

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11) Número de publicación: **2 641 372**

51) Int. Cl.:

C07D 213/55	(2006.01)	A61K 31/416	(2006.01)	A61K 31/47	(2006.01)
C07D 231/12	(2006.01)	A61K 31/4418	(2006.01)		
C07D 311/04	(2006.01)	A61K 31/4433	(2006.01)		
C07D 405/10	(2006.01)	A61K 31/506	(2006.01)		
C07D 409/10	(2006.01)	A61P 31/18	(2006.01)		
C07D 417/10	(2006.01)	C07D 233/60	(2006.01)		
A61K 31/352	(2006.01)	A61K 45/06	(2006.01)		
A61K 31/381	(2006.01)	A61K 31/341	(2006.01)		
A61K 31/415	(2006.01)	A61K 31/437	(2006.01)		
A61K 31/4155	(2006.01)	A61K 31/4409	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **11.10.2013 PCT/EP2013/071321**
- 87) Fecha y número de publicación internacional: **17.04.2014 WO14057103**
- 96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.10.2013 E 13774453 (8)**
- 97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.06.2017 EP 2906539**

54) Título: **Inhibidores de replicación viral, su proceso de preparación y sus usos terapéuticos**

30) Prioridad:

11.10.2012 US 201261712674 P
11.10.2012 EP 12306244

45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
08.11.2017

73) Titular/es:

HIVIH (100.0%)
84, rue de Grenelle
75007 Paris, FR

72) Inventor/es:

BENAROUS, RICHARD;
CHEVREUIL, FRANCIS;
LEDOUSSAL, BENOIT;
CHASSET, SOPHIE y
LE STRAT, FRÉDÉRIC

74) Agente/Representante:

SALVA FERRER, Joan

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 641 372 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

Inhibidores de replicación viral, su proceso de preparación y sus usos terapéuticos

5 **[0001]** La presente invención se refiere a compuestos, a su uso en el tratamiento o la prevención de trastornos virales, incluyendo VIH. La presente invención también se refiere a procedimientos para la preparación de tales compuestos. La presente invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden tales compuestos. La presente invención también se refiere a compuestos para utilizar en el tratamiento de infecciones virales mediante la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de tales compuestos.

10 **[0002]** El Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA) es una enfermedad debida a la infección por el Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH). El VIH es un retrovirus, que pertenece a la subclase de los lentivirus de primates. Se han identificado dos tipos de VIH, el VIH-1 y el VIH-2. El VIH-1 es responsable de la mayor parte de la epidemia mundial del SIDA en el mundo, con casos en prácticamente todos los países.

15 Actualmente, los pacientes infectados por el VIH se tratan con un tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA) que se basan en una combinación de varios medicamentos que pertenecen a diferentes clases. Hasta 2003, todos los medicamentos anti-VIH aprobados eran inhibidores de la actividad catalítica de dos enzimas virales, inhibidores de la Transcriptasa Inversa (RT) e inhibidores de la proteasa (PR). Los inhibidores de transcriptasa inversa incluyen dos clases diferentes, inhibidores RT de nucleósidos/nucleótidos (NRTI) e inhibidores RT de no nucleósidos (NNRTI). En 2003 se introdujo una nueva clase de fármacos antirretrovirales (ARV), el inhibidor de la fusión (enfuvirtida) (Cervia et al, Clin Infect Dis, 2003, 37 (8): 1102-6). Y, últimamente, en 2007, otras dos clases de ARV fueron aprobadas, inhibidores de entrada (Maraviroc (Pfizer)) que reconocen el co-receptor CCR5, y los inhibidores de integrasa (raltegravir (Merck)) (Hughes et al, J Infect., 2008, 57 (1): 1-10). Aunque estos tres nuevos fármacos eran muy útiles para tratar pacientes en fracaso terapéutico debido a la multiresistencia a los inhibidores RT y PR, ya se han descrito mutaciones de resistencia contra estos fármacos.

20 **[0003]** A pesar de que el desarrollo de estos potentes fármacos contra el VIH ha permitido que las personas infectadas por el VIH vivan más tiempo y se beneficien de una mayor calidad de vida, es evidente que estos medicamentos no curan la infección por VIH. Además, su uso prolongado a menudo da lugar a una toxicidad significativa y a la aparición de virus resistentes a los medicamentos. Es importante destacar que la capacidad del VIH para establecer reservorios latentes temprano en el transcurso de la infección asegura la persistencia del virus, incluso frente a farmacoterapia intensiva y una respuesta inmune antiviral vigorosa.

25 **[0004]** Por lo tanto, hay una necesidad continua para el desarrollo de nuevas terapias anti-VIH o 2008, 13 (3): 393-416).

30 **[0005]** En el documento de Christ et al (Christ et al, Nat Chem Biol, 2010, 6: 442) y los documentos WO 2007/131350, WO 2009/062285, WO 2009/062288, WO 2009/062289, WO 2009/062308, WO 2010/130034, WO 2010/130842, WO 2011/015641, WO2011/076765, WO 2012/003498, WO 2012/0033735, WO 2012/102985 se describen derivados heterocíclicos parcial o totalmente insaturados como agentes anti-VIH.

35 **[0006]** El documento WO 2012/003497 describe derivados de naftilo como agentes anti-VIH.

40 **[0007]** Sin embargo, estos compuestos son diferentes de los compuestos según la presente invención.

45 **[0008]** Sorprendentemente, los presentes inventores han identificado y preparado compuestos que tienen una actividad antiviral mejorada, especialmente contra el VIH en comparación con los compuestos de la técnica anterior.

Descripción resumida de la presente invención

50 **[0009]** La presente invención se refiere a compuestos que son capaces de resolver total o parcialmente los problemas e inconvenientes anteriormente mencionados.

55 **[0010]** La presente invención proporciona agentes antivirales, agentes especialmente antirretrovirales, y más particularmente compuestos anti-VIH.

60 **[0011]** Los compuestos según la presente invención son inhibidores de la replicación del VIH tal como se evaluó mediante el ensayo de la replicación del VIH-1 tal como se detalla en el presente documento. Estos compuestos son, por tanto, agentes útiles para el tratamiento o prevención de virus, tal como el VIH, u otras enfermedades o trastornos de patógenos virales, mediante la inhibición de la replicación del virus en las células huésped infectadas.

65 **[0012]** Por lo tanto, los compuestos según la presente invención constituyen una clase útil de nuevos compuestos antivirales potentes que se pueden utilizar en el tratamiento y/o prevención de infecciones virales en animales, mamíferos y seres humanos, más específicamente para el tratamiento y/o prevención de VIH en seres humanos.

[0013] La presente invención se refiere además a tales compuestos para su uso como un medicamento (medicina), al

uso de tales compuestos como medicamentos (medicinas), más específicamente como agentes antivirales, y a su uso para la fabricación de medicamentos para el tratamiento de y/o la prevención de infecciones virales, en particular infecciones retrovirales, tales como, pero no limitado a, el VIH en seres humanos.

5 **[0014]** La presente invención también se refiere a una composición farmacéutica que comprende dicho compuesto como principio activo y al menos un portador farmacéuticamente aceptable. Esta composición farmacéutica comprende además al menos un agente antiviral adicional.

10 **[0015]** La presente invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos en una cantidad eficaz antiviral, opcionalmente en combinación con al menos un agente antiviral adicional.

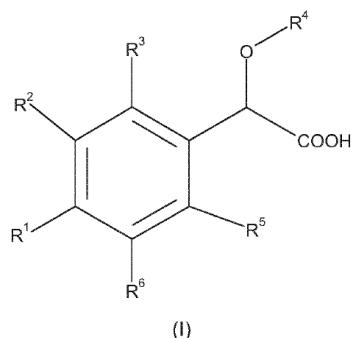
[0016] La presente invención se refiere además a dicha composición farmacéutica para su uso para la prevención y/o el tratamiento de una infección viral, preferentemente para la prevención y/o el tratamiento de una infección retroviral, más preferiblemente para la prevención y/o el tratamiento de la una infección por VIH.

15 **[0017]** La presente invención se refiere además a dicha composición farmacéutica para su uso para el tratamiento de una infección por VIH en un mamífero que está infectado o que tiene un riesgo de ser infectado por el VIH.

20 **[0018]** La presente invención también se refiere a compuestos para su uso en un procedimiento de tratamiento o prevención de infecciones virales, en particular infecciones retrovirales, tales como, pero no limitado a, VIH en seres humanos mediante la administración de uno o más de tales compuestos, opcionalmente en combinación con uno o más de otros agentes antivirales, a un paciente en necesidad del mismo.

25 **[0019]** La presente invención también se refiere a compuestos para su uso en un procedimiento para inhibir la replicación del VIH que comprende exponer el virus a una cantidad eficaz de uno o más de tales compuestos en condiciones en las se inhibe la replicación del VIH.

30 **[0020]** La presente invención proporciona compuestos que comprenden un carbociclo de 6 miembros, teniendo dichos compuestos una estructura según la fórmula (I):



en la que:

45 • R^1 y R^6 , idénticos o diferentes, representan independientemente un átomo de hidrógeno; -CN; -OH; -CF₃; un átomo de halógeno; un alquilo C₁-C₃ lineal o ramificado o heteroalquilo C₁-C₃lineal o ramificado;

50 • R^2 , no sustituido o sustituido por al menos un T¹, representa un carbociclo de 5, 6 ó 7 miembros parcial o totalmente insaturado o aromático; un heterociclo de 5, 6 ó 7 miembros parcial o totalmente insaturado o aromático; un carbociclo de 5, 6 ó 7 miembros parcial o totalmente insaturado o aromático condensado con un carbociclo de 5, 6 ó 7 miembros saturado, parcial o totalmente insaturado o aromático; un carbociclo de 5, 6 ó 7 miembros parcial o totalmente insaturado o aromático condensado con un heterociclo de 5, 6 ó 7 miembros saturado, parcial o totalmente insaturado o aromático; un heterociclo de 5, 6 ó 7 miembros parcial o totalmente insaturado o aromático condensado con un carbociclo de 5, 6 ó 7 miembros saturado, parcial o totalmente insaturado o aromático; un heterociclo de 5, 6 ó 7 miembros parcial o totalmente insaturado o aromático condensado con un heterociclo de 5, 6 ó 7 miembros saturado, parcial o totalmente insaturado o aromático;

55 • R^3 , no sustituido o sustituido por al menos un T², representa un grupo arilo; un arilo condensado con un carbociclo de 5, 6 ó 7 miembros saturado, parcial o totalmente insaturado o aromático; un arilo condensado con un heterociclo de 5, 6 ó 7 miembros saturado, parcial o totalmente insaturado o aromático; un arilo condensado con un heterociclo de 4, 5, 6 ó 7 miembros saturado, parcial o totalmente insaturado o aromático y además condensado con un heterociclo de 4, 5, 6 ó 7 miembros saturado, parcial o totalmente insaturado o aromático; un heteroarilo; un heteroarilo condensado con un carbociclo de 5, 6 ó 7 miembros saturado, parcial o totalmente insaturado o aromático; un heteroarilo condensado con un heterociclo de 5, 6 ó 7 miembros saturado, parcial o totalmente insaturado o aromático; un cicloalqueno C₅-C₇; un cicloalqueno C₅-C₇ condensado con un heterociclo de 4, 5, 6 ó 7 miembros saturado, parcial o totalmente insaturado o aromático; o un heterociclo de 5, 6 ó 7 miembros saturado, parcial o totalmente insaturado o aromático;

65 • R^4 representa un alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado; un fluoroalquilo C₁-C₆ lineal o ramificado o un cicloalquilo C₃-C₆;

- R⁵ representa un átomo de halógeno; -CF₃; un alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado; un alqueno C₂-C₆ lineal o ramificado; un alquino C₂-C₆ lineal o ramificado; un fluoroalquilo lineal o ramificado; un cicloalquilo C₃-C₆; -CH₂OH; o -CH₂-O-CH₃;
 - T¹ representa independientemente un átomo de hidrógeno; un átomo de halógeno; un alquilo; -(X)_x-alquilo C₁-C₆; un fluoroalquilo lineal o ramificado; un fluoroalquilo -OC₁-C₃ lineal o ramificado; -(X)_x-cicloalquilo C₃-C₆; -(X)_x-(CT⁵T⁶)_y-cicloalquilo C₃-C₆; -(X)_x-(CT⁵T⁶)_y-arilo; -(X)_x-(CT⁵T⁶)_yCN; -(X)_x-(CT⁵T⁶)_yOT³; -(X)_x-(CT⁵T⁶)_yST³; -(X)_x-(CT⁵T⁶)_yS(O)T³; -(X)_x-(CT⁵T⁶)_yS(O)₂T³; -(X)_x-(CT⁵T⁶)_yNT³T⁴; -(X)_x-(CT⁵T⁶)_yC(O)T³; -(X)_x-(CT⁵T⁶)_yC(O)OT³; -(X)_x-(CT⁵T⁶)_yC(O)NT³T⁴; -(X)_x-(CT⁵T⁶)_yNT³C(O)NT³T⁴; -(X)_x-(CT⁵T⁶)_yNT³C(O)T⁴; -(X)_x-(CT⁵T⁶)_yNT³C(O)OT⁴; -(X)_x-(CT⁵T⁶)_yOC(O)NT³T⁴; -(X)_x-(CT⁵T⁶)_yS(O)₂NT³T⁴ o -(X)_x-(CT⁵T⁶)_yNT³S(O)₂T⁴;
 - T² representa independientemente un átomo de hidrógeno; un átomo de halógeno; alquilo -OC₁-C₃ lineal o ramificado; fluoroalquilo C₁-C₃ lineal o ramificado; fluoroalquilo -OC₁-C₃ lineal o ramificado; un alquilo C₁-C₃ lineal o ramificado; o -CN; opcionalmente dos T² geminales forman con el átomo de carbono al que están unidos, un cicloalquilo C₃-C₇;
 - X representa independientemente un átomo de oxígeno; un átomo de azufre; NT³; S=O o S(O)₂;
 - T³ y T⁴, idénticos o diferentes, representan independientemente un átomo de hidrógeno; un alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado o un cicloalquilo C₃-C₆; opcionalmente T³, T⁴ y el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterocicloalquilo C₄-C₆;
 - T⁵ y T⁶, idénticos o diferentes, representan independientemente un átomo de hidrógeno; un átomo de flúor o un alquilo C₁-C₃ lineal o ramificado o un cicloalquilo C₃-C₆; opcionalmente T⁵, T⁶ y el átomo de carbono al que están unidos forman un ciclopropilo;
 - x representa independientemente 0 o 1;
 - y representa independientemente 0, 1, 2 o 3;
- y un racemato, enantiómero, atropisómero, diastereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0021] La presente invención también proporciona compuestos de fórmula (I) en la que;

- R¹ y R⁶ representan un átomo de hidrógeno;
- R², no sustituido o sustituido por al menos un T¹, representa un carbociclo de 5, 6 ó 7 miembros parcial o totalmente insaturado o aromático; un heterociclo de 5, 6 ó 7 miembros parcial o totalmente insaturado o aromático; un carbociclo de 5, 6 ó 7 miembros parcial o totalmente insaturado o aromático condensado con un carbociclo de 5, 6 ó 7 miembros saturado, parcial o totalmente insaturado o aromático; un carbociclo de 5, 6 ó 7 miembros parcial o totalmente insaturado o aromático condensado con un heterociclo de 5, 6 ó 7 miembros saturado, parcial o totalmente insaturado o aromático; un heterociclo de 5, 6 ó 7 miembros parcial o totalmente insaturado o aromático condensado con un carbociclo de 5, 6 ó 7 miembros saturado, parcial o totalmente insaturado o aromático; un heterociclo de 5, 6 ó 7 miembros parcial o totalmente insaturado o aromático condensado con un heterociclo de 5, 6 ó 7 miembros saturado, parcial o totalmente insaturado o aromático;
- R³, no sustituido o sustituido por al menos un T², representa un grupo arilo; un arilo condensado con un carbociclo de 5, 6 ó 7 miembros saturado, parcial o totalmente insaturado o aromático; un arilo condensado con un heterociclo de 5, 6 ó 7 miembros saturado, parcial o totalmente insaturado o aromático; un arilo condensado con un heterociclo de 4, 5, 6 ó 7 miembros saturado, parcial o totalmente insaturado o aromático y además condensado con un heterociclo de 4, 5, 6 ó 7 miembros saturado, parcial o totalmente insaturado o aromático; un heteroarilo; un heteroarilo condensado con un carbociclo de 5, 6 ó 7 miembros saturado, parcial o totalmente insaturado o aromático; un heteroarilo condensado con un heterociclo de 5, 6 ó 7 miembros saturado, parcial o totalmente insaturado o aromático; un cicloalqueno C₅-C₇; un cicloalqueno C₅-C₇ condensado con un heterociclo de 4, 5, 6 ó 7 miembros saturado, parcial o totalmente insaturado o aromático; o un heterociclo de 5, 6 ó 7 miembros saturado, parcial o totalmente insaturado o aromático;
- R⁴ representa un alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado; un fluoroalquilo C₁-C₆ lineal o ramificado o un cicloalquilo C₃-C₆;
- R⁵ representa un átomo de halógeno; un alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado; un fluoroalquilo lineal o ramificado; un cicloalquilo C₃-C₆ o -CH₂OH;
- T¹ representa independientemente un átomo de hidrógeno; un átomo de halógeno; un alquilo; -(X)_x-alquilo C₁-C₆; un fluoroalquilo lineal o ramificado; un fluoroalquilo -OC₁-C₃ lineal o ramificado; -(X)_x-cicloalquilo C₃-C₆; -(X)_x-(CT⁵T⁶)_y-cicloalquilo C₃-C₆; -(X)_x-(CT⁵T⁶)_y-arilo; -(X)_x-(CT⁵T⁶)_yCN; -(X)_x-(CT⁵T⁶)_yOT³; -(X)_x-(CT⁵T⁶)_yST³; -(X)_x-(CT⁵T⁶)_yS(O)T³; -(X)_x-(CT⁵T⁶)_yS(O)₂T³; -(X)_x-(CT⁵T⁶)_yNT³T⁴; -(X)_x-(CT⁵T⁶)_yNT³C(O)T³; -(X)_x-(CT⁵T⁶)_yC(O)OT³; -(X)_x-(CT⁵T⁶)_yC(O)NT³T⁴; -(X)_x-(CT⁵T⁶)_yNT³C(O)NT³T⁴; -(X)_x-(CT⁵T⁶)_yNT³C(O)T⁴; -(X)_x-(CT⁵T⁶)_yNT³C(O)OT⁴; -(X)_x-(CT⁵T⁶)_yOC(O)NT³T⁴; -(X)_x-(CT⁵T⁶)_yS(O)₂NT³T⁴ o -(X)_x-(CT⁵T⁶)_yNT³S(O)₂T⁴;
- T² representa independientemente un átomo de hidrógeno; un átomo de halógeno; alquilo -OC₁-C₃ lineal o ramificado; fluoroalquilo C₁-C₃ lineal o ramificado; fluoroalquilo -OC₁-C₃ lineal o ramificado; un alquilo C₁-C₃ lineal o ramificado; o -CN; opcionalmente dos T² geminales forman con el átomo de carbono al que están unidos, un cicloalquilo C₃-C₇;
- X representa independientemente un átomo de oxígeno; un átomo de azufre; NT³; S=O o S(O)₂;
- T³ y T⁴, idénticos o diferentes, representan independientemente un átomo de hidrógeno; un alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado o un cicloalquilo C₃-C₆; opcionalmente T³, T⁴ y el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterocicloalquilo C₄-C₆;
- T⁵ y T⁶, idénticos o diferentes, representan independientemente un átomo de hidrógeno; un átomo de flúor o un alquilo C₁-C₃ lineal o ramificado o un cicloalquilo C₃-C₆; opcionalmente T⁵, T⁶ y el átomo de carbono al que están unidos forman un ciclopropilo;
- x representa independientemente 0 o 1;
- y representa independientemente 0, 1, 2 o 3.

[0022] La presente invención también proporciona compuestos de fórmula (I) en la que;

- R¹ y R⁶, idénticos o diferentes, representan independientemente un átomo de hidrógeno; -CN; -OH; -CF₃; un átomo de halógeno; alquilo C₁-C₃ lineal o ramificado o heteroalquilo C₁-C₃ lineal o ramificado;
 - R², no sustituido o sustituido por al menos un T¹, representa un carbociclo de 5, 6 ó 7 miembros parcial o totalmente insaturado o aromático; un heterociclo de 5, 6 ó 7 miembros parcial o totalmente insaturado o aromático; un carbociclo de 5, 6 ó 7 miembros parcial o totalmente insaturado o aromático condensado con un carbociclo de 5, 6 ó 7 miembros saturado, parcial o totalmente insaturado; un carbociclo de 5, 6 ó 7 miembros parcial o totalmente insaturado o aromático condensado con un heterociclo de 5, 6 ó 7 miembros saturado, parcial o totalmente insaturado; un heterociclo de 5, 6 ó 7 miembros parcial o totalmente insaturado o aromático condensado con un carbociclo de 5, 6 ó 7 miembros saturado, parcial o totalmente insaturado; un heterociclo de 5, 6 ó 7 miembros parcial o totalmente insaturado o aromático condensado con un heterociclo de 5, 6 ó 7 miembros saturado, parcial o totalmente insaturado;
 - R³, no sustituido o sustituido por al menos un T², representa un grupo arilo; un arilo condensado con un carbociclo de 5, 6 ó 7 miembros saturado, parcial o totalmente insaturado o aromático; un arilo condensado con un heterociclo de 5, 6 ó 7 miembros saturado, parcial o totalmente insaturado o aromático; un heteroarilo; un heteroarilo condensado con un carbociclo de 5, 6 ó 7 miembros saturado, parcial o totalmente insaturado o aromático; un heteroarilo condensado con un heterociclo de 5, 6 ó 7 miembros saturado, parcial o totalmente insaturado o aromático; un cicloalqueno C₃-C₇;
 - R⁴ representa un alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado; un fluoroalquilo C₁-C₆ lineal o ramificado o un cicloalquilo C₃-C₆;
 - R⁵ representa un átomo de halógeno; un alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado; un fluoroalquilo lineal o ramificado; un cicloalquilo C₃-C₆ o -CH₂OH;
 - T¹ representa un átomo de hidrógeno; un átomo de halógeno; un alquilo; -(X)_x-alquilo C₁-C₆; un fluoroalquilo lineal o ramificado; un fluoroalquilo -OC₁-C₃ lineal o ramificado; -(X)_x-cicloalquilo C₃-C₆; -(X)_x-(CT⁵T⁶)_y-arilo; -(X)_x-(CT⁵T⁶)_yCN; -(X)_x-(CT⁵T⁶)_yOT³; -(X)_x-(CT⁵T⁶)_yST³; -(X)_x-(CT⁵T⁶)_yS(O)T³; -(X)_x-(CT⁵T⁶)_yS(O)₂T³; -(X)_x-(CT⁵T⁶)_yNT³T⁴; -(X)_x-(CT⁵T⁶)_yC(O)T³; -(X)_x-(CT⁵T⁶)_yC(O)OT³; -(X)_x-(CT⁵T⁶)_yC(O)NT³T⁴; -(X)_x-(CT⁵T⁶)_yNT³C(O)NT³T⁴; -(X)_x-(CT⁵T⁶)_yNT³C(O)T⁴; -(X)_x-(CT⁵T⁶)_yNT³C(O)OT⁴; -(X)_x-(CT⁵T⁶)_yOC(O)NT³T⁴; -(X)_x-(CT⁵T⁶)_yS(O)₂NT³T⁴ o -(X)_x-(CT⁵T⁶)_yNT³S(O)₂T⁴;
 - T² representa un átomo de hidrógeno; un átomo de halógeno; alquilo -OC₁-C₃ lineal o ramificado; fluoroalquilo C₁-C₃ lineal o ramificado; fluoroalquilo -OC₁-C₃ lineal o ramificado; un alquilo C₁-C₃ lineal o ramificado; o -CN;
 - X representa independientemente un átomo de oxígeno; un átomo de azufre; NT³; S=O o S(O)₂;
 - T³ y T⁴, idénticos o diferentes, representan independientemente un átomo de hidrógeno; un alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado o un cicloalquilo C₃-C₆;
 - T³ y T⁴ y el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterocicloalquilo C₄-C₆;
 - T⁵ y T⁶, idénticos o diferentes, representan independientemente un átomo de hidrógeno; un átomo de flúor o un alquilo C₁-C₃ lineal o ramificado o un cicloalquilo C₃-C₆;
 - T⁵, T⁶ y el átomo de carbono al que están unidos forman un ciclopropilo;
 - x representa independientemente 0 o 1;
 - y representa independientemente 0, 1, 2 o 3;
- y un racemato, enantiómero, atropisómero, diastereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Descripción detallada de la invención

- [0023] Aunque no se describe en realizaciones particulares o preferidas, la presente invención no debe entenderse como limitada a dichas realizaciones particulares o preferidas.
- [0024] El término "alquilo", tal como se usa en el presente documento, solo o en combinación con otro radical, se refiere a radicales alquilo de cadena acíclica, lineal o ramificada.
- [0025] El término "heteroalquilo", tal como se usa en el presente documento, solo o en combinación con otro radical, se refiere a un grupo alquilo acíclico, en el que uno o más átomos de carbono se sustituyen por un átomo de oxígeno, nitrógeno o azufre.
- [0026] El término "cicloalquilo", tal como se usa en el presente documento, solo o en combinación con otro radical, se refiere a un radical de hidrocarburo saturado monocíclico o policíclico.
- [0027] El término "arilo", tal como se usa en el presente documento, solo o en combinación con otro radical, se refiere a un grupo monocíclico aromático carbocíclico que contiene 6 átomos de carbono que puede estar condensado con al menos otro carbociclo saturado, insaturado o aromático.
- [0028] El término "carbociclo", tal como se usa en el presente documento y a menos que se especifique otra cosa, ya sea solo o en combinación con otro radical, se refiere a un radical cíclico de 3 a 8 miembros saturado, insaturado o aromático en el que todos los miembros del anillo son átomos de carbono y que pueden estar condensado con al menos otro carbociclo.
- [0029] El término "heterociclo", tal como se usa en este documento, significa un sistema de anillo saturado, insaturado o aromático de 3 a 18 átomos que incluye al menos un N, O o S y que puede estar condensado con al menos otro carbociclo o heterociclo.

5 [0030] La expresión "farmacéuticamente aceptable" se emplea en este documento para referirse a aquellos compuestos, materiales, composiciones y/o formas de dosificación que son, dentro del alcance del juicio médico, adecuados para usar en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica, u otro problema o complicación, acorde con una relación beneficio/riesgo razonable.

10 [0031] Tal como se usa en el presente documento, "sales farmacéuticamente aceptables" se refieren a derivados de los compuestos descritos, en los que el compuesto parental se modifica formando sales ácidas o básicas del mismo. Ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, sales de ácidos orgánicos o minerales de restos básicos, tales como aminas; sales alcalinas u orgánicas de restos ácidos, tales como ácidos carboxílicos; y similares.

[0032] Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención se pueden sintetizar a partir del compuesto parental que contiene un resto básico o ácido mediante procedimientos químicos convencionales.

15 [0033] El término "enantiómero" se emplea en el presente documento para referirse a uno de los dos estereoisómeros específicos que es una imagen especular no superponible con el otro, pero está relacionado uno con el otro por reflexión.

20 [0034] El término "diastereómero" se emplea en el presente documento para referirse a uno de los estereoisómeros, que es una imagen especular no superponible con el otro, pero no está relacionado uno con el otro por reflexión.

[0035] El término "racemato" se emplea en el presente documento para referirse a una cantidad igual de dos enantiómeros específicos.

25 [0036] El término "atropisómero" se emplea en el presente documento para referirse a un estereoisómero obtenido mediante un enlace sencillo estéricamente impedido mediante el cual no se permite la rotación libre de grupos funcionales sobre cada lado de este enlace.

30 [0037] El término "tautómero" se emplea en el presente documento para referirse a un isómero constitucional obtenido por una migración formal de un átomo de hidrógeno o un protón acompañado por un cambio de un enlace sencillo y un doble enlace adyacente.

35 [0038] El término "tratamiento", tal como se usa en este documento, pretende significar la administración de un compuesto o composición según la presente invención para aliviar o eliminar los síntomas de la infección por VIH y/o para reducir la carga viral en un paciente. El término "tratamiento" también abarca la administración de un compuesto o composición según la presente invención después de la exposición del individuo al virus, pero antes de la aparición de los síntomas de la enfermedad, y/o antes de la detección del virus en la sangre, para prevenir la aparición de síntomas de la enfermedad y/o para evitar que el virus alcance niveles detectables en la sangre, y la administración de un compuesto o composición según la presente invención para prevenir la transmisión perinatal del VIH de la madre al bebé, mediante la administración a la madre antes de dar a luz y al niño dentro de los primeros días de vida.

40 [0039] La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a una cantidad de un compuesto según la presente invención, que cuando se administra a un paciente en necesidad del mismo, es suficiente para efectuar el tratamiento de patologías, afecciones o trastornos para los que los compuestos tienen utilidad. Dicha cantidad sería suficiente para provocar la respuesta biológica o médica de un sistema de tejido, o paciente, que es buscada por un investigador o médico. La cantidad de un compuesto según la presente invención que constituye una cantidad terapéuticamente eficaz variará dependiendo de factores, tales como el compuesto y su actividad biológica, la composición utilizada para la administración, el tiempo de administración, la vía de administración, la tasa de excreción del compuesto, la duración del tratamiento, el tipo de patología o trastorno que está siendo tratado y su gravedad, fármacos usados en combinación con o coincidentemente con los compuestos de la presente invención, y la edad, peso corporal, salud general, sexo y dieta del paciente. Dicha cantidad terapéuticamente eficaz puede ser determinada rutinariamente por un experto normal en la técnica teniendo en cuenta su propio conocimiento, el estado de la técnica, y esta descripción.

55 [0040] El término "mamífero", tal como se usa en el presente documento, pretende abarcar los seres humanos, así como mamíferos no humanos que son susceptibles a la infección por el VIH o equivalentes no humanos del VIH. Los mamíferos no humanos incluyen, pero no se limitan a, los animales domésticos, tales como vacas, cerdos, perros, gatos, conejos, ratas y ratones, y animales no domésticos.

60 [0041] Los compuestos según la presente invención son compuestos de fórmula (I) tal como se definen y que incluyen las realizaciones descritas en la descripción resumida de la presente invención.

[0042] En particular, según la característica (a), los compuestos según la presente invención son compuestos de fórmula (I) en la que R⁴ representa tBu.

65 [0043] En particular, según la característica (b), los compuestos según la presente invención son compuestos de fórmula (I), en la que

- R², no sustituido o sustituido por al menos un T¹, representa un carbociclo de 5, 6 ó 7 miembros parcial o totalmente insaturado o aromático; un heterociclo de 5, 6 ó 7 miembros parcial o totalmente insaturado o aromático o un heterociclo de 5, 6 ó 7 miembros parcial o totalmente insaturado o aromático condensado con un heterociclo de 5, 6 ó 7 miembros saturado, parcial o totalmente insaturado;
- 5 • T¹ representa un átomo de hidrógeno; un átomo de halógeno; -CH₃; -CH₂F; -CHF₂; -CF₃; -OMe; -OCH₂F; -OCHF₂; -OCF₃; -(X)_x-cicloalquilo C₃-C₆; -(X)_x-(CT⁵T⁶)_y-arilo; -(X)_x-(CT⁵T⁶)_yCN; -(X)_x-(CT⁵T⁶)_yOT³; -(X)_x-(CT⁵T⁶)_yST³; -(X)_x-(CT⁵T⁶)_yS(O)T³; -(X)_x-(CT⁵T⁶)_yS(O)₂T³; -(X)_x-(CT⁵T⁶)_yNT³T⁴; -(X)_x-(CT⁵T⁶)_yC(O)T³; -(X)_x-(CT⁵T⁶)_yC(O)OT³; -(X)_x-(CT⁵T⁶)_yC(O)NT³T⁴; -(X)_x-(CT⁵T⁶)_yNT³C(O)NT³T⁴; -(X)_x-(CT⁵T⁶)_yNT³C(O)T⁴; -(X)_x-(CT⁵T⁶)_yNT³C(O)OT⁴; -(X)_x-(CT⁵T⁶)_yOC(O)NT³T⁴; -(X)_x-(CT⁵T⁶)_yS(O)₂NT³T⁴ o -(X)_x-(CT⁵T⁶)_yNT³S(O)₂T⁴;
- 10 • X representa independientemente un átomo de oxígeno; un átomo de azufre; NT³; S=O o S(O)₂;
- T³ y T⁴, idénticos o diferentes, representan independientemente un átomo de hidrógeno; un alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado o un cicloalquilo C₃-C₆;
- T³ y T⁴ y el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterocicloalquilo C₄-C₆;
- T⁵ y T⁶, idénticos o diferentes, representan independientemente un átomo de hidrógeno; un átomo de flúor o metilo;
- 15 • x representa independientemente 0 o 1;

[0044] En particular, según la característica (c), los compuestos según la presente invención son compuestos de fórmula (I) en la que

- R² representa un carbociclo de 5, 6 ó 7 miembros parcial o totalmente insaturado o aromático; un heterociclo de 5, 6 ó 7 miembros parcial o totalmente insaturado o aromático; un heterociclo de 5, 6 ó 7 miembros parcial o totalmente insaturado o aromático condensado con un heterociclo de 5, 6 ó 7 miembros saturado, parcial o totalmente insaturado o aromático; o un heterociclo de 5, 6 ó 7 miembros parcial o totalmente insaturado o aromático condensado con un carbociclo de 5, 6 ó 7 miembros saturado, parcial o totalmente insaturado o aromático;
- 20 • T¹ representa independientemente un átomo de hidrógeno; un átomo de halógeno; -CH₃; -CH₂CH₃; -(CH₂)₂CH₃; -CH(CH₃)₂; -CH₂CF₃; -OCH₃; -NH₂; -N(CH₃)₂; -CH₂F; -CHF₂; -CF₃; -OCH₂F; -OCHF₂; -OCF₃; -(X)_x-cicloalquilo C₃-C₆; -(X)_x-(CT⁵T⁶)_y-cicloalquilo C₃-C₆; -(X)_x-(CT⁵T⁶)_y-arilo; -(X)_x-(CT⁵T⁶)_yCN; -(X)_x-(CT⁵T⁶)_yOT³; -(X)_x-(CT⁵T⁶)_yST³; -(X)_x-(CT⁵T⁶)_yS(O)T³; -(X)_x-(CT⁵T⁶)_yS(O)₂T³; -(X)_x-(CT⁵T⁶)_yNT³T⁴; -(X)_x-(CT⁵T⁶)_yC(O)T³; -(X)_x-(CT⁵T⁶)_yC(O)OT³; -(X)_x-(CT⁵T⁶)_yC(O)NT³T⁴; -(X)_x-(CT⁵T⁶)_yNT³C(O)NT³T⁴; -(X)_x-(CT⁵T⁶)_yNT³C(O)T⁴; -(X)_x-(CT⁵T⁶)_yNT³C(O)OT⁴; -(X)_x-(CT⁵T⁶)_yOC(O)NT³T⁴; -(X)_x-(CT⁵T⁶)_yS(O)₂NT³T⁴ o -(X)_x-(CT⁵T⁶)_yNT³S(O)₂T⁴;
- 25 • X representa independientemente un átomo de oxígeno; un átomo de azufre; NT³; S=O o S(O)₂;
- T³ y T⁴, idénticos o diferentes, representan independientemente un átomo de hidrógeno; un alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado o un cicloalquilo C₃-C₆;
- T⁵ y T⁶, idénticos o diferentes, representan independientemente un átomo de hidrógeno; un átomo de flúor o metilo;
- x representa independientemente 0 o 1;
- 30 • y representa independientemente 0, 1, 2 o 3.

[0045] Preferiblemente, según la característica (d), la presente invención proporciona compuestos de fórmula (I), en la que R³, no sustituido o sustituido por al menos un T², representa un arilo condensado con un heterociclo de 5, 6 ó 7 miembros saturado, parcial o totalmente insaturado o aromático; o un cicloalqueno C₅-C₇.

[0046] Más preferiblemente, según la característica (e), la presente invención proporciona compuestos de fórmula (I), en la que R³, no sustituido o sustituido por al menos un T², representa un ciclohexenilo o un dihidrobenzopirano.

[0047] Preferiblemente, según la característica (f), la presente invención proporciona compuestos de fórmula (I), en la que R², no sustituido o sustituido por al menos un T¹, representa un heterociclo de 5, 6 ó 7 miembros parcial o totalmente insaturado o aromático; un heterociclo de 5, 6 ó 7 miembros parcial o totalmente insaturado o aromático condensado con un heterociclo de 5, 6 ó 7 miembros saturado, parcial o totalmente insaturado o aromático; o un heterociclo de 5, 6 ó 7 miembros parcial o totalmente insaturado o aromático condensado con un carbociclo de 5, 6 ó 7 miembros saturado, parcial o totalmente insaturado o aromático.

[0048] Más preferiblemente, según la característica (g), la presente invención proporciona compuestos de fórmula (I), en la que R², no sustituido o sustituido por al menos un T¹, representa un fenilo, un ciclohexenilo, un ciclopentenilo, un tiofenilo, un pirazolilo, un isotiazolilo, un benzotiazolilo, un piridinilo, un tiazolilo, un imidazolilo, un piridinopirazolilo, un pirimidinilo, un piranilo, un piridinonilo, o un piridazinilo.

[0049] Más preferiblemente, según la característica (h), la presente invención proporciona compuestos de fórmula (I), en la que R², no sustituido o sustituido por al menos un T¹, representa un tiofenilo, un pirazolilo, una isotiazolilo, un benzotiazolilo, un piridinilo, un tiazolilo, un imidazolilo, un piridinopirazolilo, un pirimidinilo, un piranilo, un piridinonilo, o un piridazinilo.

[0050] Preferiblemente, según la característica (i), la presente invención proporciona compuestos de fórmula (I), en la que:

- T¹ representa independientemente un átomo de hidrógeno; un átomo de halógeno; un alquilo; -(X)_x-alquilo C₁-C₆; un fluoroalquilo lineal o ramificado; -(X)_x-cicloalquilo C₃-C₆; -(X)_x-(CT⁵T⁶)_y-cicloalquilo C₃-C₆; -(X)_x-(CT⁵T⁶)_yOT³; -(X)_x-(CT⁵T⁶)_y-arilo; -(X)_x-(CT⁵T⁶)_yNT³T⁴; -(X)_x-(CT⁵T⁶)_yC(O)OT³; -(X)_x-(CT⁵T⁶)_yC(O)NT³T⁴; o -(X)_x-(CT⁵T⁶)_yNT³C(O)T⁴;
- T² representa independientemente un átomo de hidrógeno; un átomo de halógeno; un fluoroalquilo C₁-C₃ lineal o

ramificado; o un alquilo C₁-C₃ lineal o ramificado;

• X representa un átomo de oxígeno;

• T³ y T⁴, idénticos o diferentes, representan independientemente un átomo de hidrógeno; o un alquilo C₁-C₆ ramificado o lineal;

5 • x representa independientemente 0 o 1;

• y representa independientemente 0, 1, 2 o 3.

