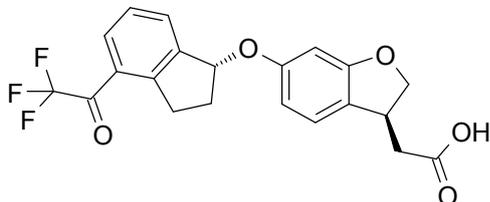
Éster metílico del ácido {(S)-6-[(R)-4-(2,6-dicloro-fenil)-indan-1-iloxi]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-acético



El compuesto del título se prepara a partir de 1,3-dicloro-2-yodo-benceno y éster metílico del ácido {(S)-6-[(R)-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-indan-1-iloxi]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-acético siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el Intermedio 53; se usa 1,4-dioxano como disolvente a 85 °C.

Intermedio 84

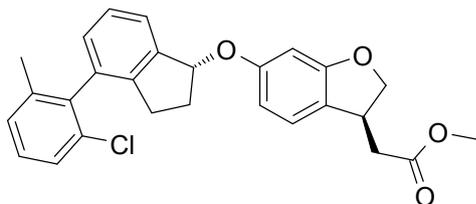
Ácido {(S)-6-[(R)-4-(2,2,2-trifluoro-acetil)-indan-1-iloxi]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-acético



Se añade n-butil litio (1,6 mol/L en hexano, 0,25 mL) a una solución de ácido {(S)-6-[(R)-4-bromo-indan-1-iloxi]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-acético (50 mg) en tetrahidrofurano (5 mL) enfriada a -78 °C. La solución se agita a -78 °C durante 0,5 h antes de la adición de trifluoroacetato de etilo (0,10 mL) en tetrahidrofurano (1 mL). La solución se agita a -78 °C durante 1 h y después se calienta a temperatura ambiente en el baño de refrigeración durante una noche. Se añade éter dietílico y la solución se lava con una solución acuosa de NH_4Cl . La solución se seca (Na_2SO_4) y se concentra para dar el compuesto del título en bruto. Rendimiento: 51 mg (98% del valor teórico); LC (método 6): $t_R = 1,06$ min; Espectro de masas (ESI^-): $m/z = 405$ $[\text{M}-\text{H}]^-$.

Intermedio 85

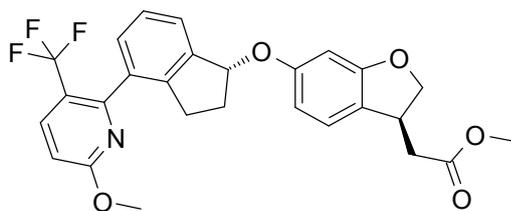
Éster metílico del ácido {(S)-6-[(R)-4-(2-cloro-6-metil-fenil)-indan-1-iloxi]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-acético



El compuesto del título se prepara a partir de 1-cloro-2-yodo-3-metil-benceno y éster metílico del ácido {(S)-6-[(R)-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-indan-1-iloxi]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-acético siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el Intermedio 53; se usa 1,4-dioxano como disolvente a 85 °C.

Intermedio 86

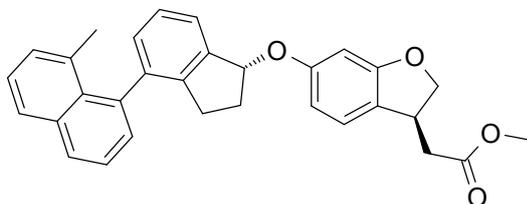
Éster metílico del ácido {(S)-6-[(R)-4-(6-metoxi-3-trifluorometil-piridin-2-il)-indan-1-iloxi]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-acético



- 5 El compuesto del título se prepara a partir de 2-yodo-6-metoxi-3-trifluorometil-piridina y éster metílico del ácido {(S)-6-[(R)-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-indan-1-iloxi]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-acético siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el Intermedio 44. Rendimiento: 67% del valor teórico; LC (método 1): $t_R = 1,44$ min; Espectro de masas (ESI⁺): $m/z = 500$ [M+H]⁺.

Intermedio 87

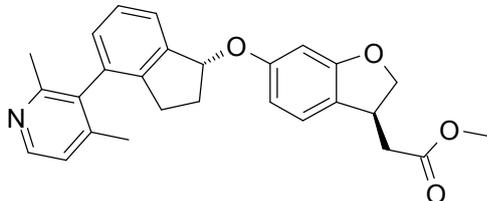
Éster metílico del ácido {(S)-6-[(R)-4-(8-metil-naftalen-1-il)-indan-1-iloxi]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-acético



- 10 El compuesto del título se prepara a partir de 1-bromo-8-metil-naftaleno y éster metílico del ácido {(S)-6-[(R)-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-indan-1-iloxi]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-acético siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el Intermedio 44. Rendimiento: 90% del valor teórico; LC (método 1): $t_R = 1,55$ min; Espectro de masas (ESI⁺): $m/z = 487$ [M+Na]⁺.

Intermedio 88

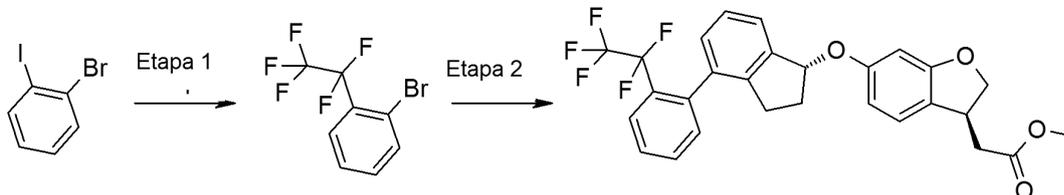
Éster metílico del ácido {(S)-6-[(R)-4-(2,4-dimetil-piridin-3-il)-indan-1-iloxi]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-acético



- 15 El compuesto del título se prepara a partir de 3-bromo-2,4-dimetil-piridina y éster metílico del ácido {(S)-6-[(R)-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-indan-1-iloxi]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-acético siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el Intermedio 44. Rendimiento: 47% del valor teórico; LC (método 1): $t_R = 1,06$ min; Espectro de masas (ESI⁺): $m/z = 430$ [M+H]⁺.

Intermedio 89

Éster metílico del ácido {(S)-6-[(R)-4-(2-pentafluoroetil-fenil)-indan-1-iloxi]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-acético



Etapa 1: 1-bromo-2-pentafluoroetil-benceno

- 25 Se añade trimetil-pentafluoroetil-silano (1,0 mL) a una mezcla de 1-bromo-2-yodo-benceno (0,50 mL), KF (0,27 g), CuI (0,89 mg) y N,N-dimetilformamida (1 mL) en una atmósfera de Ar a temperatura ambiente. El recipiente de reacción se cierra herméticamente y la mezcla se agita a 80 °C durante una noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añade éter dietílico y la mezcla se lava con una solución acuosa de NH₄Cl. La fase orgánica se seca (MgSO₄) y se concentra para dar el compuesto del título en bruto. Rendimiento: 1,05 g (98% del valor teórico); LC (método 7): $t_R = 1,77$ min.

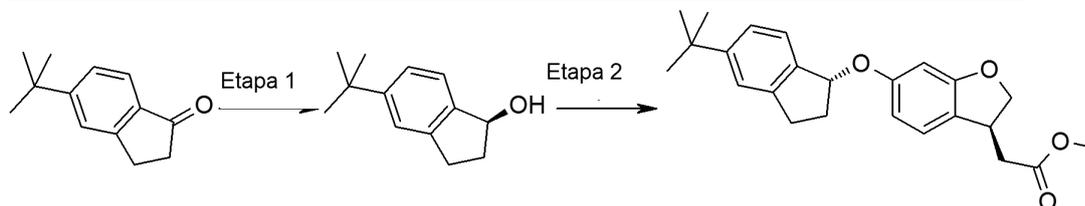
- 30 Etapa 2: éster metílico del ácido {(S)-6-[(R)-4-(2-pentafluoroetil-fenil)-indan-1-iloxi]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-acético

El compuesto del título se prepara a partir de 1-bromo-2-pentafluoroetil-benceno y éster metílico del ácido {(S)-6-[(R)-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-indan-1-iloxi]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-acético siguiendo un

procedimiento análogo al descrito en el Intermedio 44. Rendimiento: 68% del valor teórico; LC (método 1): $t_R = 1,69$ min; Espectro de masas (ESI⁺): $m/z = 541$ [M+Na]⁺.

Intermedio 90

Éster metílico del ácido {(S)-6-[(R)-5-terc-butil-indan-1-iloxi]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-acético

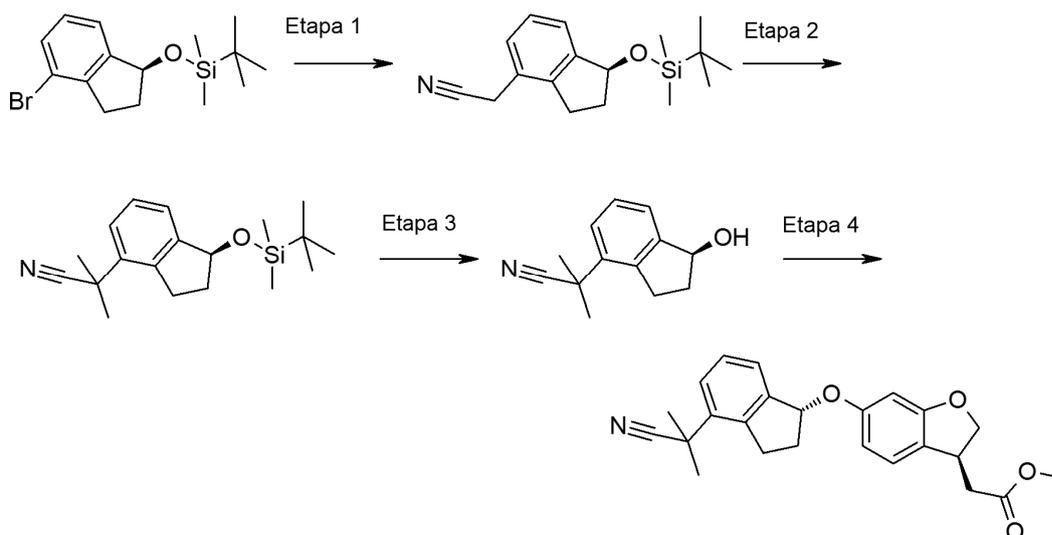


5 Etapa 1: (S)-5-terc-butil-indanol
El compuesto del título se prepara a partir de 5-terc-butil-indan-1-ona siguiendo un procedimiento análogo al descrito en la Etapa 2 del Intermedio 13. Rendimiento: 84% del valor teórico; LC (método 4): $t_R = 2,07$ min; Espectro de masas (ESI⁺): $m/z = 173$ [M-OH]⁺.

10 Etapa 2: éster metílico del ácido {(S)-6-[(R)-5-terc-butil-indan-1-iloxi]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-acético
El compuesto del título se prepara a partir de (S)-5-terc-butil-indanol y éster metílico del ácido (S)-(6-hidroxi-2,3-dihidro-benzofuran-3-il)-acético siguiendo un procedimiento análogo al descrito en la Etapa 3 del Intermedio 1. Rendimiento: 46% del valor teórico; LC (método 1): $t_R = 1,51$ min; Espectro de masas (ESI⁺): $m/z = 403$ [M+Na]⁺.

Intermedio 91

15 Éster metílico del ácido {(S)-6-[(R)-4-(ciano-dimetil-metil)-indan-1-iloxi]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-acético



Etapa 1: (S)-[1-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-indan-4-il]-acetronitrilo

20 Se añade aducto de bis(difenilfosfino)ferroceno-dicloropaladio y diclorometano (0,47 g) a un matraz cargado con una varilla de agitación, (S)-(4-bromo-2,3-dihidro-1H-inden-1-iloxi)-terc-butil-dimetilsilano (2,10 g), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoxazol (1,50 g), Cs₂CO₃ (6,27 g), N,N-dimetilformamida (50 mL) y agua (10 mL) en una atmósfera de Ar a temperatura ambiente. La mezcla se agita a 90 °C durante una noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añade agua y la mezcla se extrae con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavan con agua y salmuera y se secan (Na₂SO₄). El disolvente se evapora y el residuo se somete a cromatografía sobre gel de sílice (heptano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título. Rendimiento: 1,84 g

25 Etapa 2: (S)-2-[1-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-indan-4-il]-2-metil-propionitrilo

30 Se añade hexametildisilazida potásica (0,5 mol/L en tolueno; 2,1 mL) a una solución de (S)-[1-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-indan-4-il]-acetronitrilo (0,30 g) en tetrahidrofurano (10 mL) enfriada a -60 °C. La solución se agita a -60 °C durante 20 min antes de la adición de yoduro de metilo (65 µL). La solución se agita a -60 °C durante 30 min más antes de la adición de otra porción de hexametildisilazida potásica (0,5 mol/L en tolueno; 2,1 mL) y después de 20 min más de agitación de otra porción de yoduro de metilo (65 µL). La solución se agita durante 2 h más antes de que se añada hexametildisilazida potásica (0,5 mol/L en tolueno; 2,1 mL) seguido, después de otras 5 min, de yoduro de metilo (65 µL). La solución se agita a -50 °C durante 1 h y después se diluye con éter dietílico. La solución se lava con una solución acuosa 1 M de HCl y una solución acuosa de Na₂S₂O₃ y se seca (Na₂SO₄). El disolvente se evapora y el residuo se somete a cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título. Rendimiento: 0,24 g (72% del valor teórico); LC (método 1): $t_R = 1,51$ min; Espectro de masas

35

(ESI⁺): m/z = 338 [M+Na]⁺.

Etapa 3: (S)-2-(1-hidroxi-indan-4-il)-2-metil-propionitrilo

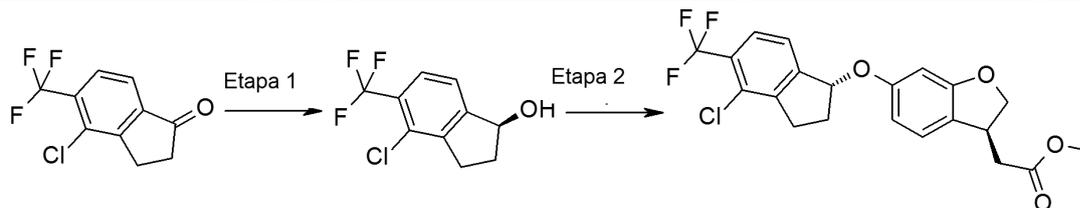
El compuesto del título se prepara a partir de (S)-2-[1-(terc-butil-dimetil-silanilo)-indan-4-il]-2-metil-propionitrilo siguiendo un procedimiento análogo al descrito en la Etapa 4 del Intermedio 7. Rendimiento: 76% del valor teórico; LC (método 1): t_R = 0,91 min; Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 184 [M-OH]⁺.

Etapa 4: Éster metílico del ácido {(S)-6-[4-(ciano-dimetil-metil)-indan-1-iloxi]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-acético

El compuesto del título se prepara a partir de (S)-2-(1-hidroxi-indan-4-il)-2-metil-propionitrilo y éster metílico del ácido (S)-(6-hidroxi-2,3-dihidro-benzofuran-3-il)-acético siguiendo un procedimiento análogo al descrito en la Etapa 3 del Intermedio 1. Rendimiento: 65% del valor teórico; LC (método 1): t_R = 1,30 min; Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 414 [M+Na]⁺.

Intermedio 92

Éster metílico del ácido {(S)-6-[(R)-4-cloro-5-trifluorometil-indan-1-iloxi]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-acético



Etapa 1: (S)-4-cloro-5-trifluorometil-indanol

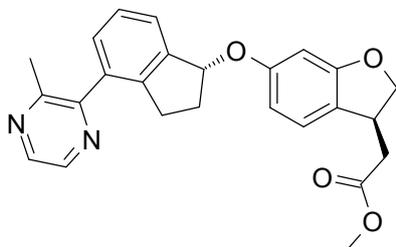
El compuesto del título se prepara a partir de 4-cloro-5-trifluorometil-indan-1-ona siguiendo un procedimiento análogo al descrito en la Etapa 2 del Intermedio 13. Rendimiento: 55% del valor teórico; Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 235/237 (Cl) [M-H]⁺.

Etapa 2: éster metílico del ácido {(S)-6-[(R)-4-cloro-5-trifluorometil-indan-1-iloxi]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-acético

El compuesto del título se prepara a partir de (S)-4-cloro-5-trifluorometil-indanol y éster metílico del ácido (S)-(6-hidroxi-2,3-dihidro-benzofuran-3-il)-acético siguiendo un procedimiento análogo al descrito en la Etapa 3 del Intermedio 1. Rendimiento: 70% del valor teórico; LC (método 6): t_R = 1,60 min; Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 427/429 (Cl) [M+H]⁺.

Intermedio 93

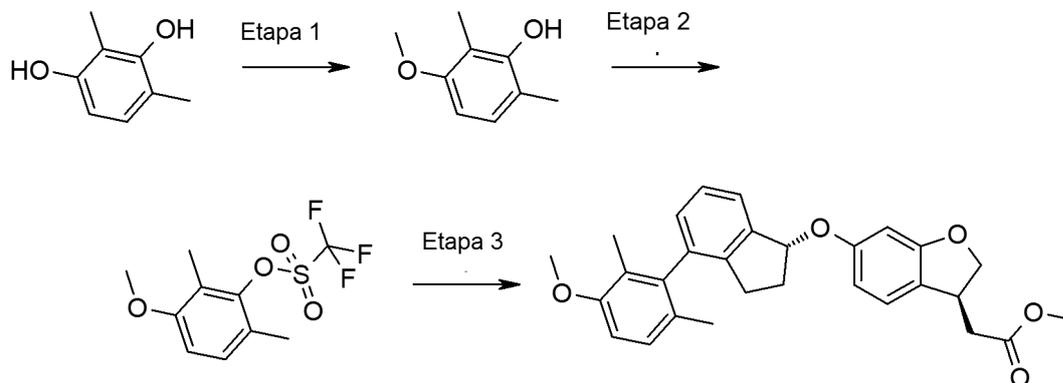
Éster metílico del ácido {(S)-6-[(R)-4-(3-metil-pirazin-2-il)-indan-1-iloxi]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-acético



El compuesto del título se prepara a partir de éster metílico del ácido {(S)-6-[(R)-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-indan-1-iloxi]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-acético y 2-cloro-3-metil-pirazina siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 53; la reacción se realiza en tetrahidrofurano a 100 °C. LC (método 7): t_R = 1,68 min; Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 417 [M+H]⁺.

Intermedio 94

Éster metílico del ácido {(S)-6-[(R)-4-(3-metoxi-2,6-dimetil-fenil)-indan-1-iloxi]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-acético



Etapa 1: 3-metoxi-2,6-dimetil-fenol

El compuesto del título se prepara a partir de 2,4-dimetil-benceno-1,3-diol y yodometano siguiendo un procedimiento análogo al descrito en la Etapa 3 del Intermedio 55. Rendimiento: 55% del valor teórico; LC (método 7): $t_R = 1,28$ min; Espectro de masas (ESI⁺): $m/z = 153$ [M+H]⁺.

Etapa 2: 3-metoxi-2,6-dimetil-fenil éster del ácido trifluoro-metanosulfónico

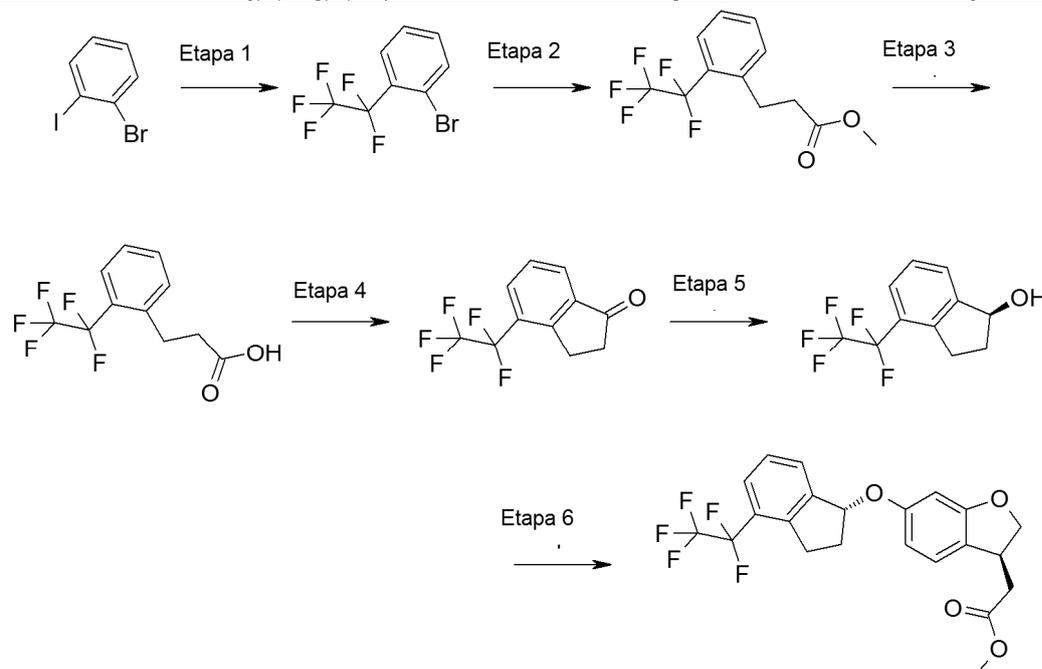
Se añade ácido trifluorometanosulfónico (0,10 mL) a una solución de 3-metoxi-2,6-dimetil-fenol (65 mg) y lutidina (0,10 mL) en diclorometano (2 mL) enfriada en un baño de hielo. El baño de enfriamiento se retira y la disolución se agita a temperatura ambiente durante una noche. Se añade diclorometano y la solución se lava con una solución acuosa 1 M de HCl. La fase orgánica se seca (Na₂SO₄) y se concentra. El residuo se somete a cromatografía sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo) para dar el compuesto del título. Rendimiento: 80 mg (75% del valor teórico); LC (método 7): $t_R = 1,79$ min.