[0051] Más preferiblemente, según la característica (j), la presente invención proporciona compuestos de fórmula (I), en la que:

10 • T¹ representa independientemente un átomo de hidrógeno; un átomo de flúor; un átomo de bromo; un átomo de cloro; -CH₃; -CH₂CH₃; -(CH₂)₂CH₃; -CH₂CH(CH₃)₂; -CF₃; -CH₂CF₃; -OCH₃; -NH₂; -N(CH₃)₂; un ciclopropilo; un fenilo; un benciloxi; un bencilo; un metilciclopropano; un etilciclopropano; un metilciclobutano; -C(O)OH; -C(O)NH₂; -C(O)NH(CH₃); o -NHC(O)CH₃;

• T² representa un átomo de hidrógeno.

15 **[0052]** Preferiblemente, según la característica (k), los compuestos de la presente invención de fórmula (I), en la que R⁵ representa:

• un alquilo C₁-C₃ lineal o ramificado;

• un fluoroalquilo lineal o ramificado;

20 • un átomo de halógeno;

• un cicloalquilo C₃-C₆;

• -CH₂OH.

[0053] Preferiblemente, según la característica (l), la presente invención proporciona compuestos de fórmula (I) en la que R⁵ representa:

25 • un alquilo C₁-C₃ lineal o ramificado;

• un fluoroalquilo C₁-C₃ lineal o ramificado;

• un átomo de halógeno;

• un cicloalquilo C₃-C₆; o

30 • -CH₂OH.

[0054] Ventajosamente, según la característica (m), la presente invención proporciona compuestos de fórmula (I) en la que R⁵ representa metilo; etilo; -CH₂F; -CHF₂; -CF₃; -CH₂CH₂F; -CH₂CHF₂; -CH₂CF₃; -CH₂OH.

35 **[0055]** Ventajosamente, según la característica (n), la presente invención proporciona compuestos de fórmula (I) en la que R⁵ representa metilo o -CF₃.

[0056] Preferiblemente, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (I) que comprende las dos características: (a) y (b); (a) y (c); (a) y (d); (a) y (e); (a) y (f); (a) y (g); (a) y (h); (a) e (i); (a) y (j); (a) y (k); (a) y (l); (a) y (m); (a) y (n); (b) y (d); (b) y (e); (b) y (k); (b) y (l); (b) y (m); (b) y (n); (c) y (d); (c) y (e); (c) y (k); (c) y (l); (c) y (m); (c) y (n); (d) y (f); (d) y (g); (d) y (h); (d) e (i); (d) y (j); (d) y (k); (d) y (l); (d) y (m); (d) y (n); (e) y (h); (e) y (f); (e) y (g); (e) y (h); (e) e (i); (e) y (j); (e) y (k); (e) y (l); (e) y (m); (e) y (n); (f) e (i); (f) y (j); (f) y (k); (f) y (l); (f) y (m); (f) y (n); (g) e (i); (g) y (j); (g) y (k); (g) y (l); (g) y (m); (g) y (n); (h) e (i); (h) y (j); (h) y (k); (h) y (l); (h) y (m); o (h) y (n).

45 **[0057]** Preferiblemente, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (I) que comprende las tres características: (a), (b) y (d); (a), (b) y (e); (a), (b) y (k); (a), (b) y (l); (a), (b) y (m); (a), (b) y (n); (a), (c) y (d); (a), (c) y (e); (a), (c) y (k); (a), (c) y (l); (a), (c) y (m); (a), (c) y (n); (a), (d) y (f); (a), (d) y (h); (a), (d) y (i); (a), (d) y (j); (a), (d) y (k); (a), (d) y (l); (a), (d) y (m); (a), (d) y (n); (a), (e) y (f); (a), (e) y (g); (a), (e) y (i); (a), (e) y (j); (a), (e) y (k); (a), (e) y (l); (a), (e) y (m); (a), (e) y (n); (a), (f) y (i); (a), (f) y (j); (a), (f) y (k); (a), (f) y (l); (a), (f) y (m); (a), (f) y (n). (a), (g) y (i); (a), (g) y (j); (a), (g) y (k); (a), (g) y (l); (a), (g) y (m); (a), (g) y (n); (a), (h) e (i); (a), (h) y (j); (a), (h) y (k); (a), (h) e (l); (a), (h) y (m); o (a), (h) y (n).

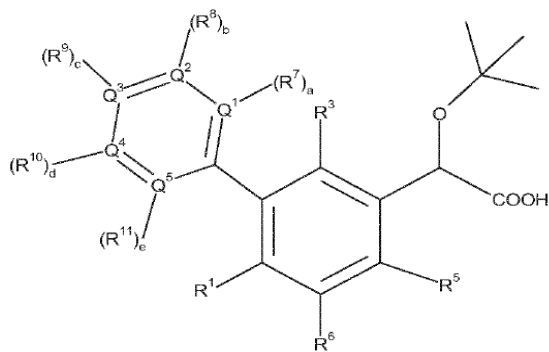
55 **[0058]** Preferiblemente, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (I) que comprende las cuatro características: (a), (d), (f) y (i); (a), (d), (f) y (j); (a), (d), (f) y (k); (a), (d), (f) y (l); (a), (d), (f) y (m); (a), (d), (f) y (n); (a), (d), (g) y (i); (a), (d), (g) y (j); (a), (d), (g) y (k); (a), (d), (g) y (l); (a), (d), (g) y (m); (a), (d), (g) y (n); (a), (d), (h) e (i); (a), (d), (h) y (j); (a), (d), (h) y (k); (a), (d), (h) e (l); (a), (d), (h) y (m); (a), (d), (h) y (n); (a), (e), (f) y (i); (a), (e), (f) y (j); (a), (e), (f) y (k); (a), (e), (f) y (l); (a), (e), (f) y (m); (a), (e), (f) y (n); (a), (e), (g) y (i); (a), (e), (g) y (j); (a), (e), (g) y (k); (a), (e), (g) y (l); (a), (e), (g) y (m); (a), (e), (g) y (n); (a), (e), (h) e (i); (a), (e), (h) y (j); (a), (e), (h) y (k); (a), (e), (h) y (l); (a), (e), (h) y (m); o (a), (e), (h) y (n).

60 **[0059]** Preferiblemente, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (I) que comprende las cinco características: (a), (d), (f), (i) y (k); (a), (d), (f), (i) y (l); (a), (d), (f), (i) y (m); (a), (d), (f), (i) y (n); (a), (e), (f), (i) y (k); (a), (e), (f), (i) y (l); (a), (e), (f), (i) y (m); (a), (e), (f), (i) y (n); (a), (d), (g), (i) y (k); (a), (d), (g), (i) y (l); (a), (d), (g), (i) y (m); (a), (d), (g), (i) y (n); (a), (e), (g), (i) y (k); (a), (e), (g), (i) y (l); (a), (e), (g), (i) y (m); (a), (e), (g), (i) y (n); (a), (d), (f), (j) y (k); (a), (d), (f), (j) y (l); (a), (d), (f), (j) y (m); (a), (d), (f), (j) y (n); (a), (e), (f), (j) y (k); (a), (e), (f), (j) y (l); (a), (e), (f), (j) y (m); (a), (e), (f), (j) y (n); (a), (d), (g), (j) y (k); (a), (d), (g), (j) y (l); (a), (d), (g), (j) y (m); (a), (d), (g), (j) y (n); (a), (e), (g),

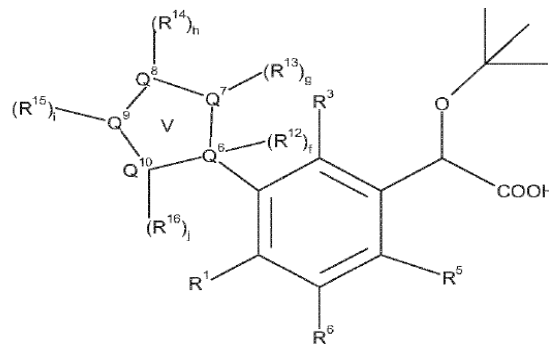
(j) y (k); (a), (e), (g), (j) y (l); (a), (e), (g), (j) y (m); o (a), (e), (g), (j) y (n).

[0060] Ventajosamente, la presente invención proporciona compuestos de la fórmula (A), (B), o (C),

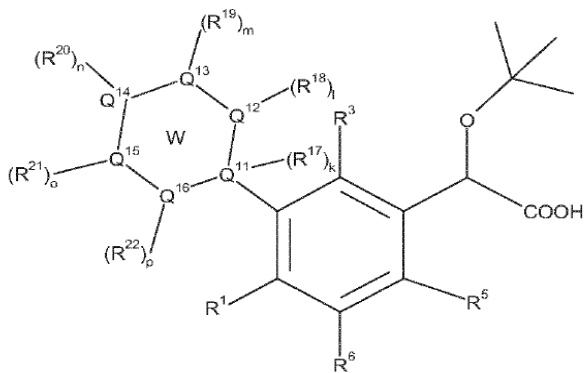
5
10
15
20
25
30
35



(A)



(B)



(C)

en la que

- a, b, c, d, e, f, g, h, i, j, k, l, m, n, o y p representan independientemente 0 o 1;
- V representa un carbociclo, sustituido o no sustituido, parcial o totalmente insaturado o un heterociclo parcial o totalmente insaturado o aromático;
- W representa un carbociclo o heterociclo, sustituido o no sustituido, parcialmente insaturado;
- Q¹ representa CR⁷ o N;
- Q² representa CR⁸ o N;
- Q³ representa CR⁹ o N;
- Q⁴ representa CR¹⁰ o N;
- Q⁵ representa CR¹¹ o N;
- Q⁶ representa CR¹² o N;
- Q⁷ representa CR¹³, C=O, NR¹³, N, S, O, S=O o S(O)₂;
- Q⁸ representa CR¹⁴, C=O, NR¹⁴, N, S, O, S=O o S(O)₂;
- Q⁹ representa CR¹⁵, C=O, NR¹⁵, N, S, O, S=O o S(O)₂;
- Q¹⁰ representa CR¹⁶, NR¹⁶, N, S, O, S=O o S(O)₂;
- Q¹¹ representa C, CR¹⁷, N;
- Q¹² representa C, CR¹⁸, C=O, N, NR¹⁸, O, S, S=O o S(O)₂;
- Q¹³ representa C, CR¹⁹, C=O, N, NR¹⁹, O, S, S=O o S(O)₂;
- Q¹⁴ representa C, CR²⁰, C=O, N, NR²⁰, O, S, S=O o S(O)₂;
- Q¹⁵ representa C, CR²¹, C=O, N, NR²¹, O, S, S=O o S(O)₂;
- Q¹⁶ representa C, CR²², C=O, N, NR²², O, S, S=O o S(O)₂;
- R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶, R¹⁷, R¹⁸, R¹⁹, R²⁰, R²¹ y R²², idénticos o diferentes, representan independientemente un átomo de hidrógeno; un átomo de halógeno; -CH₃; -CH₂CH₃; -(CH₂)₂CH₃; -CH(CH₃)₂; -CH₂CF₃; -OCH₃; -NH₂; -N(CH₃)₂; -CH₂F; -CHF₂; -CF₃; -OCH₂F; -OCHF₂; -OCF₃; -(X)_x-cicloalquilo C₃-C₆; -(X)_x-(CT⁵T⁶)_y-cicloalquilo C₃-C₆; -(X)_x-(CT⁵T⁶)_y-arilo; -(X)_x-(CT⁵T⁶)_yCN; -(X)_x-(CT⁵T⁶)_yOT³; -(X)_x-(CT⁵T⁶)_yST³; -(X)_x-(CT⁵T⁶)_yS(O)T³; -(X)_x-(CT⁵T⁶)_yS(O)₂T³; -(X)_x-(CT⁵T⁶)_yNT³T⁴; -(X)_x-(CT⁵T⁶)_yC(O)T³; -(X)_x-(CT⁵T⁶)_yC(O)OT³; -(X)_x-(CT⁵T⁶)_yC(O)NT³T⁴; -(X)_x-(CT⁵T⁶)_yNT³C(O)NT³T⁴; -(X)_x-(CT⁵T⁶)_yNT³C(O)T⁴; -(X)_x-(CT⁵T⁶)_yNT³C(O)OT⁴; -(X)_x-(CT⁵T⁶)_yOC(O)NT³T⁴; -(X)_x-(CT⁵T⁶)_yS(O)₂NT³T⁴ o -(X)_x-(CT⁵T⁶)_yNT³S(O)₂T⁴;

- T² representa independientemente un átomo de hidrógeno; un átomo de halógeno; un alquilo C₁-C₃ lineal o ramificado; -CH₂F; -CHF₂; -CF₃; -OMe; -OCH₂F; -OCHF₂; -OCF₃; o -CN; opcionalmente dos T² geminales forman con el átomo de carbono al que están unidos, un cicloalquilo C₃-C₇;
- R¹, R³, R⁵, R⁶, X, x, y and T³ a T⁶ se definen independientemente como para los compuestos de fórmula (I).

5
 [0061] La presente invención proporciona compuestos de fórmula (A), (B) o (C), en la que:
 R⁷, Q¹, Q² y R⁸ forman un carbociclo o heterociclo de 6 miembros saturado, parcial o totalmente insaturado o aromático;
 R⁸, Q², Q³ y R⁹ forman un carbociclo o heterociclo de 6 miembros saturado, parcial o totalmente insaturado o aromático;
 10 R⁹, Q³, Q⁴ y R¹⁰ forman un carbociclo o heterociclo de 6 miembros saturado, parcial o totalmente insaturado o aromático;
 R¹⁰, Q⁴, Q⁵ y R¹¹ forman un carbociclo o heterociclo de 6 miembros saturado, parcial o totalmente insaturado o aromático;
 R¹³, Q⁷, Q⁸ y R¹⁴ forman un carbociclo o heterociclo de 6 miembros saturado, parcial o totalmente insaturado o aromático;
 15 R¹⁴, Q⁸, Q⁹ y R¹⁵ forman un carbociclo o heterociclo de 6 miembros saturado, parcial o totalmente insaturado o aromático;
 R¹⁵, Q⁹, Q¹⁰ y R¹⁶ forman un carbociclo o heterociclo de 6 miembros saturado, parcial o totalmente insaturado o aromático;
 R¹⁸, Q¹², Q¹³ y R¹⁹ forman un carbociclo o heterociclo de 6 miembros saturado, parcial o totalmente insaturado o aromático;
 20 R¹⁹, Q¹³, Q¹⁴ y R²⁰ forman un carbociclo o heterociclo de 6 miembros saturado, parcial o totalmente insaturado o aromático;
 R²⁰, Q¹⁴, Q¹⁵ y R²¹ forman un carbociclo o heterociclo de 6 miembros saturado, parcial o totalmente insaturado o aromático; o
 25 R²¹, Q¹⁵, Q¹⁶ y R²² forman un carbociclo o heterociclo de 6 miembros saturado, parcial o totalmente insaturado o aromático.

[0062] Más ventajosamente, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (A), (B) o (C), en las que R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶, R¹⁷, R¹⁸, R¹⁹, R²⁰, R²¹ y R²², idénticos o diferentes, representan independientemente un átomo de hidrógeno; un átomo de halógeno; un alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado; un -O- alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado; -(X)_x-(CT⁵T⁶)_y-arilo; -C(O)NH₂.

[0063] Más ventajosamente, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (A), (B) o (C), en las que R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶, R¹⁷, R¹⁸, R¹⁹, R²⁰, R²¹ y R²², idénticos o diferentes, representan independientemente un átomo de hidrógeno; un átomo de halógeno; un alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado; un -O- alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado; -(X)_x-cicloalquilo C₃-C₆; -(X)_x-(CT⁵T⁶)_y-cicloalquilo C₃-C₆; -(X)_x-(CT⁵T⁶)_y-arilo; -C(O)OH; -C(O)NH₂; -C(O)NH(CH₃); o -NHC(O)CH₃.

[0064] Preferiblemente, la presente invención proporciona compuestos de las fórmulas (A1) a (A10), (B1) a (B15), o (C1) a (C9),

45

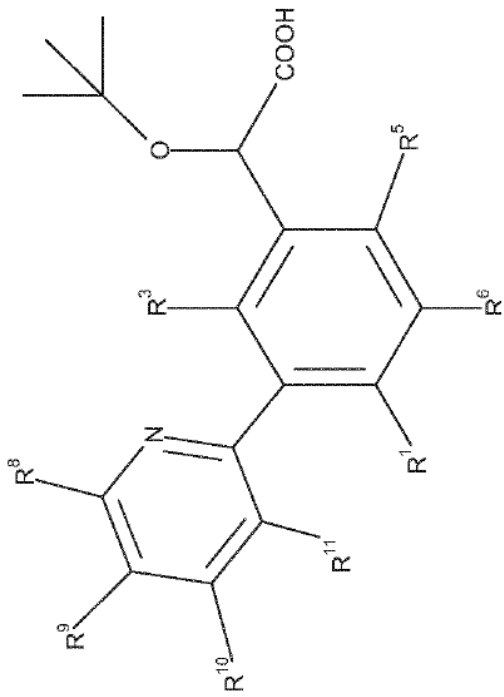
50

55

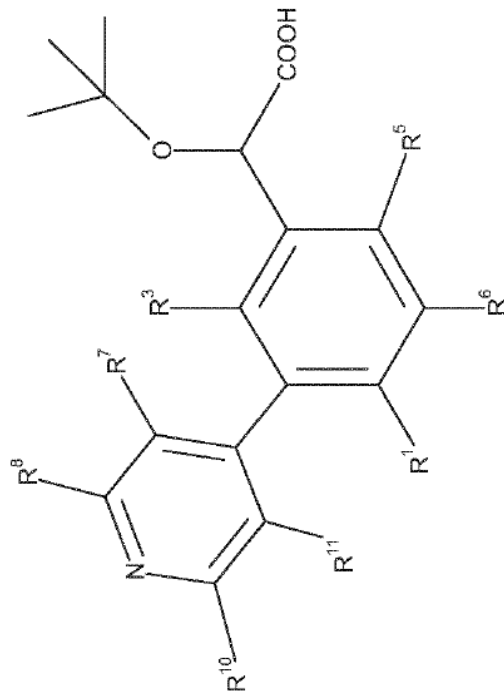
60

65

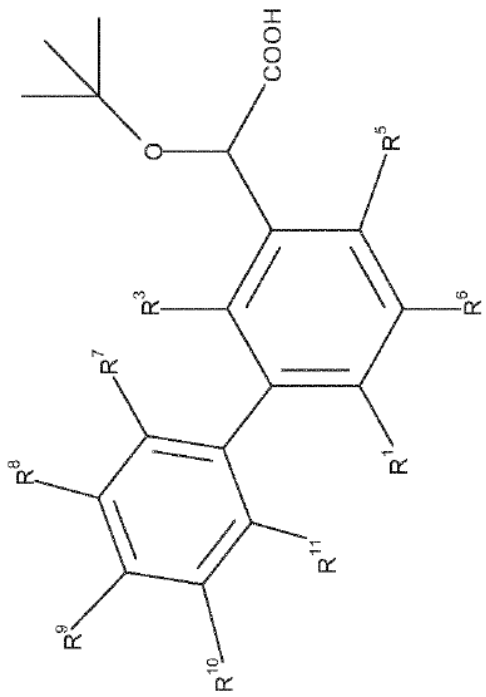
5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65



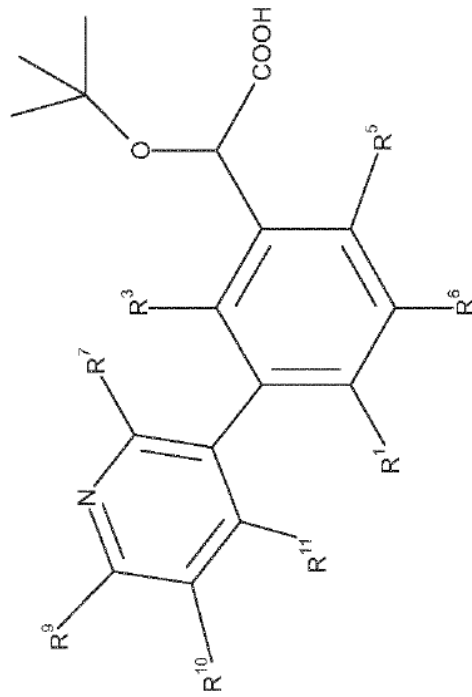
(A2)



(A4)

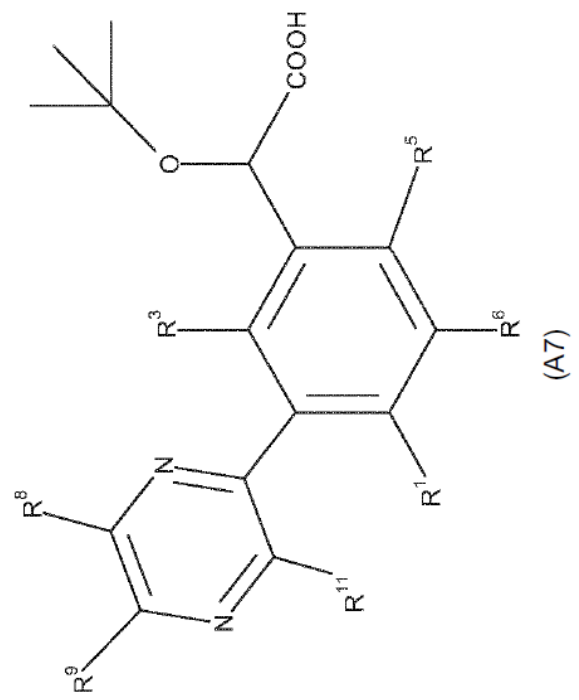
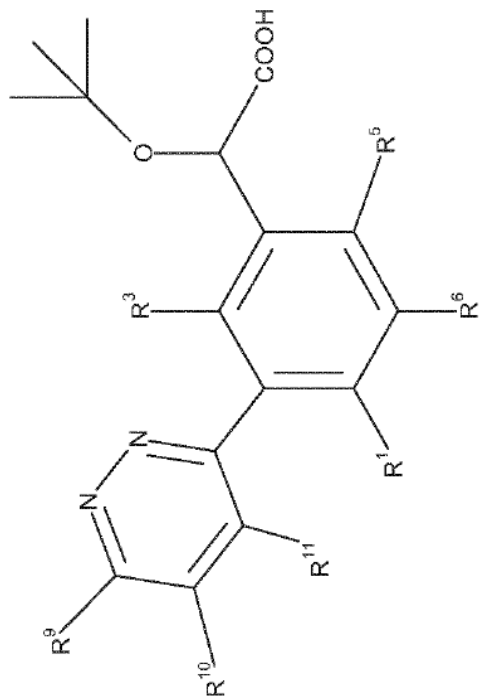
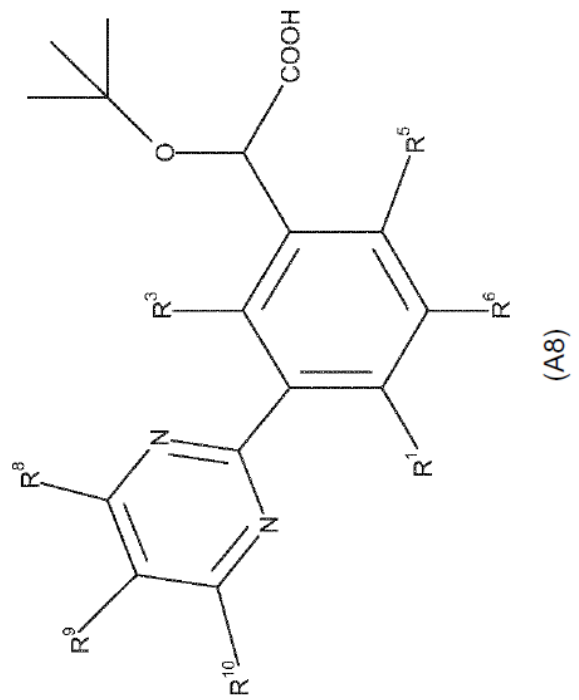
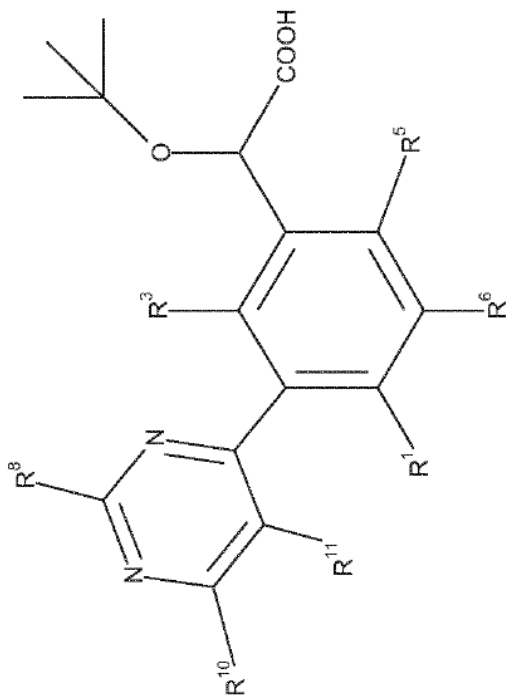


(A1)



(A3)

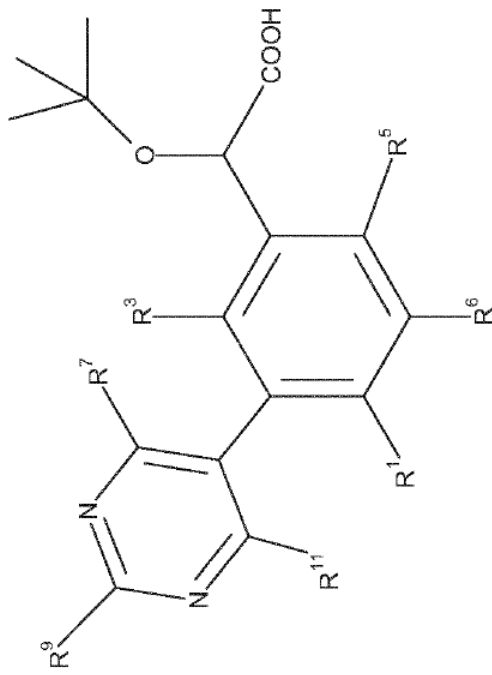
(continuación)



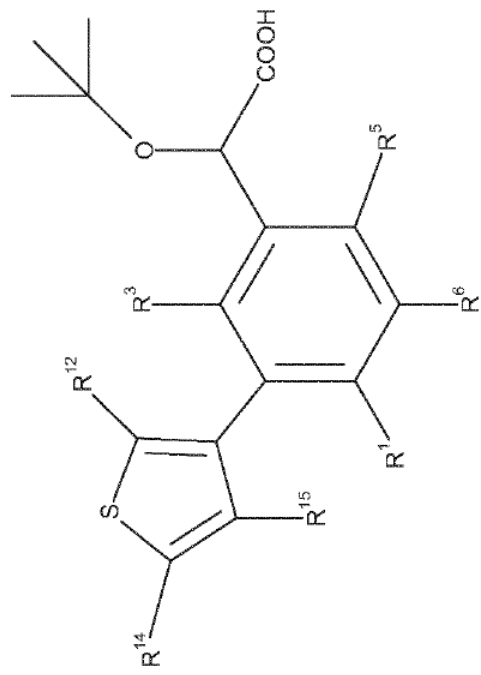
60
65

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

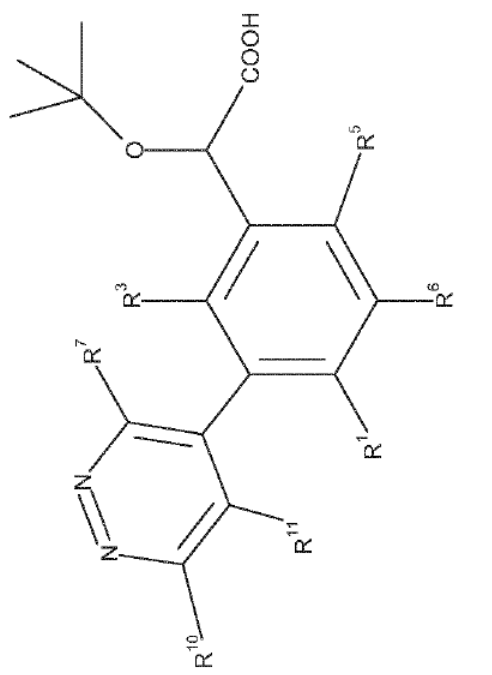
(continuación)



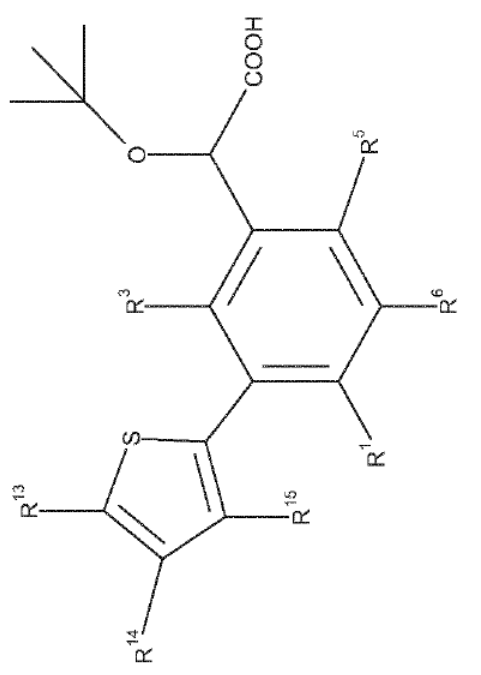
(A10)



(B2)



(A9)



(B1)

(continuación)

5

10

15

20

25

30

35

40

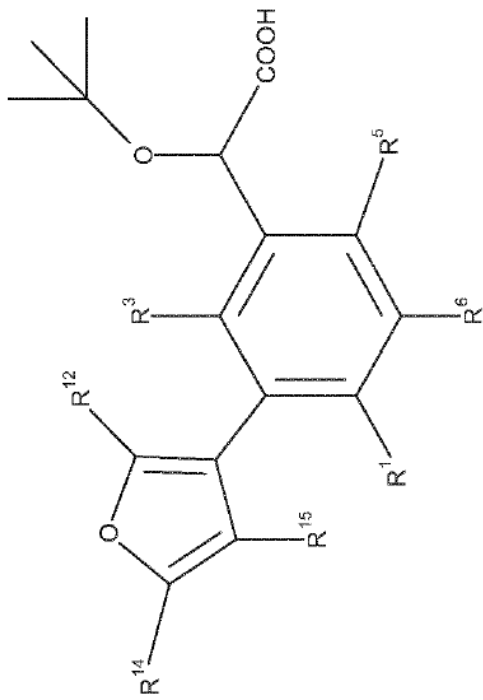
45

50

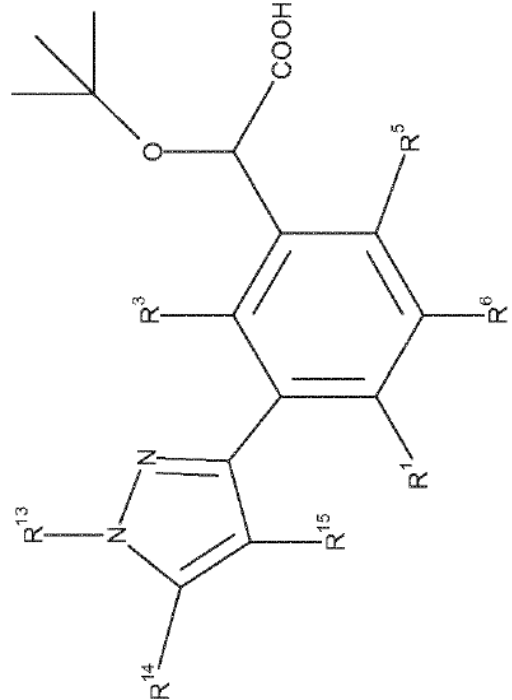
55

60

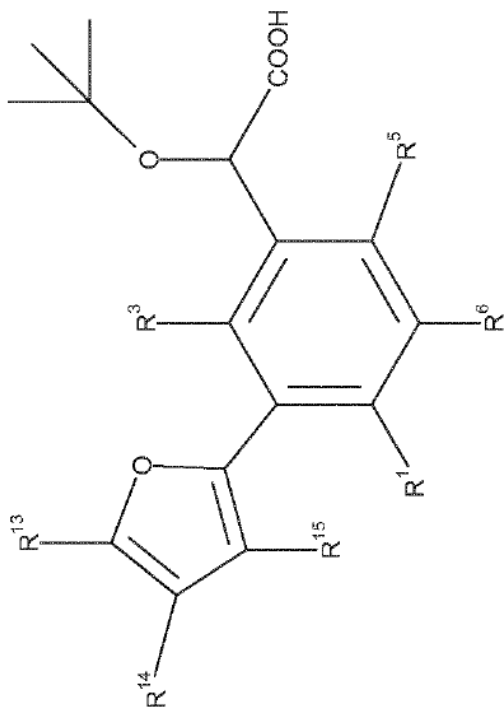
65



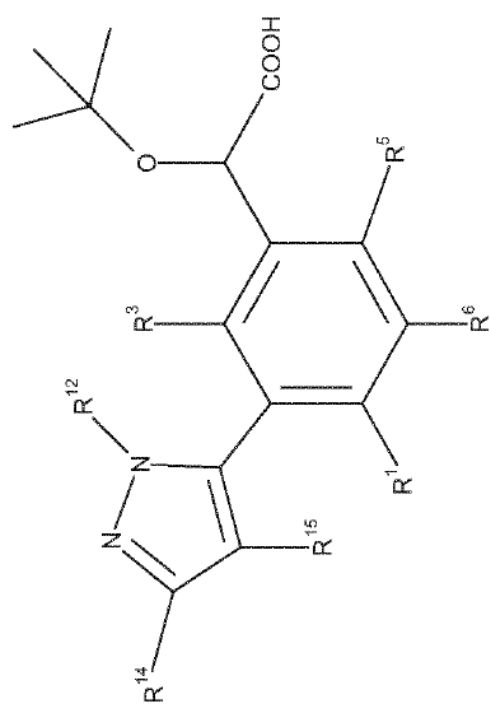
(B4)



(B6)



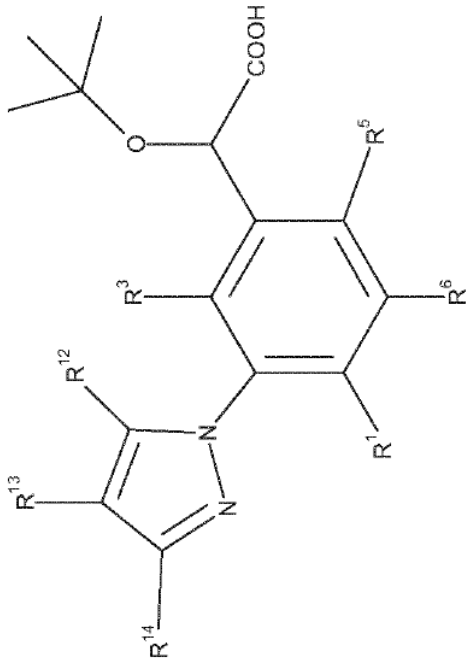
(B3)



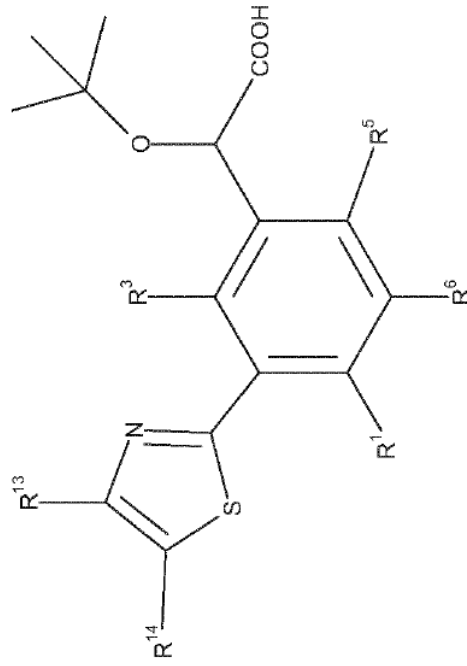
(B5)

(continuación)

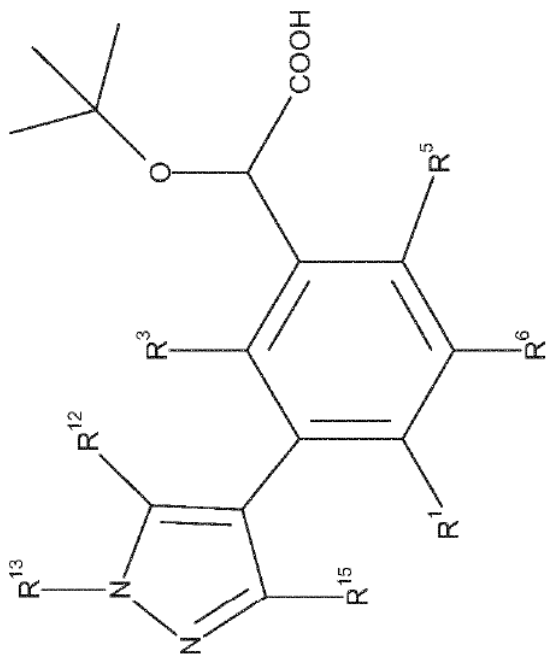
5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65



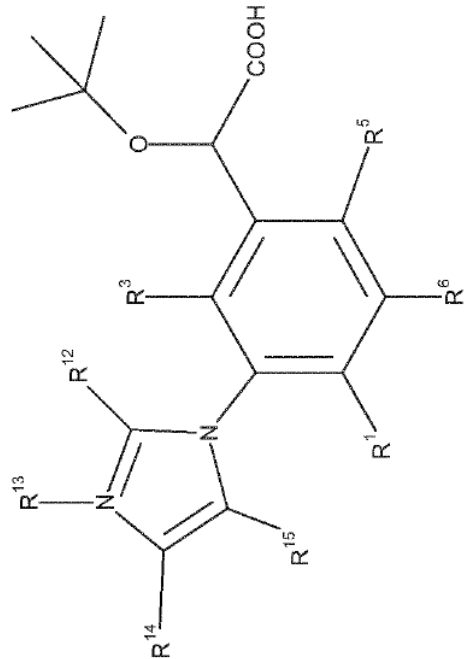
(B8)



(B10)

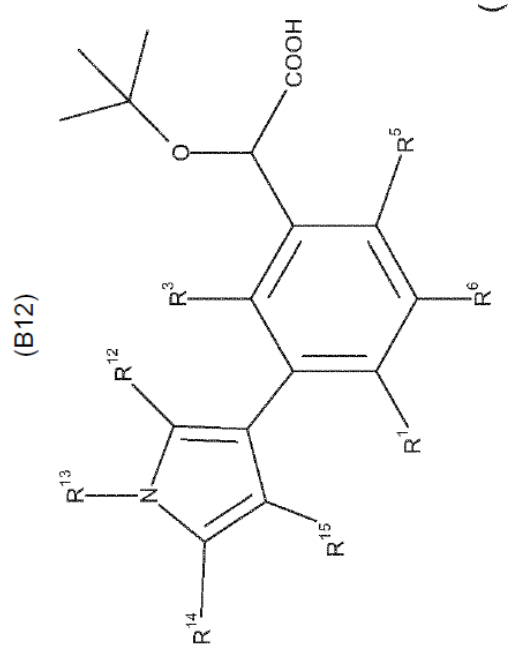
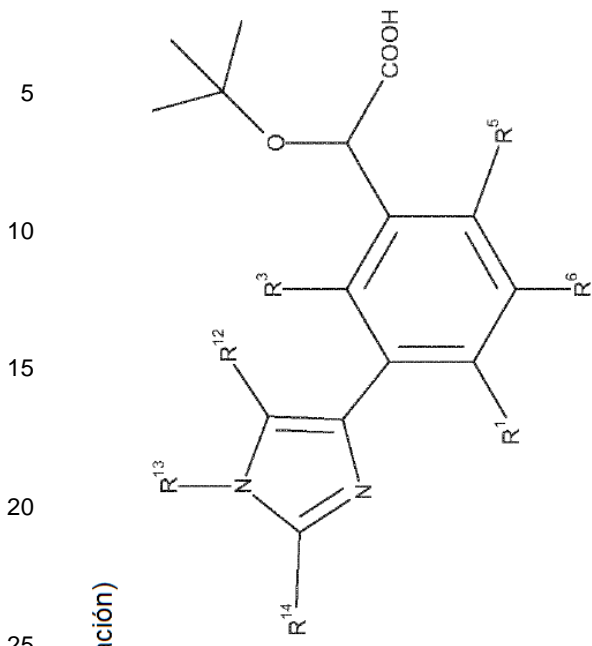


(B7)

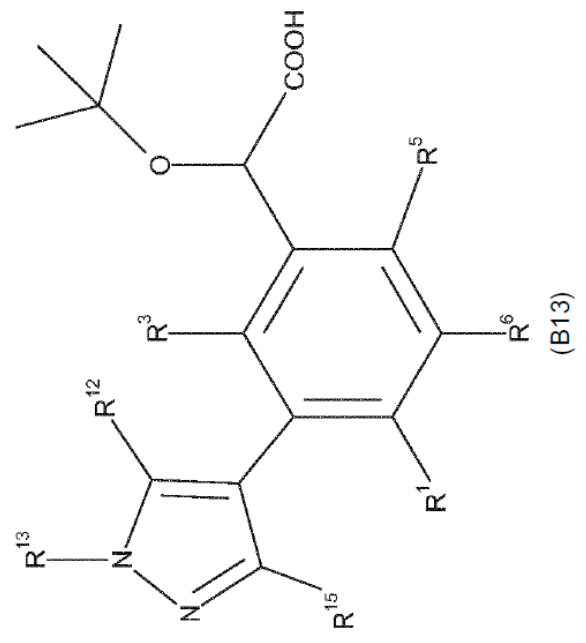
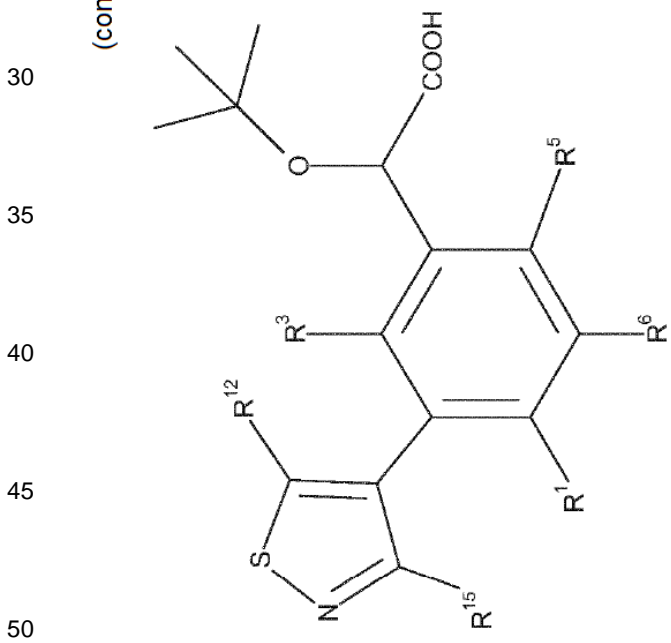


(B9)

(continuación)



B14)



55

60

65

5

10

15

20

25

30

35

40

45

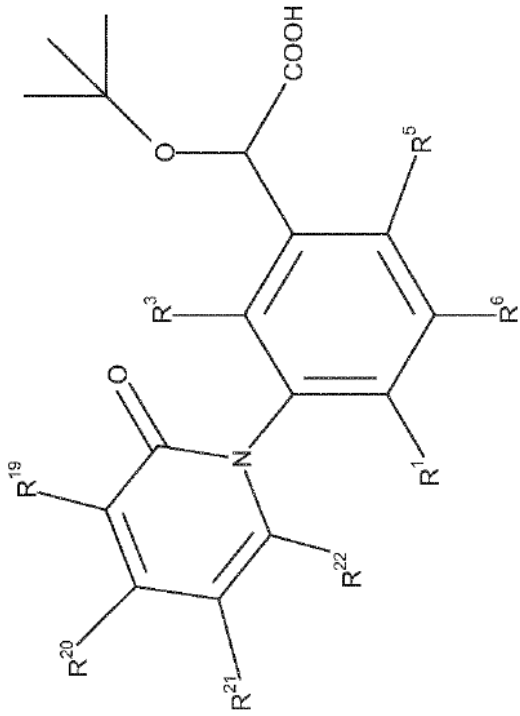
50

55

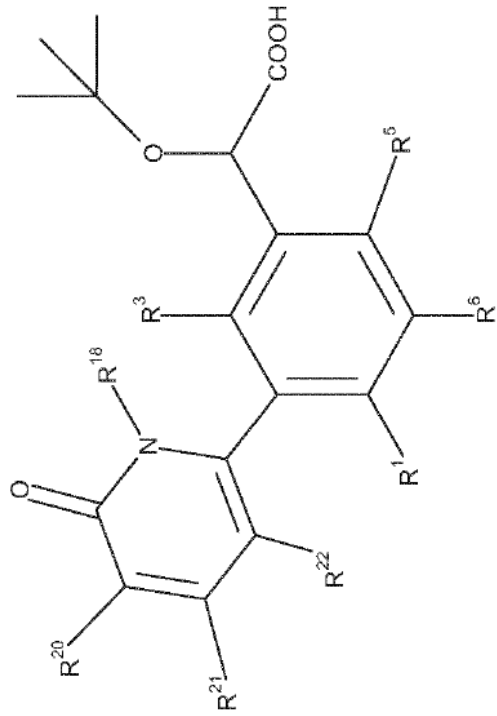
60

65

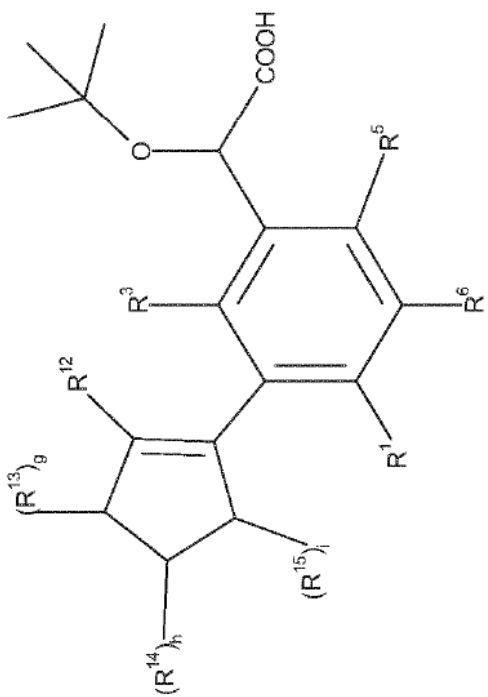
(continuación)



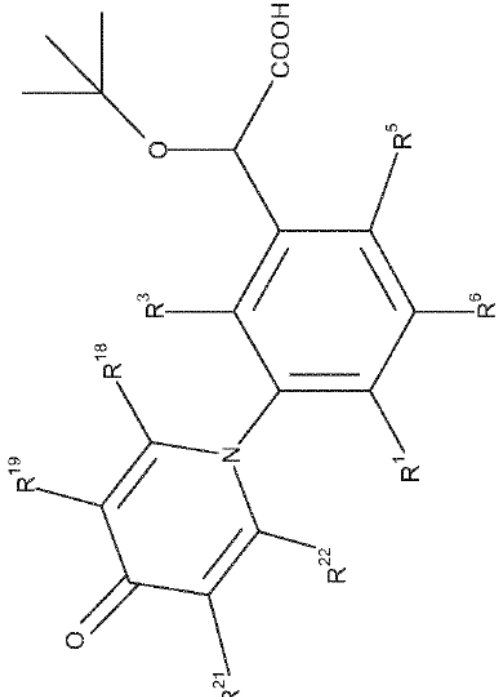
(C1)



(C3)



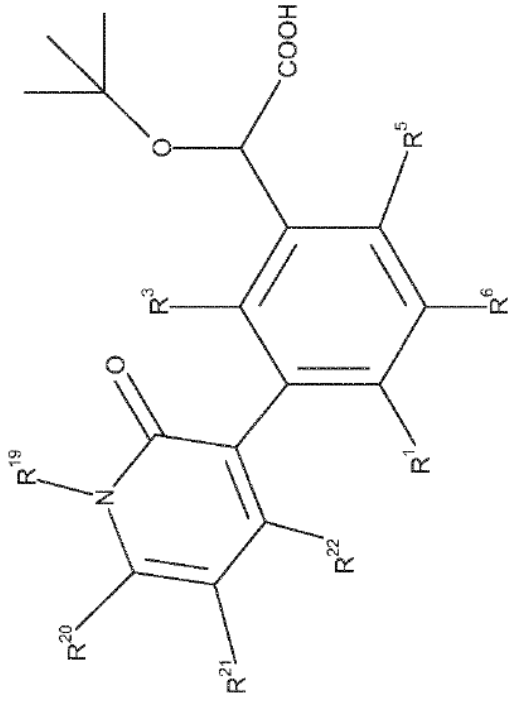
(B15)



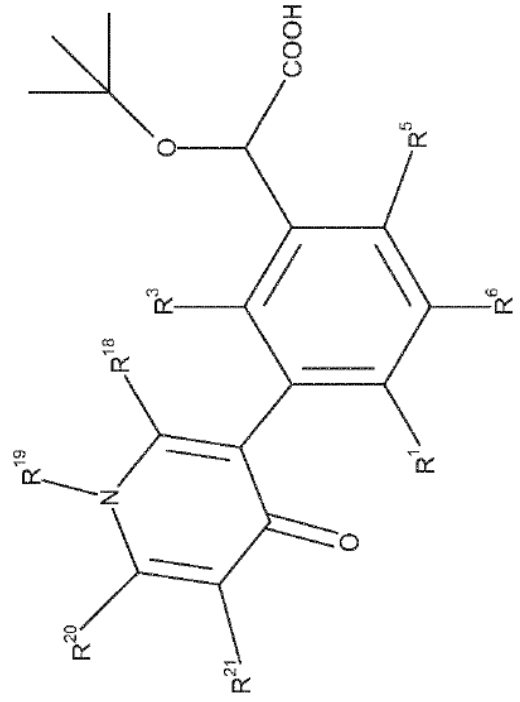
(C2)

(continuación)

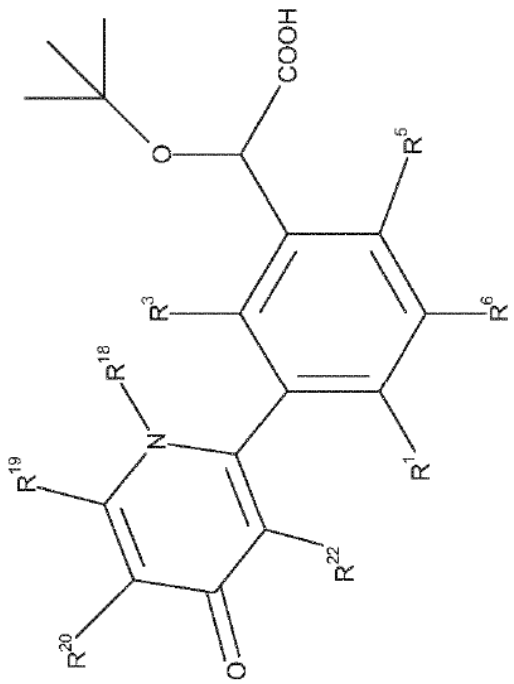
5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65



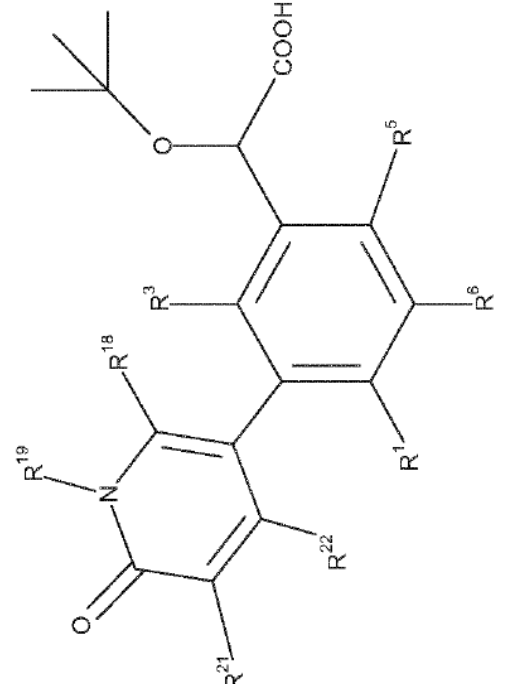
(C5)



(C7)



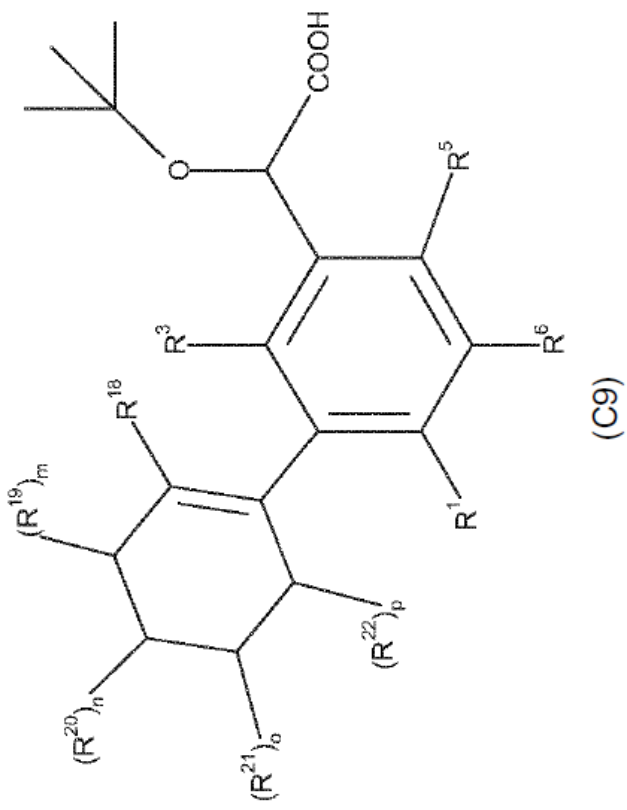
(C4)



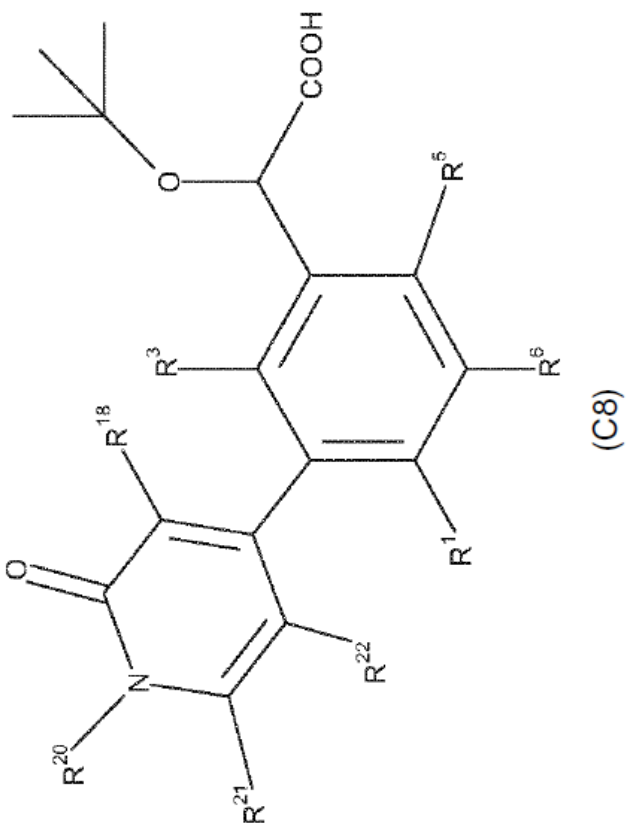
(C6)

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

(continuación)



(C9)



(C8)

en las que

- R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{17} , R^{18} , R^{19} , R^{20} , R^{21} y R^{22} , idénticos o diferentes, representan independientemente un átomo de hidrógeno; un átomo de halógeno; $-\text{CH}_3$; $-\text{CH}_2\text{CH}_3$; $-(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$; $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$; $-\text{CH}_2\text{CF}_3$; $-\text{OCH}_3$; $-\text{NH}_2$; $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$; $-\text{CH}_2\text{F}$; $-\text{CHF}_2$; $-\text{CF}_3$; $-\text{OCH}_2\text{F}$; $-\text{OCHF}_2$; $-\text{OCF}_3$; $-(\text{X})_x$ -cicloalquilo C_3 - C_6 ; $-(\text{X})_x$ - $(\text{CT}^5\text{T}^6)_y$ -cicloalquilo C_3 - C_6 ; $-(\text{X})_x$ - $(\text{CT}^5\text{T}^6)_y$ -arilo; $-(\text{X})_x$ - $(\text{CT}^5\text{T}^6)_y$ -CN; $-(\text{X})_x$ - $(\text{CT}^5\text{T}^6)_y$ -OT³; $-(\text{X})_x$ - $(\text{CT}^5\text{T}^6)_y$ -ST³; $-(\text{X})_x$ - $(\text{CT}^5\text{T}^6)_y$ -S(O)T³; $-(\text{X})_x$ - $(\text{CT}^5\text{T}^6)_y$ -S(O)₂T³; $-(\text{X})_x$ - $(\text{CT}^5\text{T}^6)_y$ -NT³T⁴; $-(\text{X})_x$ - $(\text{CT}^5\text{T}^6)_y$ -C(O)T³; $-(\text{X})_x$ - $(\text{CT}^5\text{T}^6)_y$ -C(O)OT³; $-(\text{X})_x$ - $(\text{CT}^5\text{T}^6)_y$ -C(O)NT³T⁴; $-(\text{X})_x$ - $(\text{CT}^5\text{T}^6)_y$ -NT³C(O)NT³T⁴; $-(\text{X})_x$ - $(\text{CT}^5\text{T}^6)_y$ -NT³C(O)T⁴; $-(\text{X})_x$ - $(\text{CT}^5\text{T}^6)_y$ -NT³C(O)OT⁴; $-(\text{X})_x$ - $(\text{CT}^5\text{T}^6)_y$ -OC(O)NT³T⁴; $-(\text{X})_x$ - $(\text{CT}^5\text{T}^6)_y$ -S(O)₂NT³T⁴ o $-(\text{X})_x$ - $(\text{CT}^5\text{T}^6)_y$ -NT³S(O)₂T⁴;
- T² representa independientemente un átomo de hidrógeno; un átomo de halógeno; $-\text{CH}_2\text{F}$; $-\text{CHF}_2$; $-\text{CF}_3$; $-\text{OMe}$; $-\text{OCH}_2\text{F}$; $-\text{OCHF}_2$; $-\text{OCF}_3$; un alquilo; un alquilo lineal o ramificado; un cicloalquilo; un alcoxi; un halogenoalcoxi o $-\text{CN}$;
- R^1 , R^5 , R^6 , T³, T⁴, T⁵, T⁶, X, x, y, g, h, i, l, m, n, o, p se definen independientemente como para los compuestos de fórmula (I), (A), (B), (C).

[0065] La presente invención también proporciona compuestos de fórmulas (A1) a (A10), (B1) a (B15), o (C₁) a (C9), en las que:

- R^7 , R^8 y los átomos de carbono al que están unidos forman un carbociclo o heterociclo de 6 miembros saturado, parcial o totalmente insaturado;
- R^8 , R^9 y los átomos de carbono al que están unidos forman un carbociclo o heterociclo de 6 miembros saturado, parcial o totalmente insaturado;
- R^9 , R^{10} y los átomos de carbono al que están unidos forman un carbociclo o heterociclo de 6 miembros saturado, parcial o totalmente insaturado;
- R^{10} , R^{11} y los átomos de carbono al que están unidos forman un carbociclo o heterociclo de 6 miembros saturado, parcial o totalmente insaturado; o
- R^{12} , R^{13} y los átomos de carbono y nitrógeno a los que están unidos forman un carbociclo o heterociclo de 6 miembros saturado, parcial o totalmente insaturado.

[0066] Más preferiblemente, la presente invención proporciona compuestos de las fórmulas (A1) a (A10), (B1) a (B15), o (C₁) a (C9), en las que R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{17} , R^{18} , R^{19} , R^{20} , R^{21} y R^{22} , idénticos o diferentes, representan independientemente un átomo de hidrógeno; un átomo de halógeno; un alquilo C_1 - C_6 lineal o ramificado; un $-\text{O}$ -alquilo C_1 - C_6 lineal o ramificado; un $-\text{O}$ -alquilo arilo C_1 - C_{10} lineal o ramificado; $-(\text{X})_x$ -cicloalquilo C_3 - C_6 ; $-(\text{X})_x$ - $(\text{CT}^5\text{T}^6)_y$ -cicloalquilo C_3 - C_6 ; $-(\text{X})_x$ - $(\text{CT}^5\text{T}^6)_y$ -arilo; $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$; $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$; $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_3)$; o $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$.

[0067] Ventajosamente, la presente invención proporciona compuestos de fórmulas (A1a) a (A10a), (A1b) a (A10b), (A1c) a (A10c), (A1d) a (A10d), (B1a) a (B15a), (B1b) a (B15b), (B1c) a (B15c), (B1d) a (B15d), (C₁a) a (C9a), (C₁b) a (C9b), (C₁c) a (C9c), o (C₁d) a (C9d):

40

45

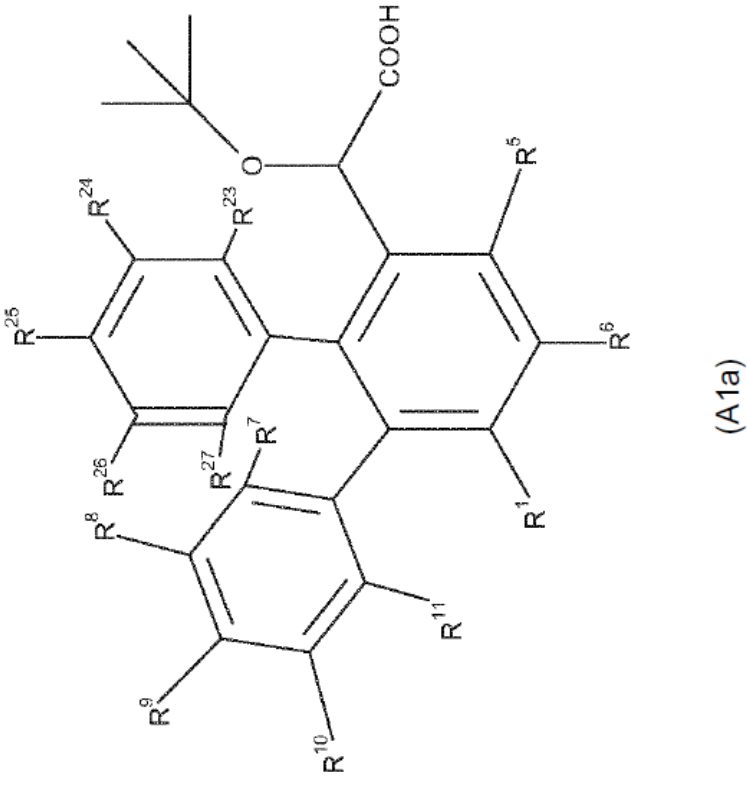
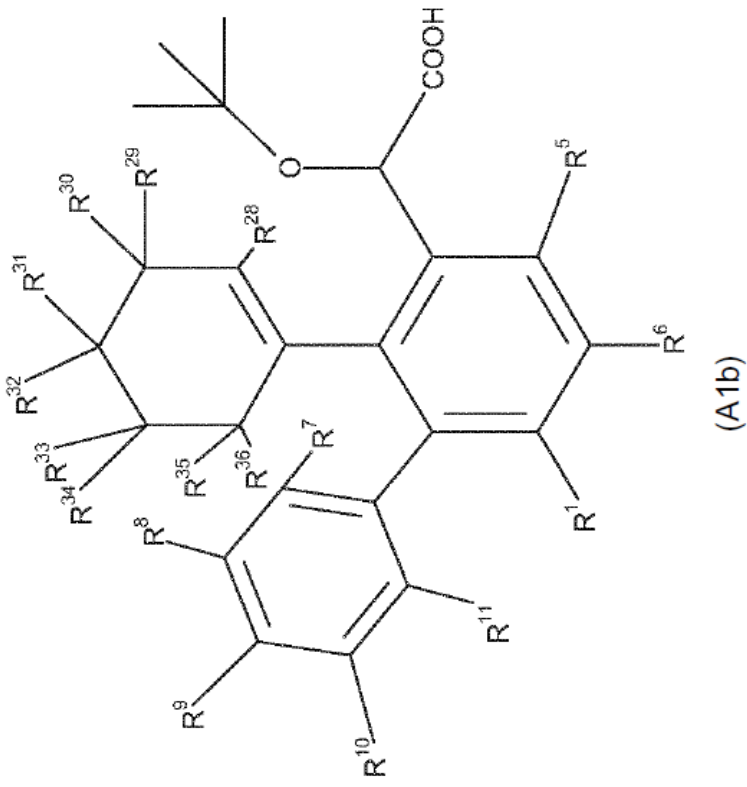
50

55

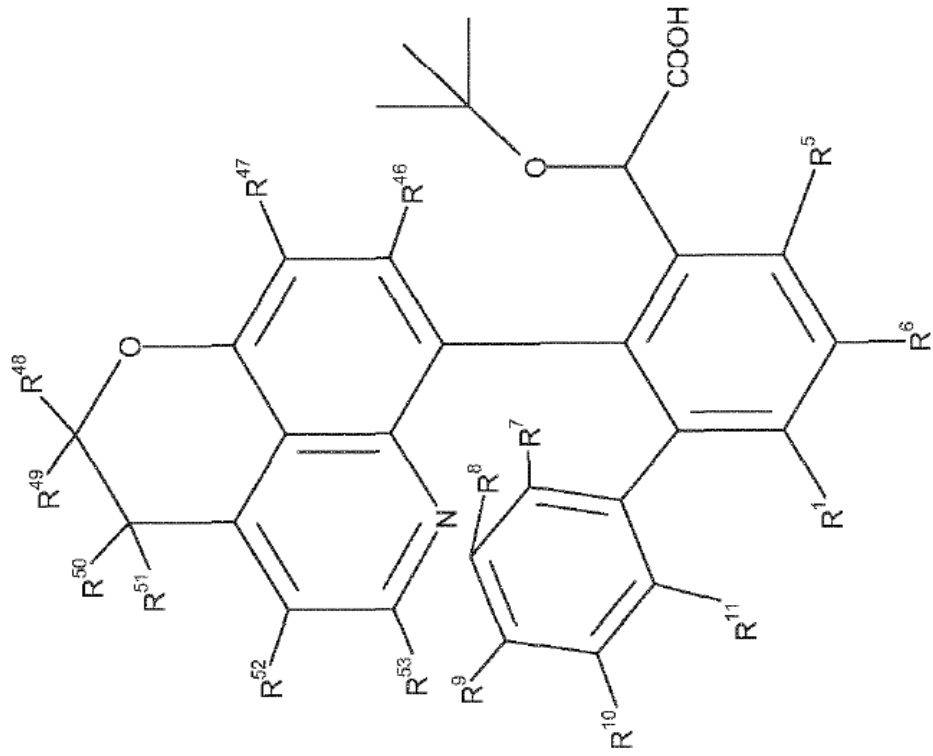
60

65

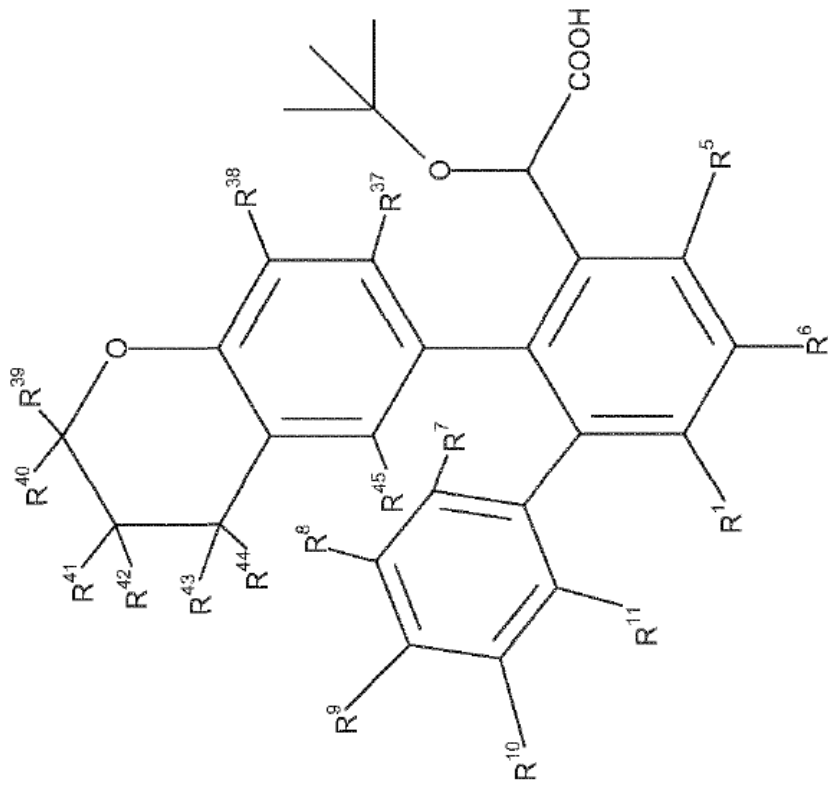
5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65



(continuación)

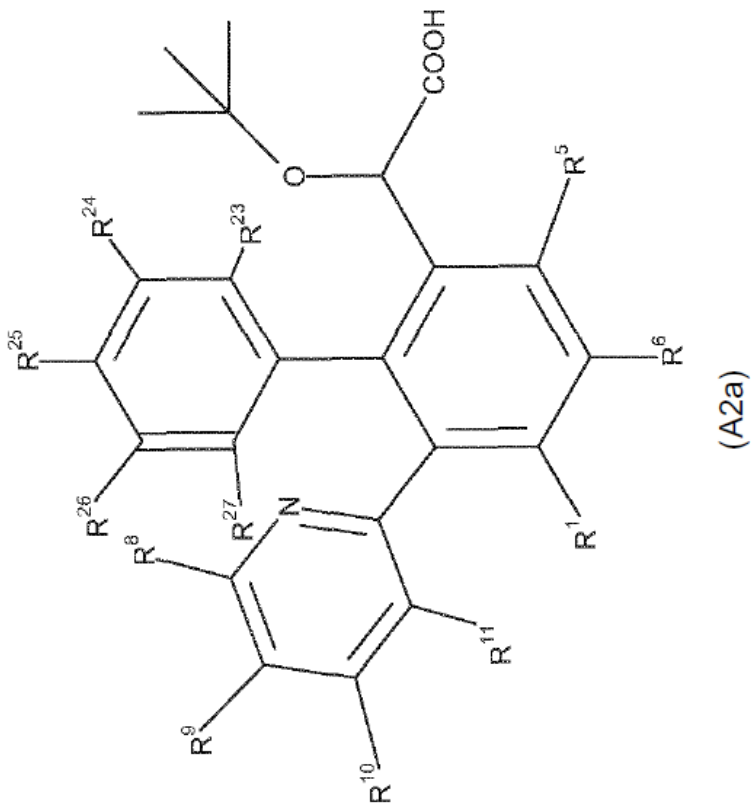
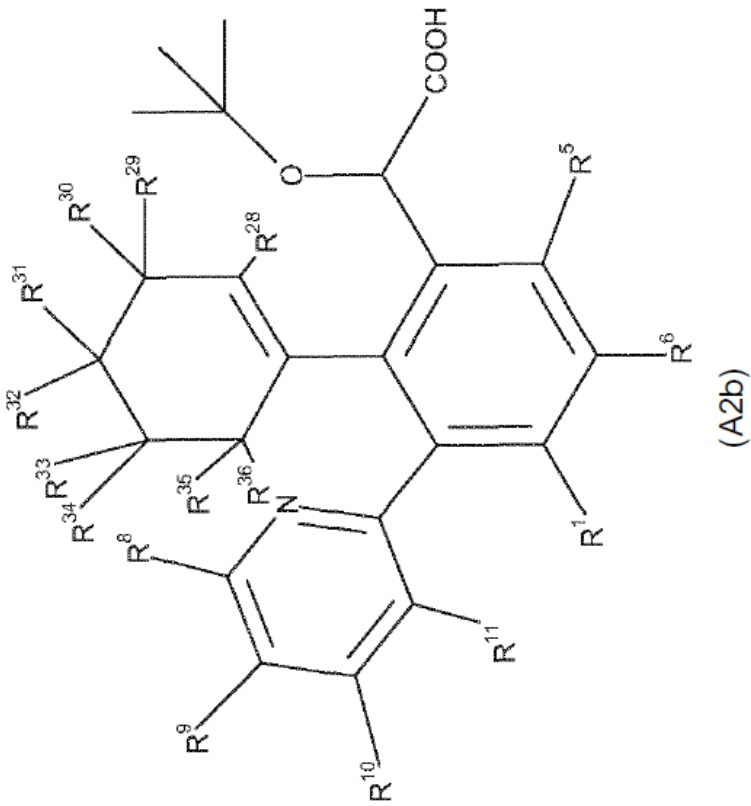


(A1d)



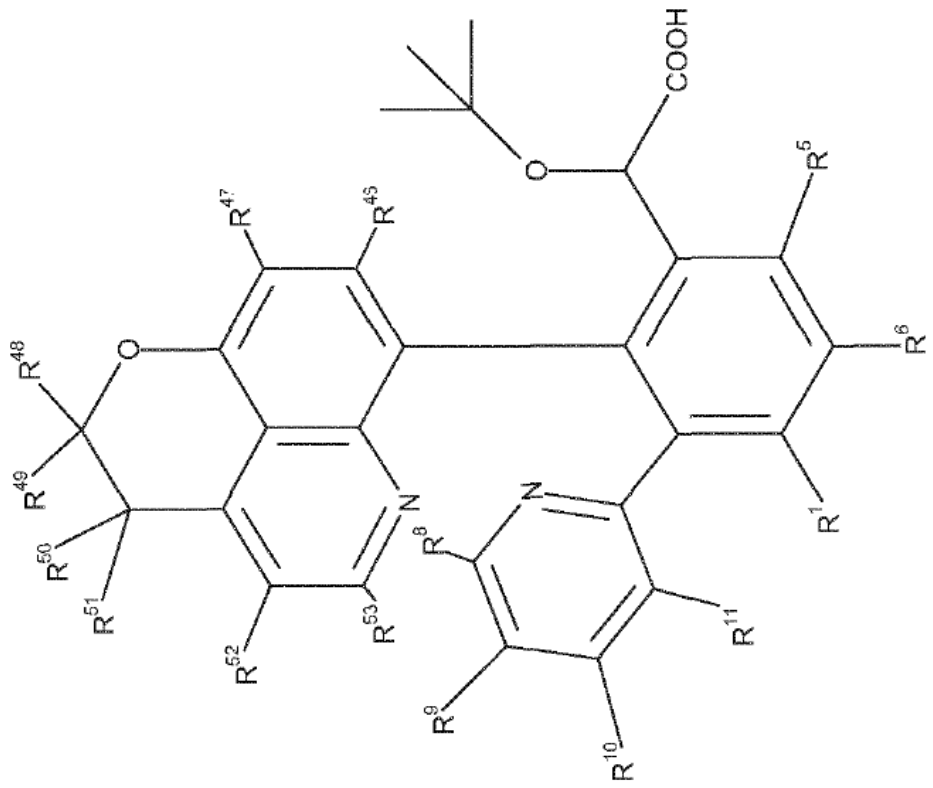
(A1c)

(continuación)

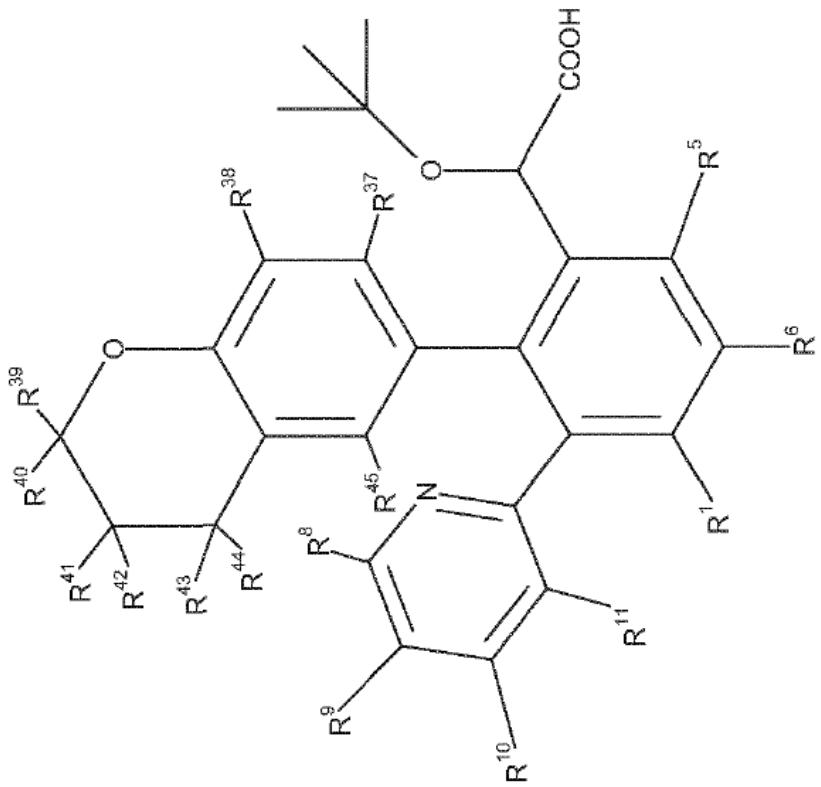


5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

(continuación)