Etapa 3: éster metílico del ácido {(S)-6-[(R)-4-(3-metoxi-2,6-dimetil-fenil)-indan-1-iloxi]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-acético

El compuesto del título se prepara a partir de 3-metoxi-2,6-dimetil-fenil éster del ácido trifluoro-metanosulfónico y éster metílico del ácido {(S)-6-[(R)-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-indan-1-iloxi]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-acético siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el Intermedio 44; la reacción se realiza en una mezcla de tetrahidrofurano y tolueno a 100 °C. Rendimiento: 40% del valor teórico; LC (método 6): $t_R = 1,64$ min; Espectro de masas (ESI⁺): $m/z = 481$ [M+Na]⁺.

Intermedio 95

Éster metílico del ácido {(S)-6-[(R)-4-pentafluoroetil-indan-1-iloxi]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-acético



Etapa 1: 1-bromo-2-pentafluoroetil-benceno

El compuesto del título se prepara como se ha descrito en la Etapa 1 del Intermedio 89.

Etapa 2: éster metílico del ácido 3-(2-pentafluoroetil-fenil)-propiónico

El compuesto del título se prepara a partir de 1-bromo-2-pentafluoroetil-benceno y 3,3-dimetoxi-propeno siguiendo un procedimiento análogo al descrito en la Etapa 1 del Intermedio 30. Rendimiento: 26% del valor teórico; LC (método 6): $t_R = 1,16$ min.

Etapa 3: ácido 3-(2-pentafluoroetil-fenil)-propiónico

5 El compuesto del título se prepara a partir de éster metílico del ácido 3-(2-pentafluoroetil-fenil)-propiónico siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 1. Rendimiento: 87% del valor teórico; LC (método 6): $t_R = 0,93$ min; Espectro de masas (ESI⁺): $m/z = 267$ [M-H]⁻.

Etapa 4: 4-pentafluoroetil-indan-1-ona

10 El compuesto del título se prepara a partir de ácido 3-(2-pentafluoroetil-fenil)-propiónico siguiendo un procedimiento análogo al descrito en la Etapa 3 del Intermedio 30; la reacción se realiza con y en ácido clorosulfónico a temperatura ambiente. Rendimiento: 69% del valor teórico; LC (método 6): $t_R = 0,88$ min; Espectro de masas (ESI⁺): $m/z = 251$ [M+H]⁺.

Etapa 5: (S)-4-pentafluoroetil-indan-1-ol

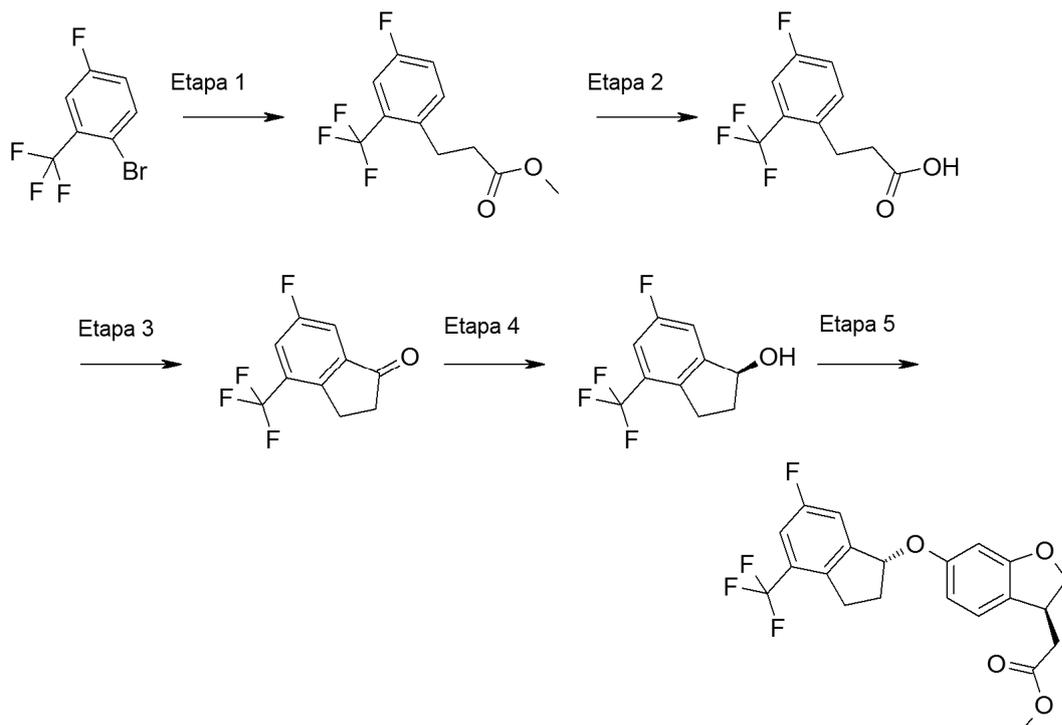
15 El compuesto del título se prepara a partir de 4-pentafluoroetil-indan-1-ona siguiendo un procedimiento análogo al descrito en la Etapa 2 del Intermedio 13. Rendimiento: 80% del valor teórico; LC (método 6): $t_R = 0,97$ min; Espectro de masas (ESI⁺): $m/z = 235$ [M-OH]⁺.

Etapa 6: éster metílico del ácido {(S)-6-[(R)-4-pentafluoroetil-indan-1-iloxi]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-acético

20 El compuesto del título se prepara a partir de (S)-4-pentafluoroetil-indan-1-ol y éster metílico del ácido (S)-(6-hidroxi-2,3-dihidro-benzofuran-3-il)-acético siguiendo un procedimiento análogo al descrito en la Etapa 3 del Intermedio 1. Rendimiento: 68% del valor teórico; LC (método 6): $t_R = 1,60$ min; Espectro de masas (ESI⁺): $m/z = 443$ [M+H]⁺.

Intermedio 96

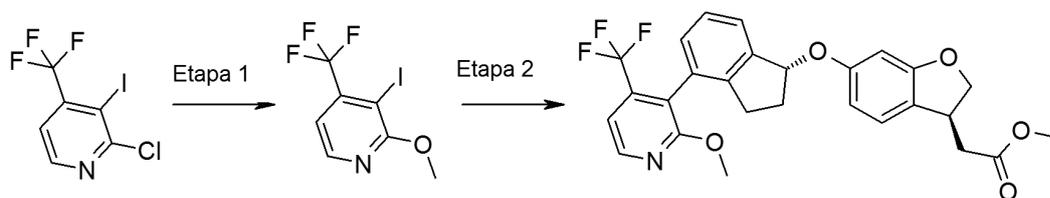
Éster metílico del ácido {(S)-6-[(R)-6-fluoro-4-trifluorometil-indan-1-iloxi]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-acético



25 El compuesto del título se obtiene siguiendo el esquema sintético representado anteriormente y los procedimientos correspondientes para los Intermedios 30 y 95. LC (método 7): $t_R = 1,92$ min; Espectro de masas (ESI⁺): $m/z = 411$ [M+H]⁺.

Intermedio 97

Éster metílico del ácido {(S)-6-[(R)-4-(2-metoxi-4-trifluorometil-piridin-3-il)-indan-1-iloxi]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-acético

**Etapa 1:** 3-yodo-2-metoxi-4-trifluorometil-piridina

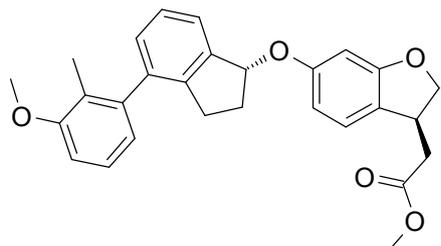
Se añade sodio (18 mg) disuelto en metanol (0,5 mL) a una solución de 2-cloro-3-yodo-4-trifluorometil-piridina (0,20 g) en metanol (1,5 mL) a temperatura ambiente. La solución se agita a 60 °C durante una noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añade éter dietílico y la solución se lava con agua y salmuera. La fase orgánica se seca (Na_2SO_4) y se concentra. El residuo se somete a cromatografía sobre gel de sílice (diclorometano) para dar el compuesto del título. Rendimiento: 0,06 g (30% del valor teórico); LC (método 1): $t_R = 1,25$ min; Espectro de masas (ESI^+): $m/z = 304$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa 3: éster metílico del ácido {(S)-6-[(R)-4-(2-metoxi-4-trifluorometil-piridin-3-il)-indan-1-iloxi]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-acético

El compuesto del título se prepara a partir de 3-yodo-2-metoxi-4-trifluorometil-piridina y éster metílico del ácido {(S)-6-[(R)-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-indan-1-iloxi]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-acético siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el Intermedio 44. Rendimiento: 61% del valor teórico; LC (método 1): $t_R = 1,44$ min; Espectro de masas (ESI^+): $m/z = 500$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Intermedio 98

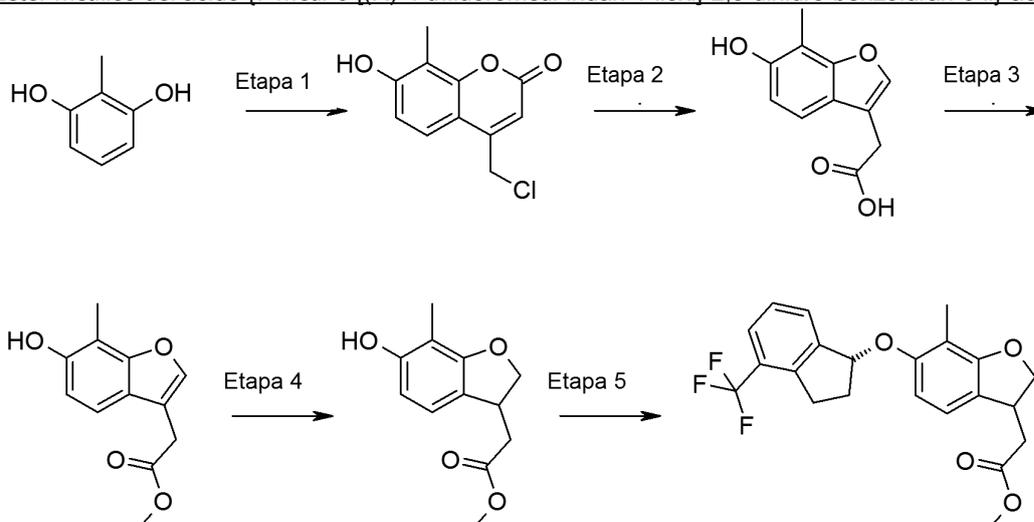
Éster metílico del ácido {(S)-6-[(R)-4-(3-metoxi-2-metil-fenil)-indan-1-iloxi]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-acético



El compuesto del título se prepara a partir de éster metílico del ácido {(S)-6-[(R)-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-indan-1-iloxi]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-acético y 1-bromo-3-metoxi-2-metil-benceno siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 44. LC (método 7): $t_R = 1,66$ min; Espectro de masas (ESI^+): $m/z = 445$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Intermedio 98

Éster metílico del ácido {7-metil-6-[(R)-4-trifluorometil-indan-1-iloxi]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-acético

**Etapa 1:** 4-clorometil-7-hidroxi-8-metil-cromen-2-ona

Se añade lentamente 4-cloroacetato de etilo (6,63 g) a ácido sulfúrico concentrado (17 mL) a 0 °C con agitación. Se añade en porciones 2-metilresorcinol (5,0 g), después de lo cual la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla se vierte lentamente en una mezcla de hielo y agua y el producto precipitado

se recoge por filtración, se lava con agua y se seca al vacío para dar el compuesto del título. Rendimiento de 8,29 g (91% del valor teórico); Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 225/227 (Cl) [M+H]⁺.

Etapa 2: ácido (6-hidroxi-7-metil-benzofuran-3-il)-acético

5 Se suspende 4-clorometil-7-hidroxi-8-metil-cromen-2-ona (8,29 g) en 250 mL de NaOH 1 M en agua y se calienta a reflujo durante 3 h. La mezcla se enfría a 0 °C, se acidifica con ácido sulfúrico concentrado y después se extrae con acetato de etilo. El extracto orgánico se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y el disolvente se retira al vacío para dar el compuesto del título. Rendimiento de 7,35 g (96% del valor teórico); Espectro de masas (ESI⁺): m/z 205 [M-H]⁻.

Etapa 3: éster metílico del ácido (6-hidroxi-7-metil-benzofuran-3-il)-acético

10 Se disuelve ácido (6-hidroxi-7-metil-benzofuran-3-il)-acético (7,35 g) en metanol (80 mL), se añade ácido sulfúrico concentrado (2 mL) y la mezcla se calienta a reflujo durante 3 h. La mezcla se enfría a temperatura ambiente, se concentra al vacío y después se reparte entre acetato de etilo y una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. La fase orgánica se lava con salmuera, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y el disolvente se retira. El residuo se purifica por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (9:2 de ciclohexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título. Rendimiento de 2,93 g (38% del valor teórico); Espectro de masas (ESI⁺): m/z 219 [M-H]⁻.

Etapa 4: éster metílico del ácido (6-hidroxi-7-metil-2,3-dihidro-benzofuran-3-il)-acético

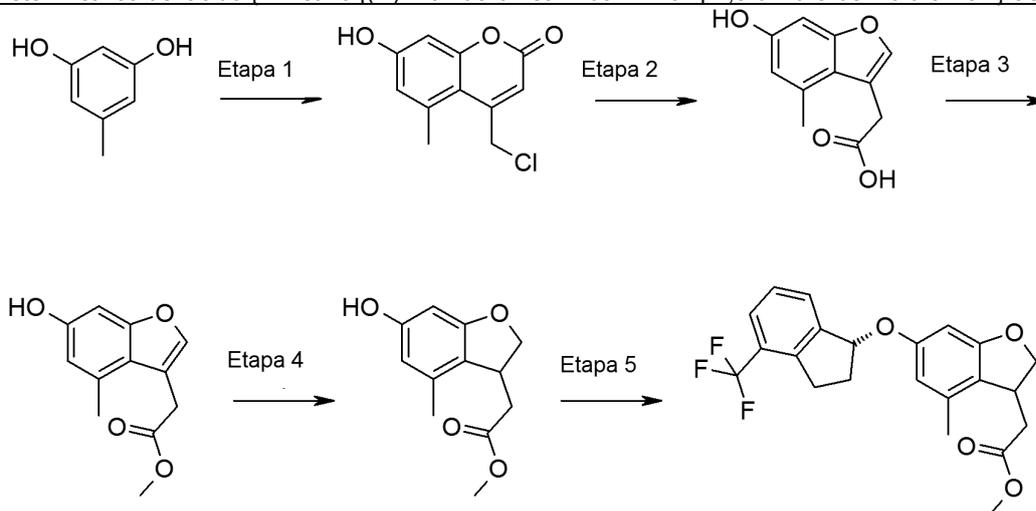
15 Se suspende éster metílico del ácido (6-hidroxi-7-metil-benzofuran-3-il)-acético (1,0 g) en metanol (100 mL) y se hidrogena a una presión de 5 bar durante 4 días usando paladio al 10% sobre carbono activado (100 mg) como catalizador. La mezcla se filtra a través de Dicalite para retirar el catalizador y después el disolvente se retira al vacío. El residuo se purifica por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (9:1 de ciclohexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título. Rendimiento de 467 mg (46% del valor teórico); Espectro de masas (ESI⁺): m/z 223 [M+H]⁺.

Etapa 5: éster metílico del ácido {7-metil-6-[(R)-4-trifluorometil-indan-1-iloxi]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-acético

25 Se disuelve éster metílico del ácido (6-hidroxi-7-metil-2,3-dihidro-benzofuran-3-il)-acético (200 mg) en tetrahidrofurano seco (5 mL) y se añade (S)-4-trifluorometil-indan-1-ol (181 mg) seguido de trifenilfosfina (236 mg). La mezcla se enfría a 0 °C y se añade azodicarboxilato de di-terc-butilo (207 mg). La mezcla se agita a 0 °C durante 4 h y después el disolvente se retira al vacío. El residuo se purifica por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (9:1 de ciclohexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título. Rendimiento de 190 mg (52% del valor teórico); Espectro de masas (ESI⁺): m/z 407 [M+H]⁺.

30 Intermedio 99

Éster metílico del ácido {4-metil-6-[(R)-4-trifluorometil-indan-1-iloxi]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-acético



Etapa 1: 4-clorometil-7-hidroxi-5-metil-cromen-2-ona

35 Se añade lentamente 4-cloroacetoacetato de etilo (3,98 g) a ácido sulfúrico concentrado (10 mL) a 0 °C con agitación. Se añade en porciones orcinol (3,0 g), después de lo cual la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla se vierte lentamente en una mezcla de hielo y agua y el producto precipitado se recoge por filtración, se lava con agua y se seca al vacío para dar el compuesto del título. Rendimiento de 5,13 g (94% del valor teórico); Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 225/227 (Cl) [M+H]⁺.

Etapa 2: ácido (6-hidroxi-4-metil-benzofuran-3-il)-acético

40 Se suspende 4-clorometil-7-hidroxi-5-metil-cromen-2-ona (5,13 g) en 125 mL de NaOH 1 M en agua y se calienta a reflujo durante 3 horas. La mezcla se enfría a 0 °C, se acidifica con ácido sulfúrico concentrado y después se extrae con acetato de etilo. El extracto orgánico se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y el disolvente se retira al vacío para dar el compuesto del título. Rendimiento de 4,27 g (90% del valor teórico); Espectro de masas (ESI⁺): m/z 205 [M-H]⁻.

Etapa 3: éster metílico del ácido (6-hidroxi-4-metil-benzofuran-3-il)-acético

45 Se disuelve ácido (6-hidroxi-4-metil-benzofuran-3-il)-acético (4,27 g) en metanol (50 mL), se añade ácido sulfúrico concentrado (1,5 mL) y la mezcla se calienta a reflujo durante 3 h. La mezcla se enfría a temperatura ambiente, se

concentra al vacío y después se reparte entre acetato de etilo y una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. La fase orgánica se lava con salmuera, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y el disolvente se retira. El residuo se purifica por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (9:1 de ciclohexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título. Rendimiento de 3,70 g (81% del valor teórico); Espectro de masas (ESI⁻): m/z 219 [M-H].