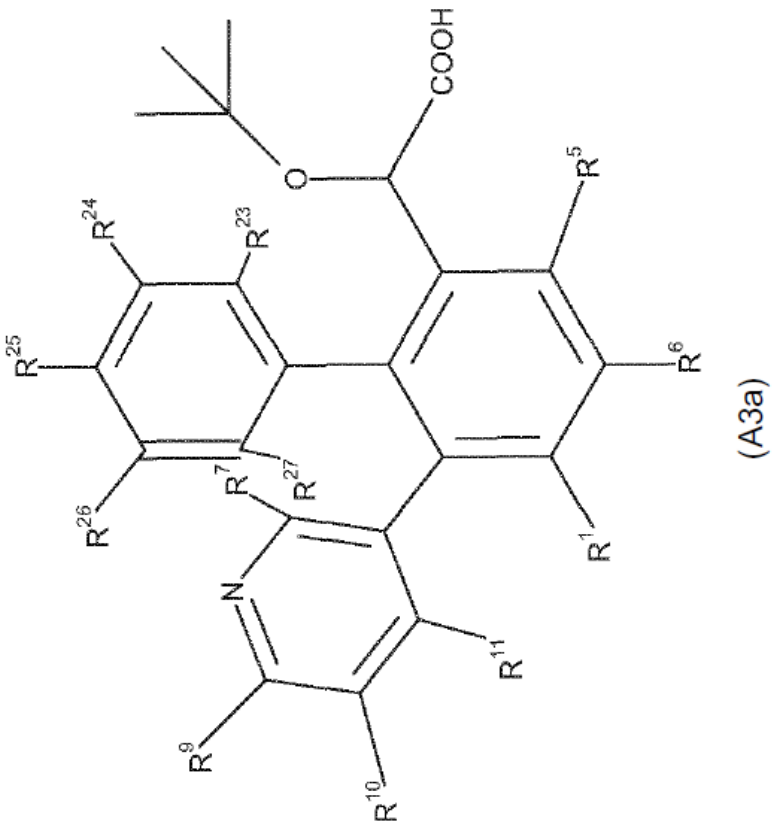
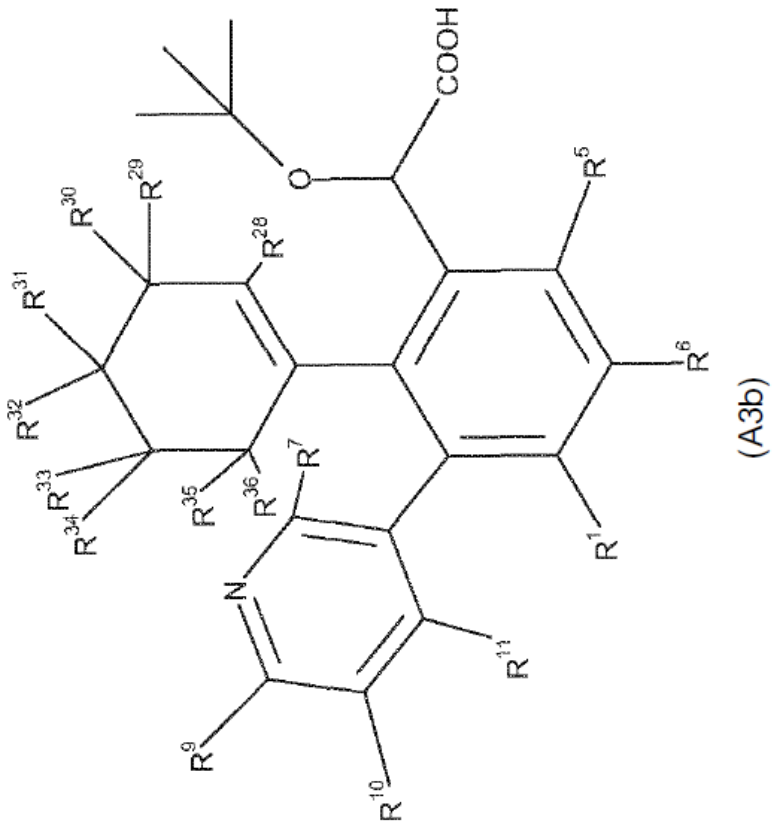


(A2d)



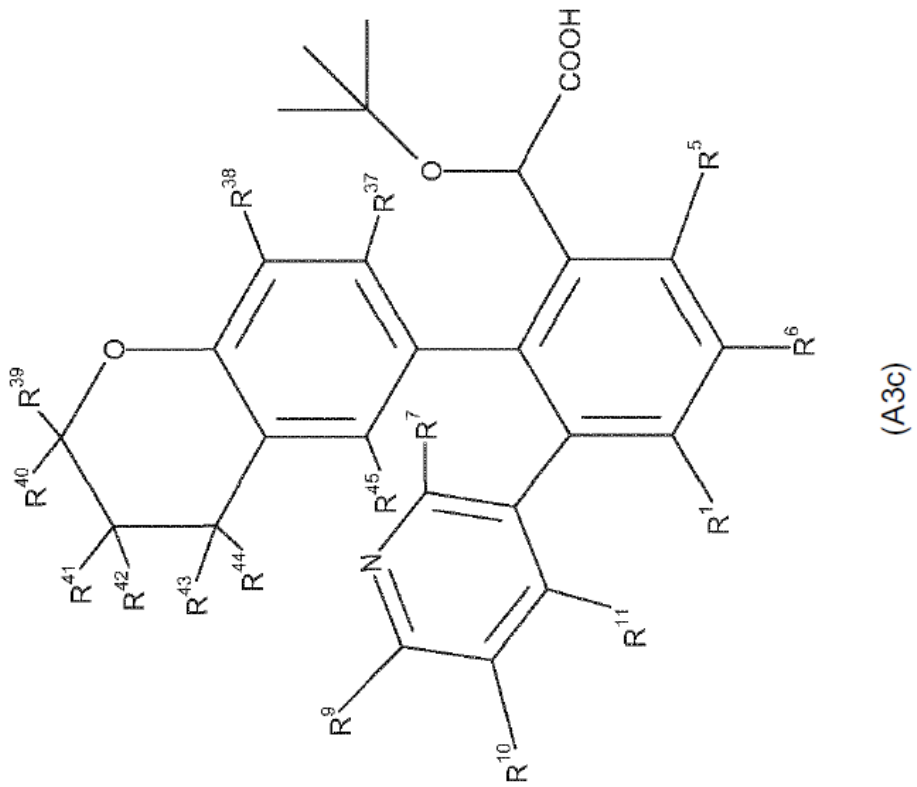
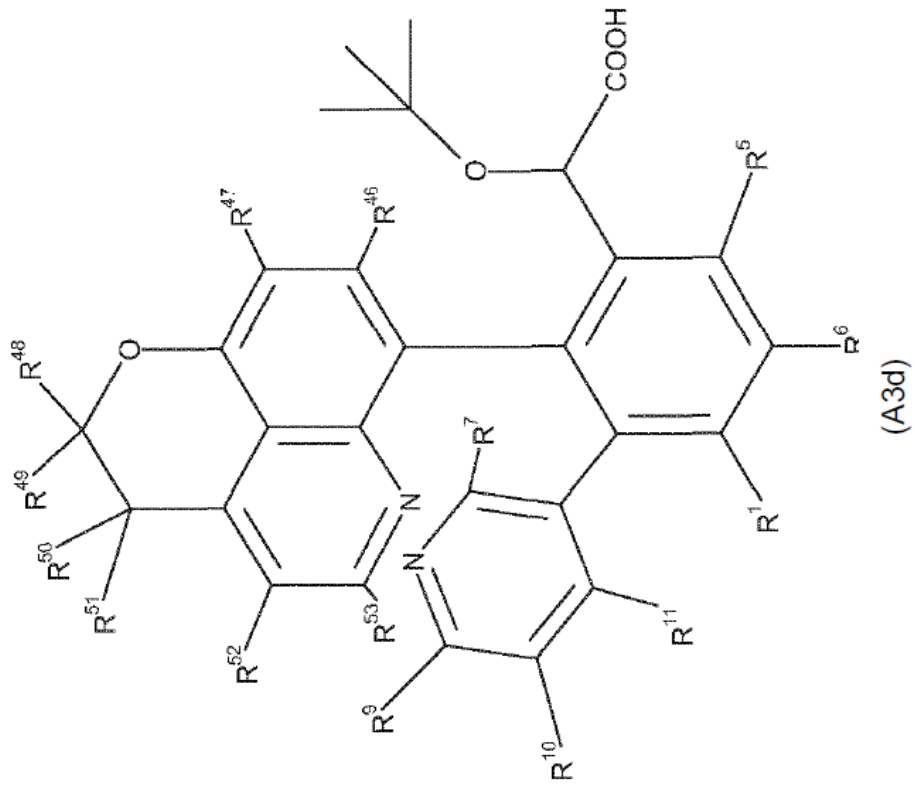
(A2c)

(continuación)

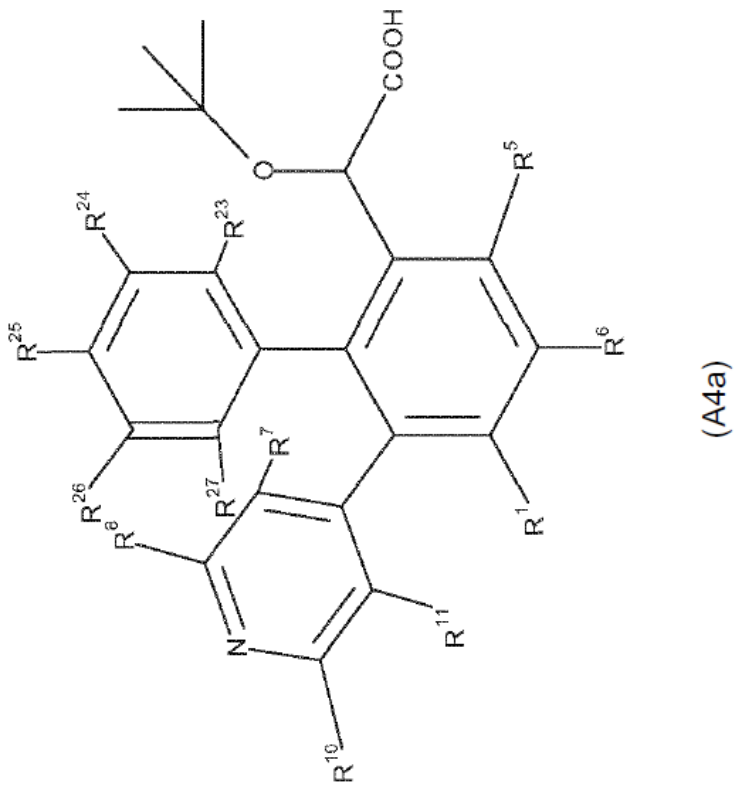
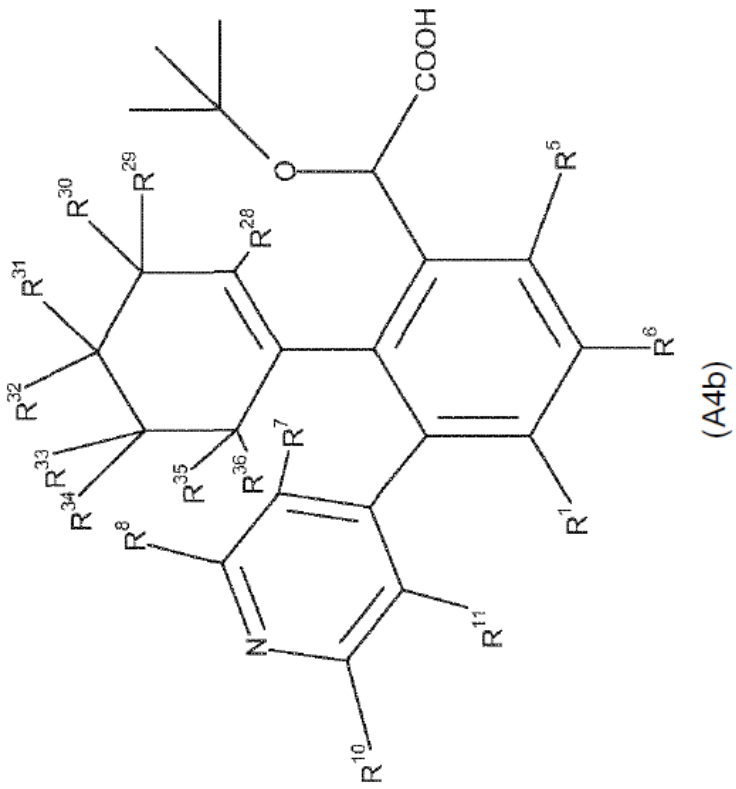


5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

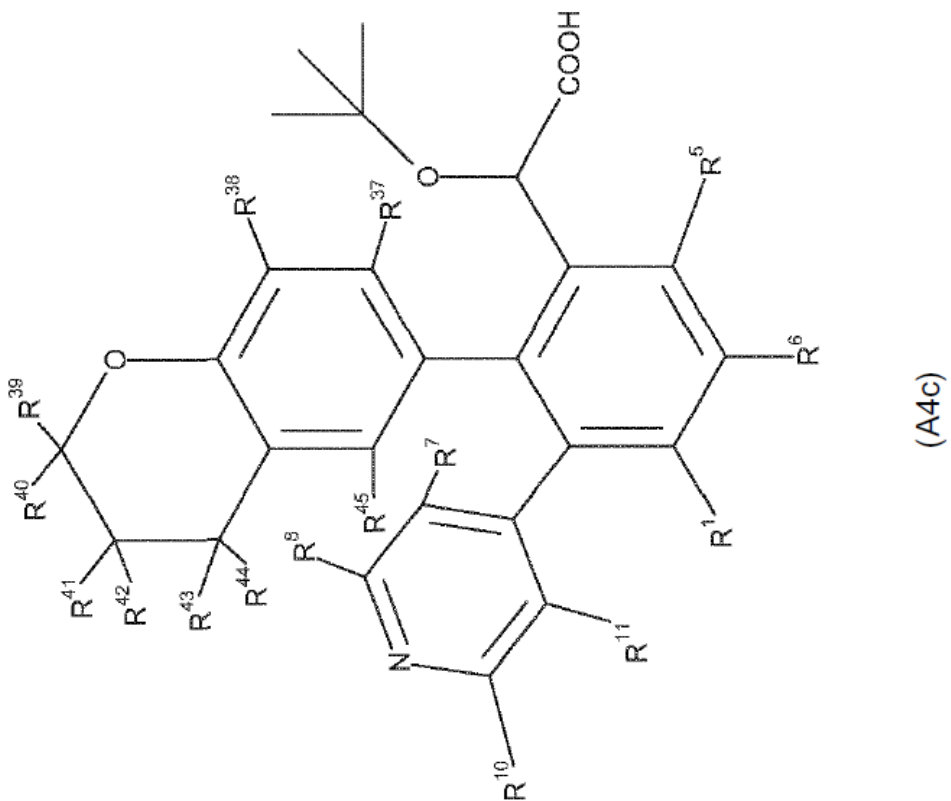
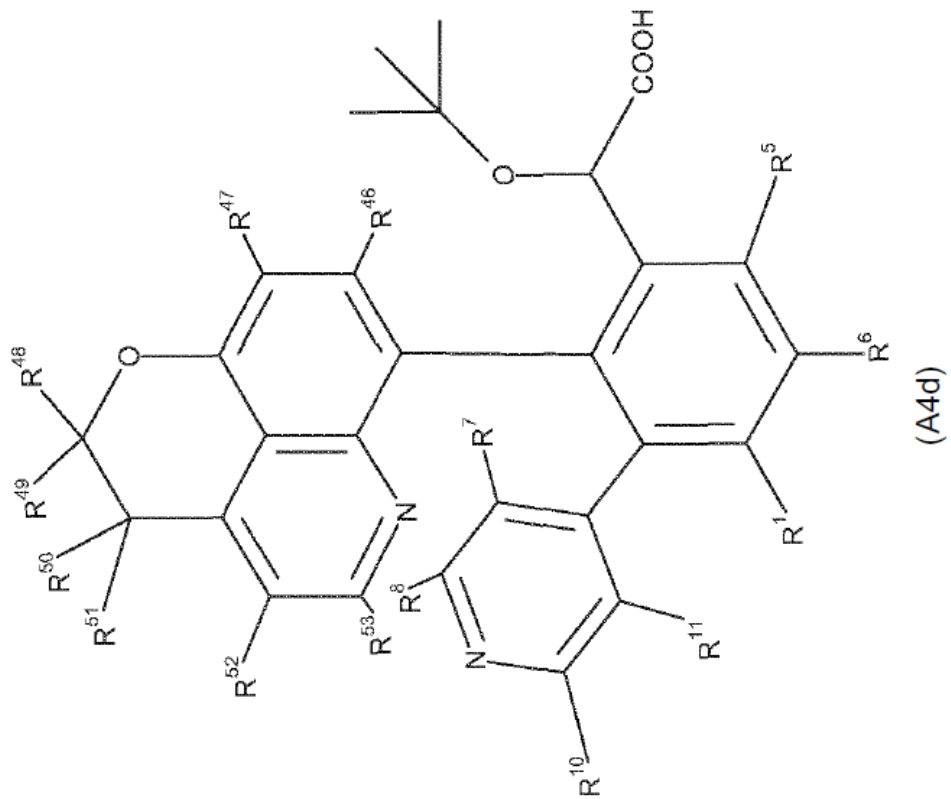
(continuación)



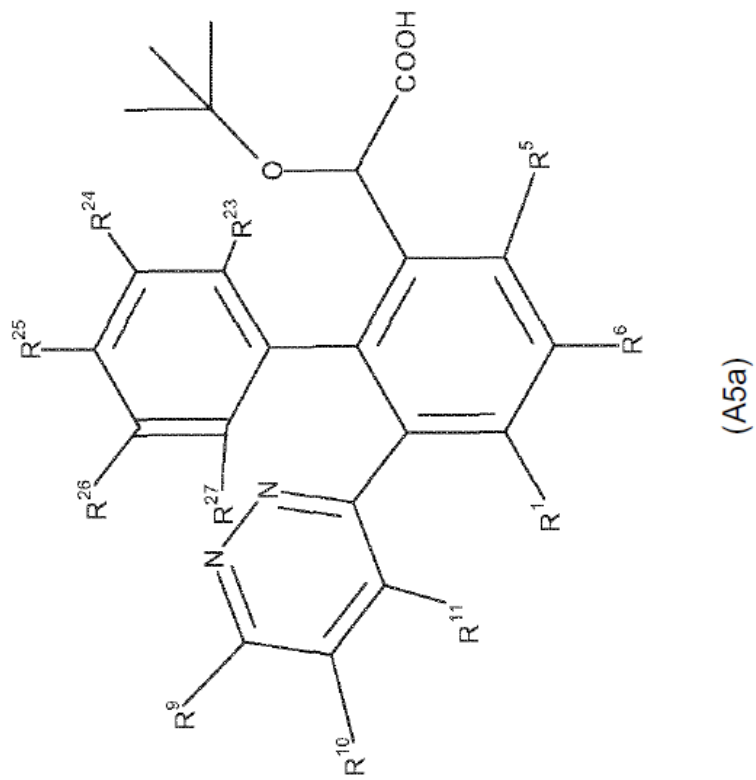
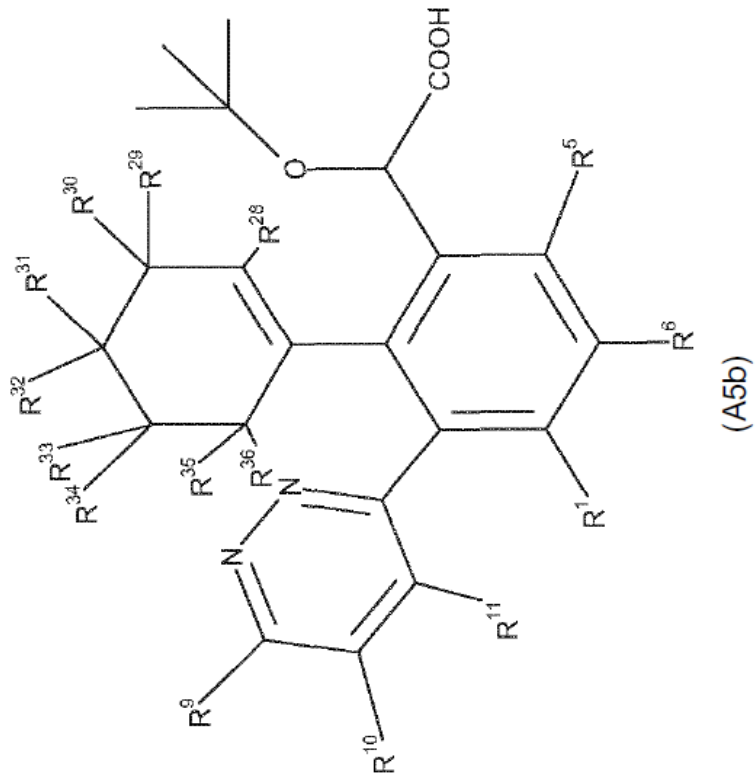
(continuación)



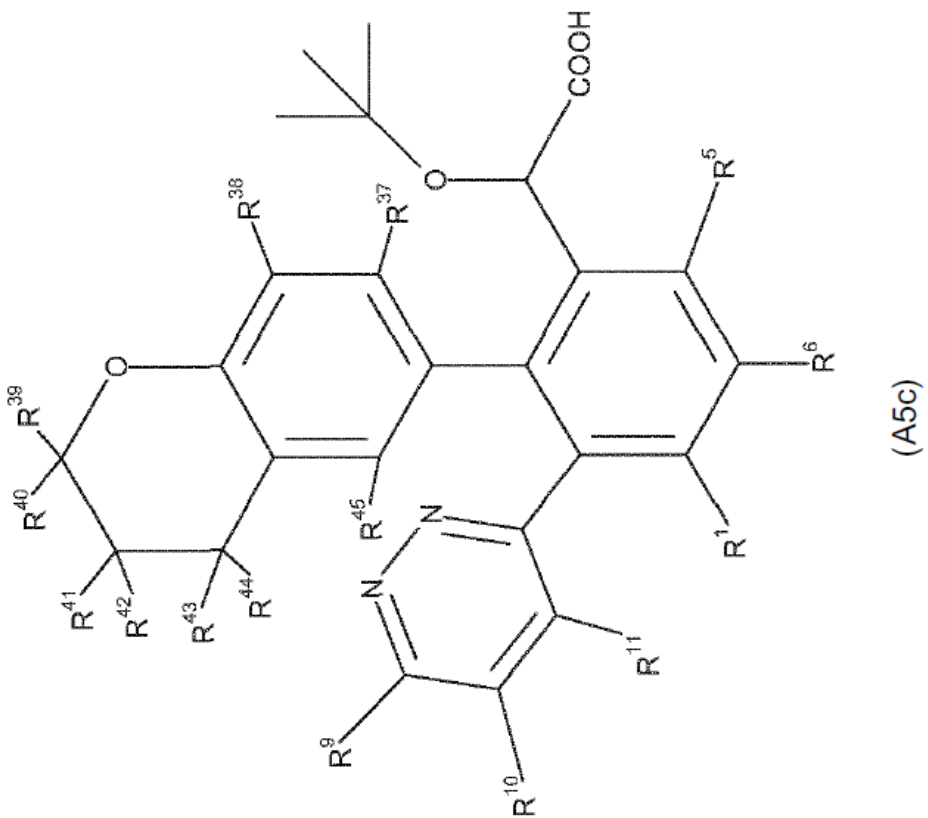
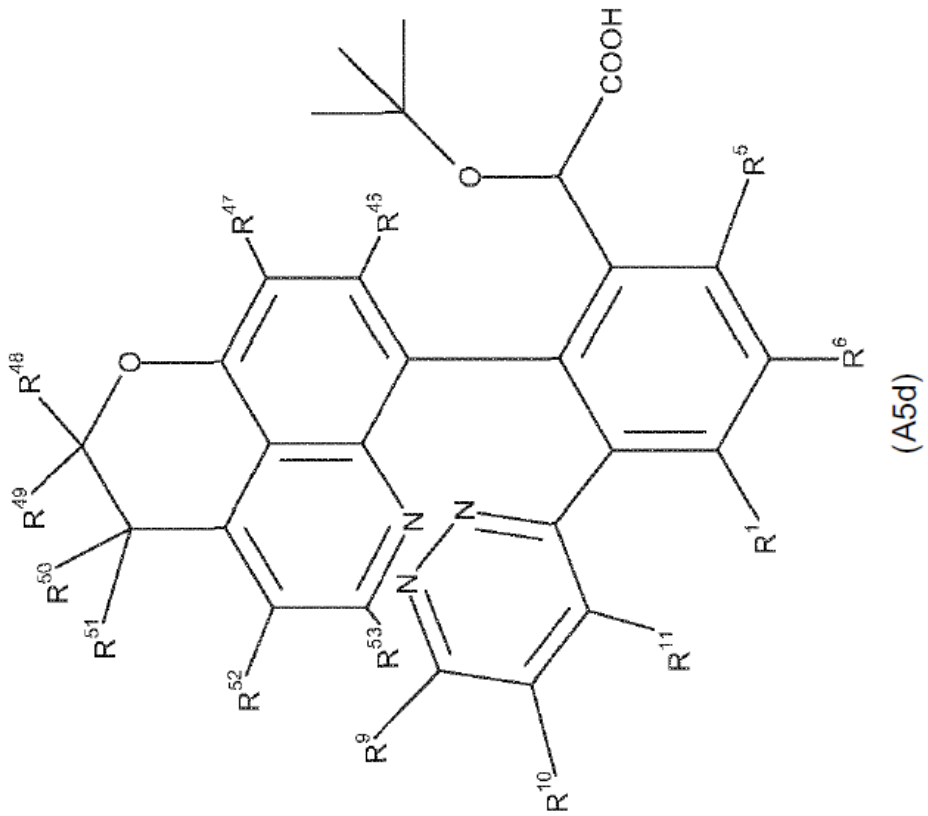
(continuación)



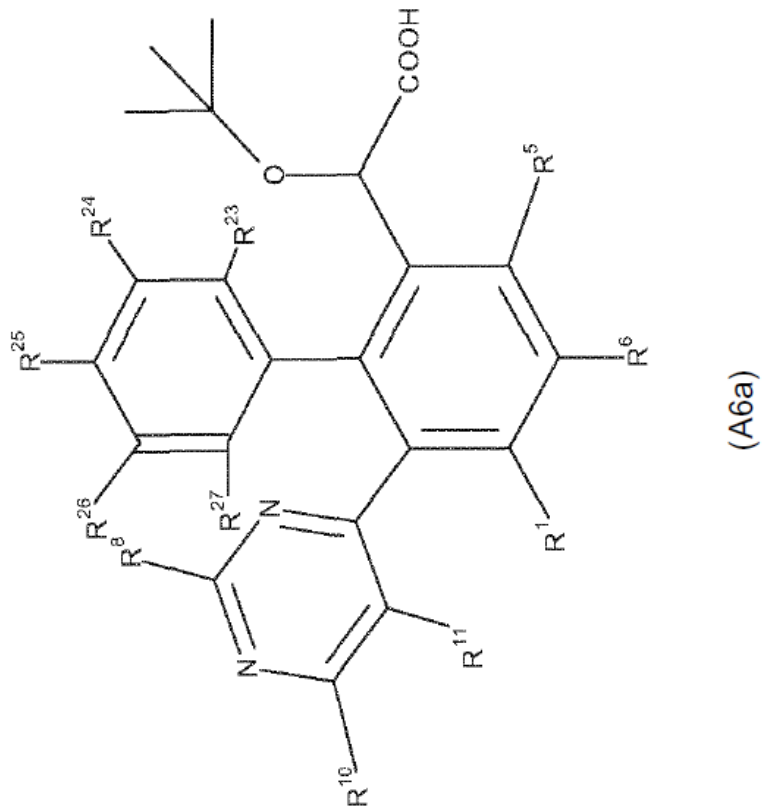
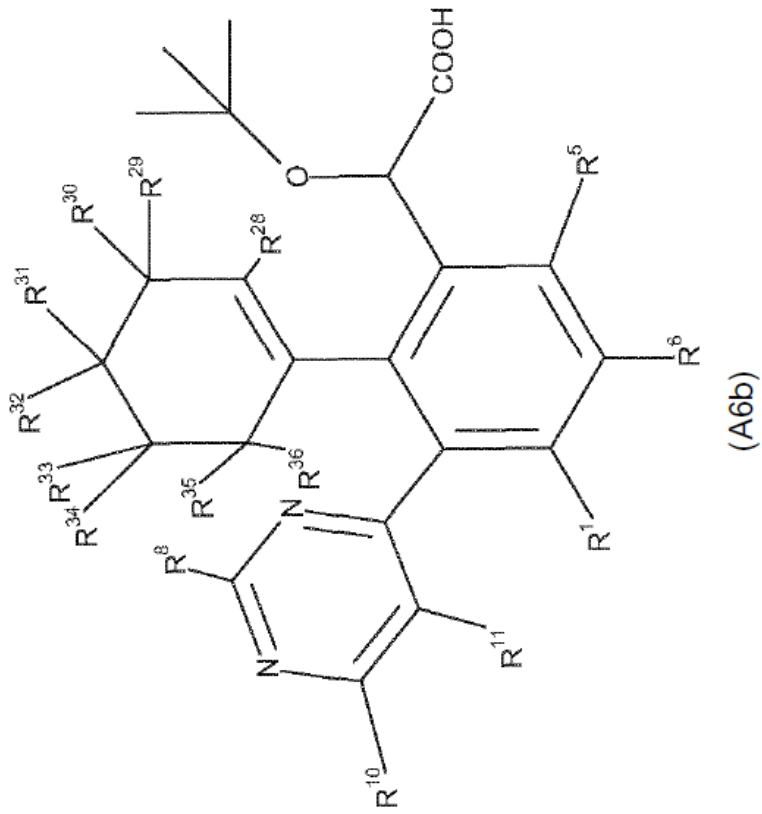
(continuación)



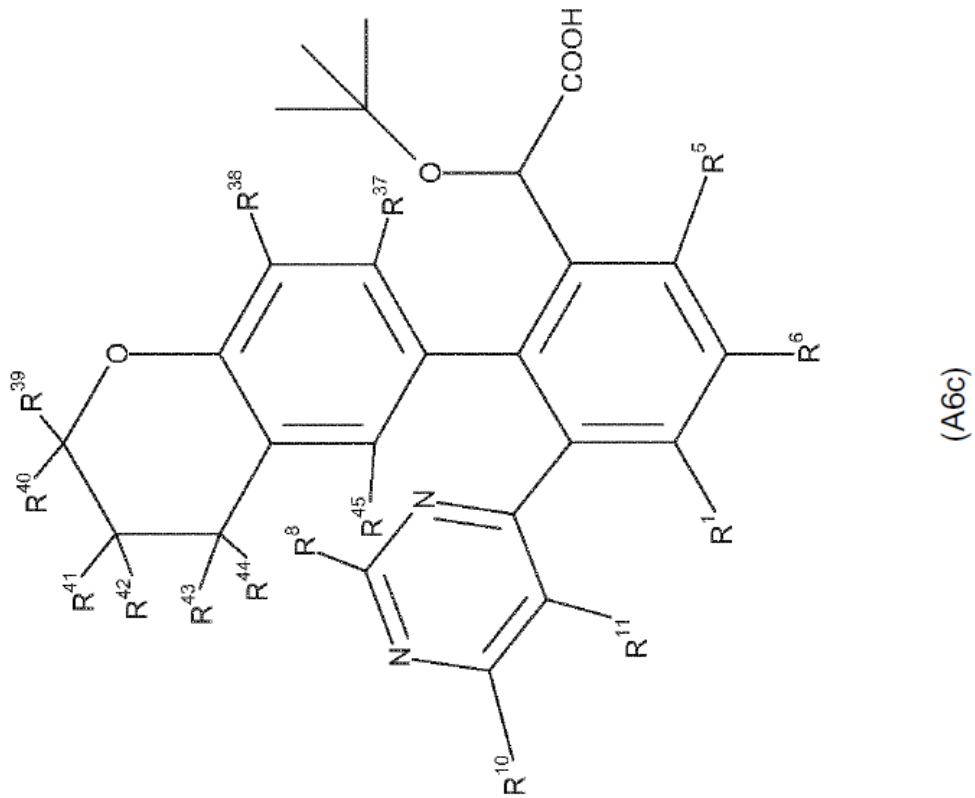
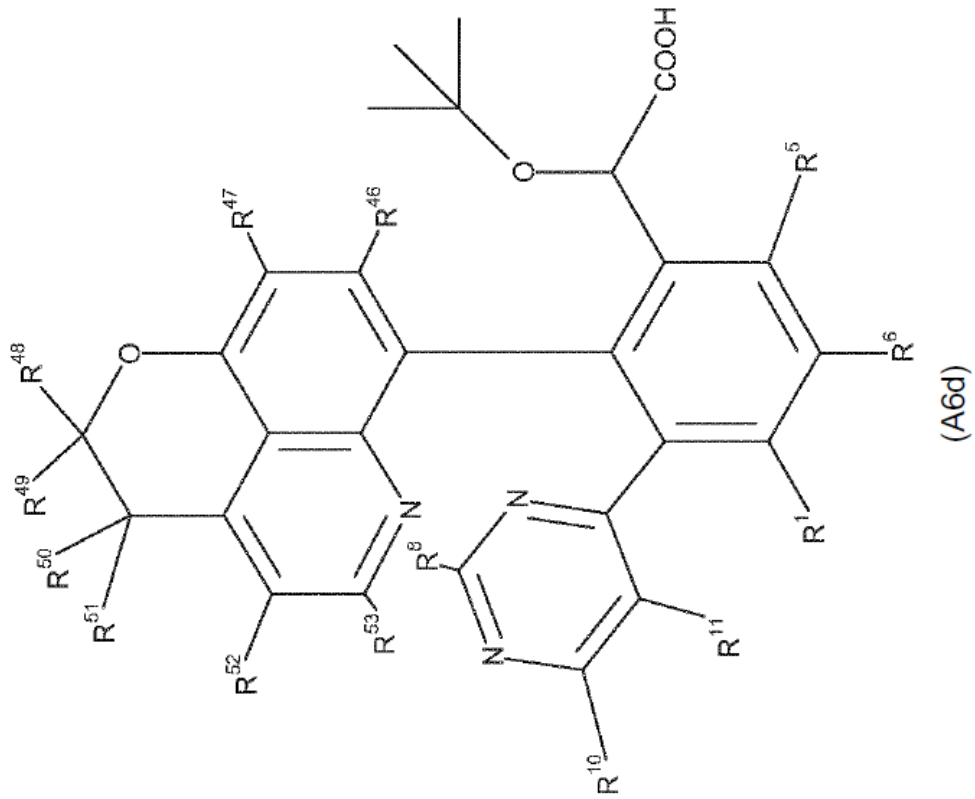
(continuación)



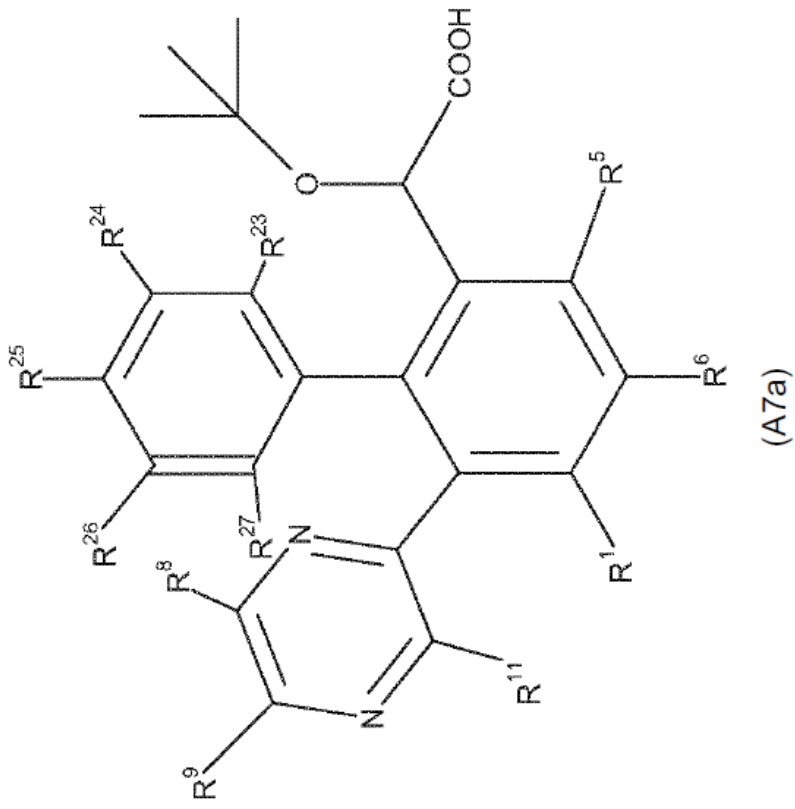
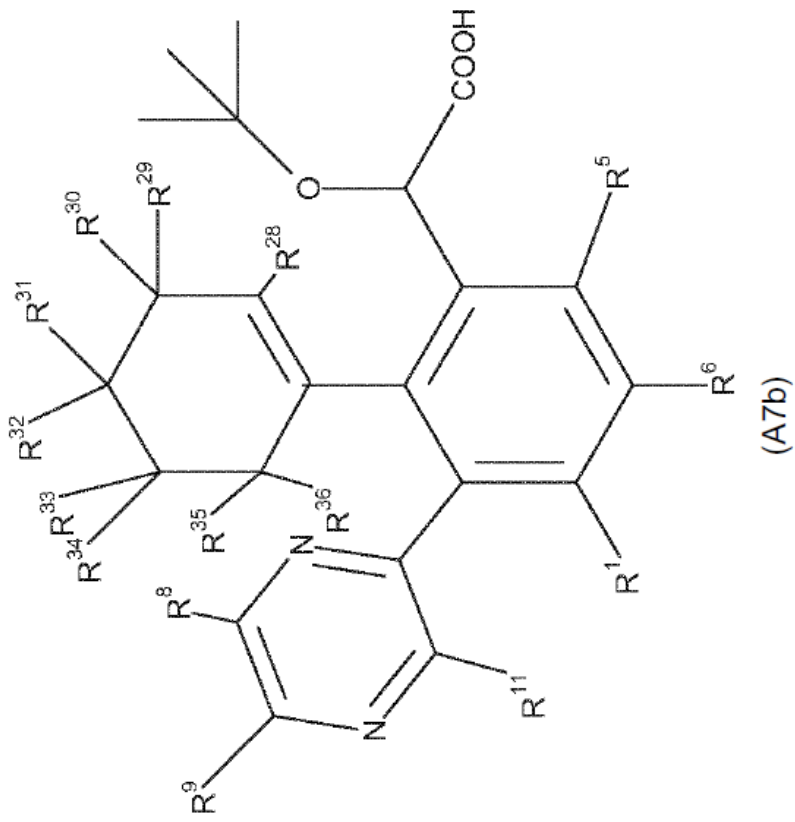
(continuación)