5 **Etapa 4:** éster metílico del ácido (6-hidroxi-4-metil-2,3-dihidro-benzofuran-3-il)-acético

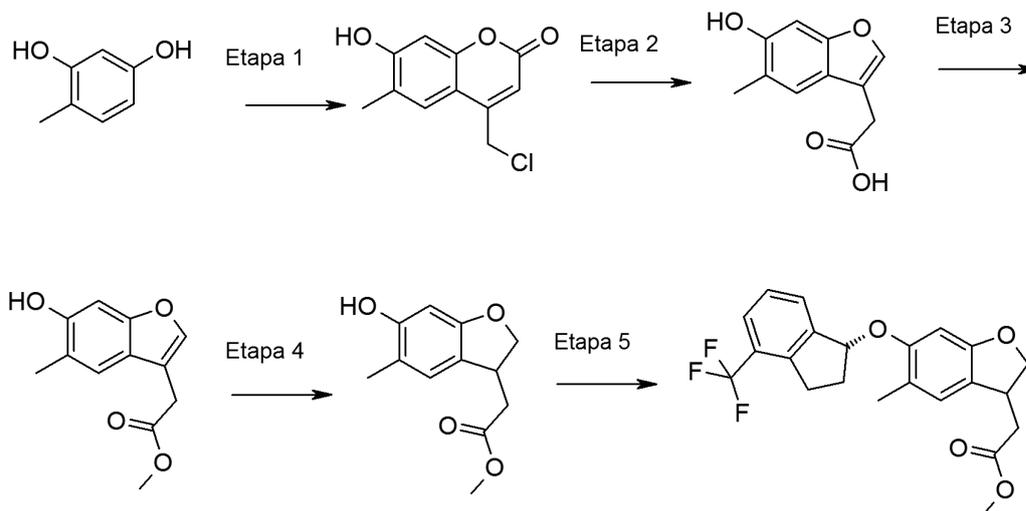
Se suspende éster metílico del ácido (6-hidroxi-4-metil-benzofuran-3-il)-acético (1,0 g) en metanol (150 mL) y se hidrogena a una presión de 5 bar durante 3 d usando paladio al 10% sobre carbono activado (100 mg) como catalizador. La mezcla se filtra a través de Dicalite para retirar el catalizador y después el disolvente se retira al vacío. El residuo se purifica por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (9:1 de ciclohexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título. Rendimiento de 470 mg (47% del valor teórico); Espectro de masas (ESI⁺): m/z 223 [M+H]⁺.

10 **Etapa 5:** éster metílico del ácido {4-metil-6-[(R)-4-trifluorometil-indan-1-iloxi]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-acético

Se disuelve éster metílico del ácido (6-hidroxi-4-metil-2,3-dihidro-benzofuran-3-il)-acético (200 mg) en tetrahidrofurano seco (5 mL) y se añade (S)-4-trifluorometil-indan-1-ol (181 mg) seguido de trietilfosfina (236 mg). La mezcla se enfría a 0 °C y se añade azodicarboxilato de di-terc-butilo (207 mg). La mezcla se agita a 0 °C durante 4 h y después el disolvente se retira al vacío. El residuo se purifica por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (9:1 de ciclohexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título. Rendimiento de 114 mg (31% del valor teórico); Espectro de masas (ESI⁺): m/z 407 [M+H]⁺.

20 **Intermedio 100**

Éster metílico del ácido {5-metil-6-[(R)-4-trifluorometil-indan-1-iloxi]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-acético



Etapa 1: 4-clorometil-7-hidroxi-6-metil-cromen-2-ona

Se añade lentamente 4-cloroacetoacetato de etilo (1,33 g) a ácido sulfúrico concentrado (3,5 mL) a 0 °C con agitación. Se añade en porciones 4-metilresorcinol (1,0 g), después de lo cual la mezcla se agita a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se vierte lentamente en una mezcla de hielo y agua y el producto precipitado se recoge por filtración, se lava con agua y se seca al vacío para dar el compuesto del título. Rendimiento de 1,80 g (99% del valor teórico); Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 225/227 (Cl) [M+H]⁺.

25 **Etapa 2:** ácido (6-hidroxi-5-metil-benzofuran-3-il)-acético

Se suspende 4-clorometil-7-hidroxi-6-metil-cromen-2-ona (1,80 g) en 58 mL de NaOH 1 M en agua y se calienta a reflujo durante 3 horas. La mezcla se enfría a 0 °C, se acidifica con ácido sulfúrico concentrado y después se extrae con acetato de etilo. El extracto orgánico se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y el disolvente se retira al vacío para dar el compuesto del título. Rendimiento de 1,53 g (90% del valor teórico); Espectro de masas (ESI⁻): m/z 205 [M-H].

30 **Etapa 3:** éster metílico del ácido (6-hidroxi-5-metil-benzofuran-3-il)-acético

Se disuelve ácido (6-hidroxi-5-metil-benzofuran-3-il)-acético (1,80 g) en metanol (21 mL), se añade ácido sulfúrico concentrado (0,63 mL) y la mezcla se calienta a reflujo durante 3 h. La mezcla se enfría a temperatura ambiente, se concentra al vacío y después se reparte entre acetato de etilo y una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. La fase orgánica se lava con salmuera, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y el disolvente se retira. El residuo se purifica por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (9:1→9:2 de ciclohexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título. Rendimiento de 1,18 g (61% del valor teórico); Espectro de masas (ESI⁺): m/z 221 [M+H]⁺.

35 **Etapa 4:** éster metílico del ácido (6-hidroxi-5-metil-2,3-dihidro-benzofuran-3-il)-acético

Se suspende éster metílico del ácido (6-hidroxi-5-metil-benzofuran-3-il)-acético (1,16 g) en metanol (50 mL) y se hidrogena a una presión de 5 bar durante 3 h usando paladio al 10% sobre carbono activado (100 mg) como catalizador. La mezcla se filtra a través de Dicalite para retirar el catalizador y después el disolvente se retira al vacío. El residuo se purifica por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (9:1 de ciclohexano/acetato de etilo)

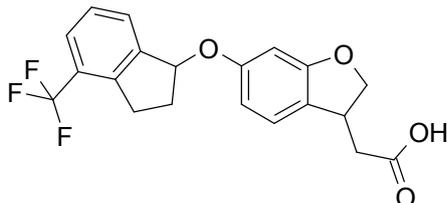
para dar el compuesto del título. Rendimiento de 1.02 mg (87% del valor teórico); Espectro de masas (ESI⁺): m/z 223 [M+H]⁺.

Etapa 5: éster metílico del ácido [5-metil-6-((R)-4-trifluorometil-indan-1-iloxi)-2,3-dihidro-benzofuran-3-il]-acético

- 5 Se disuelve éster metílico del ácido (6-hidroxi-5-metil-2,3-dihidro-benzofuran-3-il)-acético (200 mg) en tetrahidrofurano seco (5 mL) y se añade (S)-4-trifluorometil-indan-1-ol (181 mg) seguido de trifenilfosfina (236 mg). La mezcla se enfría a 0 °C y se añade azodicarboxilato de di-terc-butilo (207 mg). La mezcla se agita a 0 °C durante 4 h y después el disolvente se retira al vacío. El residuo se purifica por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (9:0,2 de ciclohexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título. Rendimiento de 175 mg (48% del valor teórico); Espectro de masas (ESI⁺): m/z 407 [M+H]⁺.

10 **Ejemplo 1**

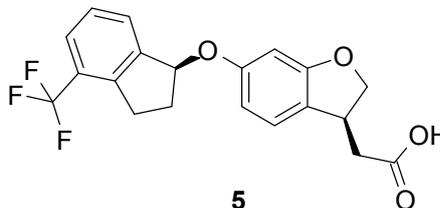
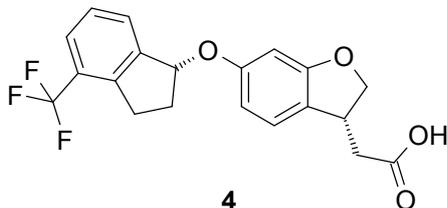
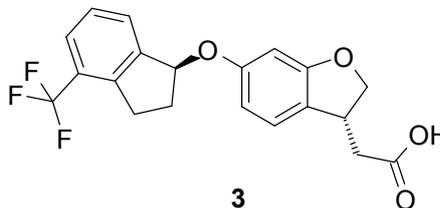
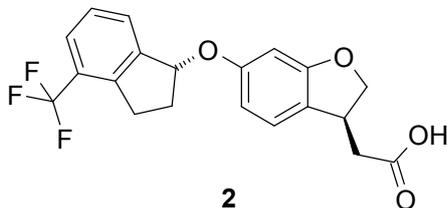
Ácido [6-(4-trifluorometil-indan-1-iloxi)-2,3-dihidro-benzofuran-3-il]-acético



15 Se añade una solución acuosa 4 M de NaOH (0,48 mL) a una solución de éster metílico del ácido [6-(4-trifluorometil-indan-1-iloxi)-2,3-dihidro-benzofuran-3-il]-acético (0,25 g) en tetrahidrofurano (0,5 mL) y metanol (0,5 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se diluye con agua y se acidifica usando una solución acuosa 1 M de HCl. La mezcla resultante se extrae con acetato de etilo y el extracto combinado se lava con salmuera y se seca (MgSO₄). El disolvente se evapora para dar el compuesto del título en forma de una mezcla de cuatro estereoisómeros. Rendimiento: 0,24 g (cuantitativo); Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 379 [M+H]⁺.

20 **Ejemplos 2, 3, 4 y 5**

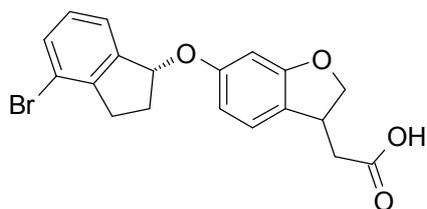
Estereoisómeros de ácido [6-(4-trifluorometil-indan-1-iloxi)-2,3-dihidro-benzofuran-3-il]-acético



- 25 La mezcla de estereoisómeros obtenida en el Ejemplo 1 se separa por SFC sobre una fase quiral (columna: Daicel IC, 250 mm x 4,6 mm, 5 μm, 40 °C; eluyente: CO₂/10% de etanol que contiene 0,2% de dietilamina, 4 ml/min). Se obtienen dos estereoisómeros en forma pura y los otros dos en una mezcla 1:1 entre sí; las configuraciones de los estereocentros se asignan de forma arbitraria (tiempos de retención de los Ejemplos en la SFC sobre una fase quiral (condiciones como se ha descrito anteriormente): Ejemplo 2: t_R = 4,18 min; Ejemplos 3 y 4: t_R = 4,73 min; Ejemplo 5: t_R = 5,74 min).

30 **Ejemplo 6**

Ácido {6-[(R)-4-bromo-indan-1-iloxi]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-acético

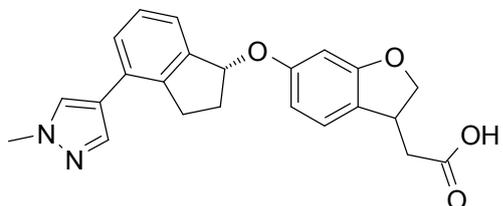


El compuesto del título se prepara a partir de éster metílico del ácido {6-[(*R*)-4-bromo-indan-1-iloxi]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-acético siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 1. LC (método 1): $t_R = 1,36$ min; Espectro de masas (ESI^+): $m/z = 389/391$ (Br) $[M+H]^+$.

- 5 El compuesto enantioméricamente puro, ácido {(*S*)-6-[(*R*)-4-bromo-indan-1-iloxi]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-acético, se obtiene por cromatografía de la mezcla diastereomérica, Ejemplo 6, o empleando el material de partida enantioméricamente puro, éster metílico del ácido {(*S*)-6-[(*R*)-4-bromo-indan-1-iloxi]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-acético, para la saponificación.

Ejemplo 7

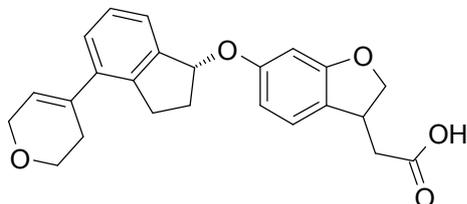
- 10 Ácido {6-[(*R*)-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-indan-1-iloxi]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-acético



El compuesto del título se prepara a partir de éster metílico del ácido {6-[(*R*)-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-indan-1-iloxi]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-acético siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 1. LC (método 1): $t_R = 1,16$ min; Espectro de masas (ESI^+): $m/z = 391$ $[M+H]^+$.

- 15 **Ejemplo 8**

Ácido {6-[(*R*)-4-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-indan-1-iloxi]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-acético

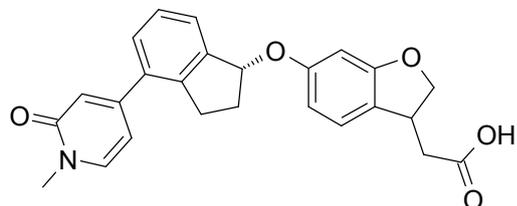


El compuesto del título se prepara a partir de éster metílico del ácido {6-[(*R*)-4-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-indan-1-iloxi]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-acético siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 1. LC (método 1): $t_R = 1,26$ min; Espectro de masas (ESI^+): $m/z = 393$ $[M+H]^+$.

- 20

Ejemplo 9

Ácido {6-[(*R*)-4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-4-il)-indan-1-iloxi]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-acético

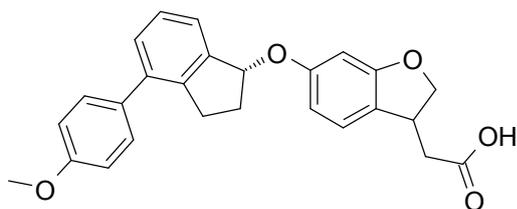


El compuesto del título se prepara a partir de éster metílico del ácido {6-[(*R*)-4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-4-il)-indan-1-iloxi]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-acético siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 1. LC (método 2): $t_R = 1,34$ min; Espectro de masas (ESI^+): $m/z = 418$ $[M+H]^+$.

- 25

Ejemplo 10

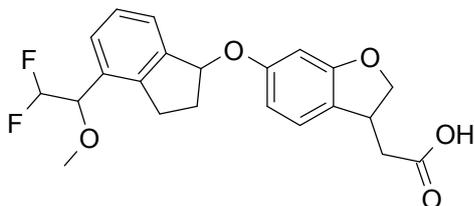
Ácido {6-[(*R*)-4-(4-metoxi-fenil)-indan-1-iloxi]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-acético



El compuesto del título se prepara a partir de éster metílico del ácido {6-[(*R*)-4-(4-metoxi-fenil)-indan-1-iloxy]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il)-acético siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 1. LC (método 2): $t_R = 1,61$ min; Espectro de masas (ESI⁺): $m/z = 417$ [M+H]⁺.

5 Ejemplo 11

Ácido {6-[4-(2,2-difluoro-1-metoxi-etil)-indan-1-iloxy]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il)-acético

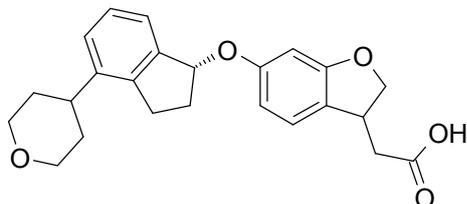


El compuesto del título se prepara a partir de éster metílico del ácido {6-[4-(2,2-difluoro-1-metoxi-etil)-indan-1-iloxy]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il)-acético siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 1. LC (método 1): $t_R = 1,23$ min; Espectro de masas (ESI⁺): $m/z = 405$ [M+H]⁺.

10

Ejemplo 12

Ácido {6-[(*R*)-4-(tetrahidro-piran-4-il)-indan-1-iloxy]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il)-acético

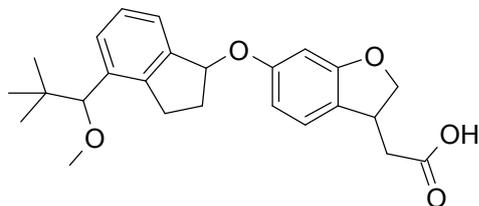


El compuesto del título se prepara a partir de éster metílico del ácido {6-[(*R*)-4-(tetrahidro-piran-4-il)-indan-1-iloxy]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il)-acético siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 1. LC (método 1): $t_R = 1,27$ min; Espectro de masas (ESI⁺): $m/z = 395$ [M+H]⁺.

15

Ejemplo 13

Ácido {6-[4-(1-metoxi-2,2-dimetil-propil)-indan-1-iloxy]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il)-acético

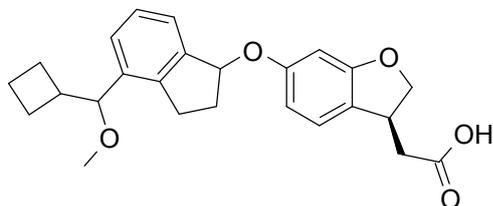


El compuesto del título se prepara a partir de éster metílico del ácido {6-[4-(1-metoxi-2,2-dimetil-propil)-indan-1-iloxy]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il)-acético siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 1. LC (método 3): $t_R = 1,45$ min; Espectro de masas (ESI⁺): $m/z = 411$ [M+H]⁺.

20

Ejemplo 14

Ácido {(*S*)-6-[4-(ciclobutil-metoxi-metil)-indan-1-iloxy]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il)-acético

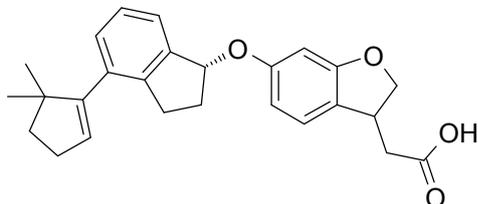


25

El compuesto del título se prepara a partir de éster metílico del ácido {(S)-6-[4-(ciclobutil-metoxi-metil)-indan-1-iloxi]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-acético siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 1. LC (método 1): $t_R = 1,39$ min; Espectro de masas (ESI⁺): $m/z = 409$ [M+H]⁺.

Ejemplo 15

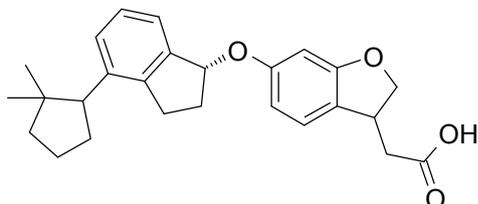
5 Ácido {6-[(R)-4-(5,5-dimetil-ciclopent-1-enil)-indan-1-iloxi]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-acético



El compuesto del título se prepara a partir de éster metílico del ácido {6-[(R)-4-(5,5-dimetil-ciclopent-1-enil)-indan-1-iloxi]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-acético siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 1. LC (método 1): $t_R = 1,51$ min; Espectro de masas (ESI⁺): $m/z = 405$ [M+H]⁺.

Ejemplo 16

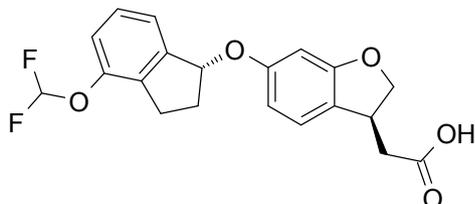
10 Ácido {6-[(R)-4-(2,2-dimetil-ciclopentil)-indan-1-iloxi]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-acético



Una mezcla de ácido {6-[(R)-4-(5,5-dimetil-ciclopent-1-enil)-indan-1-iloxi]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-acético (40 mg), PtO₂ (20 mg) y acetato de etilo (3 mL) se agita en una atmósfera de hidrógeno (3 bar) a temperatura ambiente durante 4 h. El catalizador se separa por filtración y el filtrado se concentra para dar el compuesto del título. Rendimiento: 40 mg (cuantitativo); LC (método 1): $t_R = 1,52$ min; Espectro de masas (ESI⁺): $m/z = 407$ [M+H]⁺.

Ejemplo 17

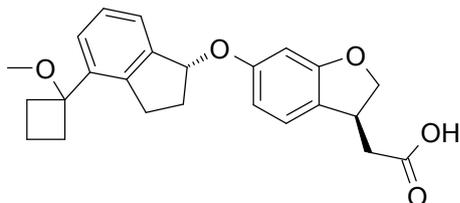
15 Ácido {(S)-6-[(R)-4-difluorometoxi-indan-1-iloxi]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-acético



El compuesto del título se prepara a partir de éster metílico del ácido {(S)-6-[(R)-4-difluorometoxi-indan-1-iloxi]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-acético siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 1. LC (método 2): $t_R = 1,31$ min; Espectro de masas (ESI⁺): $m/z = 377$ [M+H]⁺.

Ejemplo 18

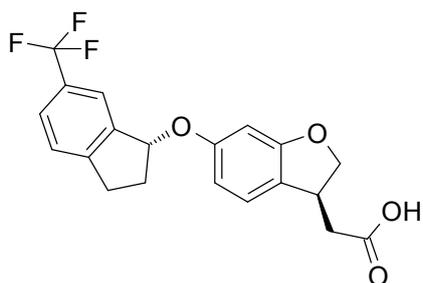
20 Ácido {(S)-6-[(R)-4-(1-metoxi-ciclobutil)-indan-1-iloxi]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-acético



El compuesto del título se prepara a partir de éster metílico del ácido {(S)-6-[(R)-4-(1-metoxi-ciclobutil)-indan-1-iloxi]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-acético siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 1. LC (método 1): $t_R = 1,35$ min; Espectro de masas (ESI⁺): $m/z = 395$ [M+H]⁺.