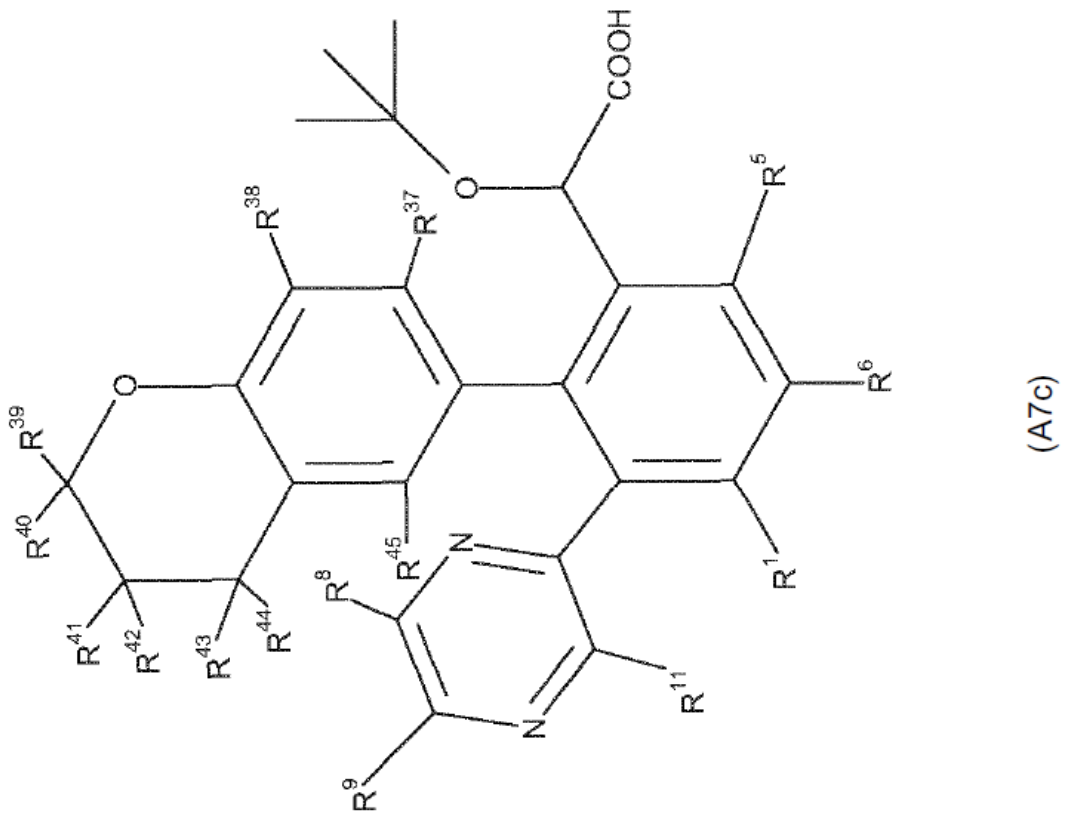
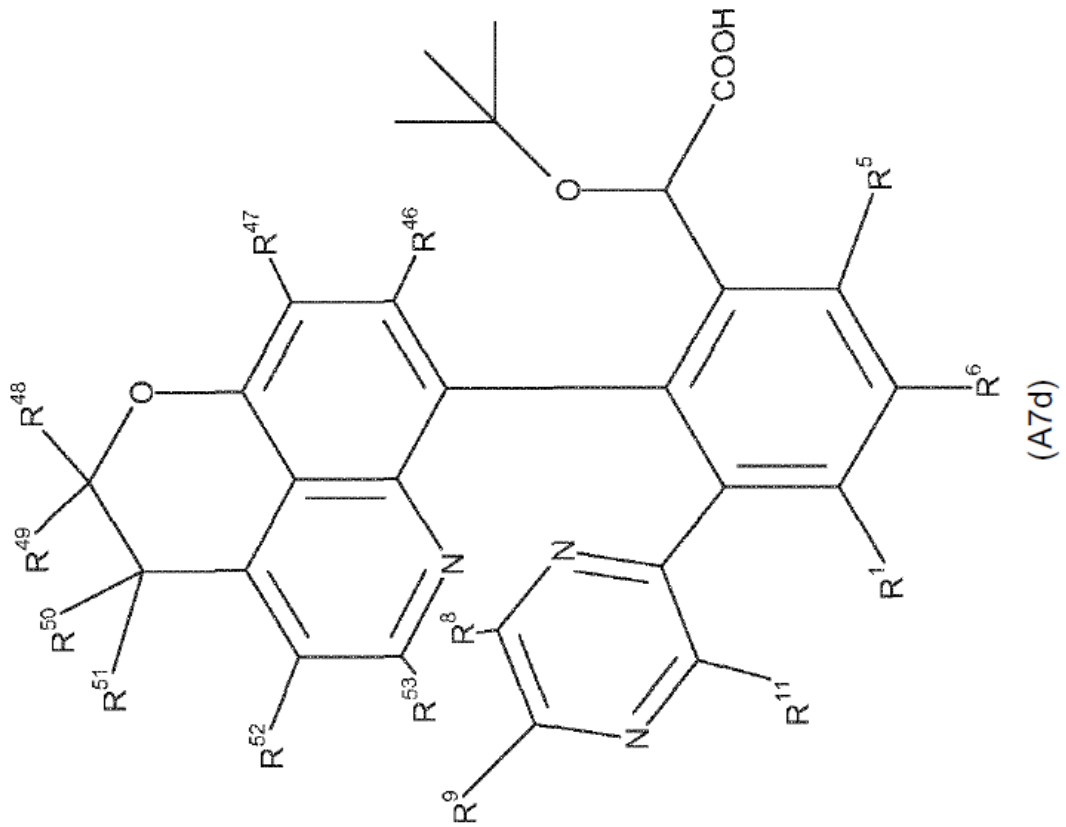
(continuación)



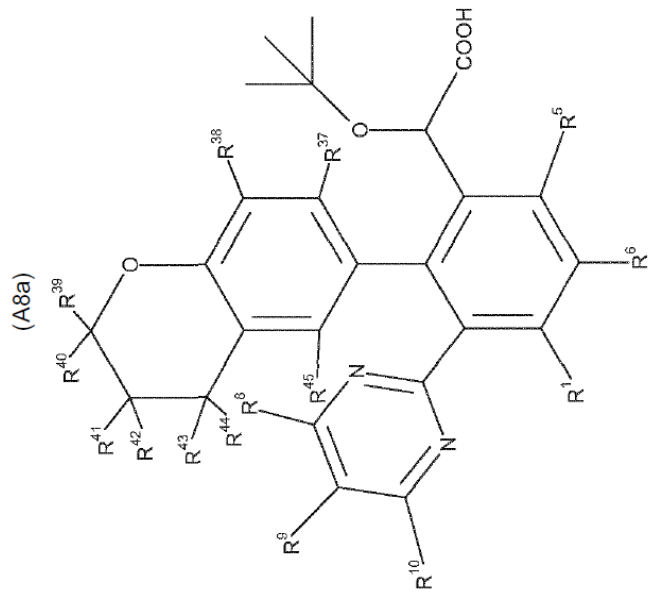
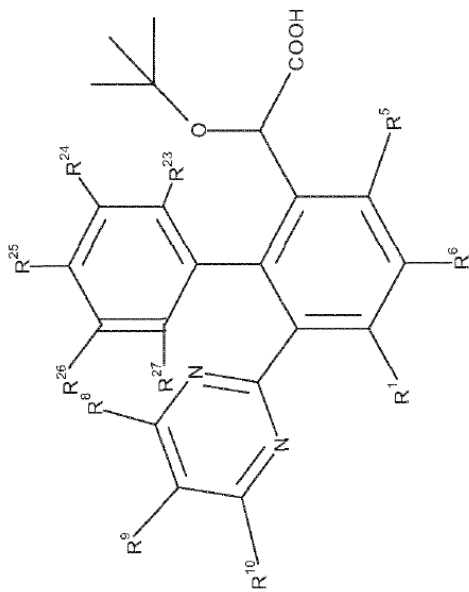
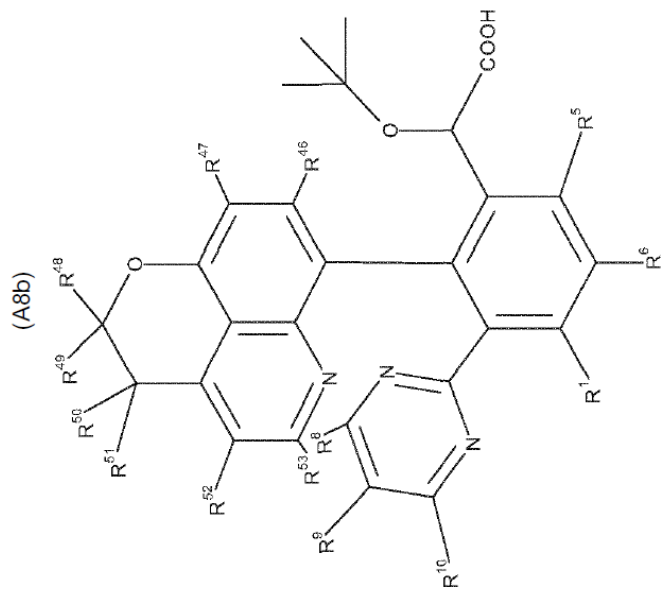
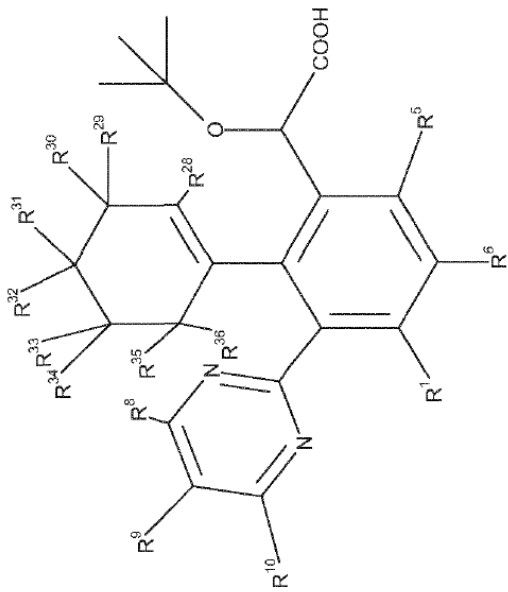
(continuación)



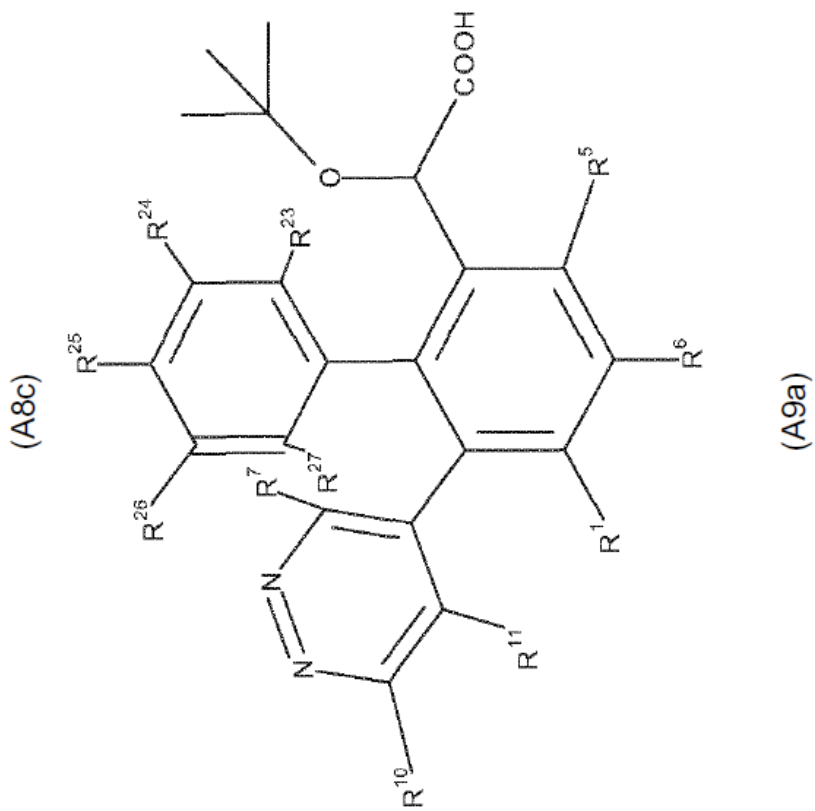
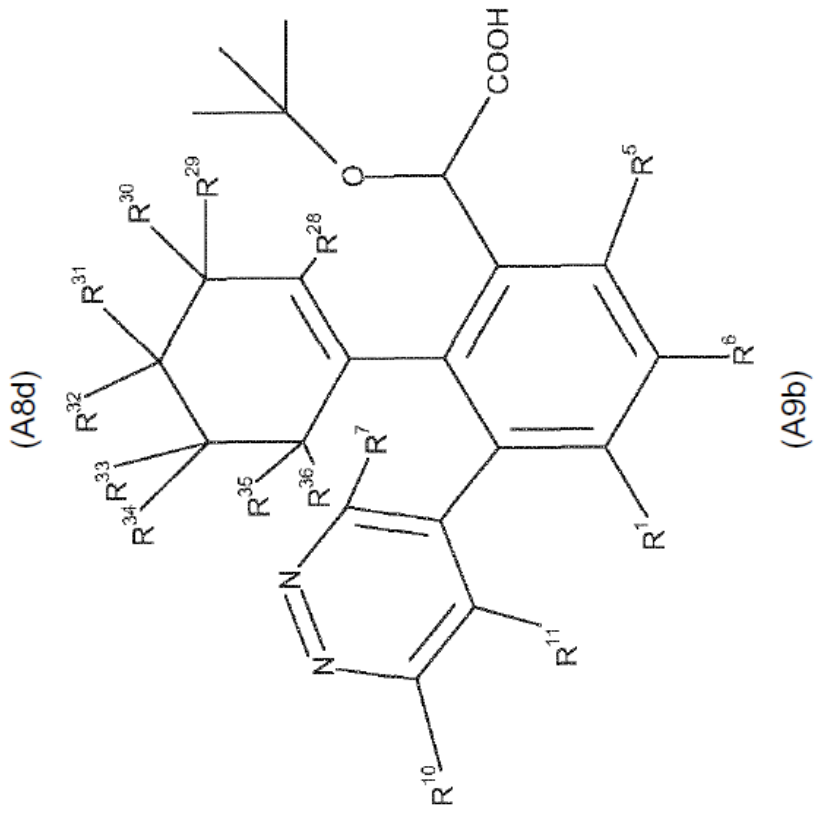
(continuación)



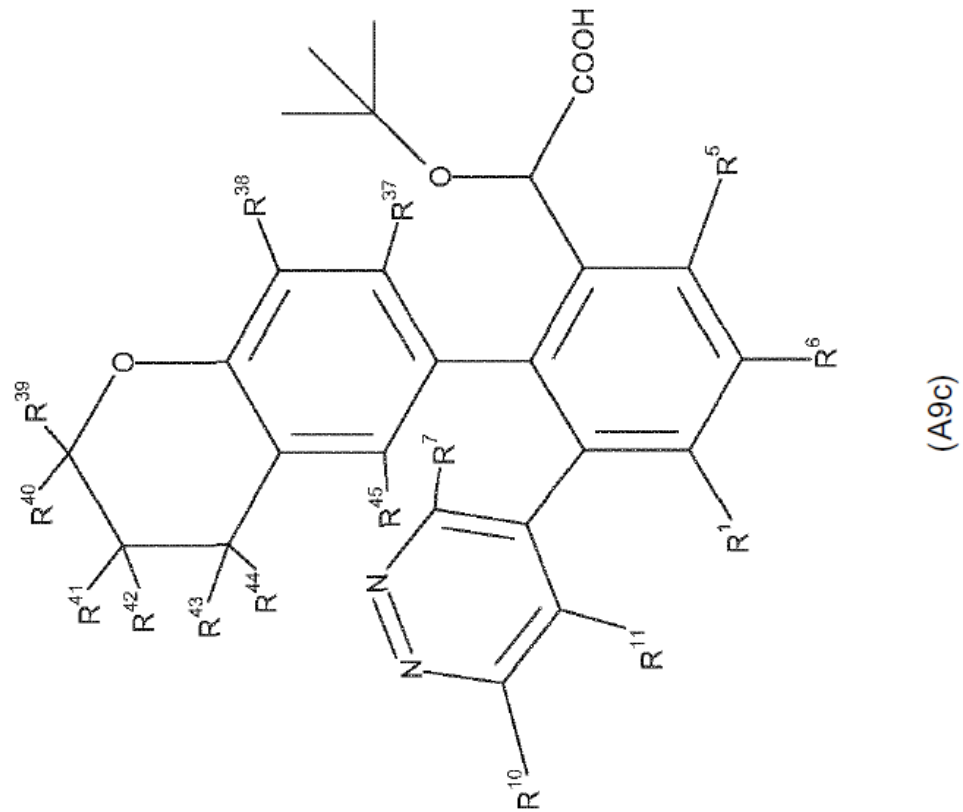
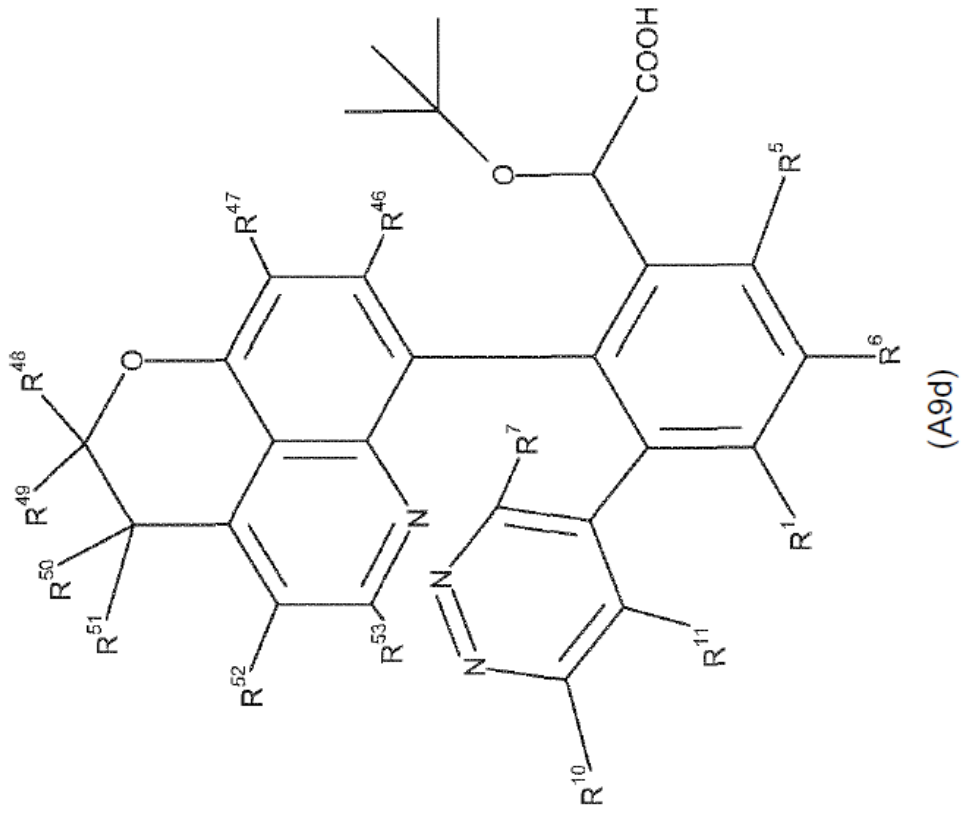
(continuación)



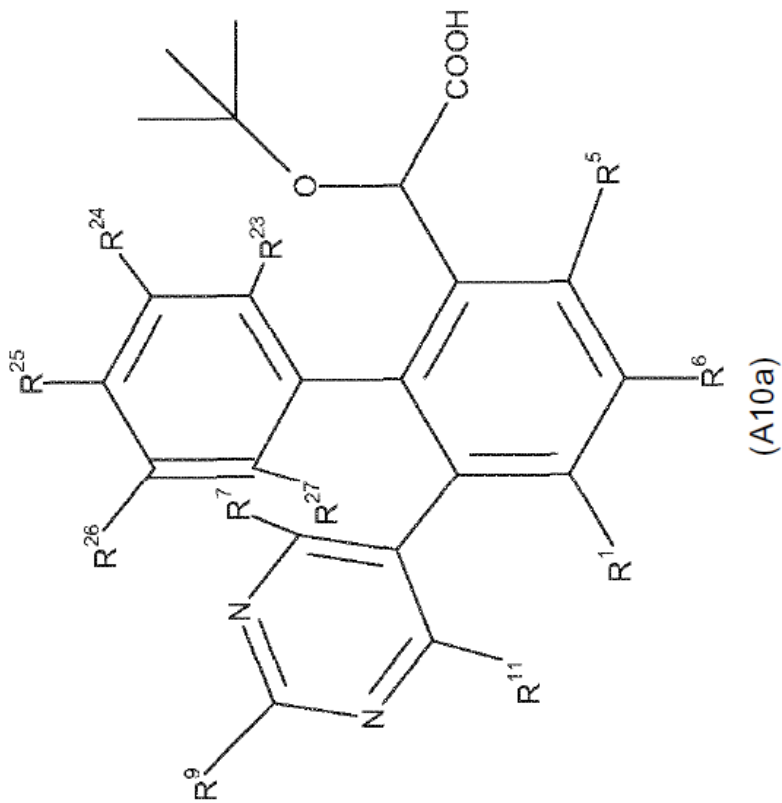
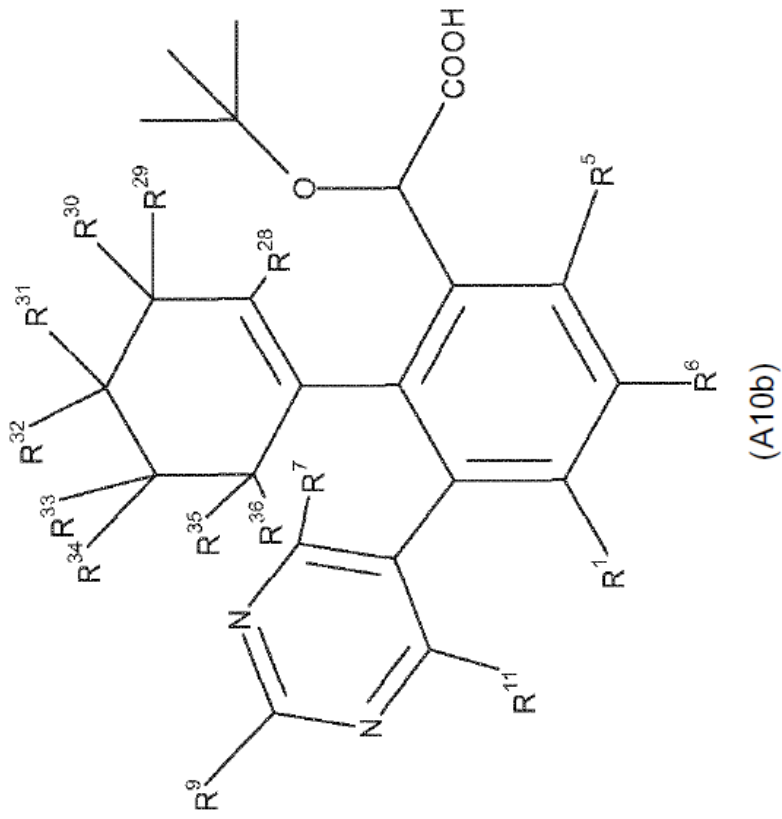
(continuación)



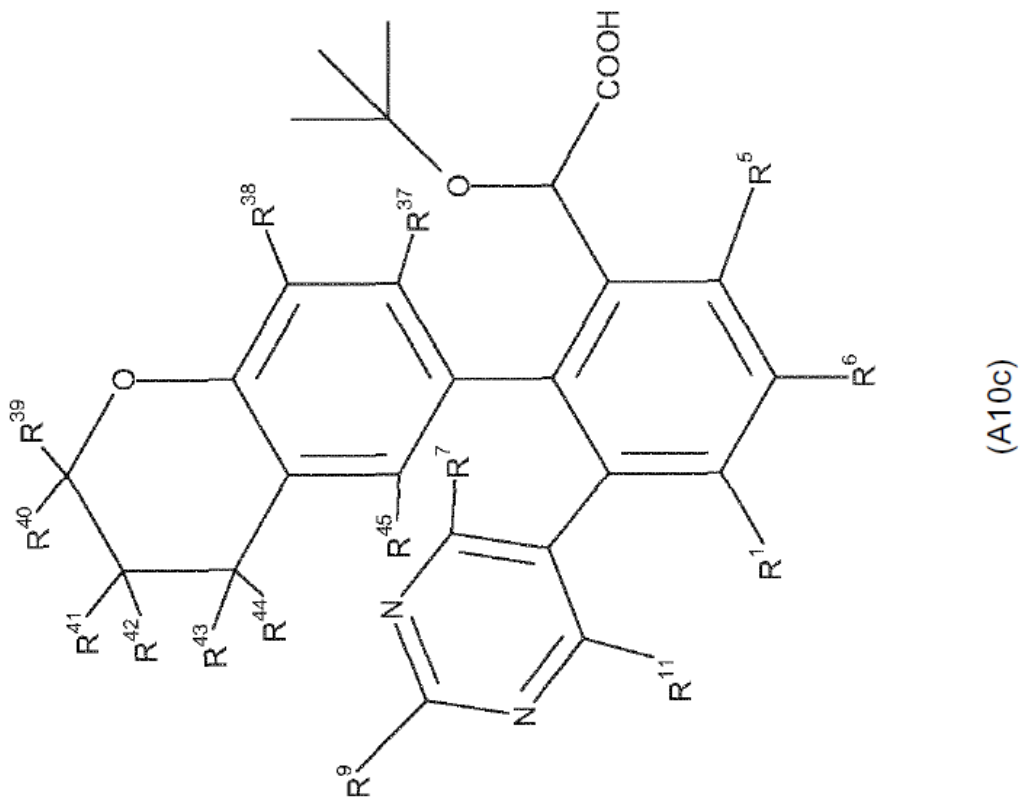
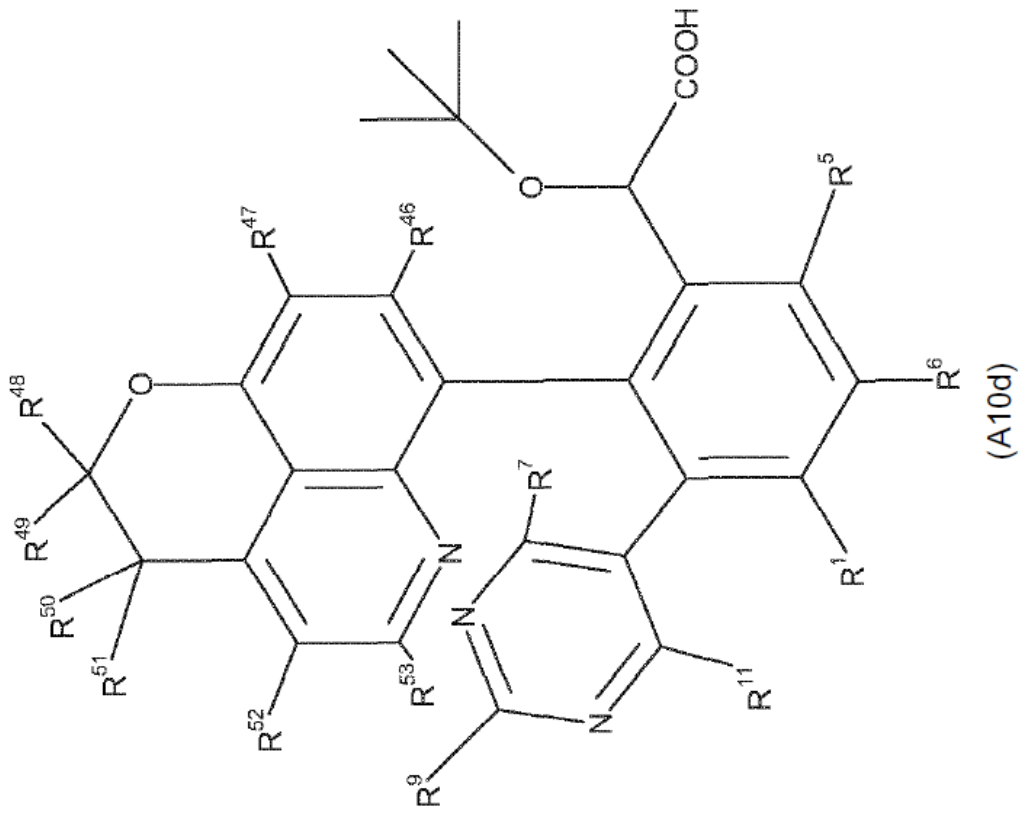
(continuación)



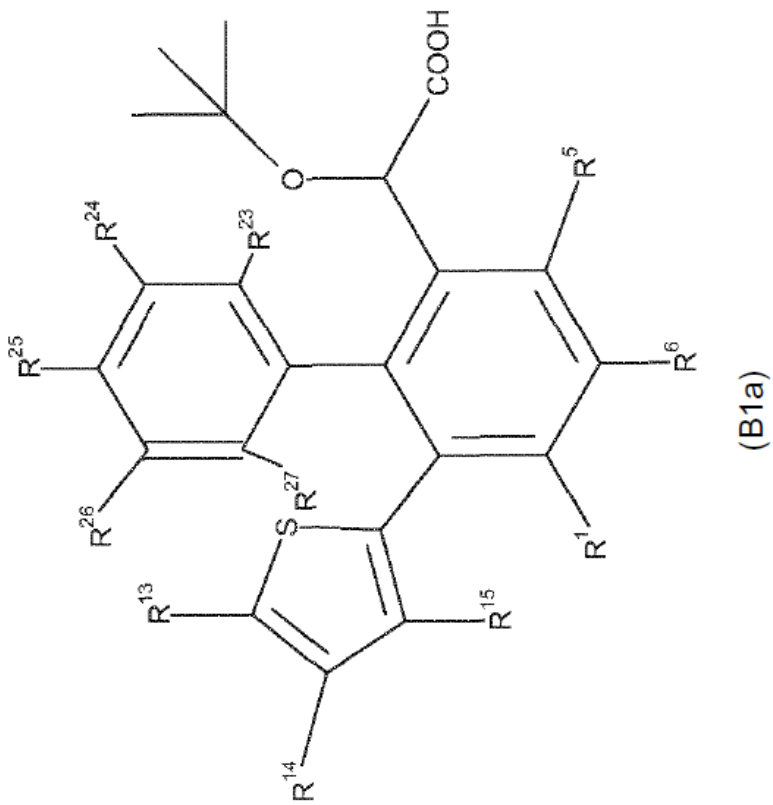
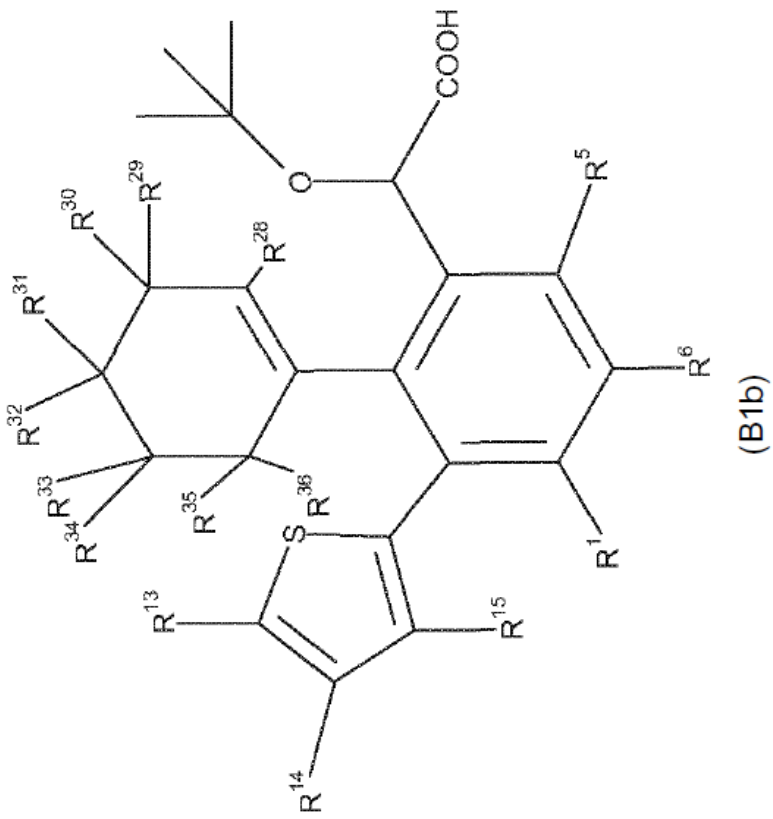
(continuación)



(continuación)

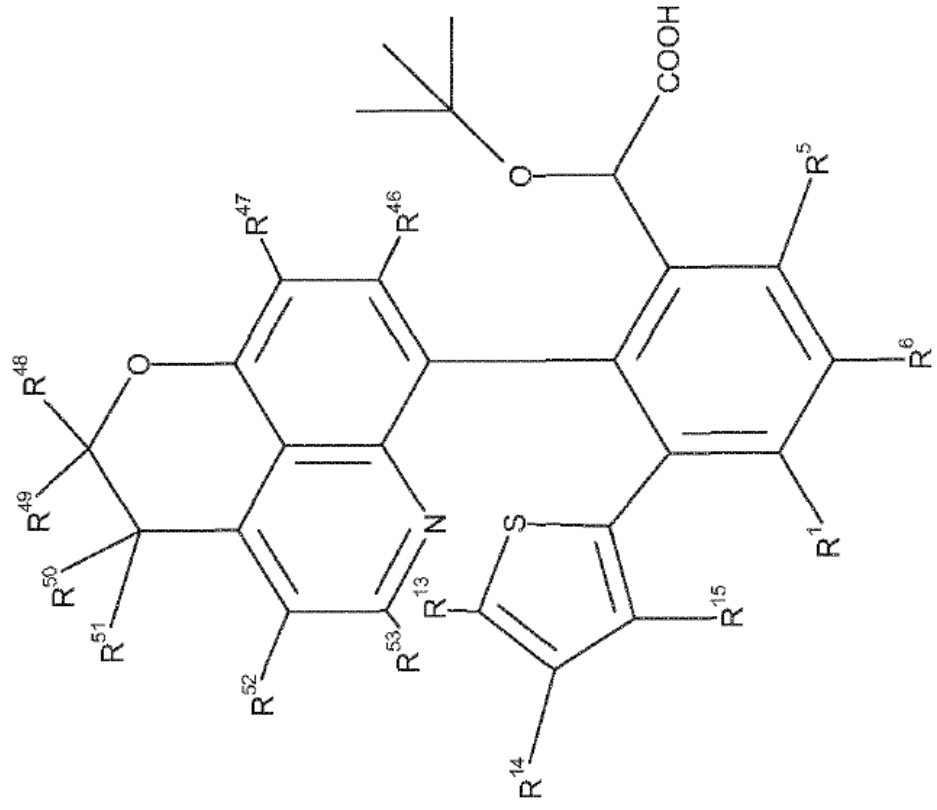


(continuación)

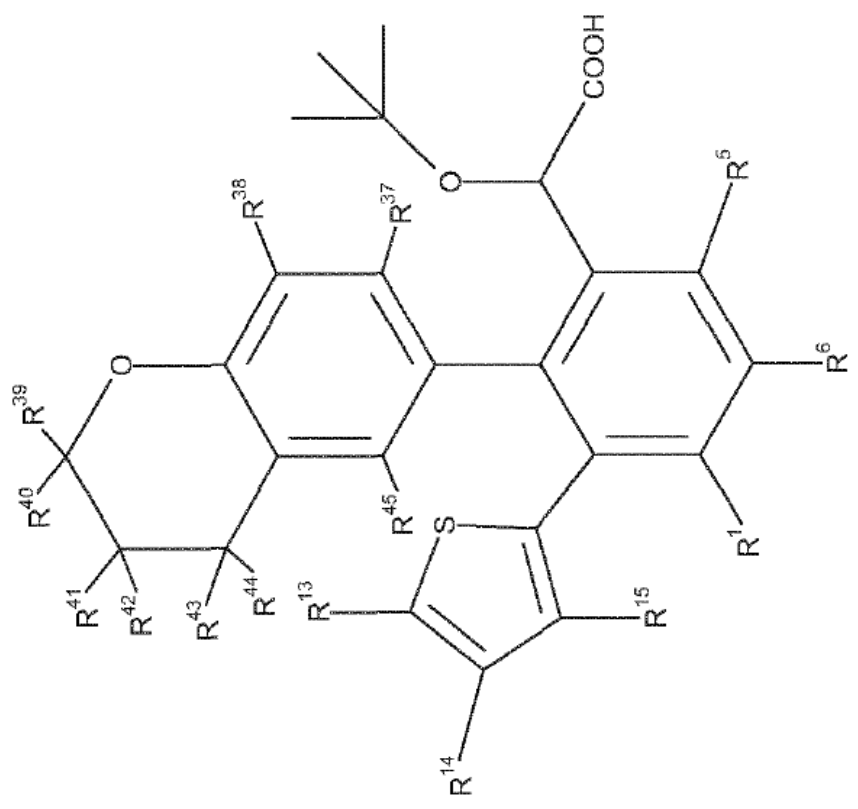


5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

(continuación)

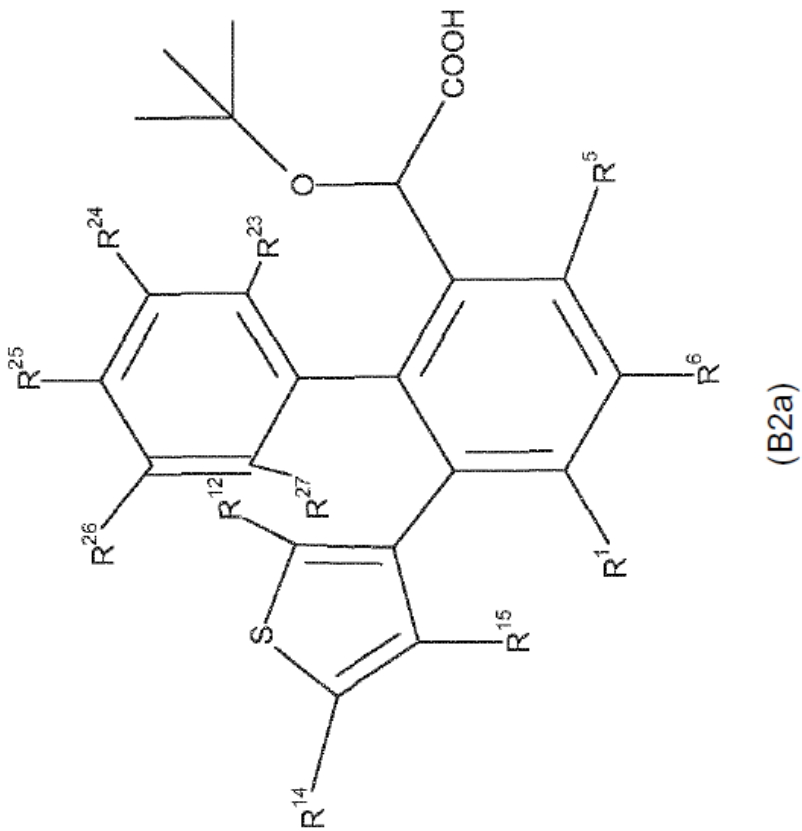
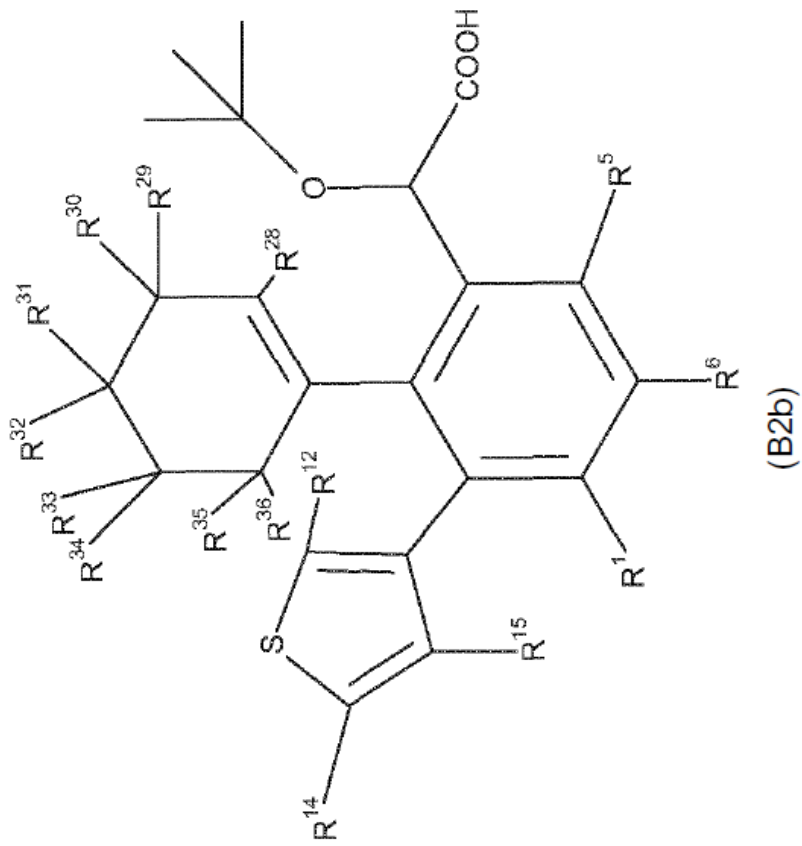


(B1d)



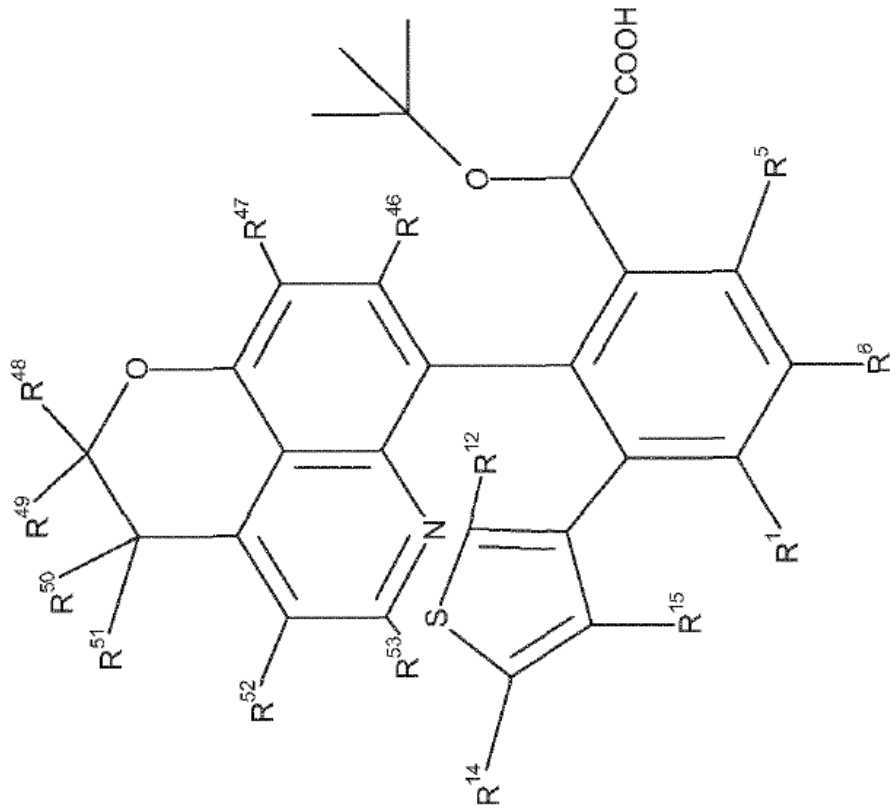
(B1c)

(continuación)

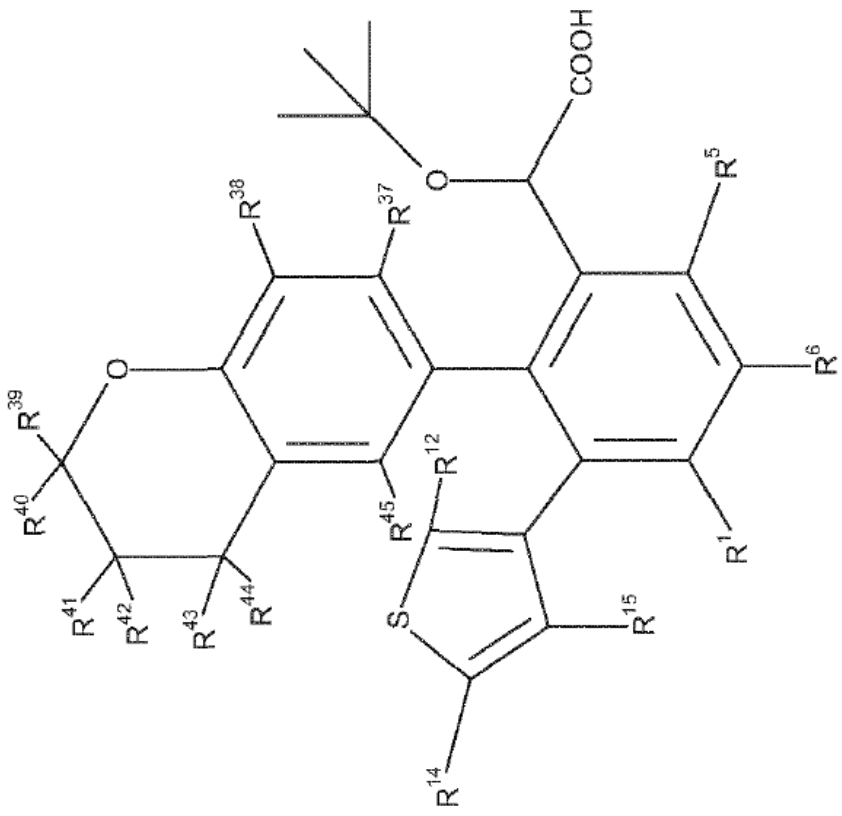


5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

(continuación)

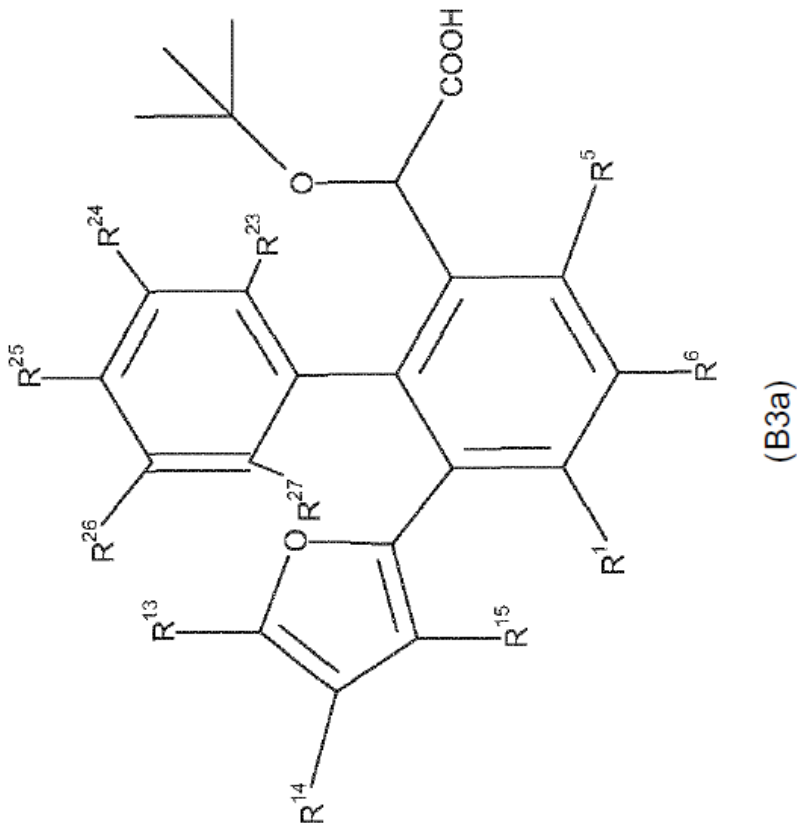
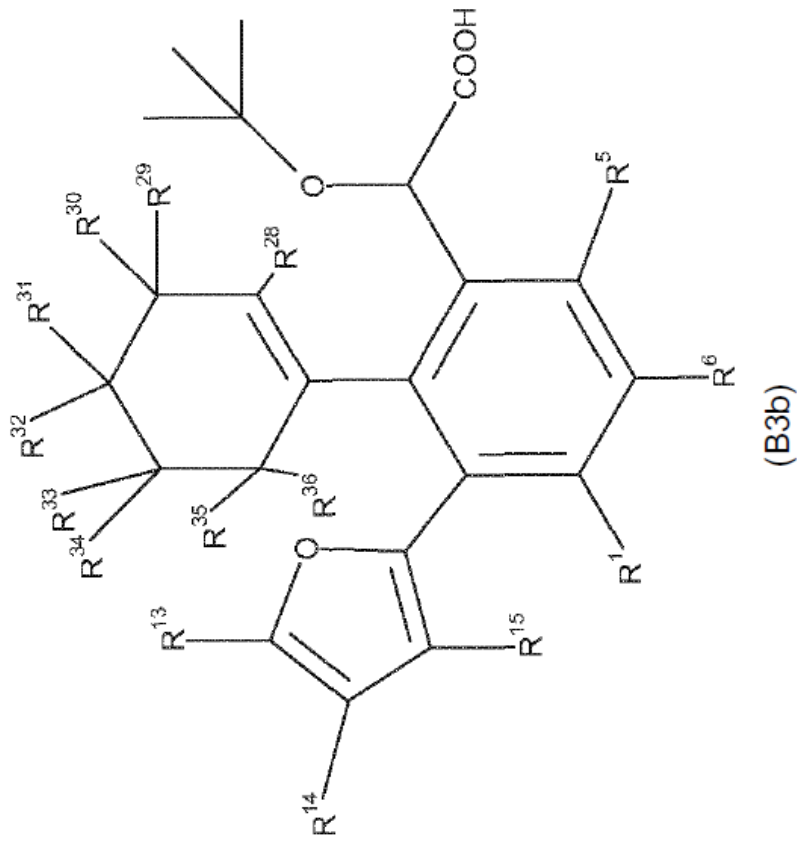


(B2d)

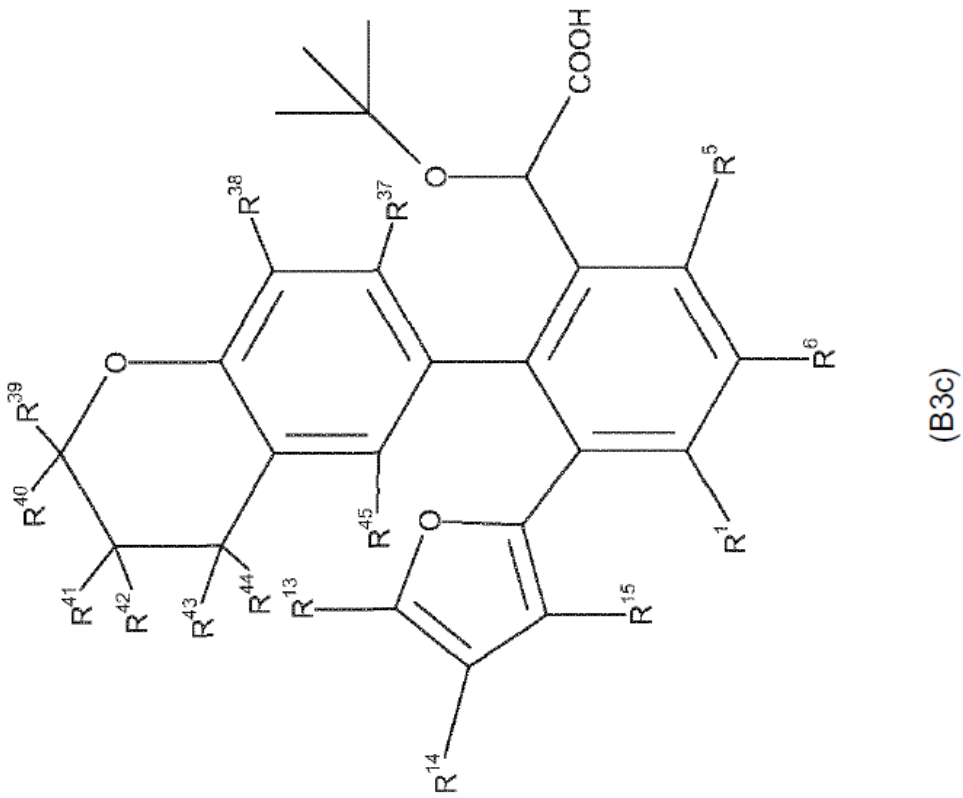
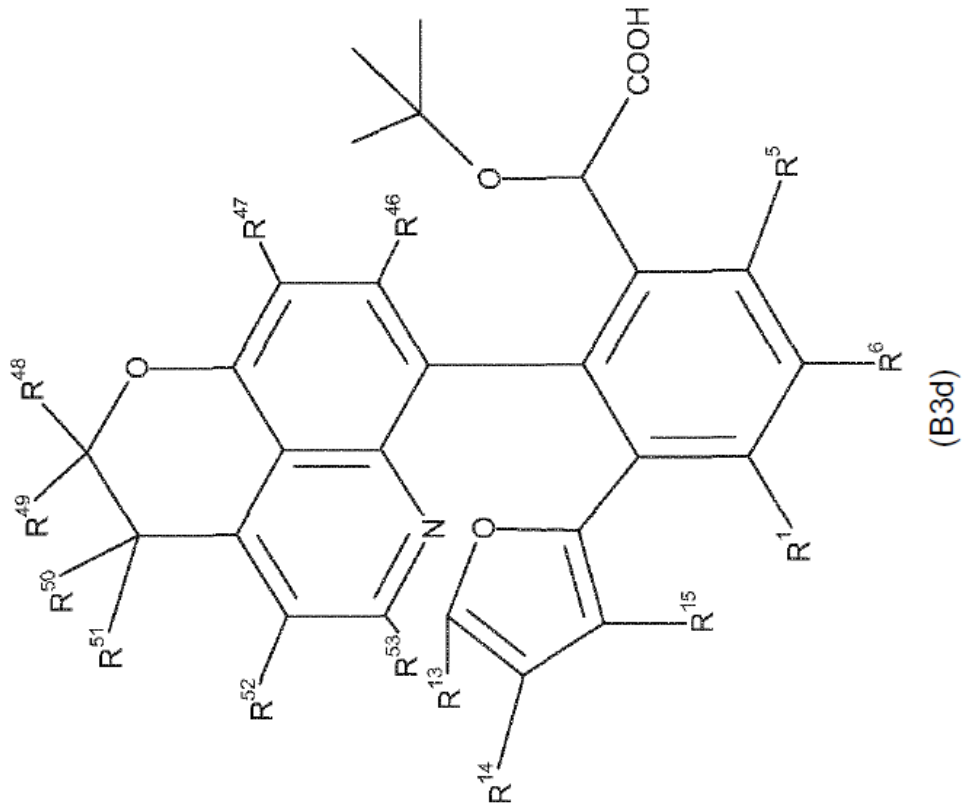


(B2c)

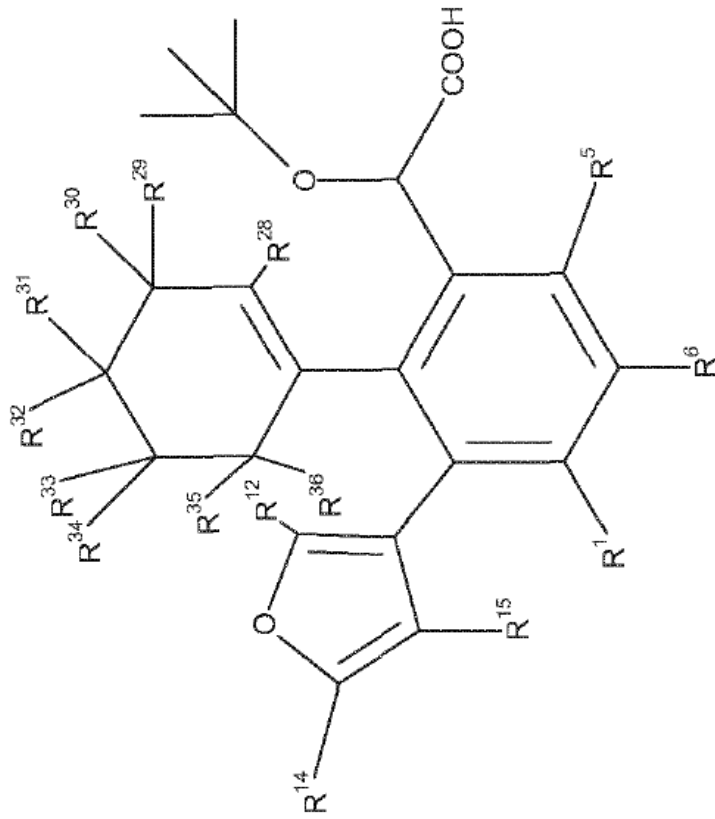
(continuación)



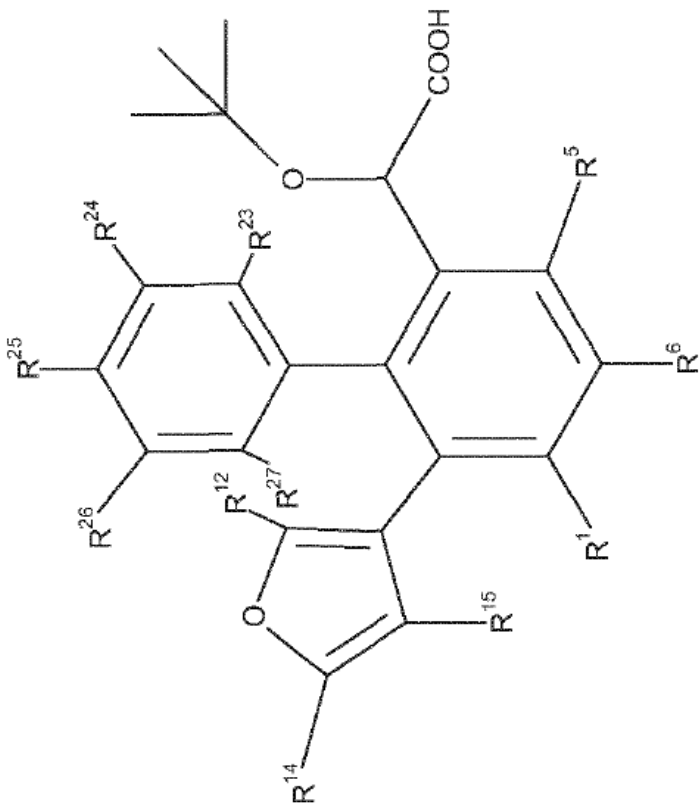
(continuación)



(continuación)



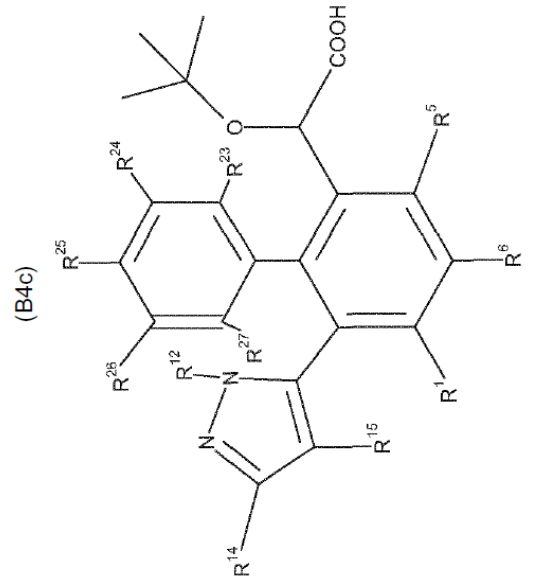
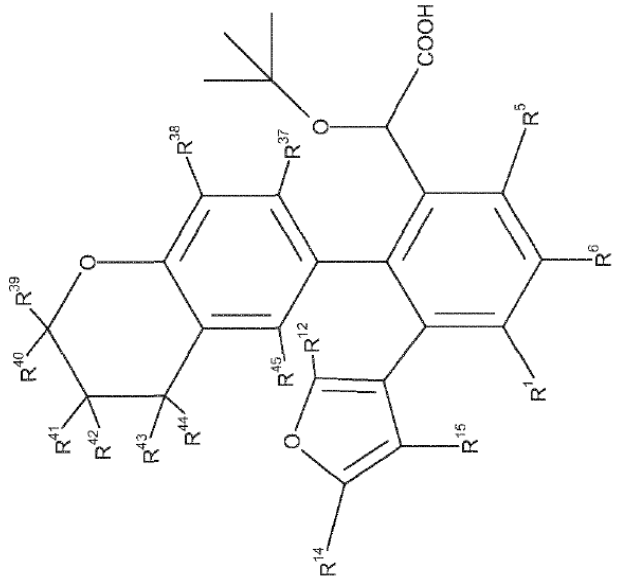
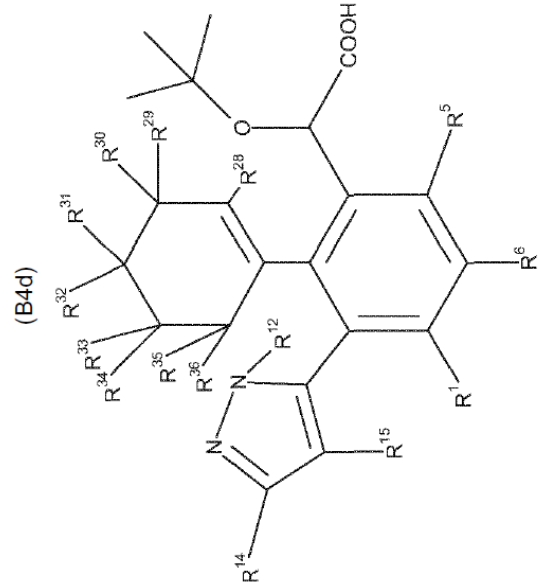
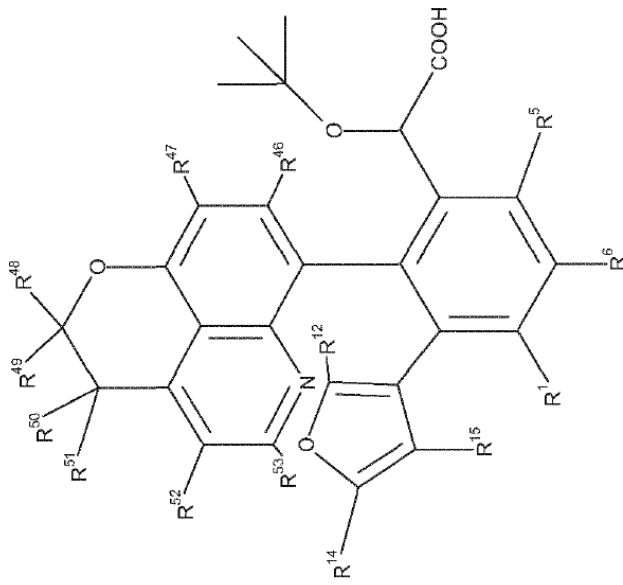
(B4b)



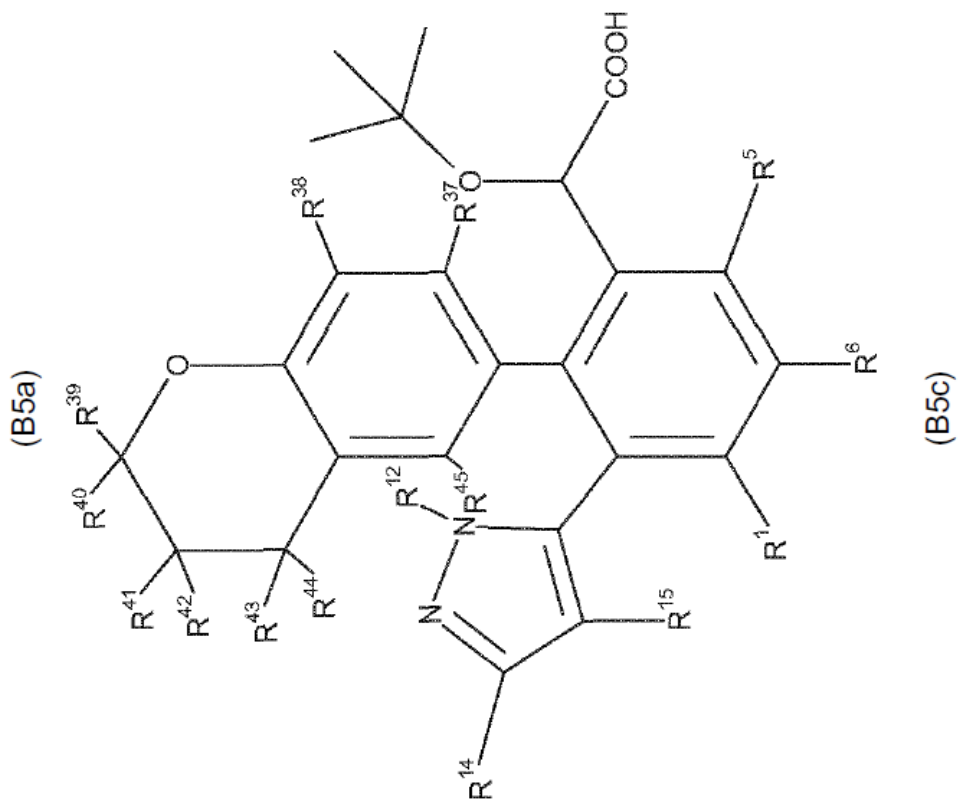
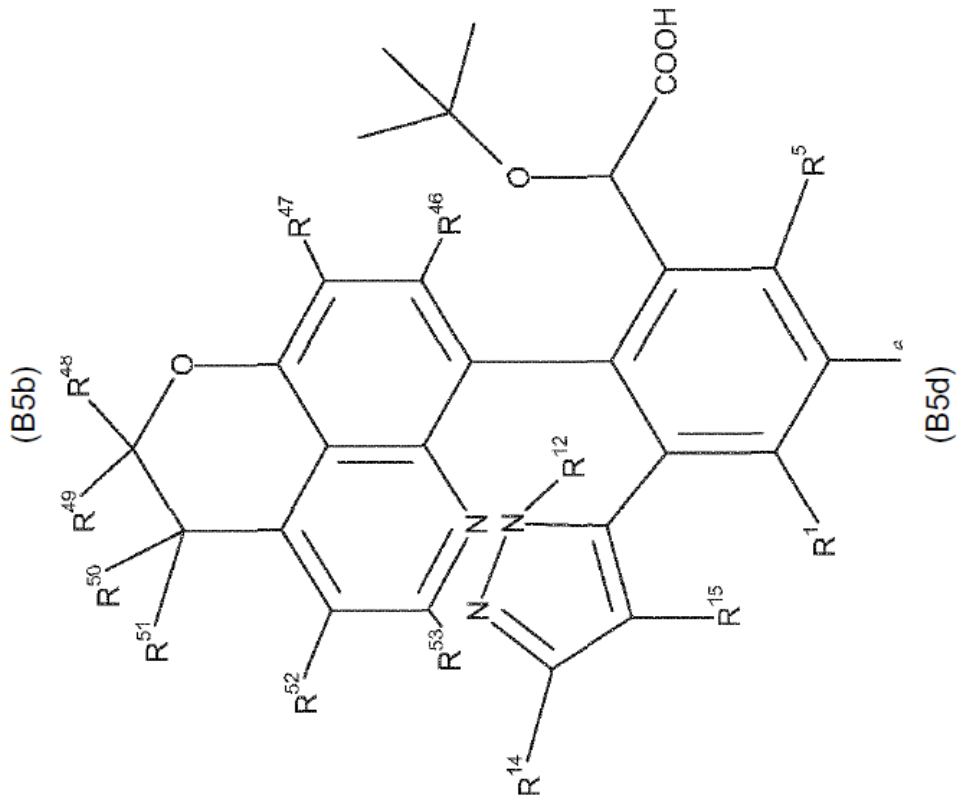
(B4a)

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

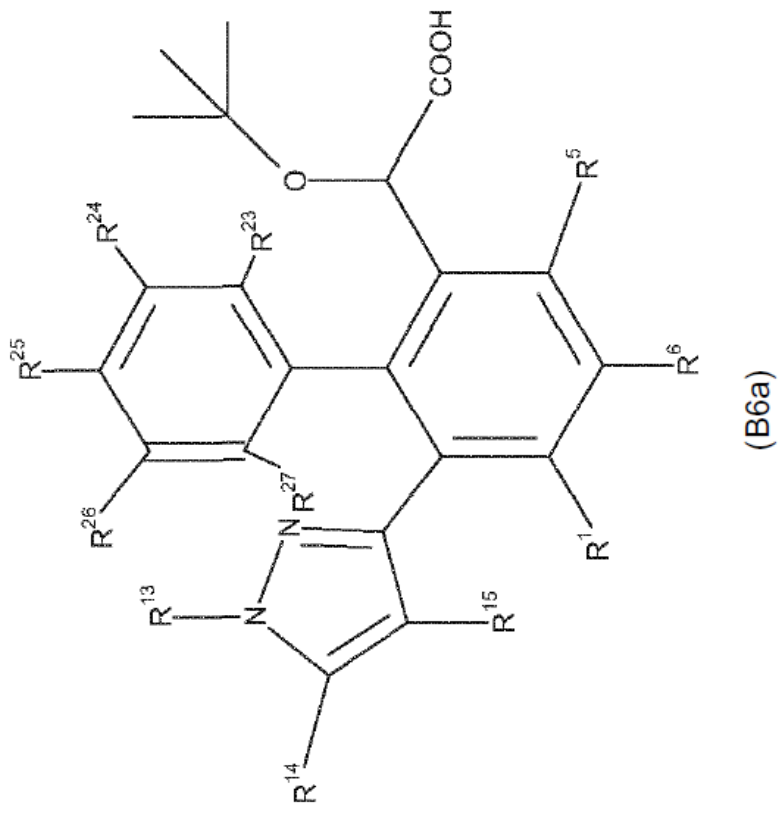
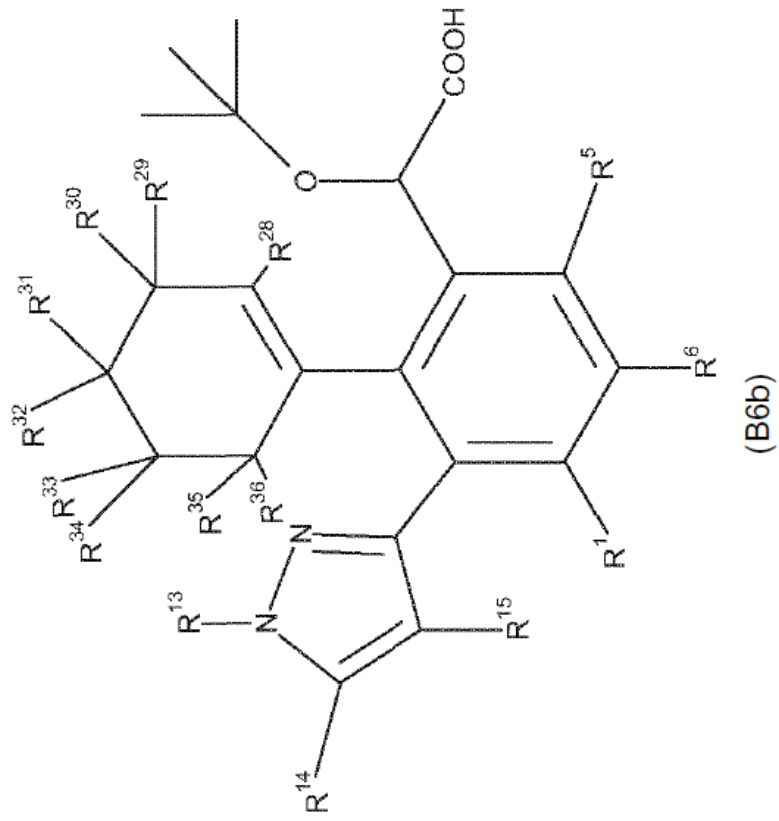
(continuación)



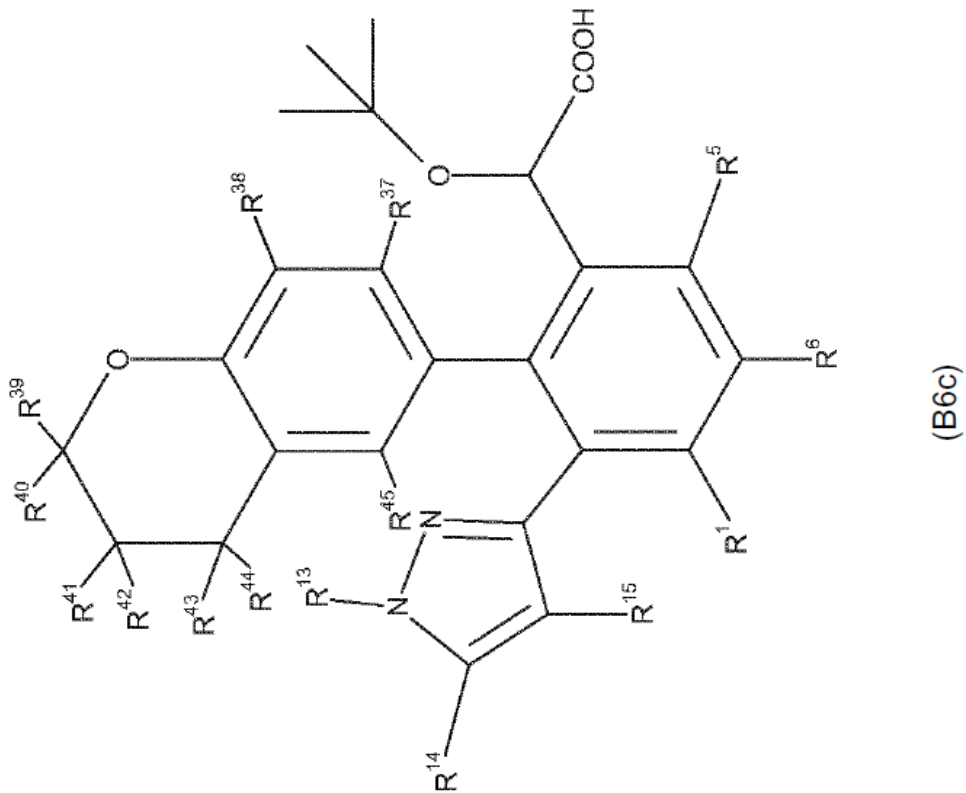
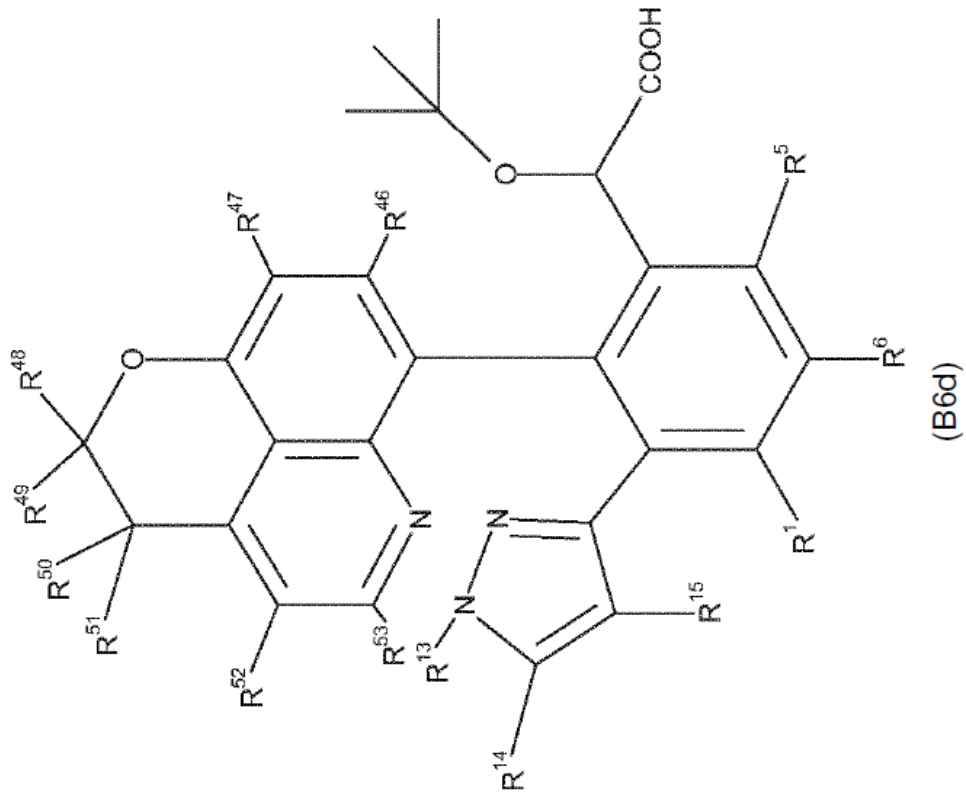
(continuación)