Ejemplo 19

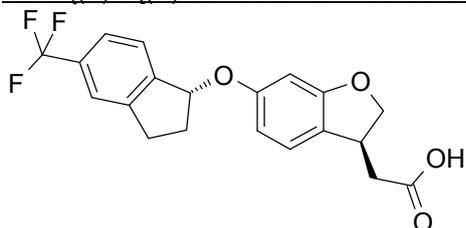
30 Ácido {(S)-6-[(R)-6-trifluorometil-indan-1-iloxi]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-acético



El compuesto del título se prepara a partir de éster metílico del ácido {(S)-6-[(R)-6-trifluorometil-indan-1-iloxy]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il)-acético siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 1. LC (método 4): $t_R = 1,98$ min; Espectro de masas (ESI): $m/z = 377$ [M-H]⁻.

5 Ejemplo 20

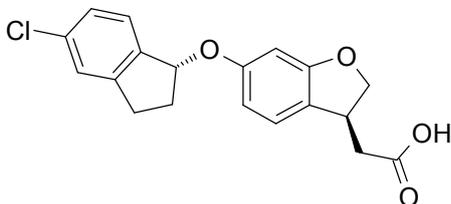
Ácido {(S)-6-[(R)-5-trifluorometil-indan-1-iloxy]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il)-acético



El compuesto del título se prepara a partir de éster metílico del ácido {(S)-6-[(R)-5-trifluorometil-indan-1-iloxy]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il)-acético siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 1. LC (método 4): $t_R = 2,00$ min; Espectro de masas (ESI): $m/z = 377$ [M-H]⁻.

Ejemplo 21

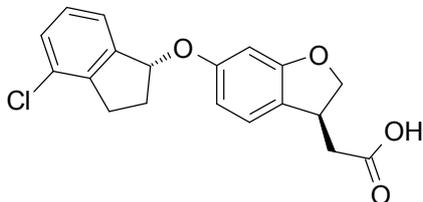
Ácido {(S)-6-[(R)-5-cloro-indan-1-iloxy]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il)-acético



El compuesto del título se prepara a partir de éster metílico del ácido {(S)-6-[(R)-5-cloro-indan-1-iloxy]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il)-acético siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 1. LC (método 5): $t_R = 3,41$ min; Espectro de masas (ESI): $m/z = 343/345$ (Cl) [M-H]⁻.

Ejemplo 22

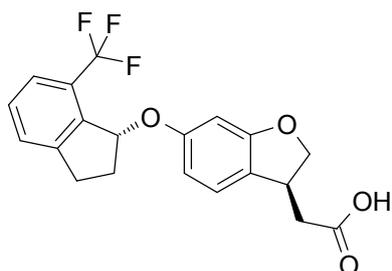
Ácido {(S)-6-[(R)-4-cloro-indan-1-iloxy]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il)-acético



El compuesto del título se prepara a partir de éster metílico del ácido {(S)-6-[(R)-4-cloro-indan-1-iloxy]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il)-acético siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 1. LC (método 4): $t_R = 1,99$ min; Espectro de masas (ESI): $m/z = 343/345$ (Cl) [M-H]⁻.

Ejemplo 23

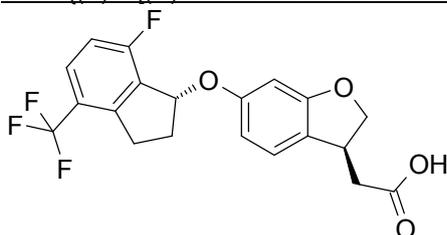
Ácido {(S)-6-[(R)-7-trifluorometil-indan-1-iloxy]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il)-acético



El compuesto del título se prepara a partir de éster metílico del ácido {(S)-6-[(R)-7-trifluorometil-indan-1-iloxy]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-acético siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 1. LC (método 5): $t_R = 3,33$ min; Espectro de masas (ESI⁻): $m/z = 377$ [M-H]⁻.

5 Ejemplo 24

Ácido {(S)-6-[(R)-7-fluoro-4-trifluorometil-indan-1-iloxy]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-acético

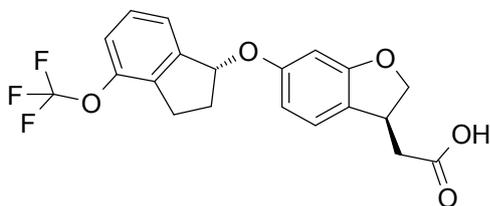


El compuesto del título se prepara a partir de éster metílico del ácido {(S)-6-[(R)-7-fluoro-4-trifluorometil-indan-1-iloxy]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-acético siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 1. LC (método 4): $t_R = 1,98$ min; Espectro de masas (ESI⁻): $m/z = 395$ [M-H]⁻.

10

Ejemplo 25

Ácido {(S)-6-[(R)-4-trifluorometoxi-indan-1-iloxy]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-acético

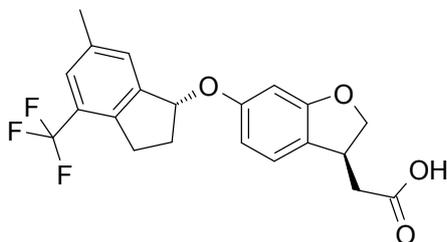


El compuesto del título se prepara a partir de éster metílico del ácido {(S)-6-[(R)-4-trifluorometoxi-indan-1-iloxy]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-acético siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 1. LC (método 4): $t_R = 2,02$ min; Espectro de masas (ESI⁻): $m/z = 393$ [M-H]⁻.

15

Ejemplo 26

Ácido {(S)-6-[(R)-6-metil-4-trifluorometil-indan-1-iloxy]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-acético



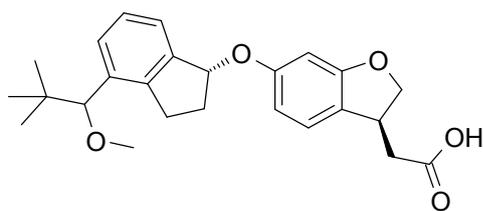
El compuesto del título se prepara a partir de éster metílico del ácido {(S)-6-[(R)-6-metil-4-trifluorometil-indan-1-iloxy]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-acético siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 1. LC (método 4): $t_R = 2,05$ min; Espectro de masas (ESI⁻): $m/z = 391$ [M-H]⁻.

20

Ejemplo 27

Ácido {(S)-6-[(R)-4-(1-metoxi-2,2-dimetil-propil)-indan-1-iloxy]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-acético (mezcla de 2 diastereómeros)

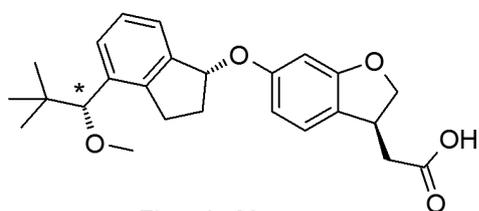
25



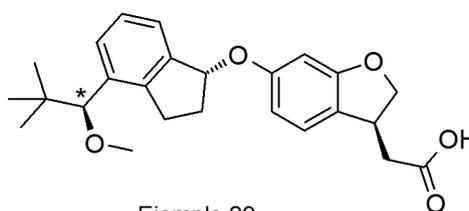
5 El compuesto del título se prepara a partir de éster metílico del ácido {(S)-6-[(R)-4-(1-metoxi-2,2-dimetil-propil)-indan-1-iloxi]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-acético (mezcla de 2 diastereómeros) siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 1. LC (método 1): $t_R = 1,43/1,45$ min (mezcla diastereomérica); Espectro de masas (ESI): $m/z = 409$ [M-H]⁻.

Ejemplo 28 y Ejemplo 29

Ácido {(S)-6-[(R)-4-((R)^{*}-1-metoxi-2,2-dimetil-propil)-indan-1-iloxi]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-acético (Ejemplo 28) y ácido {(S)-6-[(R)-4-((S)^{*}-1-metoxi-2,2-dimetil-propil)-indan-1-iloxi]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-acético (Ejemplo 29)



Ejemplo 28

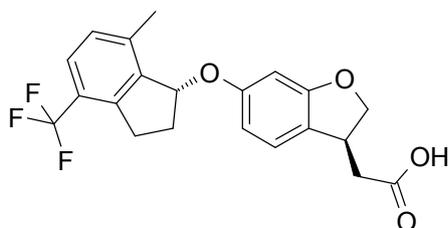


Ejemplo 29

- 10 Los compuestos del título se obtienen en fracciones separadas tras la SFC sobre una fase quiral de la mezcla diastereomérica del Ejemplo 27 (columna: Daicel ADH, 250 x 4,6 mm; fase móvil: metanol que contiene un 0,2% de 25:75 de dietilamina/dióxido de carbono sc; caudal: 4 mL/min). La configuración del estereocentro indicado (*) se asigna de forma arbitraria.
- Ejemplo 28: LC (método 1): $t_R = 1,43$ min; Espectro de masas (ESI): $m/z = 409$ [M-H]⁻.
- 15 Ejemplo 29: LC (método 1): $t_R = 1,45$ min; Espectro de masas (ESI): $m/z = 409$ [M-H]⁻.

Ejemplo 30

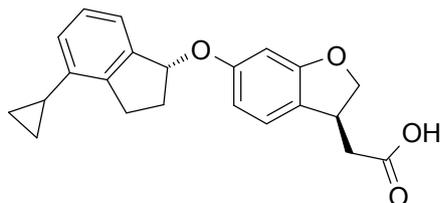
Ácido {(S)-6-[(R)-7-metil-4-trifluorometil-indan-1-iloxi]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-acético



- 20 El compuesto del título se prepara a partir de éster metílico del ácido {(S)-6-[(R)-7-metil-4-trifluorometil-indan-1-iloxi]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-acético siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 1. LC (método 4): $t_R = 2,01$ min; Espectro de masas (ESI): $m/z = 391$ [M-H]⁻.

Ejemplo 31

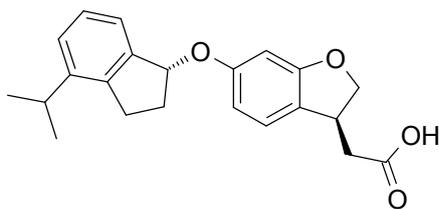
Ácido {(S)-6-[(R)-4-ciclopropil-indan-1-iloxi]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-acético



- 25 El compuesto del título se prepara a partir de éster metílico del ácido {(S)-6-[(R)-4-ciclopropil-indan-1-iloxi]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-acético siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 1. LC (método 4): $t_R = 2,00$ min; Espectro de masas (ESI): $m/z = 349$ [M-H]⁻.

Ejemplo 32

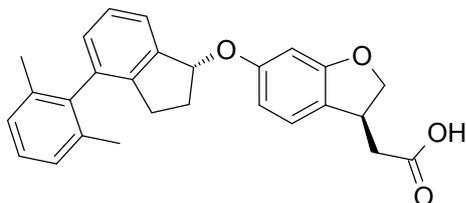
Ácido {(S)-6-[(R)-4-isopropil-indan-1-iloxi]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-acético



El compuesto del título se prepara a partir de éster metílico del ácido {(S)-6-[(R)-4-isopropil-indan-1-iloxy]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-acético siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 1. LC (método 4): $t_R = 2,04$ min; Espectro de masas (ESI): $m/z = 351$ [M-H]⁻.

5 Ejemplo 33

Ácido {(S)-6-[(R)-4-(2,6-dimetil-fenil)-indan-1-iloxy]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-acético

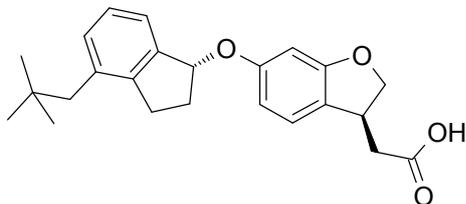


El compuesto del título se prepara a partir de éster metílico del ácido {(S)-6-[(R)-4-(2,6-dimetil-fenil)-indan-1-iloxy]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-acético siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 1. LC (método 5): $t_R = 3,74$ min; Espectro de masas (ESI): $m/z = 413$ [M-H]⁻.

10

Ejemplo 34

Ácido {(S)-6-[(R)-4-(2,2-dimetil-propil)-indan-1-iloxy]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-acético

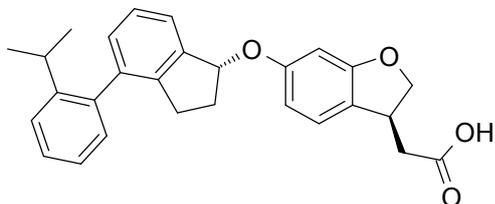


El compuesto del título se prepara a partir de éster metílico del ácido {(S)-6-[(R)-4-(2,2-dimetil-propil)-indan-1-iloxy]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-acético siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 1. LC (método 5): $t_R = 3,79$ min; Espectro de masas (ESI): $m/z = 379$ [M-H]⁻.

15

Ejemplo 35

Ácido {(S)-6-[(R)-4-(2-isopropil-fenil)-indan-1-iloxy]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-acético

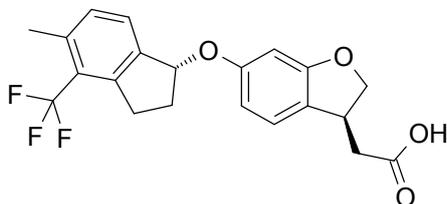


El compuesto del título se prepara a partir de éster metílico del ácido {(S)-6-[(R)-4-(2-isopropil-fenil)-indan-1-iloxy]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-acético siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 1. LC (método 5): $t_R = 3,76$ min; Espectro de masas (ESI): $m/z = 427$ [M-H]⁻.

20

Ejemplo 36

Ácido {(S)-6-[(R)-5-metil-4-trifluorometil-indan-1-iloxy]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-acético

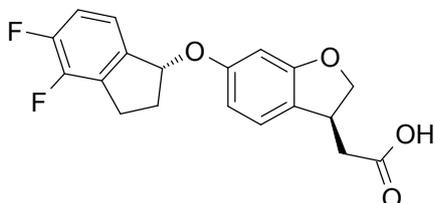


25

El compuesto del título se prepara a partir de éster metílico del ácido {(S)-6-[(R)-5-metil-4-trifluorometil-indan-1-iloxi]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-acético siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 1. LC (método 5): $t_R = 3,52$ min; Espectro de masas (ESI): $m/z = 391$ [M-H].

Ejemplo 37

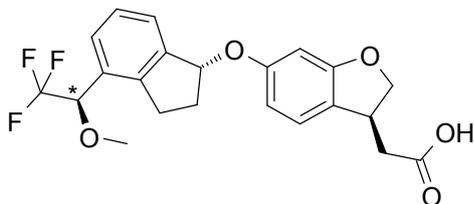
5 Ácido {(S)-6-[(R)-4,5-difluoro-indan-1-iloxi]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-acético



El compuesto del título se prepara a partir de éster metílico del ácido {(S)-6-[(R)-4,5-difluoro-indan-1-iloxi]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-acético siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 1. LC (método 5): $t_R = 3,25$ min; Espectro de masas (ESI): $m/z = 345$ [M-H].

Ejemplo 38

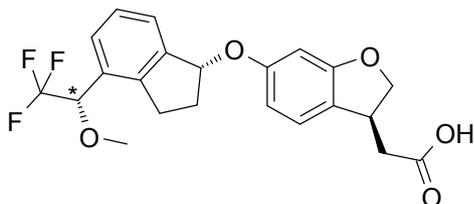
10 Ácido {(S)-6-[(R)-4-((R)*-2,2,2-trifluoro-1-metoxi-etil)-indan-1-iloxi]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-acético (la configuración en el estereocentro indicado (*) se asigna de forma arbitraria)



15 El compuesto del título se prepara a partir de éster metílico del ácido {(S)-6-[(R)-4-((R)*-2,2,2-trifluoro-1-metoxi-etil)-indan-1-iloxi]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-acético siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 1; la configuración en el estereocentro indicado (*) se asigna de forma arbitraria, diastereómero del Ejemplo 39, LC (método 5): $t_R = 3,30$ min; Espectro de masas (ESI): $m/z = 421$ [M-H].

Ejemplo 39

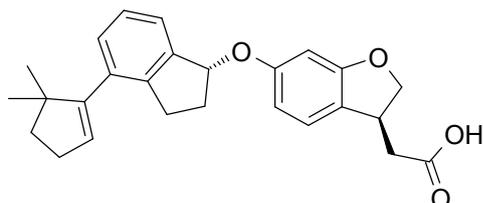
20 Ácido {(S)-6-[(R)-4-((S)*-2,2,2-trifluoro-1-metoxi-etil)-indan-1-iloxi]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-acético (la configuración en el estereocentro indicado (*) se asigna de forma arbitraria)



25 El compuesto del título se prepara a partir de éster metílico del ácido {(S)-6-[(R)-4-((S)*-2,2,2-trifluoro-1-metoxi-etil)-indan-1-iloxi]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-acético siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 1; la configuración en el estereocentro indicado (*) se asigna de forma arbitraria, diastereómero del Ejemplo 38, LC (método 5): $t_R = 3,30$ min; Espectro de masas (ESI): $m/z = 421$ [M-H].

Ejemplo 40

Ácido {(S)-6-[(R)-4-(5,5-dimetil-ciclopent-1-enil)-indan-1-iloxi]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-acético



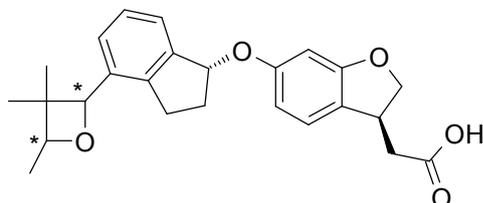
30 El compuesto del título se prepara a partir de éster metílico del ácido {(S)-6-[(R)-4-(5,5-dimetil-ciclopent-1-enil)-indan-1-iloxi]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-acético siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 1. A su vez, se obtiene éster metílico del ácido {(S)-6-[(R)-4-(5,5-dimetil-ciclopent-1-enil)-indan-1-iloxi]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-acético a partir de éster metílico del ácido {(S)-6-[(R)-4-bromo-indan-1-iloxi]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-acético y 3-(5,5-dimetil-ciclopent-1-enil)-1,5-dimetil-2,4-dioxa-3-bora-biciclo[3,1,0]hexano como se ha descrito para el

Intermedio 12. LC (método 4): $t_R = 2,35$ min; Espectro de masas (ESI⁺): $m/z = 427$ [M+Na]⁺.

Como alternativa, se obtiene el compuesto del título por cromatografía de la mezcla diastereomérica del Ejemplo 15.

Ejemplo 41

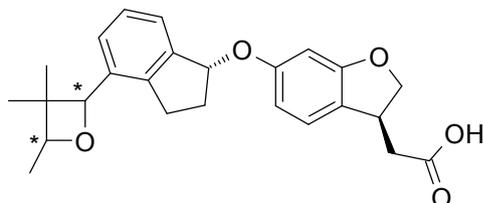
5 Ácido {(S)-6-[(R)-4-(3,3,4-trimetil-oxetan-2-il)-indan-1-iloxi]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-acético, configuraciones en los estereocentros indicados (*) no determinadas, diastereómero del Ejemplo 42



10 El compuesto del título se prepara a partir de éster metílico del ácido {(S)-6-[(R)-4-(3,3,4-trimetil-oxetan-2-il)-indan-1-iloxi]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-acético, Intermedio 37, siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 1; configuración en los estereocentros indicados (*) no determinada, diastereómero del Ejemplo 42. LC (método 6): $t_R = 1,31$ min; Espectro de masas (ESI⁻): $m/z = 407$ [M-H]⁻.

Ejemplo 42

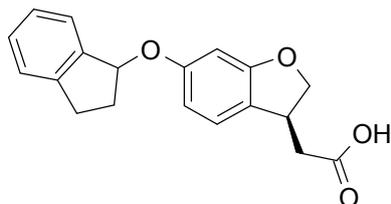
Ácido {(S)-6-[(R)-4-(3,3,4-trimetil-oxetan-2-il)-indan-1-iloxi]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-acético, configuraciones en los estereocentros indicados (*) no determinadas, diastereómero del Ejemplo 41



15 El compuesto del título se prepara a partir de éster metílico del ácido {(S)-6-[(R)-4-(3,3,4-trimetil-oxetan-2-il)-indan-1-iloxi]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-acético, Intermedio 38, siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 1; configuración en los estereocentros indicados (*) no determinada, diastereómero del Ejemplo 41. LC (método 6): $t_R = 1,26$ min; Espectro de masas (ESI⁻): $m/z = 407$ [M-H]⁻.

Ejemplo 43

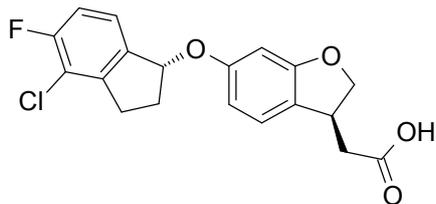
20 Ácido {(S)-6-(indan-1-iloxi)-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-acético



El compuesto del título se prepara a partir de éster metílico del ácido [(S)-6-(indan-1-iloxi)-2,3-dihidro-benzofuran-3-il]-acético siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 1. LC (método 8): $t_R = 5,87$ min; Espectro de masas (ESI⁻): $m/z = 309$ [M-H]⁻.

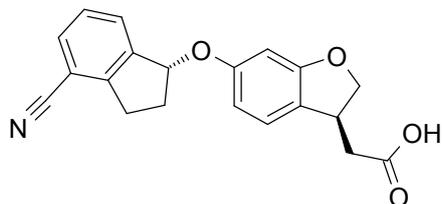
Ejemplo 44

25 Ácido {(S)-6-[(R)-4-cloro-5-fluoro-indan-1-iloxi]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-acético

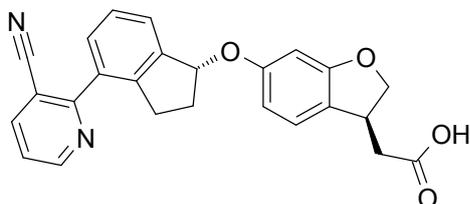


30 El compuesto del título se prepara a partir de éster metílico del ácido {(S)-6-[(R)-4-cloro-5-fluoro-indan-1-iloxi]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-acético siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 1. LC (método 5): $t_R = 3,65$ min; Espectro de masas (ESI⁻): $m/z = 361/363$ (Cl) [M-H]⁻.

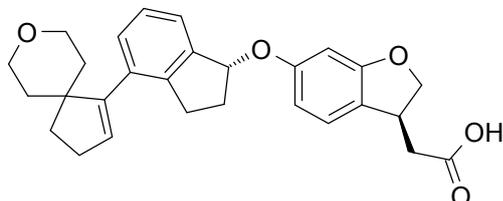
Ejemplo 45

Ácido {(S)-[(R)-6-(4-ciano-indan-1-iloxi)-2,3-dihidro-benzofuran-3-il]-acético

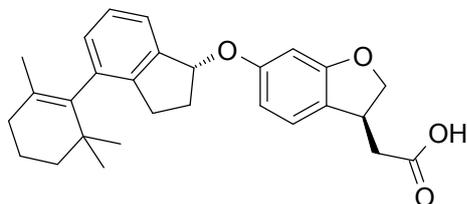
- 5 El compuesto del título se prepara a partir de éster metílico del ácido {(S)-[(R)-6-(4-ciano-indan-1-iloxi)-2,3-dihidro-benzofuran-3-il]-acético siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 1. LC (método 9): $t_R = 7,24$ min; Espectro de masas (ESI⁺): $m/z = 336$ [M+H]⁺.

Ejemplo 46Ácido {(S)-6-[(R)-4-(3-ciano-piridin-2-il)-indan-1-iloxil]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-acético

- 10 El compuesto del título se prepara a partir de éster metílico del ácido {(S)-6-[(R)-4-(3-ciano-piridin-2-il)-indan-1-iloxil]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-acético siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 1. LC (método 1): $t_R = 1,13$ min; Espectro de masas (ESI⁻): $m/z = 411$ [M-H]⁻.

Ejemplo 47Ácido {(S)-6-[(R)-4-(8-oxa-espiro[4,5]dec-1-en-1-il)-indan-1-iloxil]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-acético

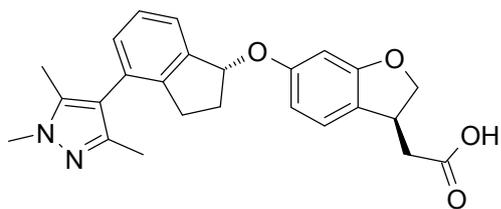
- 15 El compuesto del título se prepara a partir de éster metílico del ácido {(S)-6-[(R)-4-(8-oxa-espiro[4,5]dec-1-en-1-il)-indan-1-iloxil]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-acético siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 1. LC (método 1): $t_R = 1,40$ min; Espectro de masas (ESI⁺): $m/z = 447$ [M+H]⁺.

Ejemplo 48Ácido {(S)-6-[(R)-4-(2,6,6-trimetil-ciclohex-1-enil)-indan-1-iloxil]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-acético

- 20 El compuesto del título se prepara a partir de éster metílico del ácido {(S)-6-[(R)-4-(2,6,6-trimetil-ciclohex-1-enil)-indan-1-iloxil]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-acético siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 1. LC (método 6): $t_R = 1,81$ min; Espectro de masas (ESI⁻): $m/z = 431$ [M-H]⁻.

Ejemplo 49

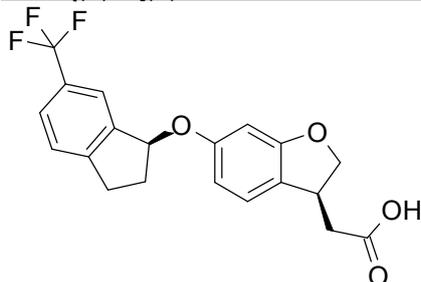
- 25 Ácido {(S)-6-[(R)-4-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-indan-1-iloxil]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-acético



El compuesto del título se prepara a partir de éster metílico del ácido {(S)-6-[(R)-4-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-indan-1-iloxi]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-acético siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 1. LC (método 1): $t_R = 1,19$ min; Espectro de masas (ESI⁻): $m/z = 417$ [M-H]⁻.

5 Ejemplo 50

Ácido {(S)-6-[(S)-6-trifluorometil-indan-1-iloxi]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-acético

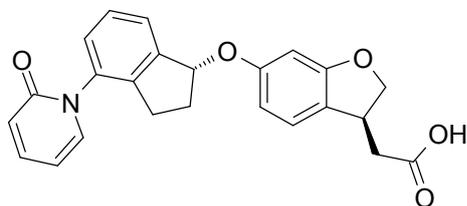


El compuesto del título se prepara a partir de éster metílico del ácido {(S)-6-[(S)-6-trifluorometil-indan-1-iloxi]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-acético siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 1. LC (método 1): $t_R = 1,34$ min; Espectro de masas (ESI⁻): $m/z = 377$ [M-H]⁻.

10

Ejemplo 51

Ácido {(S)-6-[(R)-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-indan-1-iloxi]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-acético

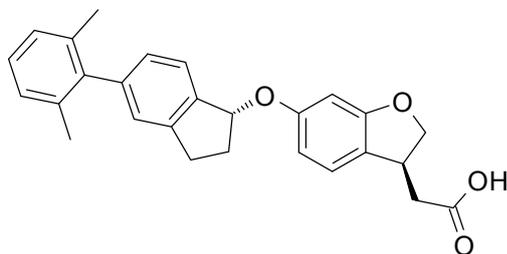


El compuesto del título se prepara a partir de éster metílico del ácido {(S)-6-[(R)-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-indan-1-iloxi]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-acético siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 1. LC (método 5): $t_R = 2,96$ min; Espectro de masas (ESI⁻): $m/z = 402$ [M-H]⁻.

15

Ejemplo 52

Ácido {(S)-6-[(R)-5-(2,6-dimetil-fenil)-indan-1-iloxi]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-acético

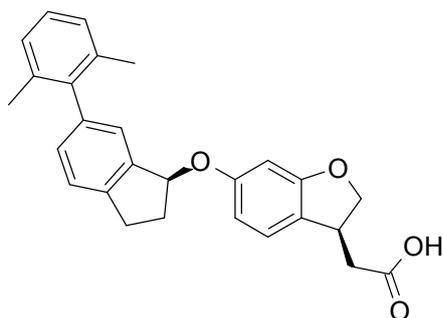


El compuesto del título se prepara a partir de éster metílico del ácido {(S)-6-[(R)-5-(2,6-dimetil-fenil)-indan-1-iloxi]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-acético siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 1. LC (método 1): $t_R = 1,47$ min; Espectro de masas (ESI⁻): $m/z = 413$ [M-H]⁻.

20

Ejemplo 53

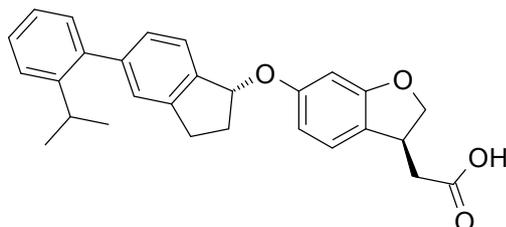
Ácido {(S)-6-[(S)-6-(2,6-dimetil-fenil)-indan-1-iloxi]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-acético



- 5 Un vial cargado con una varilla de agitación, éster metílico del ácido {(S)-6-[(S)-6-bromo-indan-1-iloxi]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-acético (0,20 g), una solución acuosa 1 M de Na₂CO₃ (1,5 mL), ácido 2,6-dimetilfenilborónico (0,08 g), etanol (1 mL) y tolueno (3 mL) se purga con Ar. Se añade tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (26 mg) y la mezcla se agita a 100 °C durante una noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añade éter dietílico y la mezcla se extrae con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavan con una solución acuosa de NH₄Cl y salmuera y se secan (Na₂SO₄). El disolvente se evapora y el residuo se somete a cromatografía sobre gel de sílice (heptano/acetato de etilo/ácido acético) para proporcionar el compuesto del título (en las condiciones de reacción, el éster se saponifica para dar el ácido). Rendimiento: 0,10 g (49% del valor teórico); LC (método 1): t_R = 1,47 min; Espectro de masas (ESI⁻): m/z = 413 [M-H]⁻.

Ejemplo 54

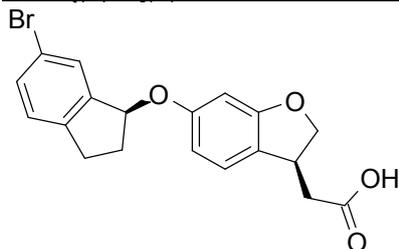
Ácido {(S)-6-[(R)-5-(2-isopropil-fenil)-indan-1-iloxi]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-acético



- 15 El compuesto del título se prepara a partir de éster metílico del ácido {(S)-6-[(R)-5-(2-isopropil-fenil)-indan-1-iloxi]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-acético siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 1. LC (método 1): t_R = 1,50 min; Espectro de masas (ESI⁻): m/z = 427 [M-H]⁻.

Ejemplo 55

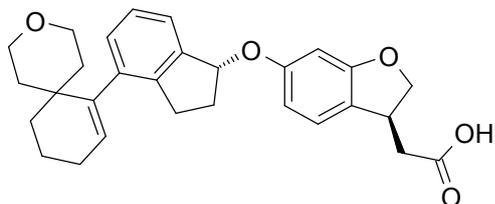
Ácido {(S)-6-[(S)-6-bromo-indan-1-iloxi]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-acético



- 20 El compuesto del título se prepara a partir de éster metílico del ácido {(S)-6-[(S)-6-bromo-indan-1-iloxi]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-acético siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 1. LC (método 1): t_R = 1,34 min; Espectro de masas (ESI⁻): m/z = 387/389 (Br) [M-H]⁻.

Ejemplo 56

Ácido {(S)-6-[(R)-4-(3-oxa-espiro[5,5]undec-7-en-7-il)-indan-1-iloxi]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-acético

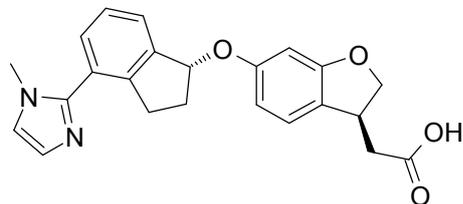


- 25 El compuesto del título se prepara a partir de éster metílico del ácido {(S)-6-[(R)-4-(3-oxa-espiro[5,5]undec-7-en-7-il)-indan-1-iloxi]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-acético siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 1. LC

(método 1): $t_R = 1,43$ min; Espectro de masas (ESI⁻): $m/z = 459$ [M-H].

Ejemplo 57

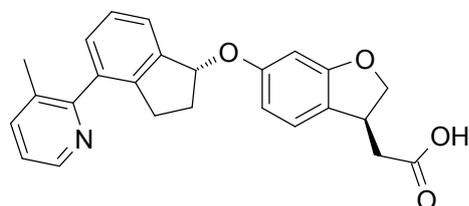
Ácido {(S)-6-[(R)-4-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-indan-1-iloxi]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-acético



- 5 El compuesto del título se prepara a partir de éster metílico del ácido {(S)-6-[(R)-4-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-indan-1-iloxi]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-acético siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 1. LC (método 1): $t_R = 0,85$ min; Espectro de masas (ESI⁻): $m/z = 389$ [M-H].

Ejemplo 58

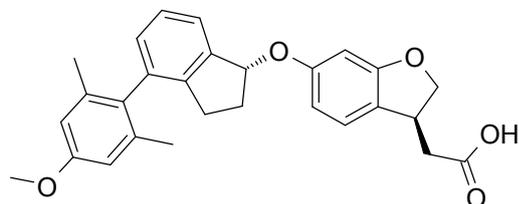
Ácido {(S)-6-[(R)-4-(3-metil-piridin-2-il)-indan-1-iloxi]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-acético



- 10 El compuesto del título se prepara a partir de éster metílico del ácido {(S)-6-[(R)-4-(3-metil-piridin-2-il)-indan-1-iloxi]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-acético siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 1. LC (método 1): $t_R = 0,95$ min; Espectro de masas (ESI⁻): $m/z = 400$ [M-H].

Ejemplo 59

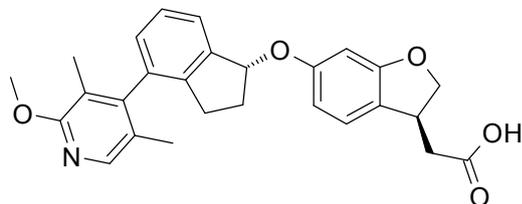
- 15 Ácido {(S)-6-[(R)-4-(4-metoxi-2,6-dimetil-fenil)-indan-1-iloxi]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-acético



El compuesto del título se prepara a partir de éster metílico del ácido {(S)-6-[(R)-4-(4-metoxi-2,6-dimetil-fenil)-indan-1-iloxi]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-acético siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 1. LC (método 1): $t_R = 1,44$ min; Espectro de masas (ESI⁻): $m/z = 443$ [M-H].

- 20 **Ejemplo 60**

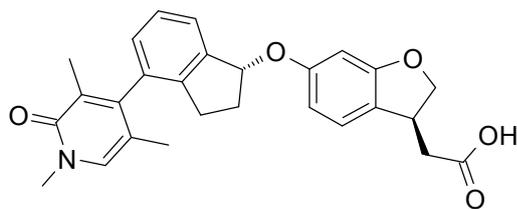
Ácido {(S)-6-[(R)-4-(2-metoxi-3,5-dimetil-piridin-4-il)-indan-1-iloxi]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-acético



- 25 El compuesto del título se prepara a partir de éster metílico del ácido {(S)-6-[(R)-4-(2-metoxi-3,5-dimetil-piridin-4-il)-indan-1-iloxi]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-acético siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 1. LC (método 1): $t_R = 1,39$ min; Espectro de masas (ESI⁻): $m/z = 444$ [M-H].

Ejemplo 61

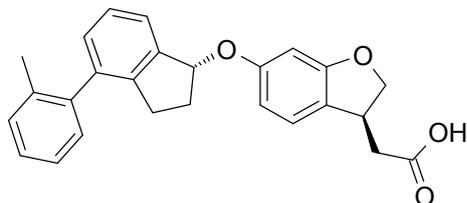
Ácido {(S)-6-[(R)-4-(1,3,5-trimetil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-4-il)-indan-1-iloxi]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-acético



El compuesto del título se prepara a partir de éster metílico del ácido {(S)-6-[(R)-4-(1,3,5-trimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-indan-1-iloxi]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-acético siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 1. LC (método 1): $t_R = 1,20$ min; Espectro de masas (ESI): $m/z = 444$ [M-H].

5 Ejemplo 62

Ácido {(S)-6-[(R)-4-o-tolil-indan-1-iloxi]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-acético

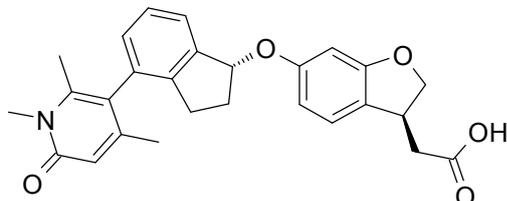


El compuesto del título se prepara a partir de éster metílico del ácido {(S)-6-[(R)-4-o-tolil-indan-1-iloxi]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-acético siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 1. LC (método 1): $t_R = 1,44$ min; Espectro de masas (ESI): $m/z = 399$ [M-H].

10

Ejemplo 63

Ácido {(S)-6-[(R)-4-(1,2,4-trimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-indan-1-iloxi]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-acético

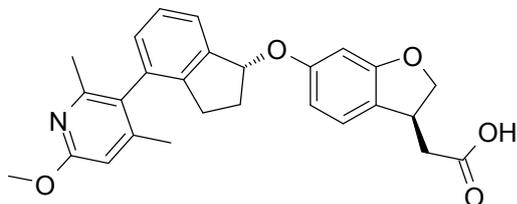


El compuesto del título se prepara a partir de éster metílico del ácido {(S)-6-[(R)-4-(1,2,4-trimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-indan-1-iloxi]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-acético siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 1. LC (método 1): $t_R = 1,18$ min; Espectro de masas (ESI): $m/z = 444$ [M-H].

15

Ejemplo 64

Ácido {(S)-6-[(R)-4-(6-metoxi-2,4-dimetil-piridin-3-il)-indan-1-iloxi]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-acético

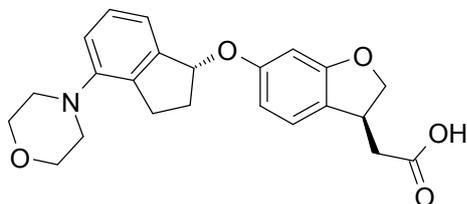


El compuesto del título se prepara a partir de éster metílico del ácido {(S)-6-[(R)-4-(6-metoxi-2,4-dimetil-piridin-3-il)-indan-1-iloxi]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-acético siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 1. LC (método 1): $t_R = 1,16$ min; Espectro de masas (ESI): $m/z = 444$ [M-H].

20

Ejemplo 65

Ácido {(S)-6-[(R)-4-morfolin-4-il-indan-1-iloxi]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-acético

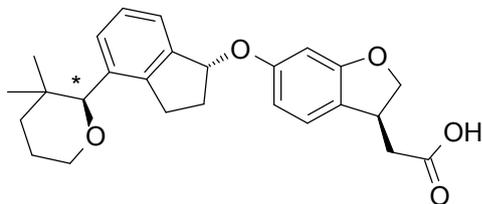


25

El compuesto del título se prepara a partir de éster metílico del ácido {(S)-6-[(R)-4-morfolin-4-il-indan-1-iloxi]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-acético siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 1. LC (método 1): $t_R = 1,18$ min; Espectro de masas (ESI): $m/z = 394$ [M-H].

Ejemplo 66

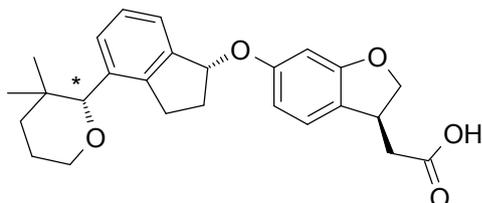
- 5 Ácido {(S)-6-[(R)-4-((S)-3,3-dimetil-tetrahidro-piran-2-il)-indan-1-iloxi]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-acético, isómero puro, configuración en el estereocentro indicado (*) asignada de forma arbitraria



- 10 El compuesto del título se prepara a partir de éster metílico del ácido {(S)-6-[(R)-4-((S)-3,3-dimetil-tetrahidropiran-2-il)-indan-1-iloxi]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-acético (isómero puro, Intermedio 65) siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 1. LC (método 6): $t_R = 1,48$ min; Espectro de masas (ESI): $m/z = 421$ [M-H].