(continuación)

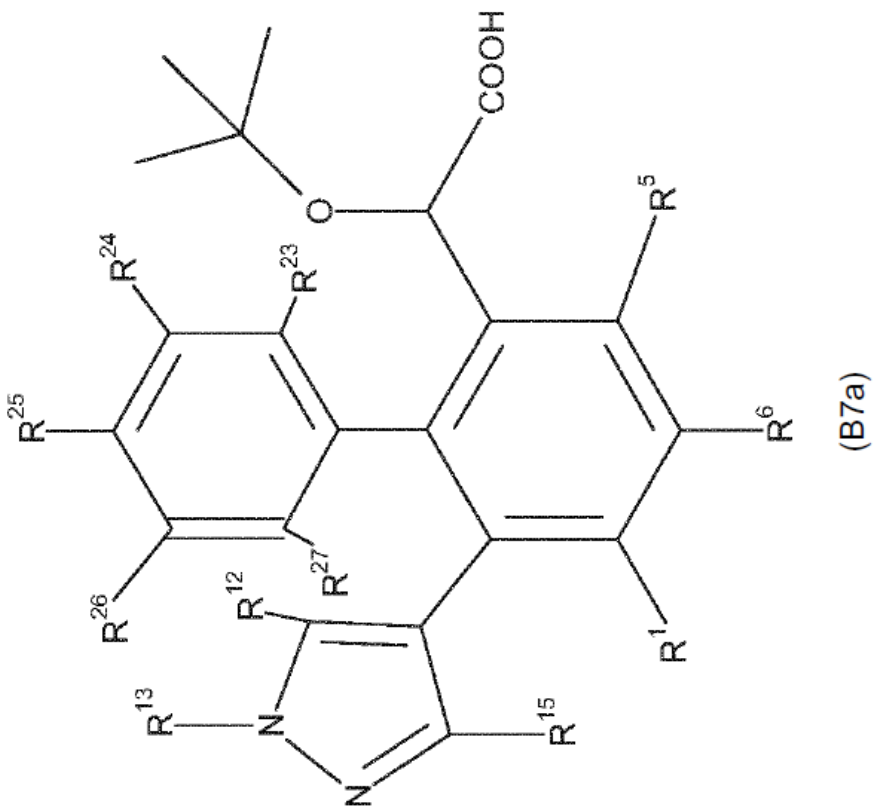
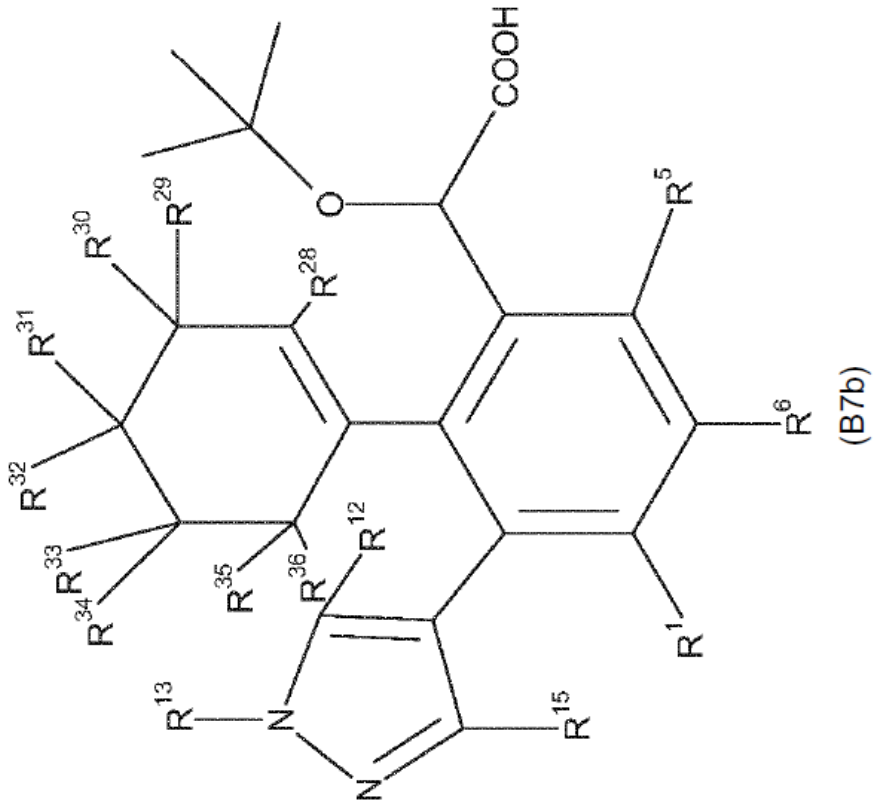


(continuación)



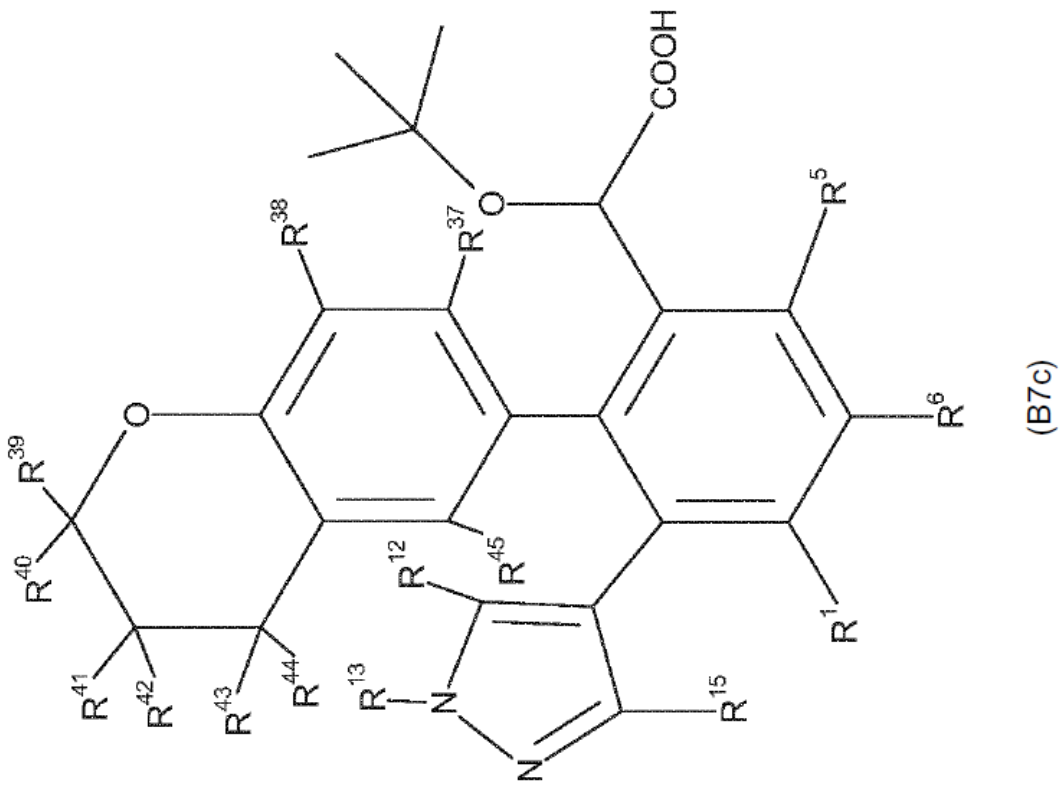
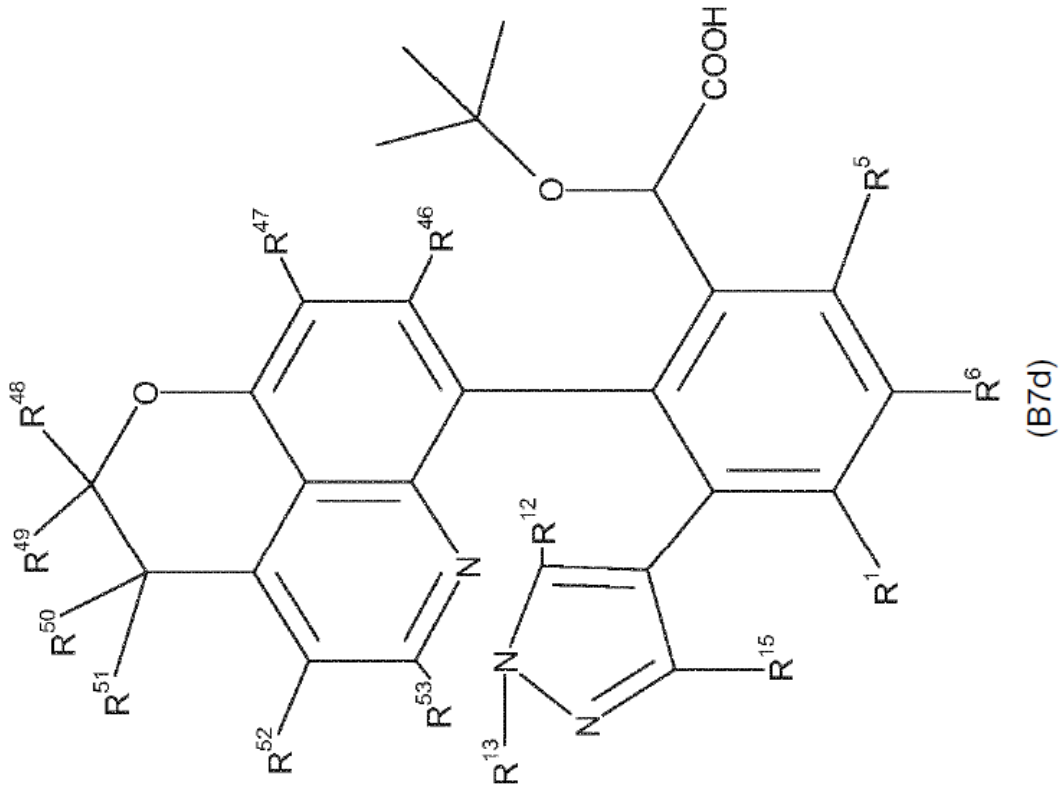
5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

(continuación)

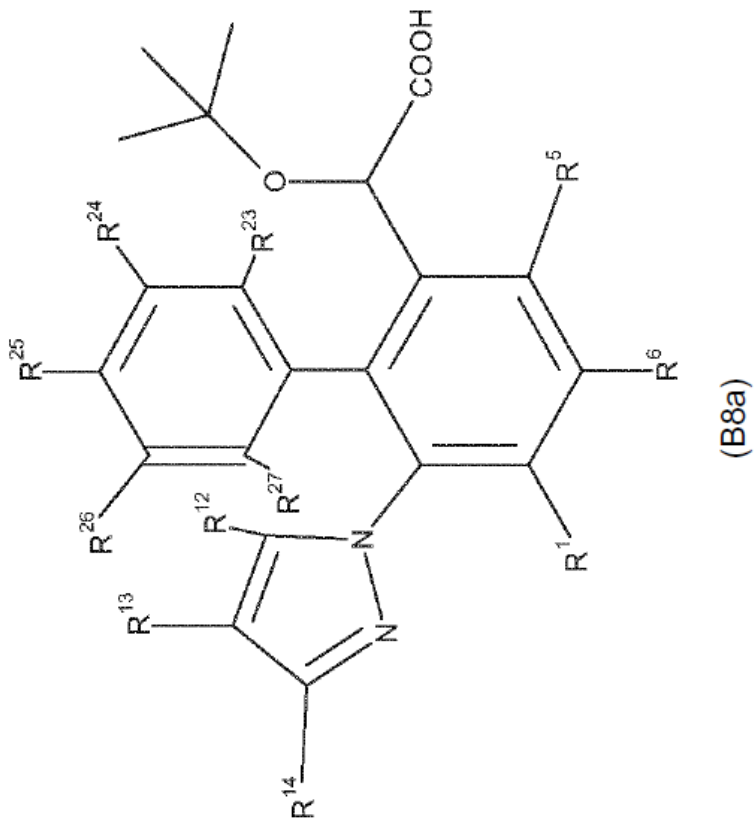
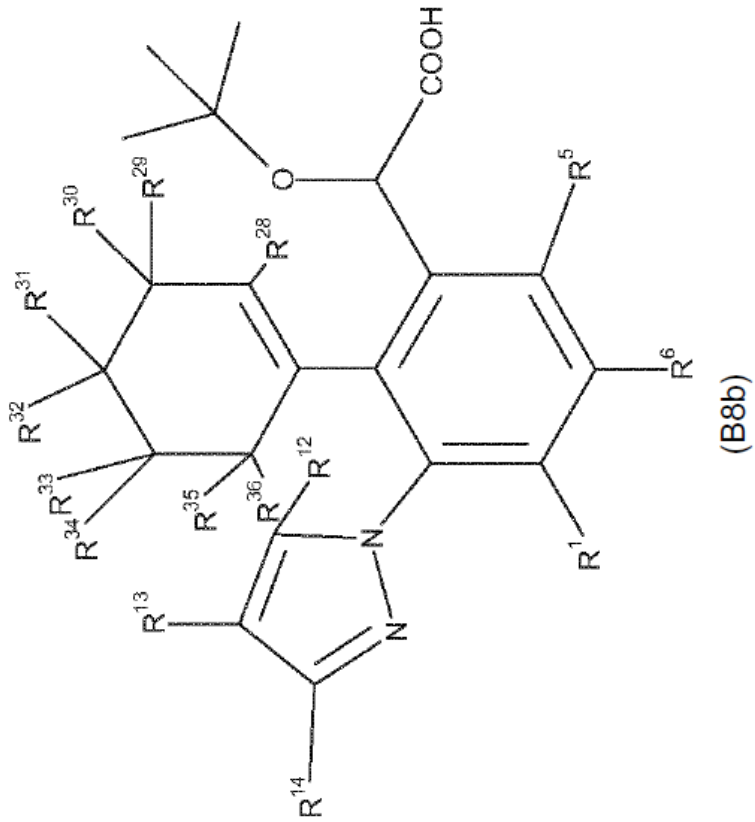


5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

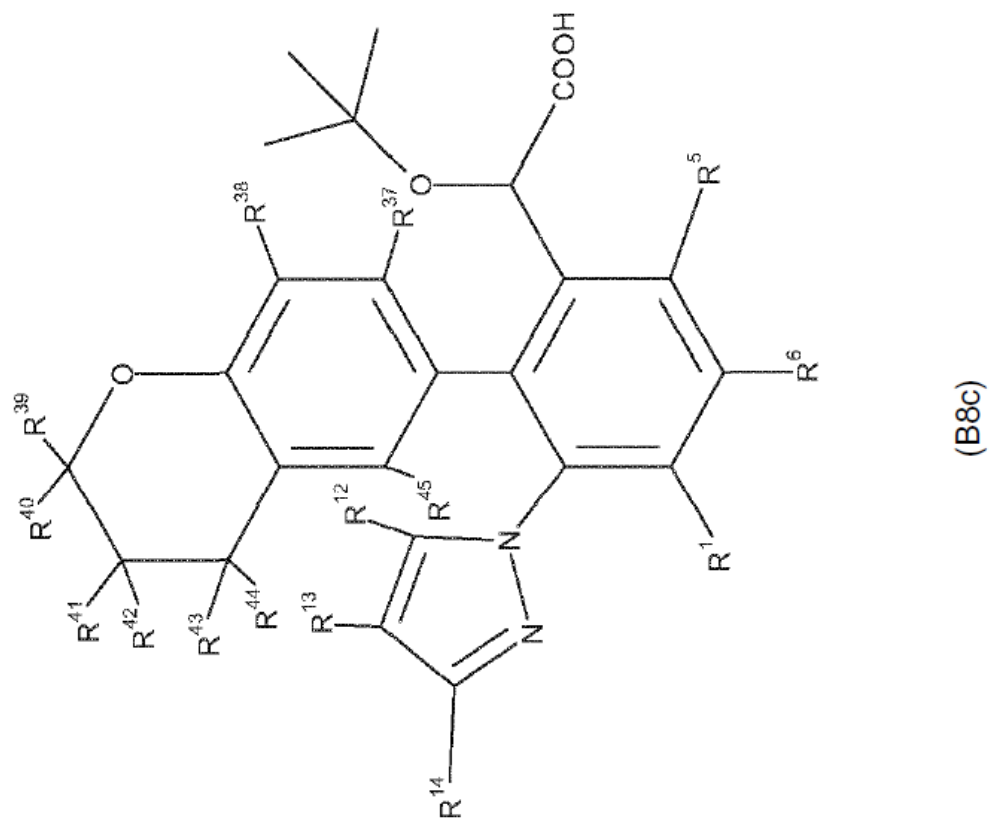
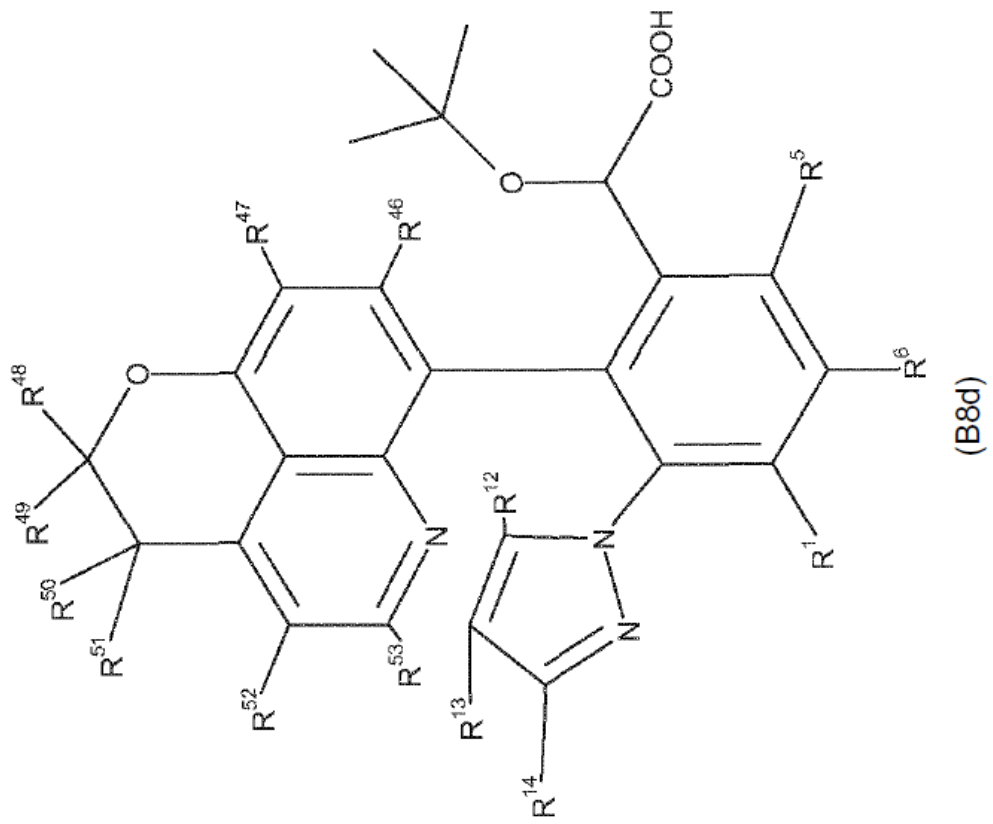
(continuación)



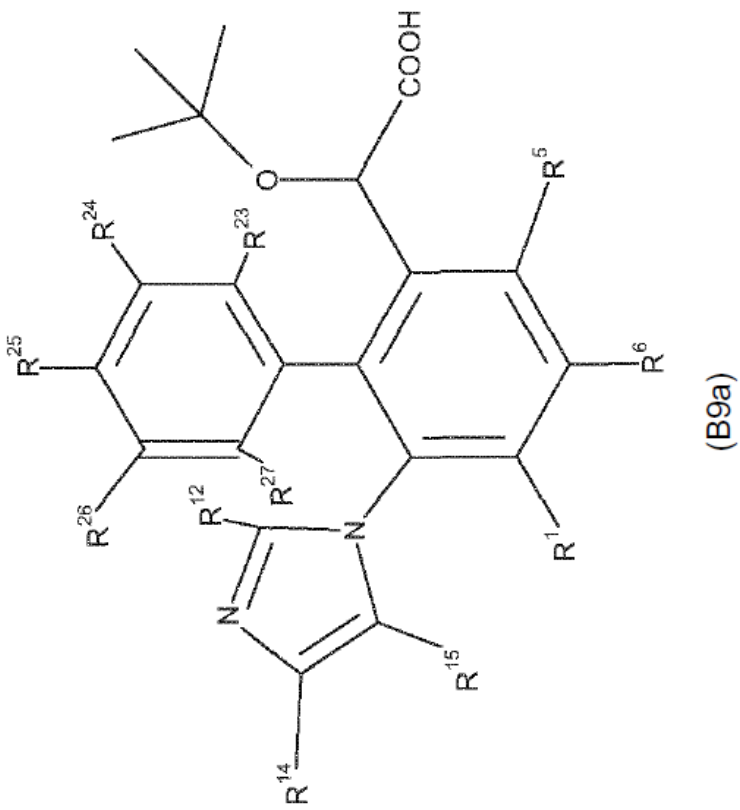
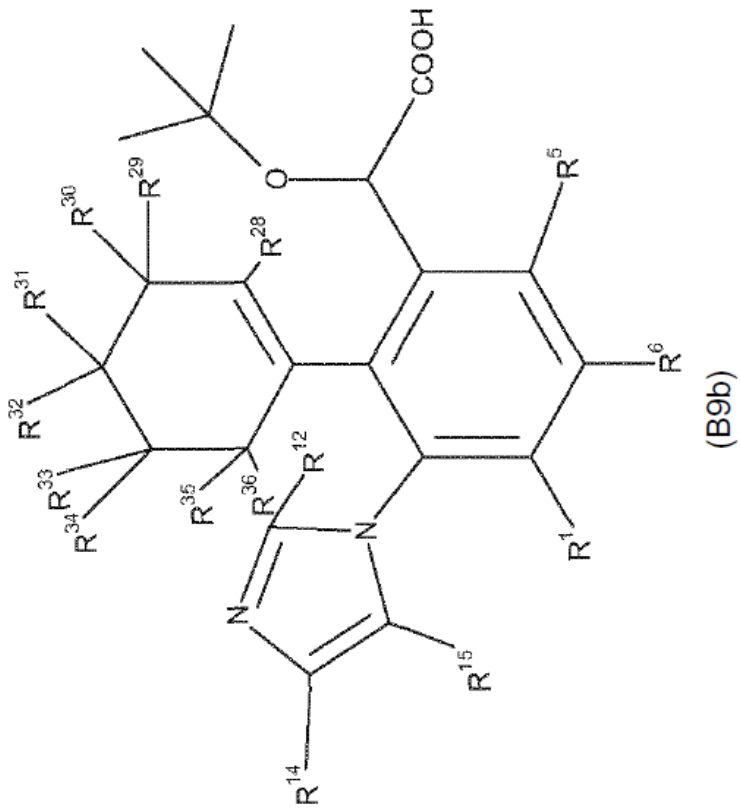
(continuación)



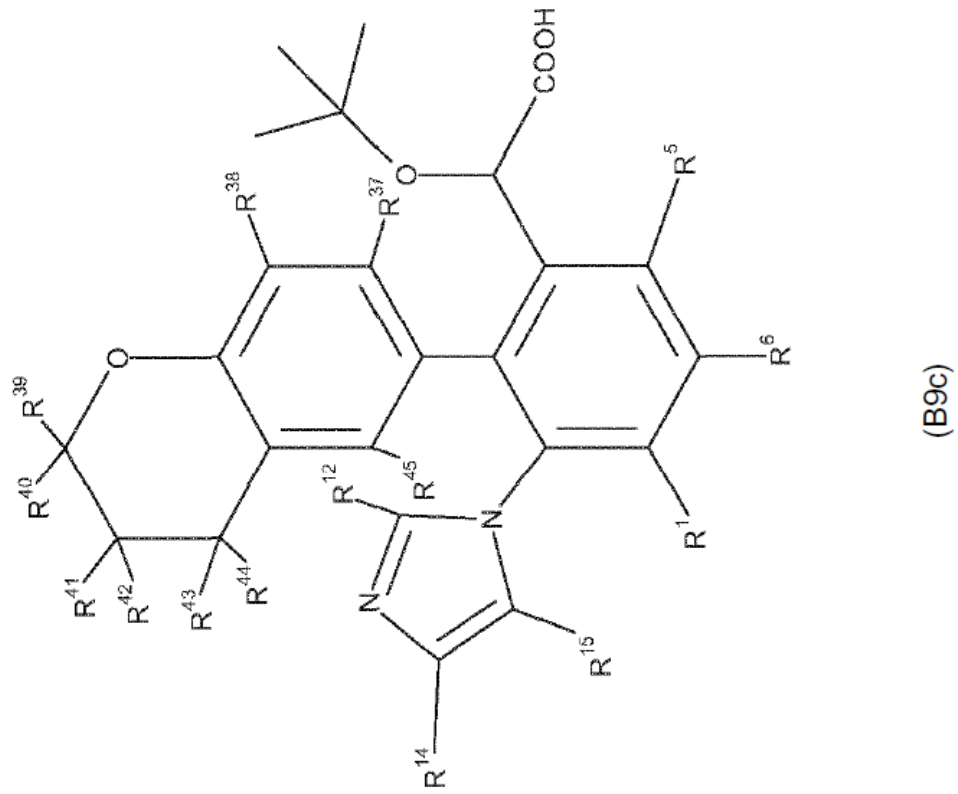
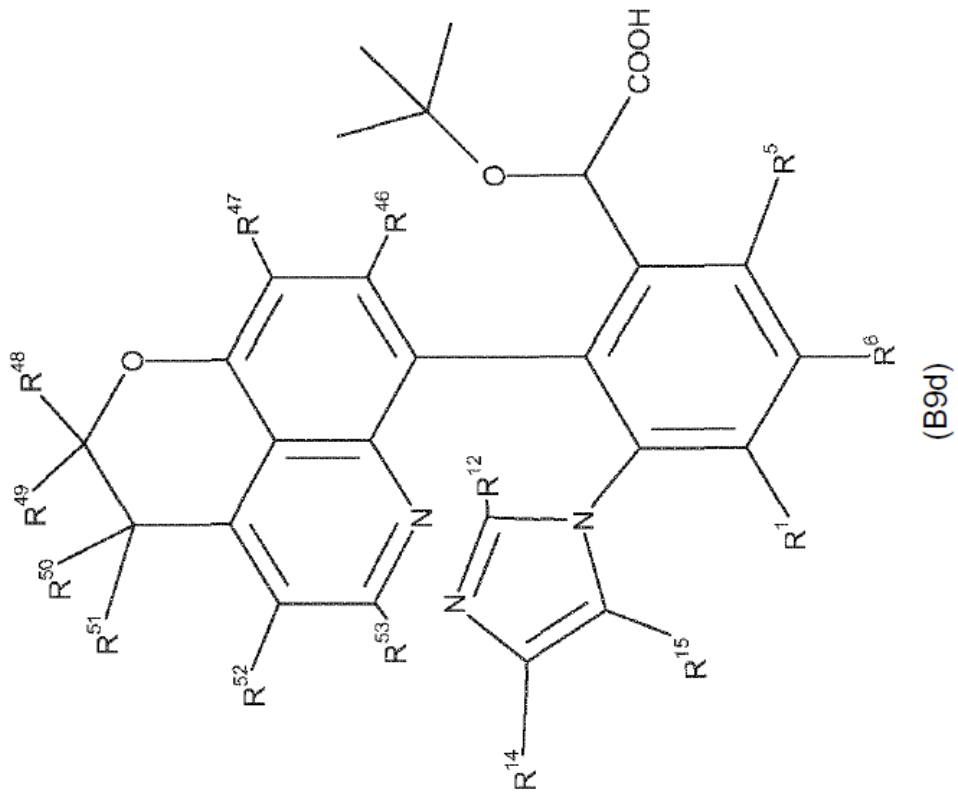
(continuación)



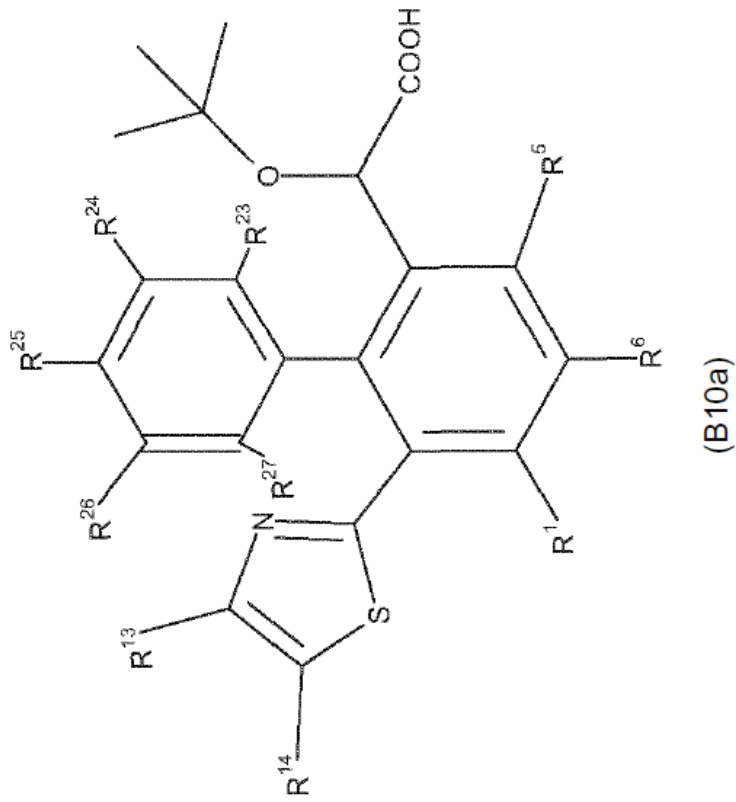
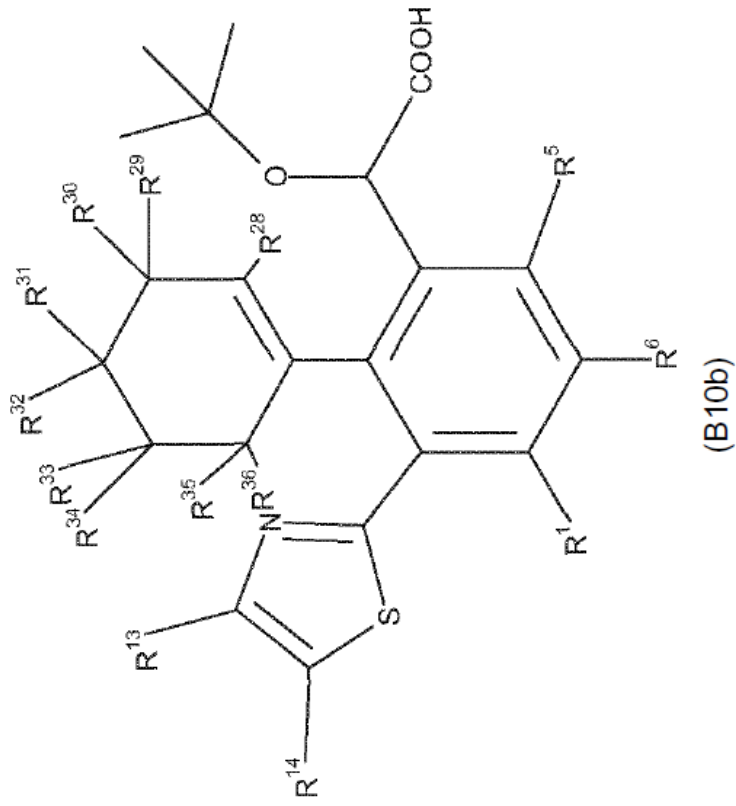
(continuación)



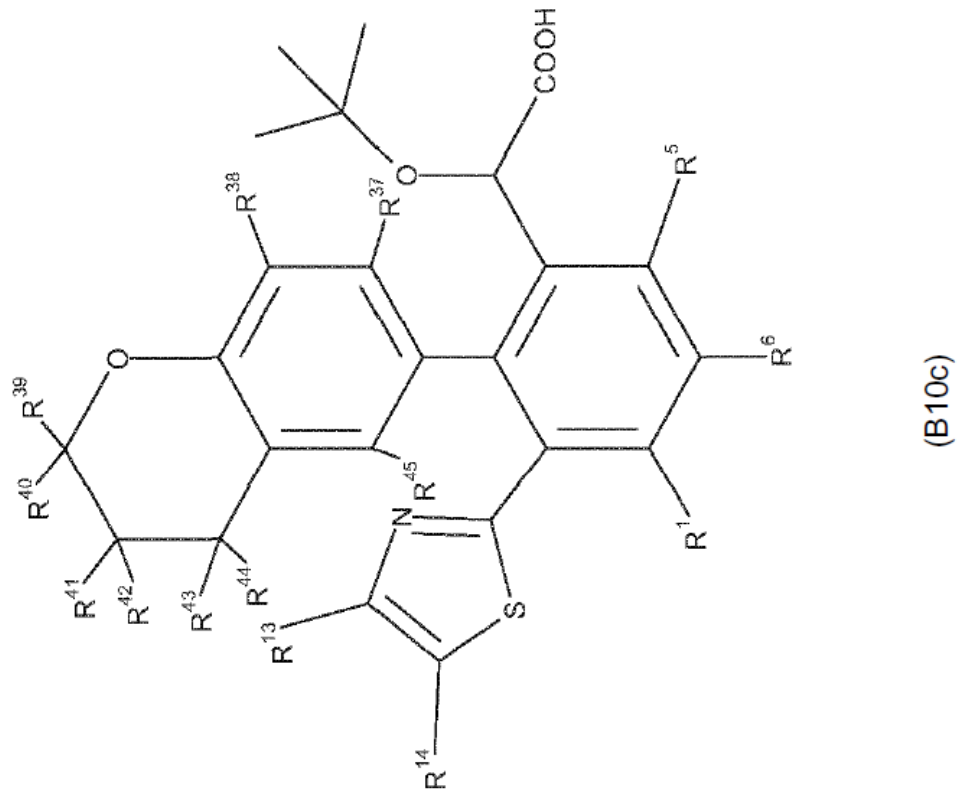
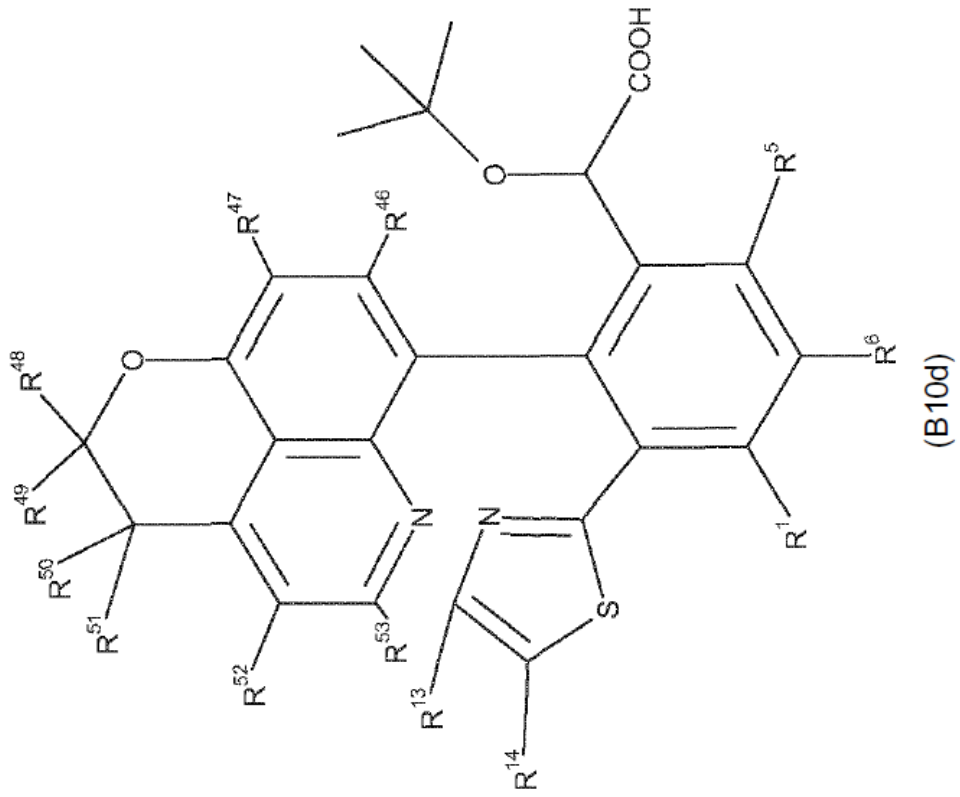
(continuación)



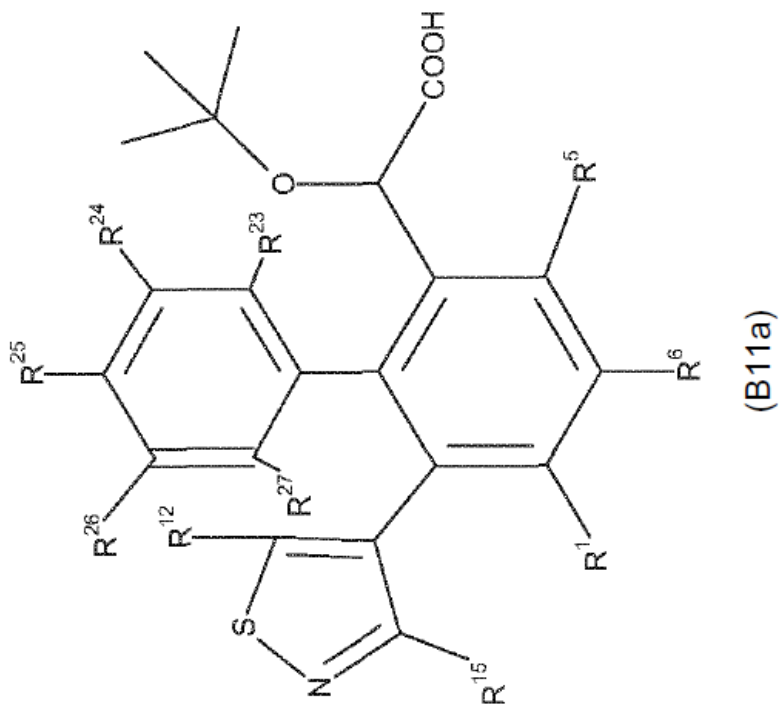
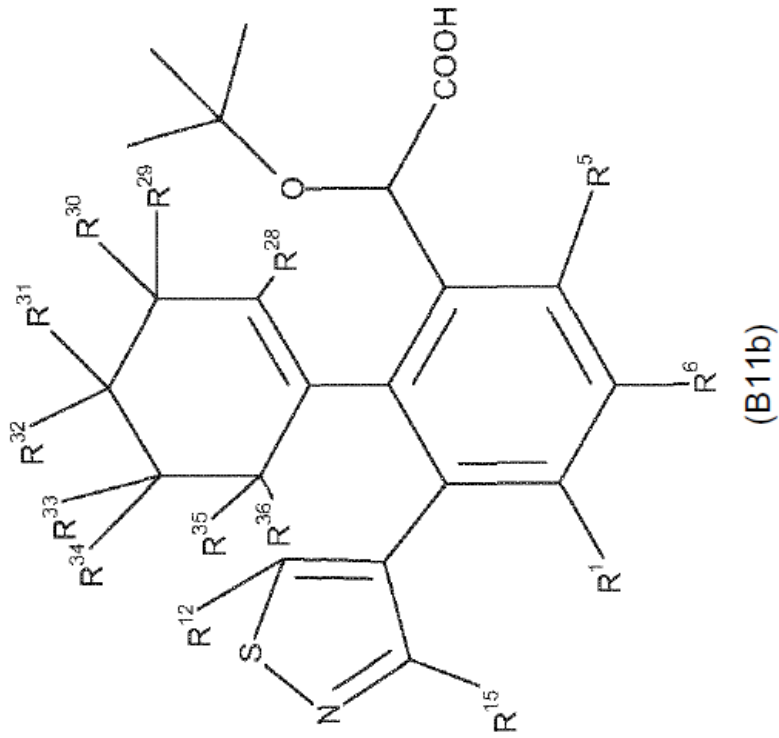
(continuación)