Ejemplo 67

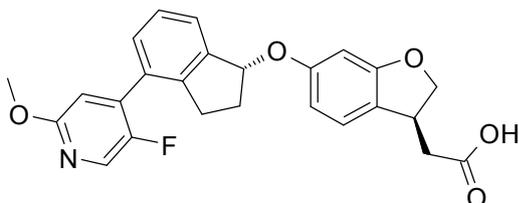
- Ácido {(S)-6-[(R)-4-((R)-3,3-dimetil-tetrahidro-piran-2-il)-indan-1-iloxi]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-acético, isómero puro, configuración en el estereocentro indicado (*) asignada de forma arbitraria



- 15 El compuesto del título se prepara a partir de éster metílico del ácido {(S)-6-[(R)-4-((R)-3,3-dimetil-tetrahidropiran-2-il)-indan-1-iloxi]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-acético (isómero puro, Intermedio 66) siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 1. LC (método 6): $t_R = 1,44$ min; Espectro de masas (ESI): $m/z = 421$ [M-H].

Ejemplo 68

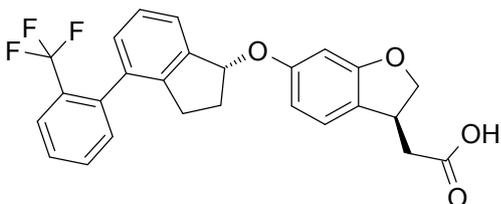
- Ácido {(S)-6-[(R)-4-(5-fluoro-2-metoxi-piridin-4-il)-indan-1-iloxi]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-acético



- 20 El compuesto del título se prepara a partir de éster metílico del ácido {(S)-6-[(R)-4-(5-fluoro-2-metoxi-piridin-4-il)-indan-1-iloxi]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-acético siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 1. LC (método 6): $t_R = 1,36$ min; Espectro de masas (ESI): $m/z = 434$ [M-H].

Ejemplo 69

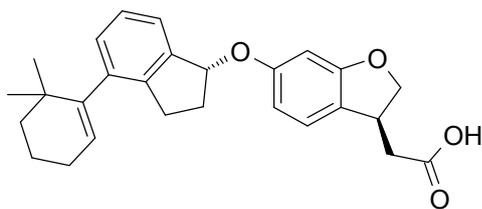
- 25 Ácido {(S)-6-[(R)-4-(2-trifluorometil-fenil)-indan-1-iloxi]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-acético



- El compuesto del título se prepara a partir de éster metílico del ácido {(S)-6-[(R)-4-(2-trifluorometil-fenil)-indan-1-iloxi]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-acético siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 1. LC (método 6): $t_R = 1,41$ min; Espectro de masas (ESI): $m/z = 453$ [M-H].

Ejemplo 70

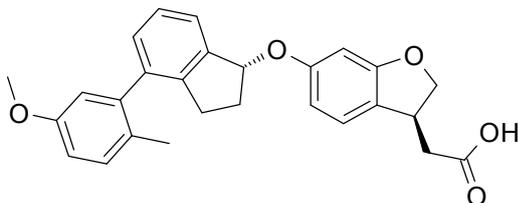
- Ácido {(S)-6-[(R)-4-(6,6-dimetil-ciclohex-1-enil)-indan-1-iloxi]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-acético



El compuesto del título se prepara a partir de éster metílico del ácido {(S)-6-[(R)-4-(6,6-dimetil-ciclohex-1-enil)-indan-1-iloxi]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-acético siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 1. LC (método 6): $t_R = 1,75$ min; Espectro de masas (ESI⁻): $m/z = 417$ [M-H]⁻.

5 Ejemplo 71

Ácido {(S)-6-[(R)-4-(5-metoxi-2-metil-fenil)-indan-1-iloxi]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-acético

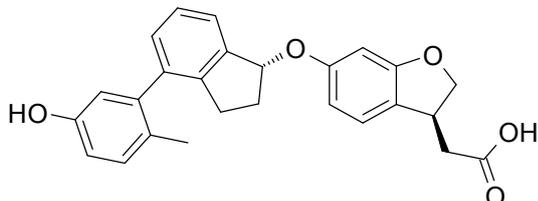


El compuesto del título se prepara a partir de éster metílico del ácido {(S)-6-[(R)-4-(5-metoxi-2-metil-fenil)-indan-1-iloxi]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-acético siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 1. LC (método 1): $t_R = 1,41$ min; Espectro de masas (ESI⁻): $m/z = 429$ [M-H]⁻.

10

Ejemplo 72

Ácido {(S)-6-[(R)-4-(5-hidroxi-2-metil-fenil)-indan-1-iloxi]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-acético

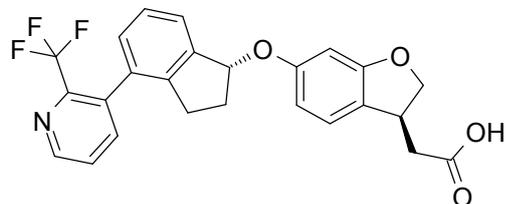


El compuesto del título se prepara a partir de éster metílico del ácido {(S)-6-[(R)-4-(5-hidroxi-2-metil-fenil)-indan-1-iloxi]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-acético siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 1. LC (método 1): $t_R = 1,28$ min; Espectro de masas (ESI⁻): $m/z = 415$ [M-H]⁻.

15

Ejemplo 73

Ácido {(S)-6-[(R)-4-(2-trifluorometil-piridin-3-il)-indan-1-iloxi]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-acético



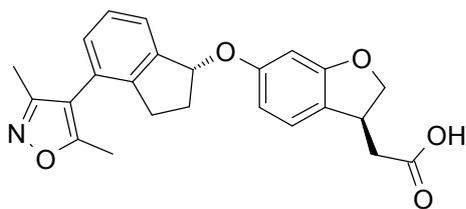
El compuesto del título se prepara a partir de éster metílico del ácido {(S)-6-[(R)-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-indan-1-iloxi]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-acético y 3-bromo-2-trifluorometil-piridina siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 53; el éster se saponifica en las condiciones de reacción. LC (método 7): $t_R = 1,71$ min; Espectro de masas (ESI⁻): $m/z = 454$ [M-H]⁻.

20

Ejemplo 74

Ácido {(S)-6-[(R)-4-(3,5-dimetil-isoxazol-4-il)-indan-1-iloxi]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-acético

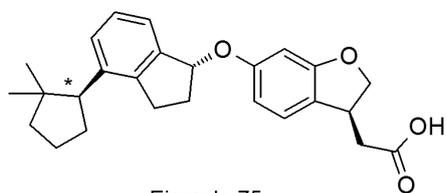
25



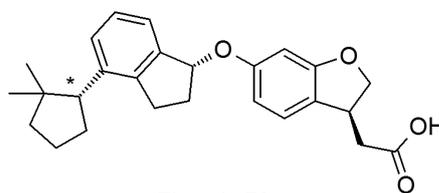
5 El compuesto del título se prepara a partir de éster metílico del ácido {(S)-6-[(R)-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-indan-1-iloxi]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-acético y 4-yodo-3,5-dimetil-isoxazol siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 53; el éster se saponifica en las condiciones de reacción. LC (método 1): $t_R = 1,70$ min; Espectro de masas (ESI): $m/z = 404$ [M-H].

Ejemplo 75 y Ejemplo 76

Ácido {(S)-6-[(R)-4-((S)-2,2-dimetil-ciclopentil)-indan-1-iloxi]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-acético y ácido {(S)-6-[(R)-4-((R)-2,2-dimetil-ciclopentil)-indan-1-iloxi]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-acético, isómeros puros, configuración en el estereocentro indicado (*) asignada de forma arbitraria



Ejemplo 75



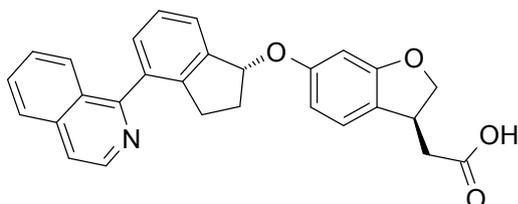
Ejemplo 76

10 Una mezcla de ácido {(S)-6-[(R)-4-(5,5-dimetil-ciclopent-1-enil)-indan-1-iloxi]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-acético (0,32 g), óxido de platino (IV) (36 mg) y acetato de etilo (18 mL) se agita en una atmósfera de hidrógeno (1 bar) a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se filtra y el filtrado se concentra. La mezcla de diastereómeros se separa por HPLC de fase inversa (heptano/isopropanol/ácido trifluoroacético) para dar los dos compuestos del título isoméricamente puros. La configuración en el estereocentro indicado se asigna de forma arbitraria.

15 Ejemplo 75: LC (método 5): $t_R = 4,20$ min; Espectro de masas (ESI): $m/z = 405$ [M-H].
Ejemplo 76: LC (método 5): $t_R = 4,23$ min; Espectro de masas (ESI): $m/z = 405$ [M-H].

Ejemplo 77

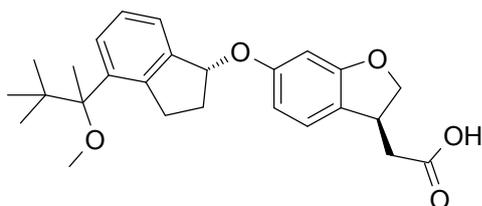
Ácido {(S)-6-[(R)-4-isoquinolin-1-il-indan-1-iloxi]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-acético



20 El compuesto del título se prepara a partir de éster metílico del ácido {(S)-6-[(R)-4-isoquinolin-1-il-indan-1-iloxi]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-acético siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 1. LC (método 6): $t_R = 0,86$ min; Espectro de masas (ESI): $m/z = 436$ [M-H].

Ejemplo 78

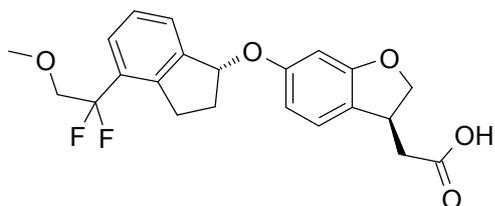
25 Ácido {(S)-6-[(R)-4-(1-metoxi-1,2,2-trimetil-propil)-indan-1-iloxi]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-acético



El compuesto del título se prepara a partir de éster metílico del ácido {(S)-6-[(R)-4-(1-metoxi-1,2,2-trimetil-propil)-indan-1-iloxi]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-acético siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 1. LC (método 1): $t_R = 1,48$ min; Espectro de masas (ESI): $m/z = 423$ [M-H].

Ejemplo 79

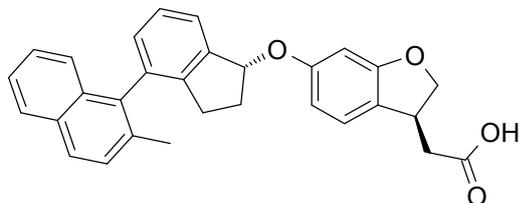
Ácido {(S)-6-[(R)-4-(1,1-difluoro-2-metoxi-etil)-indan-1-iloxi]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-acético



El compuesto del título se prepara a partir de éster metílico del ácido {(S)-6-[(R)-4-(1,1-difluoro-2-metoxi-etil)-indan-1-iloxi]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-acético siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 1. LC (método 7): $t_R = 1,69$ min; Espectro de masas (ESI⁻): $m/z = 403$ [M-H]⁻.

5 Ejemplo 80

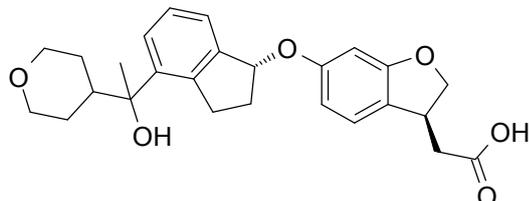
Ácido {(S)-6-[(R)-4-(2-metil-naftalen-1-il)-indan-1-iloxi]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-acético



El compuesto del título se prepara a partir de éster metílico del ácido {(S)-6-[(R)-4-(2-metil-naftalen-1-il)-indan-1-iloxi]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-acético siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 1. LC (método 6): $t_R = 1,68$ min; Espectro de masas (ESI⁻): $m/z = 449$ [M-H]⁻.

Ejemplo 81

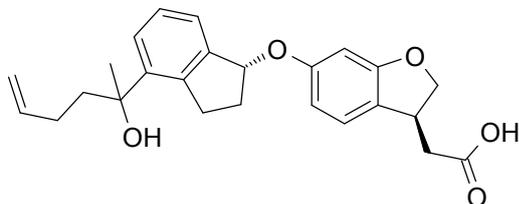
Ácido ((S)-6-[(R)-4-[1-hidroxi-1-(tetrahidro-piran-4-il)-etil]-indan-1-iloxi]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il)-acético



El compuesto del título se prepara a partir de ácido {(S)-6-[(R)-4-(tetrahidro-piran-4-carbonil)-indan-1-iloxi]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-acético siguiendo un procedimiento análogo al descrito en la Etapa 2 del Intermedio 73; se usa exceso de bromuro de metilmagnesio. LC (método 7): $t_R = 1,59$ min; Espectro de masas (ESI⁻): $m/z = 437$ [M-H]⁻.

Ejemplo 82

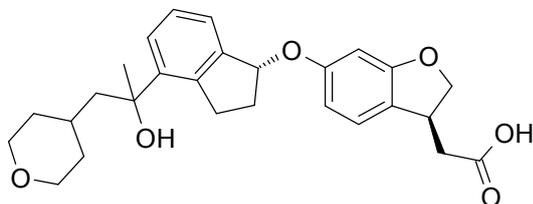
Ácido {(S)-6-[(R)-4-(1-hidroxi-1-metil-pent-4-enil)-indan-1-iloxi]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-acético



El compuesto del título se prepara a partir de ácido {(S)-6-[(R)-4-pent-4-enoil-indan-1-iloxi]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-acético siguiendo un procedimiento análogo al descrito en la Etapa 2 del Intermedio 73; se usa exceso de bromuro de metilmagnesio. LC (método 7): $t_R = 1,72$ min; Espectro de masas (ESI⁻): $m/z = 407$ [M-H]⁻.

Ejemplo 83

Ácido ((S)-6-[(R)-4-[1-hidroxi-1-metil-2-(tetrahidro-piran-4-il)-etil]-indan-1-iloxi]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il)-acético

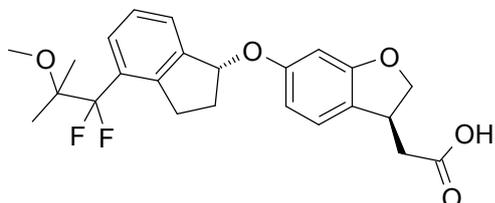


25

El compuesto del título se prepara a partir de ácido {(S)-6-[(R)-4-(2-tetrahidro-piran-4-il-acetil)-indan-1-iloxi]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-acético siguiendo un procedimiento análogo al descrito en la Etapa 2 del Intermedio 73; se usa exceso de bromuro de metilmagnesio. LC (método 7): $t_R = 1,61$ min; Espectro de masas (ESI⁻): $m/z = 451$ [M-H]⁻.

Ejemplo 84

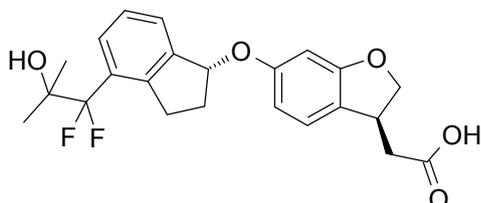
5 Ácido {(S)-6-[(R)-4-(1,1-difluoro-2-metoxi-2-metil-propil)-indan-1-iloxi]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-acético



El compuesto del título se prepara a partir de éster metílico del ácido {(S)-6-[(R)-4-(1,1-difluoro-2-metoxi-2-metil-propil)-indan-1-iloxi]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-acético siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 1. LC (método 7): $t_R = 1,80$ min; Espectro de masas (ESI⁻): $m/z = 431$ [M-H]⁻.

10 **Ejemplo 85**

Ácido {(S)-6-[(R)-4-(1,1-difluoro-2-hidroxi-2-metil-propil)-indan-1-iloxi]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-acético

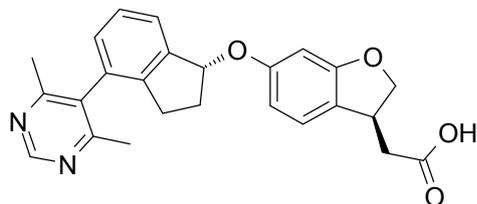


El compuesto del título se prepara a partir de éster metílico del ácido {(S)-6-[(R)-4-(1,1-difluoro-2-hidroxi-2-metil-propil)-indan-1-iloxi]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-acético siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 1. LC (método 7): $t_R = 1,66$ min; Espectro de masas (ESI⁻): $m/z = 417$ [M-H]⁻.

15

Ejemplo 86

Ácido {(S)-6-[(R)-4-(4,6-dimetil-pirimidin-5-il)-indan-1-iloxi]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-acético

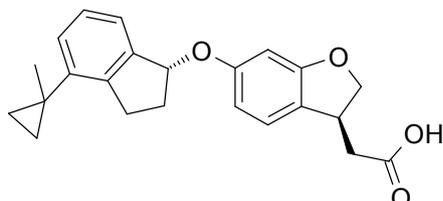


El compuesto del título se prepara a partir de éster metílico del ácido {(S)-6-[(R)-4-(4,6-dimetil-pirimidin-5-il)-indan-1-iloxi]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-acético siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 1. LC (método 6): $t_R = 0,95$ min; Espectro de masas (ESI⁻): $m/z = 415$ [M-H]⁻.

20

Ejemplo 87

Ácido {(S)-6-[(R)-4-(1-metil-ciclopropil)-indan-1-iloxi]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-acético

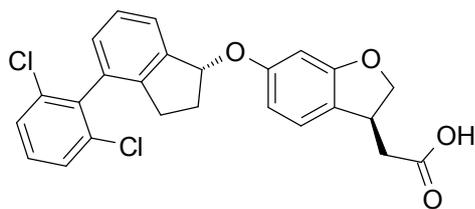


El compuesto del título se prepara a partir de éster metílico del ácido {(S)-6-[(R)-4-(1-metil-ciclopropil)-indan-1-iloxi]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-acético siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 1. LC (método 6): $t_R = 1,51$ min; Espectro de masas (ESI⁻): $m/z = 363$ [M-H]⁻.

25

Ejemplo 88

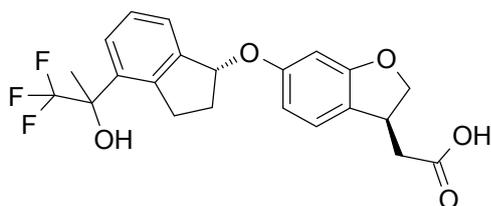
Ácido {(S)-6-[(R)-4-(2,6-dicloro-fenil)-indan-1-iloxi]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-acético



El compuesto del título se prepara a partir de éster metílico del ácido {(S)-6-[(R)-4-(2,6-dicloro-fenil)-indan-1-iloxy]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-acético siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 1. LC (método 7): $t_R = 1,89$ min; Espectro de masas (ESI): $m/z = 453/455/457$ (2 Cl) [M-H]⁻.

5 Ejemplo 89

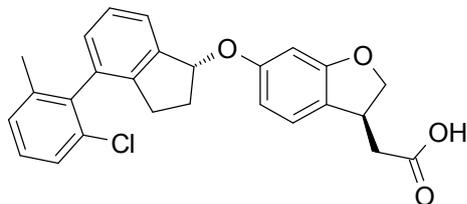
Ácido {(S)-6-[(R)-4-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-metil-etil)-indan-1-iloxy]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-acético



El compuesto del título se prepara a partir de ácido {(S)-6-[(R)-4-(2,2,2-trifluoro-acetil)-indan-1-iloxy]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-acético siguiendo un procedimiento análogo al descrito en la Etapa 2 del Intermedio 73; se usa exceso de bromuro de metilmagnesio. LC (método 6): $t_R = 1,03$ min; Espectro de masas (ESI): $m/z = 421$ [M-H]⁻.

Ejemplo 90

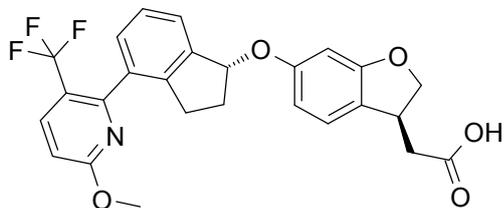
Ácido {(S)-6-[(R)-4-(2-cloro-6-metil-fenil)-indan-1-iloxy]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-acético



El compuesto del título se prepara a partir de éster metílico del ácido {(S)-6-[(R)-4-(2-cloro-6-metil-fenil)-indan-1-iloxy]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-acético siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 1. LC (método 7): $t_R = 1,92$ min; Espectro de masas (ESI): $m/z = 433/435$ (Cl) [M-H]⁻.

Ejemplo 91

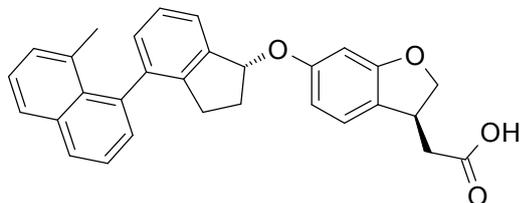
Ácido {(S)-6-[(R)-4-(6-metoxi-3-trifluorometil-piridin-2-il)-indan-1-iloxy]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-acético



El compuesto del título se prepara a partir de éster metílico del ácido {(S)-6-[(R)-4-(6-metoxi-3-trifluorometil-piridin-2-il)-indan-1-iloxy]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-acético siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 1. LC (método 1): $t_R = 1,39$ min; Espectro de masas (ESI): $m/z = 484$ [M-H]⁻.

Ejemplo 92

Ácido {(S)-6-[(R)-4-(8-metil-naftalen-1-il)-indan-1-iloxy]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-acético

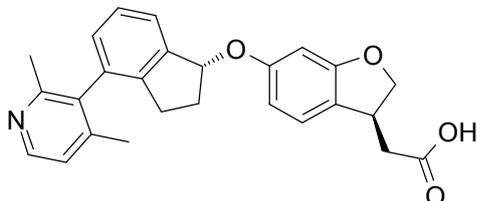


25

El compuesto del título se prepara a partir de éster metílico del ácido {(S)-6-[(R)-4-(8-metil-naftalen-1-il)-indan-1-iloxi]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-acético siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 1. LC (método 7): $t_R = 1,51$ min; Espectro de masas (ESI): $m/z = 449$ [M-H].

Ejemplo 93

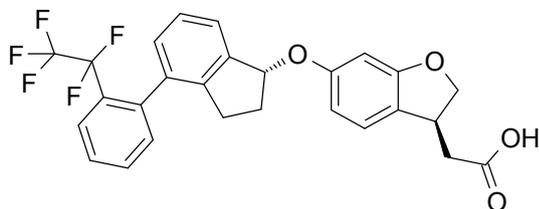
5 Ácido {(S)-6-[(R)-4-(2,4-dimetil-piridin-3-il)-indan-1-iloxi]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-acético



El compuesto del título se prepara a partir de éster metílico del ácido {(S)-6-[(R)-4-(2,4-dimetil-piridin-3-il)-indan-1-iloxi]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-acético siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 1. LC (método 1): $t_R = 0,98$ min; Espectro de masas (ESI): $m/z = 414$ [M-H].

10 **Ejemplo 94**

Ácido {(S)-6-[(R)-4-(2-pentafluoroetil-fenil)-indan-1-iloxi]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-acético

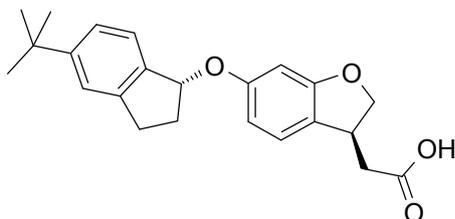


El compuesto del título se prepara a partir de éster metílico del ácido {(S)-6-[(R)-4-(2-pentafluoroetil-fenil)-indan-1-iloxi]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-acético siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 1. LC (método 6): $t_R = 1,57$ min; Espectro de masas (ESI): $m/z = 503$ [M-H].

15

Ejemplo 95

Ácido {(S)-6-[(R)-5-terc-butil-indan-1-iloxi]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-acético

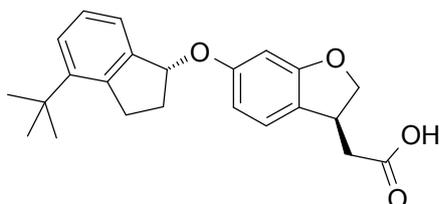


El compuesto del título se prepara a partir de éster metílico del ácido {(S)-6-[(R)-5-terc-butil-indan-1-iloxi]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-acético siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 1. LC (método 1): $t_R = 1,45$ min; Espectro de masas (ESI): $m/z = 365$ [M-H].

20

Ejemplo 96

Ácido {(S)-6-[(R)-4-terc-butil-indan-1-iloxi]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-acético



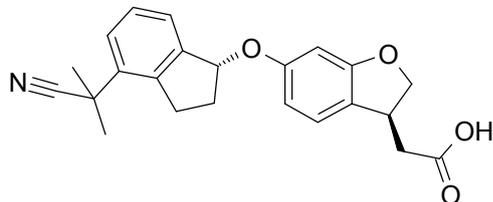
25 Una solución de $\text{NiCl}_2 \cdot 1,5\text{H}_2\text{O}$ (para su preparación, véase *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 8478-81; 6 mg), tetrafluoroborato de 1,3-diciclohexil-imidazolio (12 mg) y ácido {(S)-6-[(R)-4-bromo-indan-1-iloxi]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-acético (0,15 g) en tetrahidrofurano (3 mL) se purga con Ar. La solución se enfría en un baño de hielo/cloruro sódico y se añade cloruro de terc-butilmagnesio (1 mol/L en tetrahidrofurano; 1,2 mL) durante un periodo de 5 min. La solución se agita en el baño de refrigeración durante 1,5 h mientras se calienta a 0 °C. La solución se vierte en una mezcla agitada de acetato de etilo y una solución acuosa de NH_4Cl y la mezcla resultante se agita durante 5 min. La fase orgánica se separa y se lava con salmuera y se seca (Na_2SO_4). El disolvente se evapora y el residuo se somete a cromatografía de fase inversa (HPLC; acetonitrilo/agua) y después de nuevo sobre

30

gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título. LC (método 6): $t_R = 1,54$ min; Espectro de masas (ESI): $m/z = 365$ [M-H].

Ejemplo 97

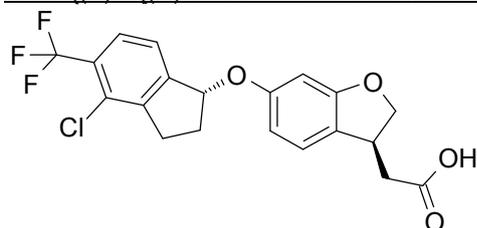
Ácido {(S)-6-[(R)-4-(ciano-dimetil-metil)-indan-1-iloxi]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-acético



- 5 El compuesto del título se prepara a partir de éster metílico del ácido {(S)-6-[(R)-4-(ciano-dimetil-metil)-indan-1-iloxi]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-acético siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 1. LC (método 1): $t_R = 1,22$ min; Espectro de masas (ESI): $m/z = 376$ [M-H].

Ejemplo 98

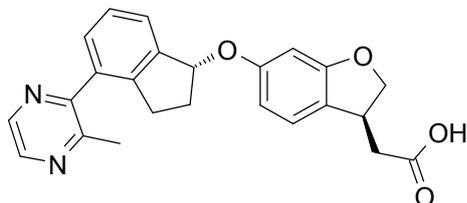
10 Ácido {(S)-6-[(R)-4-cloro-5-trifluorometil-indan-1-iloxi]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-acético



El compuesto del título se prepara a partir de éster metílico del ácido {(S)-6-[(R)-4-cloro-5-trifluorometil-indan-1-iloxi]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-acético siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 1. LC (método 6): $t_R = 1,48$ min; Espectro de masas (ESI): $m/z = 411/413$ (Cl) [M-H].

Ejemplo 99

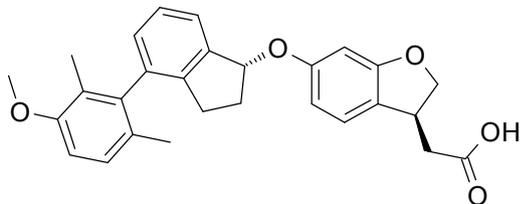
15 Ácido {(S)-6-[(R)-4-(3-metil-pirazin-2-il)-indan-1-iloxi]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-acético



- 20 El compuesto del título se prepara a partir de éster metílico del ácido {(S)-6-[(R)-4-(3-metil-pirazin-2-il)-indan-1-iloxi]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-acético siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 1. LC (método 7): $t_R = 1,57$ min; Espectro de masas (ESI): $m/z = 401$ [M-H].

Ejemplo 100

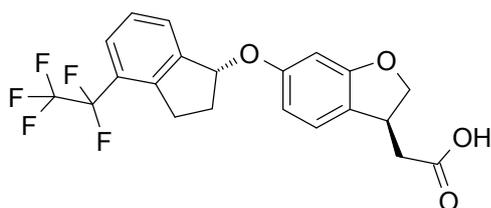
Ácido {(S)-6-[(R)-4-(3-metoxi-2,6-dimetil-fenil)-indan-1-iloxi]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-acético



- 25 El compuesto del título se prepara a partir de éster metílico del ácido {(S)-6-[(R)-4-(3-metoxi-2,6-dimetil-fenil)-indan-1-iloxi]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-acético siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 1. LC (método 6): $t_R = 1,55$ min; Espectro de masas (ESI): $m/z = 443$ [M-H].

Ejemplo 101

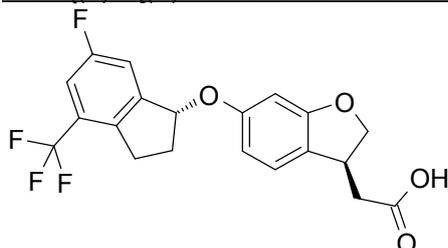
Ácido {(S)-6-[(R)-4-pentafluoroetil-indan-1-iloxi]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-acético



El compuesto del título se prepara a partir de éster metílico del ácido {(S)-6-[(R)-4-pentafluoroetil-indan-1-iloxi]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-acético siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 1. LC (método 6): $t_R = 1,51$ min; Espectro de masas (ESI⁻): $m/z = 427$ [M-H]⁻.

5 Ejemplo 102

Ácido {(S)-6-[(R)-6-fluoro-4-trifluorometil-indan-1-iloxi]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-acético

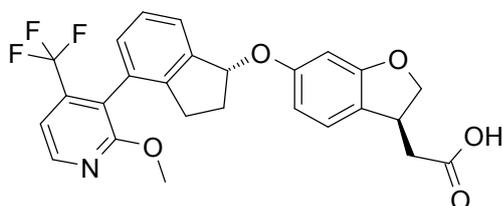


El compuesto del título se prepara a partir de éster metílico del ácido {(S)-6-[(R)-6-fluoro-4-trifluorometil-indan-1-iloxi]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-acético siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 1. LC (método 7): $t_R = 1,84$ min; Espectro de masas (ESI⁻): $m/z = 395$ [M-H]⁻.

10

Ejemplo 103

Ácido {(S)-6-[(R)-4-(2-metoxi-4-trifluorometil-piridin-3-il)-indan-1-iloxi]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-acético

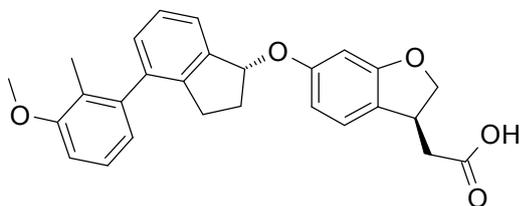


El compuesto del título se prepara a partir de éster metílico del ácido {(S)-6-[(R)-4-(2-metoxi-4-trifluorometil-piridin-3-il)-indan-1-iloxi]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-acético siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 1. LC (método 1): $t_R = 1,37/1,38$ min (mezcla de 2 isómeros atropícos); Espectro de masas (ESI⁻): $m/z = 484$ [M-H]⁻.

15

Ejemplo 104

Ácido {(S)-6-[(R)-4-(3-metoxi-2-metil-fenil)-indan-1-iloxi]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-acético

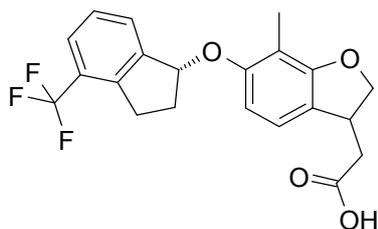


El compuesto del título se prepara a partir de éster metílico del ácido {(S)-6-[(R)-4-(3-metoxi-2-metil-fenil)-indan-1-iloxi]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-acético siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 1. LC (método 7): $t_R = 1,55$ min; Espectro de masas (ESI⁻): $m/z = 429$ [M-H]⁻.

20

Ejemplo 105

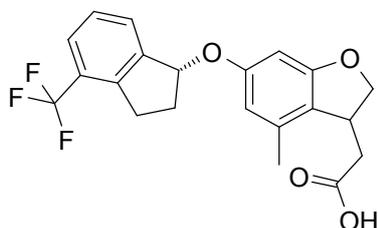
Ácido {7-metil-6-[(R)-4-trifluorometil-indan-1-iloxi]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-acético



- 5 El compuesto del título se prepara a partir de éster metílico del ácido {7-metil-6-[(R)-4-trifluorometil-indan-1-iloxi]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-acético siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 1. El compuesto se purifica por HPLC semipreparativa para dar el compuesto del título en forma de una mezcla de dos diaestereoisómeros. LC (método 8): $t_R = 7,32$ min; Espectro de masas (ESI⁻): m/z 391 [M-H]⁻.

Ejemplo 106

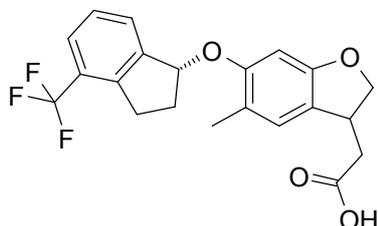
Ácido {4-metil-6-[(R)-4-trifluorometil-indan-1-iloxi]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-acético



- 10 El compuesto del título se prepara a partir de éster metílico del ácido {4-metil-6-[(R)-4-trifluorometil-indan-1-iloxi]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-acético siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 1. El compuesto se purifica por HPLC semipreparativa para dar el compuesto del título en forma de una mezcla de dos diaestereoisómeros. LC (método 8): $t_R = 7,30$ min; Espectro de masas (ESI⁻): m/z 391 [M-H]⁻.

Ejemplo 107

Ácido {5-metil-6-[(R)-4-trifluorometil-indan-1-iloxi]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-acético

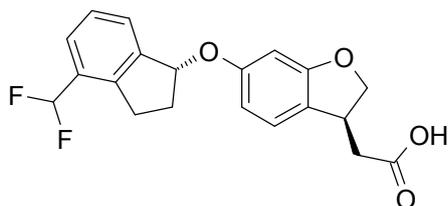


- 15 El compuesto del título se prepara a partir de éster metílico del ácido {5-metil-6-[(R)-4-trifluorometil-indan-1-iloxi]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-acético siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 1. El compuesto se purifica por HPLC semipreparativa para dar el compuesto del título en forma de una mezcla de dos diaestereoisómeros. HPLC-MS (método 9): $t_R = 9,14$ min; Espectro de masas (ESI⁺): m/z 393 [M+H]⁺.

- 20 Los siguientes compuestos se preparan a partir de éster metílico del ácido (S)-(6-hidroxi-2,3-dihidro-benzofuran-3-il)-acético y el indan-1-ol respectivo siguiendo un procedimiento análogo al descrito en la Etapa 3 del Intermedio 1; el éster carboxílico resultante puede escindirise como se ha descrito en el Ejemplo 1 para obtener el ácido carboxílico.

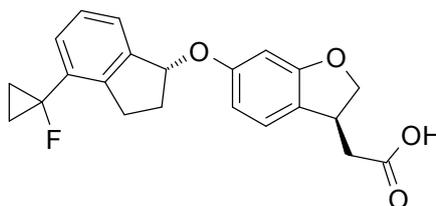
25

Ejemplo 108

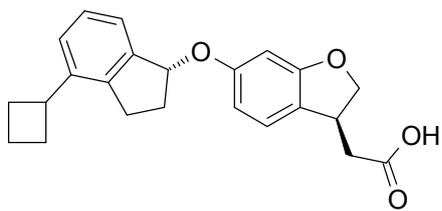


Ejemplo 110

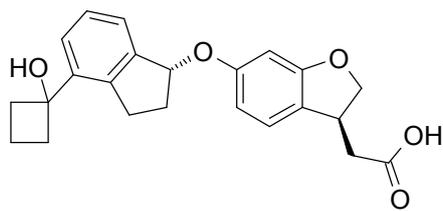
Ejemplo 109



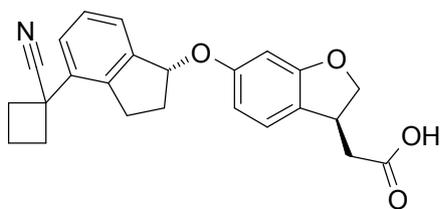
Ejemplo 111



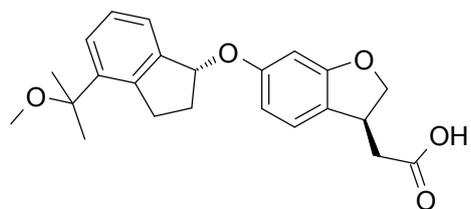
Ejemplo 112



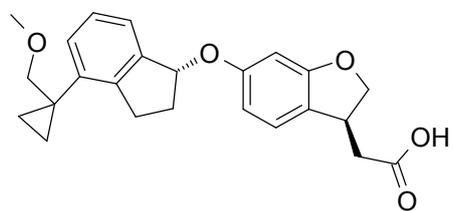
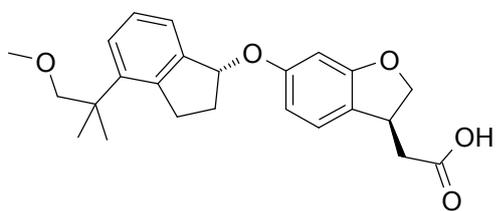
Ejemplo 113



Ejemplo 114

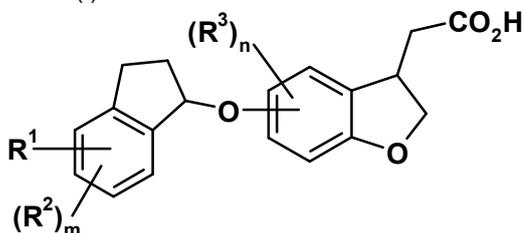


Ejemplo 115



REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I):



(I),

en la que:

- R¹ se selecciona entre el grupo que consiste en H, F, Cl, Br, I, alquilo C₁₋₈, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₂, cicloalquil C₃₋₁₂-alquilo C₁₋₄, bicicloalquil C₅₋₁₂-, bicicloalquil C₅₋₁₂-alquil C₁₋₆-, cicloalquenilo C₅₋₆-, cicloalquenil C₅₋₆-alquilo C₁₋₄, alquiloxi C₁₋₈, cicloalquil C₃₋₆-oxi y cicloalquil C₃₋₆-alquiloxi C₁₋₄, donde cualquiera de estos grupos está opcional e independientemente sustituido con 1 a 3 átomos de flúor y/o 1 a 3 grupos R⁴, heterociclilo C₃₋₁₂, heterocicilil C₃₋₁₂-alquilo C₁₋₄, bicicloheterocicilil-, bicicloheterocicilil-alquil C₁₋₆-, heterocicilil-alquil C₁₋₄-oxi y heterocicililoxi C₃₋₁₂, donde cualquiera de estos grupos está opcional e independientemente sustituido con 1 a 3 grupos R⁴, arilo, aril-alquilo C₁₋₄, aril-alquil C₁₋₄-oxi, ariloxi, heteroarilo, heteroaril-alquilo C₁₋₄, heteroaril-alquil C₁₋₄-oxi y heteroariloxi, donde cualquiera de estos grupos está opcional e independientemente sustituido con 1 a 5 grupos R⁵, alquil C₁₋₄-sulfanilo, alquil C₁₋₄-sulfinilo y alquil C₁₋₄-sulfonilo, donde cualquiera de estos grupos está opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de flúor, y ciano, nitro, amino, alquilamino C₁₋₄ y di-(alquil C₁₋₄)-amino; donde los grupos y subrestos heterociclilo mencionados anteriormente pueden estar parcialmente insaturados y comprenden 1 a 3 heteroátomos o grupos seleccionados entre N, NR^N, O y S, con la condición de que solo hasta dos de los heteroátomos sean O y S, y no se forme ningún enlace O-O, S-S ni S-O, mientras que un grupo metileno unido a un heteroátomo puede reemplazarse por un grupo carbonilo, mientras que los grupos heterociclilo están unidos al resto respectivo a través de un átomo de carbono o nitrógeno; R^N representa H, alquil C₁₋₄-, alquil C₁₋₄-C(O)- o alquil C₁₋₄-O-C(O)-, donde los grupos y subrestos bicicloheterocicililo mencionados anteriormente pueden estar parcialmente insaturados y comprenden de 6 a 12 miembros de anillo y de 1 a 3 heteroátomos o grupos seleccionados entre N, NR^N, O y S, con la condición de que sólo hasta dos de los heteroátomos sean O y S, y no se forme ningún enlace O-O, S-S ni S-O, mientras que un grupo metileno unido a un heteroátomo puede reemplazarse por un grupo carbonilo, mientras que los grupos heterociclilo están unidos al resto respectivo a través de un átomo de carbono o nitrógeno; R^N representa H, alquil C₁₋₄-, alquil C₁₋₄-C(O)- o alquil C₁₋₄-O-C(O)-, donde los grupos y subrestos bicicloalquilo y bicicloheterocicililo mencionados anteriormente comprenden sistemas de anillos condensados, puenteados y espiro, donde los grupos y subrestos arilo mencionados anteriormente comprenden de 6 a 10 átomos de carbono, donde, en los grupos aromáticos bicíclicos, el anillo que no está unido al resto respectivo puede estar parcialmente saturado, y donde los grupos y subrestos heteroarilo mencionados anteriormente consisten en 5 a 14 átomos que contienen de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre N, O o S(O)_r, donde r = 0, 1 ó 2, donde, en los grupos heteroaromáticos policíclicos, los anillos que no están unidos al resto respectivo pueden estar parcial o completamente saturados, mientras que al menos un anillo aromático incluye uno o más heteroátomos, R² se selecciona entre el grupo que consiste en F, Cl, Br, I, ciano, alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆ y alquiloxi C₁₋₄, donde cualquier grupo o subresto alquilo y cicloalquilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de flúor, R³ se selecciona entre el grupo que consiste en F, Cl, Br, I, alquilo C₁₋₄ y alquiloxi C₁₋₄, donde cualquier grupo o subresto alquilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de flúor, R⁴ se selecciona entre el grupo que consiste en F, Cl, Br, I, ciano, alquilo C₁₋₄, hidroxil, hidroxil-alquilo C₁₋₄, alquil C₁₋₄-oxi, alquiloxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄, alquil C₁₋₄-sulfanilo, alquil C₁₋₄-sulfinilo, alquil C₁₋₄-sulfonilo, cicloalquil C₃₋₆-, cicloalquil C₃₋₆-oxi-, donde cualquier grupo o subresto alquilo y cicloalquilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de flúor, y R⁵ se selecciona entre el grupo que consiste en F, Cl, Br, I, ciano, nitro, amino, alquil C₁₋₄-amino, di-(alquil C₁₋₄)-amino, alquilo C₁₋₄, alquenilo C₂₋₄, alquinilo C₂₋₄, hidroxil, hidroxil-alquilo C₁₋₄, alquil C₁₋₄-oxi, alquiloxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄, alquil C₁₋₄-sulfanilo, alquil C₁₋₄-sulfinilo, alquil C₁₋₄-sulfonilo, cicloalquil C₃₋₆-, cicloalquil C₃₋₆-oxi-, donde cualquier grupo o subresto alquilo y cicloalquilo está opcionalmente sustituido con 1 a 5 átomos de flúor, m se selecciona entre los números 0, 1, 2 y 3, preferiblemente entre los números 0, 1 y 2, o, más preferiblemente, entre los números 0 y 1, mientras que el número 0 es el más preferido y n se selecciona entre los números 0, 1, 2 y 3, preferiblemente entre los números 0 y 1, mientras que el número 0 es el más preferido,

donde en cualquier definición mencionada anteriormente en la presente memoria y si no se especifica otra cosa, cualquier resto alquilo mencionado en esta solicitud puede ser de cadena lineal o ramificada, o una sal del mismo.

- 5 2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que
 R¹ se selecciona entre el grupo que consiste en H, F, Cl, Br,
 alquilo C₁₋₆, alquenilo C₅₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, cicloalquil C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄, cicloalquenilo C₅₋₆, alquiloxi C₁₋₆,
 cicloalquil C₃₋₆-oxi y cicloalquil C₃₋₆-alquiloxi C₁₋₄, donde cualquiera de estos grupos está opcional e
 independientemente sustituido con 1 a 3 átomos de flúor y/o 1 a 3 grupos R⁴,
 10 heterociclilo C₅₋₁₀, heterociclil C₅₋₁₀-alquilo C₁₋₄, bicicloheterociclil-, bicicloheterociclil-alquil C₁₋₄-, heterociclil C₅₋₁₀-
 alquil C₁₋₄-oxi y heterocicliloxi C₅₋₁₀-, donde cualquiera de estos grupos está opcional e independientemente
 sustituido con 1 a 3 grupos R⁴,
 fenilo, fenil-alquilo C₁₋₄, fenil-alquil C₁₋₄-oxi, feniloxi, heteroarilo, heteroaril-alquilo C₁₋₄, heteroaril-alquil C₁₋₄-oxi y
 heteroariloxi, donde cualquiera de estos grupos está opcional e independientemente sustituido con 1 a 3
 15 grupos R⁵,
 alquil C₁₋₂-sulfanilo, opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de flúor, y
 ciano,
 donde los grupos y subrestos heterociclilo mencionados anteriormente pueden estar parcialmente
 20 insaturados y comprenden 1 a 3 heteroátomos o grupos seleccionados entre N, NR^N, O y S, con la
 condición de que solo hasta dos de los heteroátomos sean O y S, y no se forme ningún enlace O-O, S-S ni
 S-O, mientras que un grupo metileno unido a un heterátomo puede reemplazarse por un grupo carbonilo,
 mientras que los grupos heterociclilo están unidos al resto respectivo a través de un átomo de carbono o
 nitrógeno; R^N representa H, alquil C₁₋₄-, alquil C₁₋₄-C(O)- o alquil C₁₋₄-O-C(O)-,
 donde los grupos y subrestos bicicloheterociclilo mencionados anteriormente pueden estar parcialmente
 25 insaturados y comprenden de 6 a 10 miembros de anillo y de 1 a 3 heteroátomos o grupos seleccionados
 entre N, NR^N, O y S, con la condición de que sólo hasta dos de los heteroátomos sean O y S, y no se forme
 ningún enlace O-O, S-S ni S-O, mientras que un grupo metileno unido a un heterátomo puede reemplazarse
 por un grupo carbonilo, mientras que los grupos heterociclilo están unidos al resto respectivo a través de un
 átomo de carbono o nitrógeno; R^N representa H, alquil C₁₋₄-, alquil C₁₋₄-C(O)- o alquil C₁₋₄-O-C(O)-,
 30 donde los grupos y subrestos bicicloalquilo y bicicloheterociclilo mencionados anteriormente comprenden
 sistemas de anillos condensados y puenteados,
 donde los grupos y subrestos heteroarilo mencionados anteriormente consisten en 5 a 10 átomos que
 contienen de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre N, O o S(O)_r, donde r = 0, 1 ó 2, donde en los grupos
 heteroaromáticos policíclicos, el anillo o anillos que no están unidos al resto respectivo pueden estar parcial
 35 o completamente saturados, mientras que al menos un anillo aromático incluye uno o más heteroátomos,
 o una sal del mismo.
3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que
 R¹ se selecciona entre el grupo que consiste en H, F, Cl, Br,
 40 alquilo C₁₋₆, alquenilo C₅₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₄, cicloalquenilo C₅₋₆, tetrahidropiranil-
 alquilo C₁₋₂ y alquiloxi C₁₋₆, donde cualquiera de estos grupos está opcional e independientemente sustituido
 con 1 a 3 átomos de flúor y/o 1 a 3 grupos R⁴,
 oxetanilo, tetrahidrofuranilo, dihidropiranilo, tetrahidropiranilo, morfolinilo, tetrahidrofuran-3-il-oxi,
 tetrahidropiran-3-il-oxi, tetrahidropiran-4-il-oxi, 8-oxa-espiro[4,5]decenilo, 3-oxa-espiro[5,5]undecenilo, 2-oxa-
 45 biciclo[3,1,1]heptilo, 2-oxa-biciclo[2,2,1]heptilo, 2-oxa-biciclo[3,1,1]hept-4-il-oxi, 2-oxa-biciclo[3,1,1]hept-5-il-oxi, 2-
 oxa-biciclo[3,1,1]hept-6-il-oxi, 2-oxa-biciclo[2,2,1]hept-4-il-oxi, 2-oxa-biciclo[2,2,1]hept-5-il-oxi y 2-oxa-
 biciclo[2,2,1]hept-6-il-oxi, donde cualquiera de estos grupos está opcional e independientemente sustituido con
 1 a 3 grupos R⁴,
 2-oxo-1,2-dihidro-piridilo, opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos R⁴,
 50 fenilo y heteroarilo, donde cualquiera de estos grupos está opcional e independientemente sustituido con 1 a 3
 grupos R⁵,
 trifluorometilsulfanilo y ciano,
 donde los grupos y subrestos heteroarilo mencionados anteriormente comprenden sistemas de anillos
 monocíclicos de 5 y 6 miembros que contienen 1 ó 2 heteroátomos seleccionados entre N, NR^N y O, donde
 55 R^N representa H y alquilo C₁₋₄, y
 m y n representan los dos el número 1,
 o una sal del mismo.
4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que
 R¹ se selecciona entre el grupo que consiste en H, F, Cl, Br,
 60 alquilo C₁₋₆, alquenilo C₅₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, cicloalquil C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄, cicloalquenilo C₅₋₆, alquiloxi C₁₋₆,
 cicloalquil C₃₋₆-oxi y cicloalquil C₃₋₆-alquiloxi C₁₋₄, donde cualquiera de estos grupos está opcional e
 independientemente sustituido con 1 a 3 átomos de flúor y/o 1 a 3 grupos R⁴,
 heterociclilo C₅₋₁₀, heterociclil C₅₋₁₀-alquilo C₁₋₄, bicicloheterociclil-, bicicloheterociclil-alquil C₁₋₄-, heterociclil C₅₋₁₀-
 65 alquil C₁₋₄-oxi y heterocicliloxi C₅₋₁₀-, donde cualquiera de estos grupos está opcional e independientemente
 sustituido con 1 a 3 grupos R⁴,

fenilo, fenil-alquilo C₁₋₄, fenil-alquil C₁₋₄-oxi, feniloxi, heteroarilo, heteroaril-alquilo C₁₋₄, heteroaril-alquil C₁₋₄-oxi y heteroariloxi, donde cualquiera de estos grupos está opcional e independientemente sustituido con 1 a 3 grupos R⁵,

alquil C₁₋₂-sulfanilo, opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de flúor, y ciano,

donde los grupos y subrestos heterociclilo mencionados anteriormente pueden estar parcialmente insaturados y comprenden 1 a 3 heteroátomos o grupos seleccionados entre N, NR^N, O y S, con la condición de que sólo hasta dos de los heteroátomos sean O y S, y no se forme ningún enlace O-O, S-S ni S-O, mientras que un grupo metileno unido a un heterátomo puede reemplazarse por un grupo carbonilo, mientras que los grupos heterociclilo están unidos al resto respectivo a través de un átomo de carbono o nitrógeno; R^N representa H, alquil C₁₋₄-, alquil C₁₋₄-C(O)- o alquil C₁₋₄-O-C(O)-,

donde los grupos y subrestos bicloheterociclilo mencionados anteriormente pueden estar parcialmente insaturados y comprenden de 6 a 10 miembros de anillo y de 1 a 3 heteroátomos o grupos seleccionados entre N, NR^N, O y S, con la condición de que sólo hasta dos de los heteroátomos sean O y S, y no se forme ningún enlace O-O, S-S ni S-O, mientras que un grupo metileno unido a un heterátomo puede reemplazarse por un grupo carbonilo, mientras que los grupos heterociclilo están unidos al resto respectivo a través de un átomo de carbono o nitrógeno; R^N representa H, alquil C₁₋₄-, alquil C₁₋₄-C(O)- o alquil C₁₋₄-O-C(O)-,

donde los grupos y subrestos biccloalquilo y bicloheterociclilo mencionados anteriormente comprenden sistemas de anillos condensados y puenteados,

donde los grupos y subrestos heteroarilo mencionados anteriormente consisten en 5 a 10 átomos que contienen de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre N, O o S(O)_r, donde r = 0, 1 ó 2, donde en los grupos heteroaromáticos policíclicos, el anillo o anillos que no están unidos al resto respectivo pueden estar parcial o completamente saturados, mientras que al menos un anillo aromático incluye uno o más heteroátomos,

R² se selecciona entre el grupo que consiste en F, Cl, Br, metilo, difluorometilo, trifluorometilo, ciclopropilo, metoxi, difluorometoxi y trifluorometoxi,

R³ se selecciona entre el grupo que consiste en F, Cl, Br, metilo, difluorometilo, trifluorometilo, metoxi, difluorometoxi y trifluorometoxi,

R⁴ se selecciona entre el grupo que consiste en F, ciano, hidroxilo, metilo, difluorometilo, trifluorometilo, metoxi, difluorometoxi y trifluorometoxi,

R⁵ se selecciona entre el grupo que consiste en F, Cl, ciano, alquilo C₁₋₃ (preferiblemente metilo), difluorometilo, trifluorometilo, pentafluoroetilo, hidroxilo, metoxi, difluorometoxi y trifluorometoxi, y

m y n representan independientemente los dos el número 0 ó 1, o una sal del mismo.

5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que

R¹ se selecciona entre el grupo que consiste en H, F, Cl, Br, alquilo C₁₋₆, alqueno C₅₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, cicloalquil C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄, cicloalqueno C₅₋₆, alquilo C₁₋₆, cicloalquil C₃₋₆-oxi y cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₄, donde cualquiera de estos grupos está opcional e independientemente sustituido con 1 a 3 átomos de flúor y/o 1 a 3 grupos R⁴,

heterociclilo C₅₋₁₀, heterociclil C₅₋₁₀-alquilo C₁₋₄, bicloheterociclil-, bicloheterociclil-alquil C₁₋₄-, heterociclil C₅₋₁₀-alquil C₁₋₄-oxi y heterocicliloxi C₅₋₁₀, donde cualquiera de estos grupos está opcional e independientemente sustituido con 1 a 3 grupos R⁴,

fenilo, fenil-alquilo C₁₋₄, fenil-alquil C₁₋₄-oxi, feniloxi, heteroarilo, heteroaril-alquilo C₁₋₄, heteroaril-alquil C₁₋₄-oxi y heteroariloxi, donde cualquiera de estos grupos está opcional e independientemente sustituido con 1 a 3 grupos R⁵,

alquil C₁₋₂-sulfanilo, opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de flúor, y ciano,

donde los grupos y subrestos heterociclilo mencionados anteriormente pueden estar parcialmente insaturados y comprenden 1 a 3 heteroátomos o grupos seleccionados entre N, NR^N, O y S, con la condición de que sólo hasta dos de los heteroátomos sean O y S, y no se forme ningún enlace O-O, S-S ni S-O, mientras que un grupo metileno unido a un heterátomo puede reemplazarse por un grupo carbonilo, mientras que los grupos heterociclilo están unidos al resto respectivo a través de un átomo de carbono o nitrógeno; R^N representa H, alquil C₁₋₄-, alquil C₁₋₄-C(O)- o alquil C₁₋₄-O-C(O)-,

donde los grupos y subrestos bicloheterociclilo mencionados anteriormente pueden estar parcialmente insaturados y comprenden de 6 a 10 miembros de anillo y de 1 a 3 heteroátomos o grupos seleccionados entre N, NR^N, O y S, con la condición de que sólo hasta dos de los heteroátomos sean O y S, y no se forme ningún enlace O-O, S-S ni S-O, mientras que un grupo metileno unido a un heterátomo puede reemplazarse por un grupo carbonilo, mientras que los grupos heterociclilo están unidos al resto respectivo a través de un átomo de carbono o nitrógeno; R^N representa H, alquil C₁₋₄-, alquil C₁₋₄-C(O)- o alquil C₁₋₄-O-C(O)-,

donde los grupos y subrestos biccloalquilo y bicloheterociclilo mencionados anteriormente comprenden sistemas de anillos condensados y puenteados,

donde los grupos y subrestos heteroarilo mencionados anteriormente consisten en 5 a 10 átomos que contienen de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre N, O o S(O)_r, donde r = 0, 1 ó 2, donde en los grupos heteroaromáticos policíclicos, el anillo o anillos que no están unidos al resto respectivo pueden estar parcial o completamente saturados, mientras que al menos un anillo aromático incluye uno o más heteroátomos,

R² se selecciona entre el grupo que consiste en F, Cl, Br, metilo, difluorometilo, trifluorometilo, ciclopropilo, metoxi,

- difluorometoxi y trifluorometoxi,
 R³ se selecciona entre el grupo que consiste en F, Cl, Br, metilo, difluorometilo, trifluorometilo, metoxi,
 difluorometoxi y trifluorometoxi,
 R⁴ se selecciona entre el grupo que consiste en F, ciano, hidroxilo, metilo, difluorometilo, trifluorometilo, metoxi,
 difluorometoxi y trifluorometoxi,
 5 R⁵ se selecciona entre el grupo que consiste en F, Cl, ciano, alquilo C₁₋₃ (preferiblemente metilo), difluorometilo,
 trifluorometilo, pentafluoroetilo, hidroxilo, metoxi, difluorometoxi y trifluorometoxi,
 m representa 0 y
 n representa 0,
 10 o una sal del mismo.
6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en el que
 R¹ se selecciona entre el grupo que consiste en H, F, Cl, Br,
 alquilo C₁₋₆, alqueno C₅₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₄, cicloalqueno C₅₋₆, tetrahidropiranyl-
 alquilo C₁₋₂ y alquilo C₁₋₆, donde cualquiera de estos grupos está opcional e independientemente sustituido
 15 con 1 a 3 átomos de flúor y/o 1 a 3 grupos R⁴,
 oxetanilo, tetrahidrofuranilo, dihidropiranyl, tetrahidropiranyl, morfolinilo, tetrahidrofuran-3-il-oxi,
 tetrahidropiranyl-3-il-oxi, tetrahidropiranyl-4-il-oxi, 8-oxa-espiro[4,5]decenilo, 3-oxa-espiro[5,5]undecenilo, 2-oxa-
 20 biciclo[3,1,1]heptilo, 2-oxa-biciclo[2,2,1]heptilo, 2-oxa-biciclo[3,1,1]hept-4-il-oxi, 2-oxa-biciclo[3,1,1]hept-5-il-oxi, 2-
 oxa-biciclo[3,1,1]hept-6-il-oxi, 2-oxa-biciclo[2,2,1]hept-4-il-oxi, 2-oxa-biciclo[2,2,1]hept-5-il-oxi y 2-oxa-
 biciclo[2,2,1]hept-6-il-oxi, donde cualquiera de estos grupos está opcional e independientemente sustituido con
 1 a 3 grupos R⁴,
 2-oxo-1,2-dihidro-piridilo, opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos R⁴,
 25 fenilo y heteroarilo, donde cualquiera de estos grupos está opcional e independientemente sustituido con 1 a 3
 grupos R⁵,
 trifluorometilsulfanyl y ciano,
 donde los grupos y subrestos heteroarilo mencionados anteriormente comprenden sistemas de anillos
 monocíclicos de 5 y 6 miembros que contienen 1 ó 2 heteroátomos seleccionados entre N, NR^N y O, donde
 30 R^N representa H y alquilo C₁₋₄,
 y
 R², R³, R⁴, R⁵, m y n son como se han definido en la reivindicación 5,
 o una sal del mismo.
7. Una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1
 35 a 6.
8. Una composición farmacéutica que comprende uno o más compuestos de acuerdo con una o más de las
 reivindicaciones 1 a 6 o una o más sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, opcionalmente junto con uno
 40 o más vehículos y/o diluyentes inertes.
9. Un compuesto según una o más de las reivindicaciones 1 a 6, o una sal farmacéuticamente aceptable del
 mismo, para uso como un medicamento.
10. Un compuesto de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 6 o una sal farmacéuticamente
 45 aceptable del mismo para el tratamiento de enfermedades o afecciones que pueden verse influenciadas por la
 modulación de la función de GPR40, particularmente, para la profilaxis y/o terapia de enfermedades metabólicas
 tales como diabetes, más específicamente diabetes mellitus de tipo 2, y afecciones asociadas con la enfermedad,
 incluyendo resistencia a la insulina, obesidad, enfermedad cardiovascular y dislipidemia.
11. Una composición farmacéutica que comprende uno o más compuestos de acuerdo con una o más de las
 50 reivindicaciones 1 a 6 o una o más sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y uno o más agentes
 terapéuticos adicionales, opcionalmente junto con uno o más vehículos y/o diluyentes inertes.