(continuación)

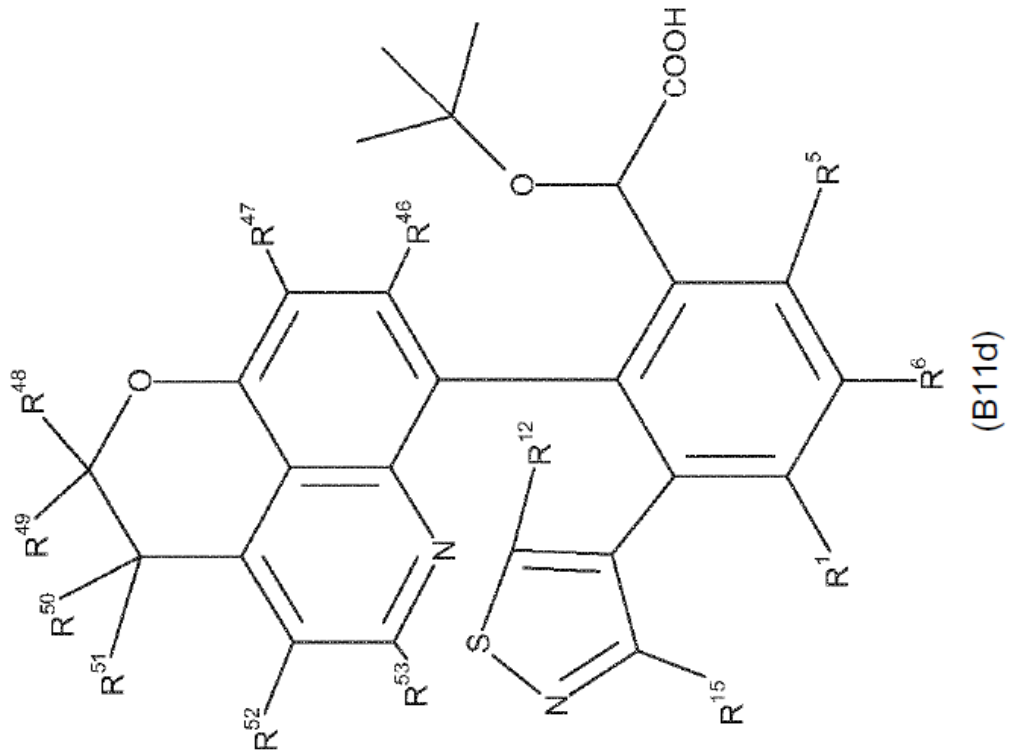


(continuación)

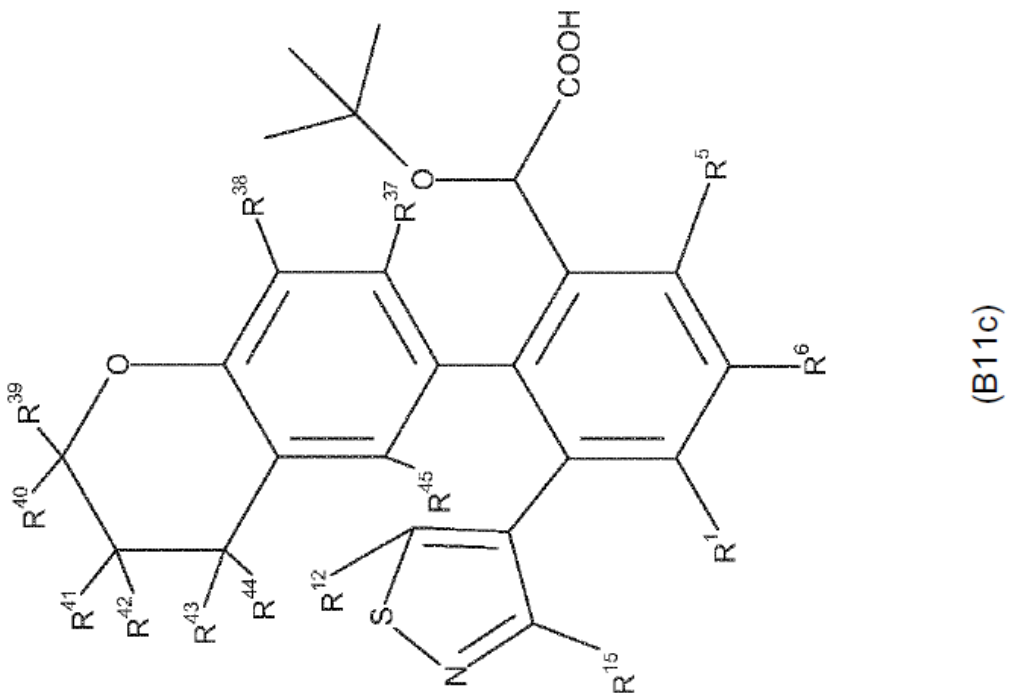


5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

(continuación)

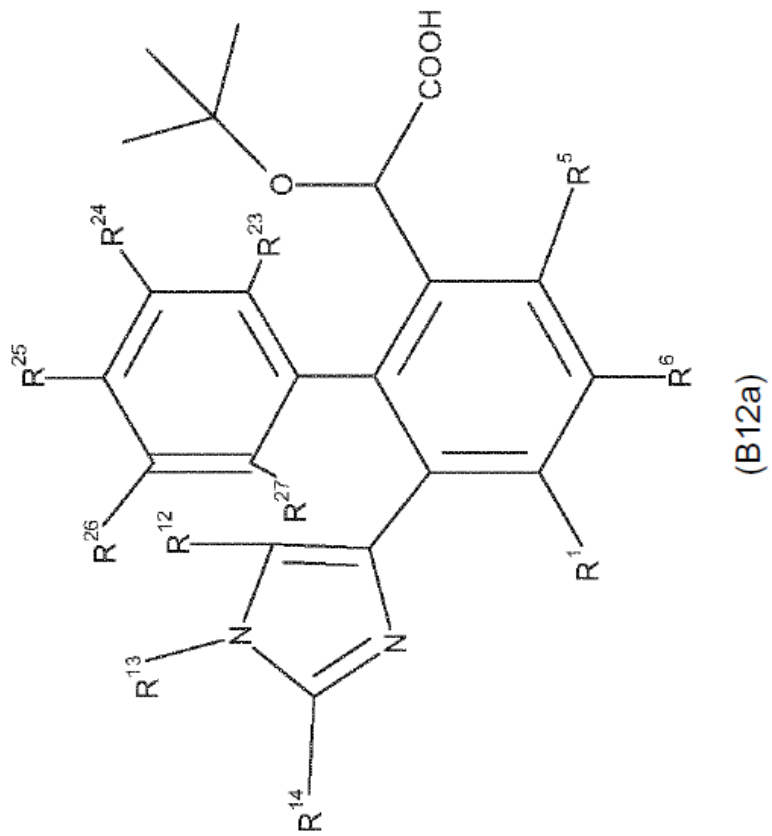
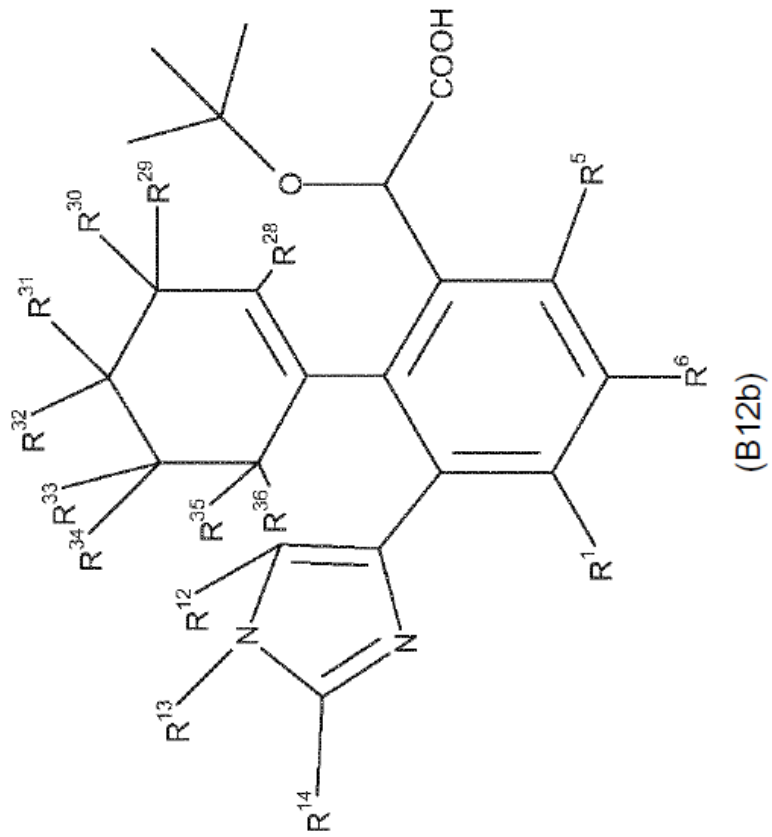


(B11d)



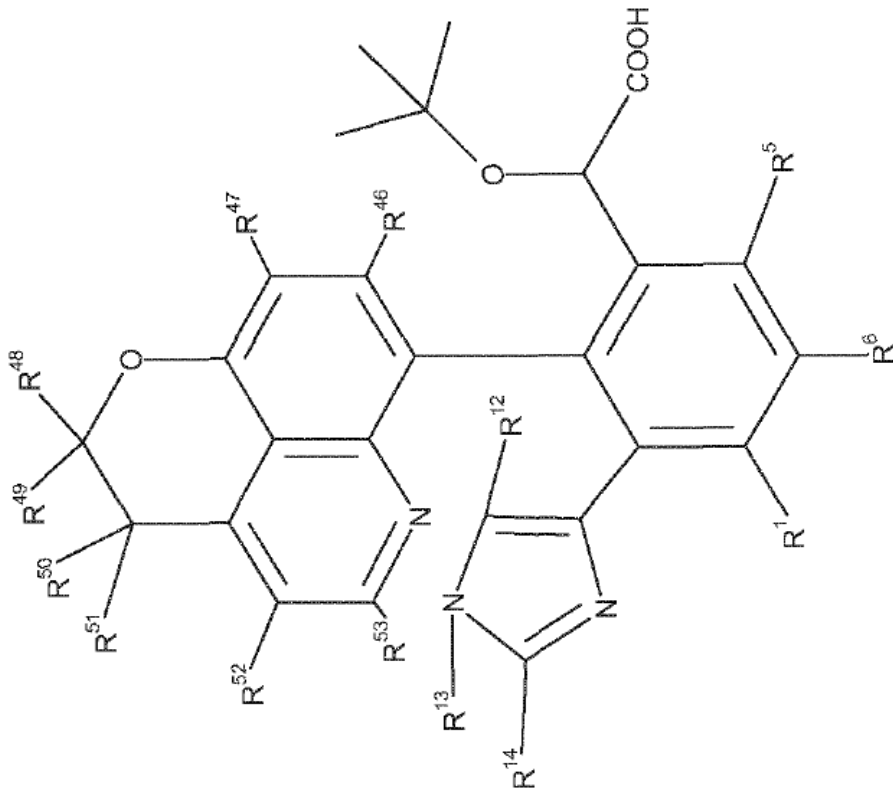
(B11c)

(continuación)

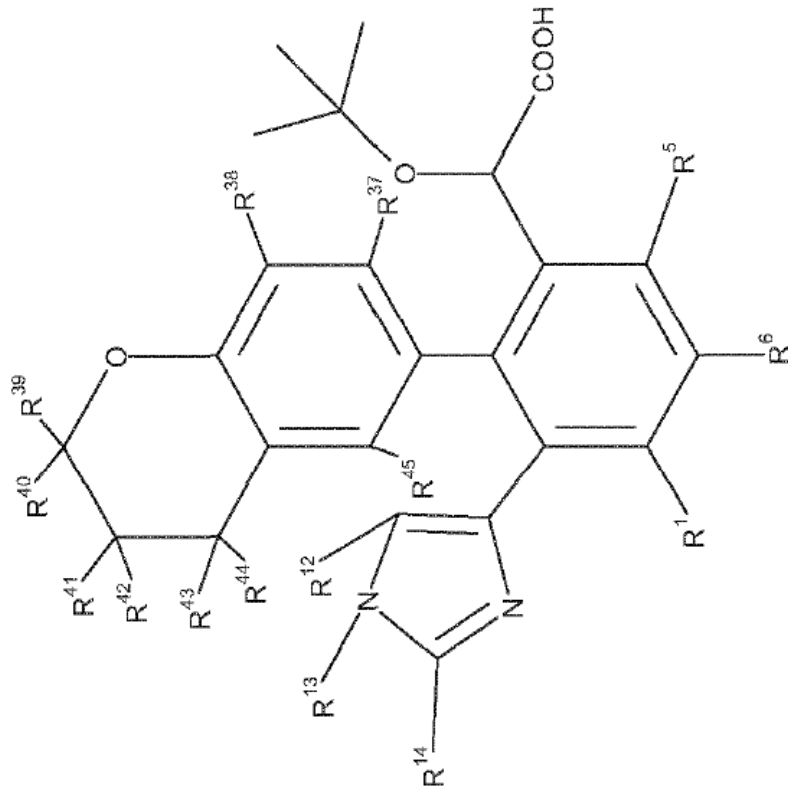


5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

(continuación)



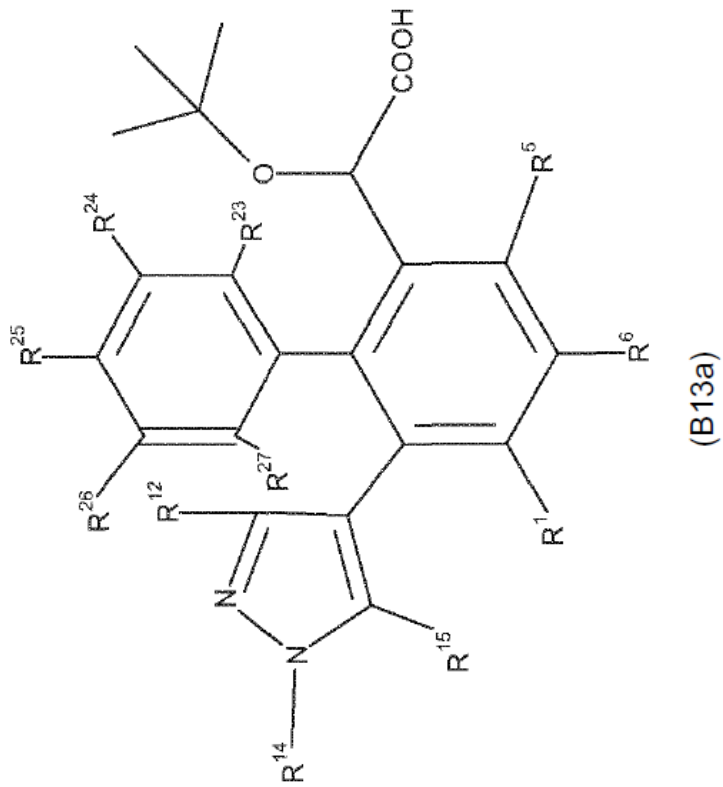
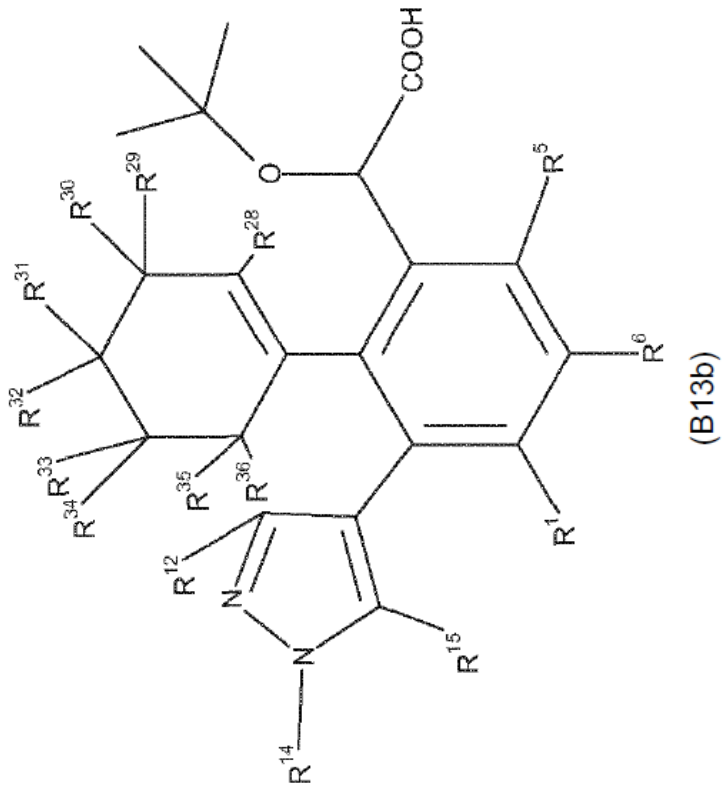
(B12d)



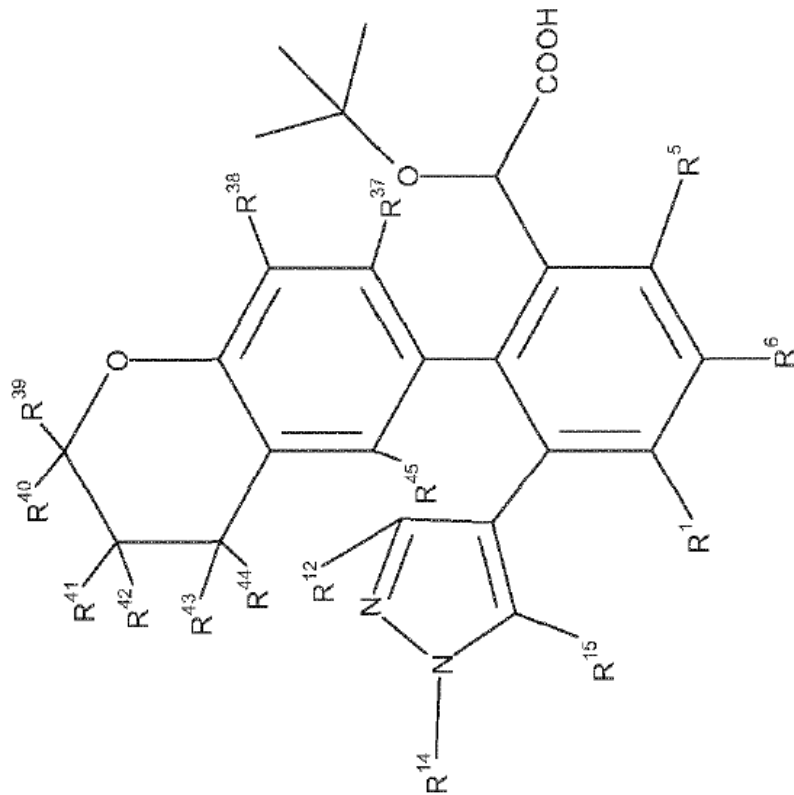
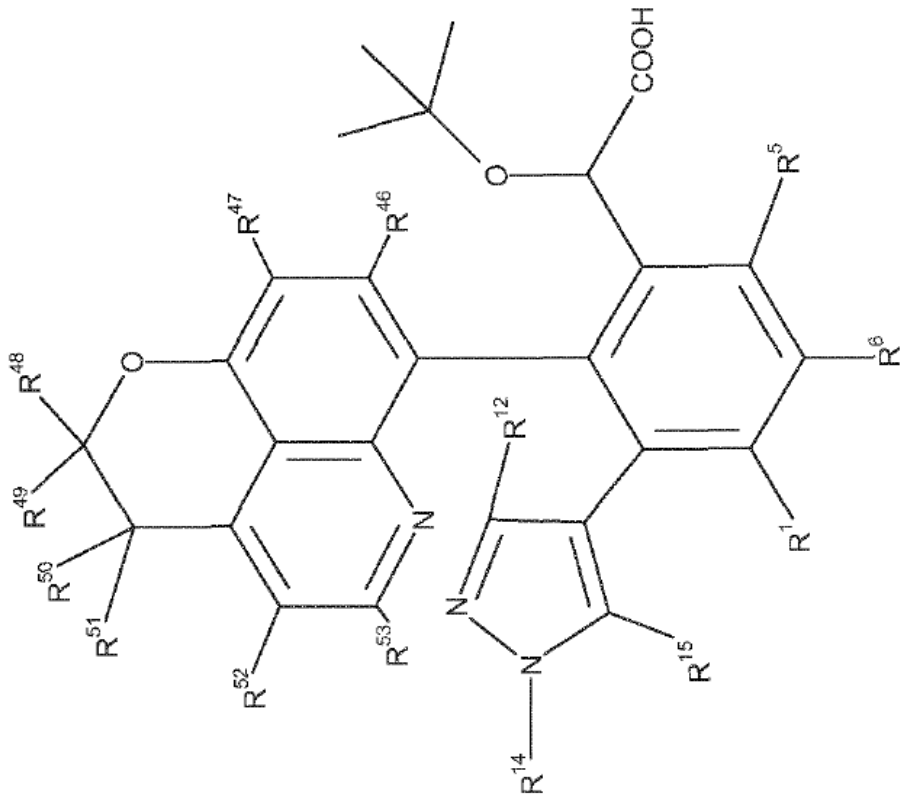
(B12c)

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

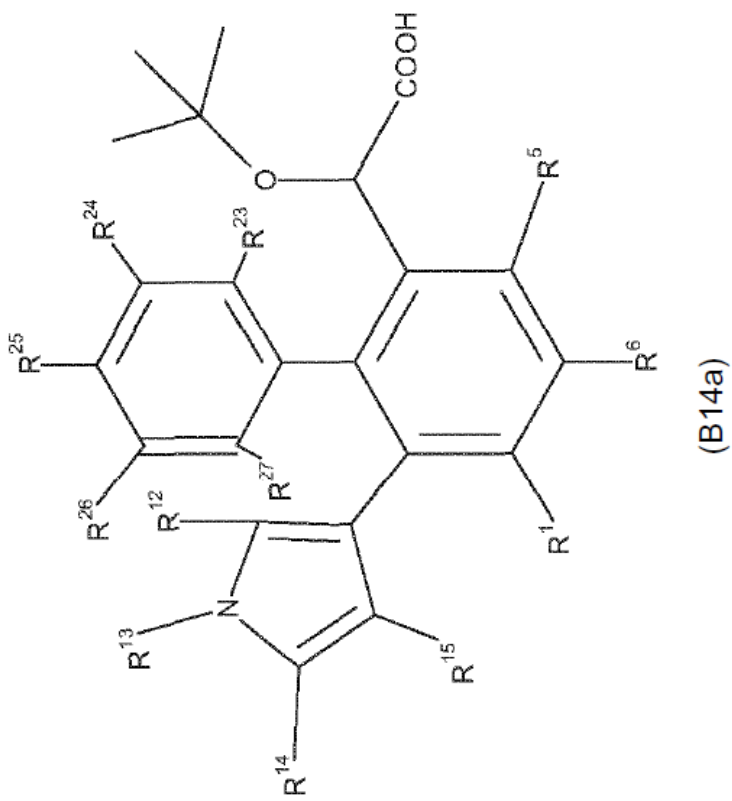
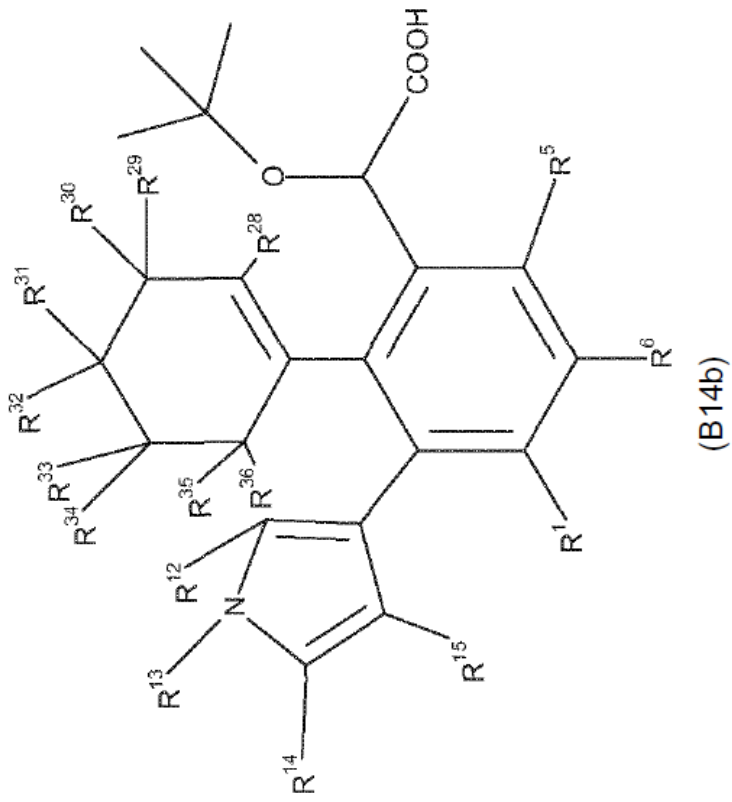
(continuación)



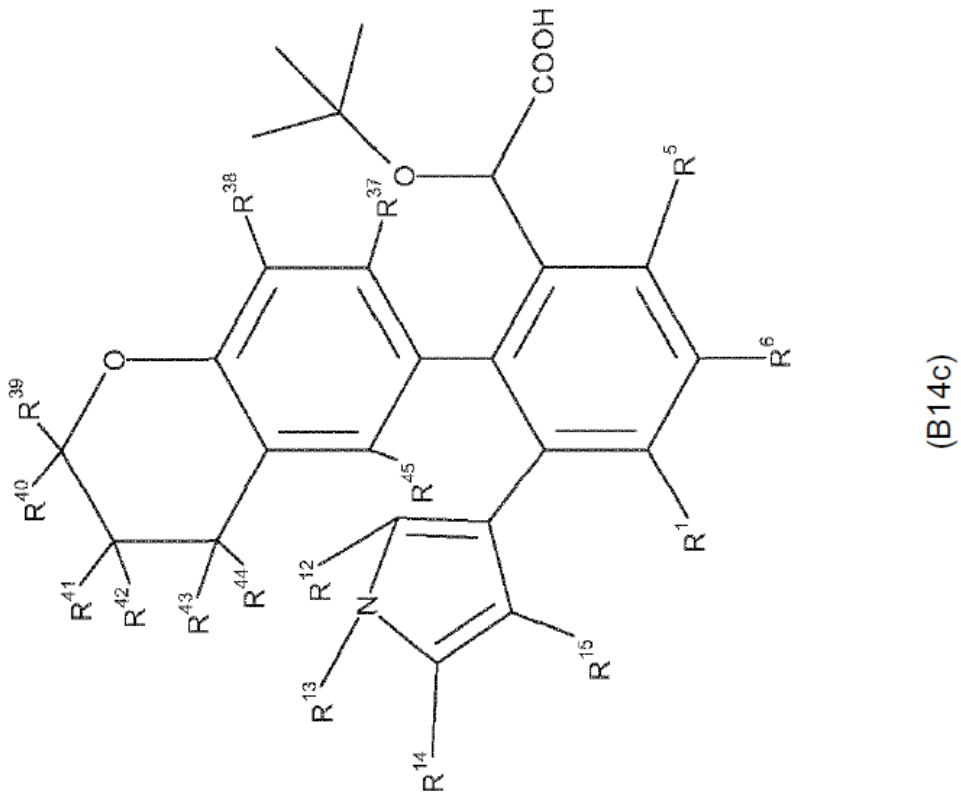
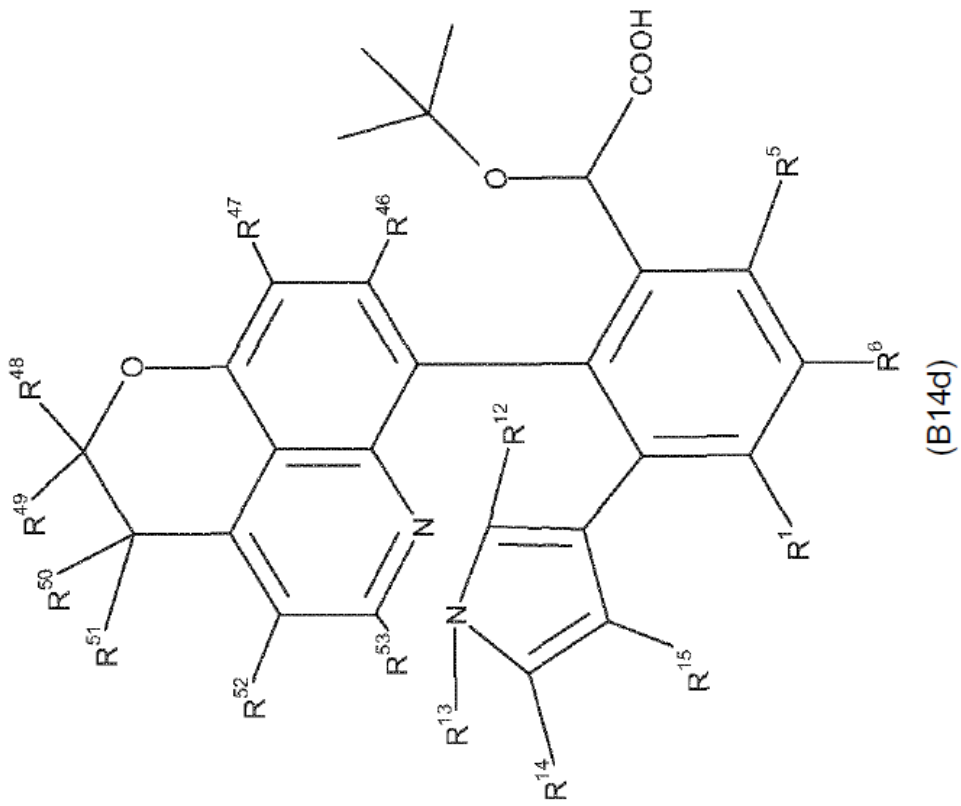
(continuación)



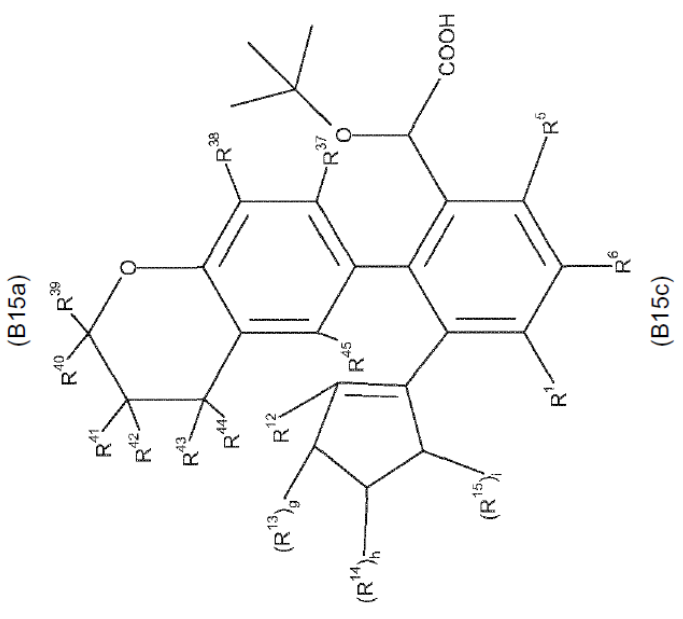
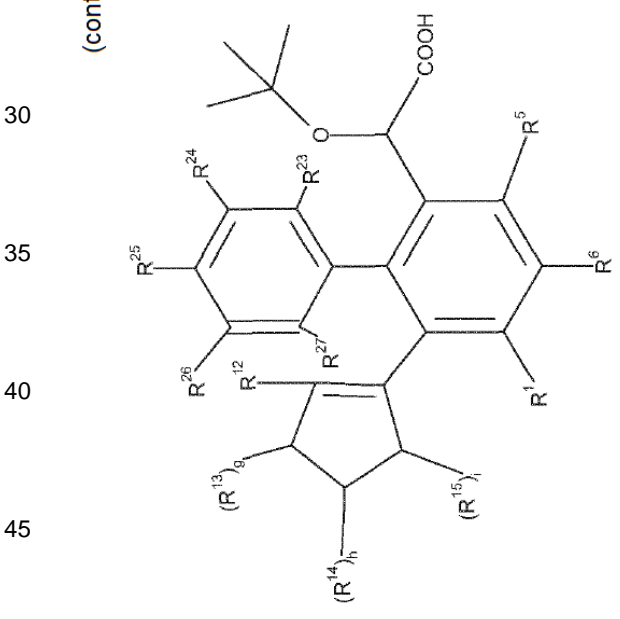
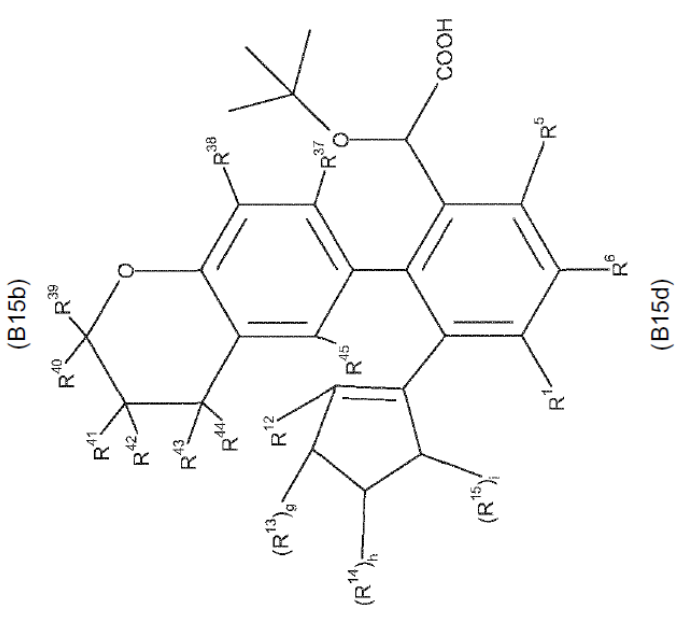
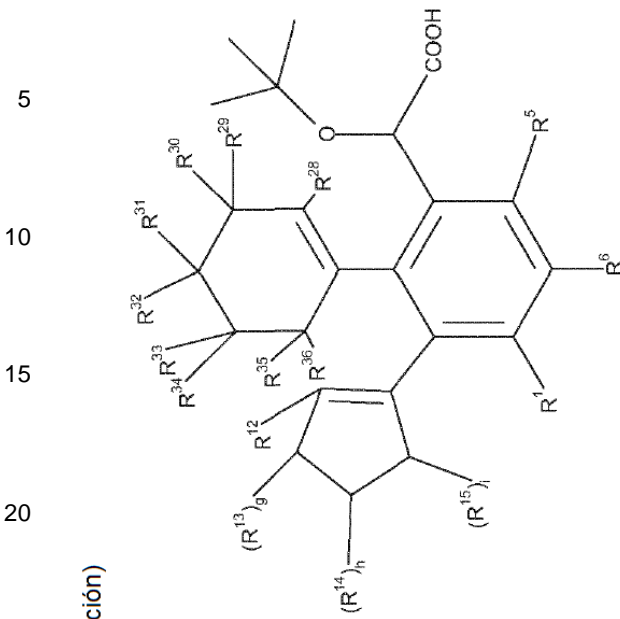
(continuación)



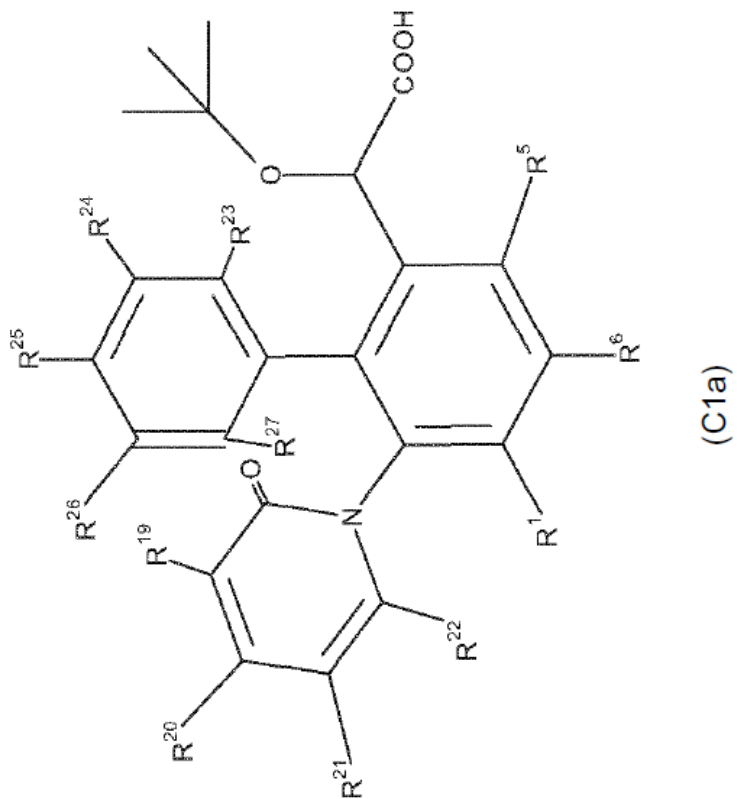
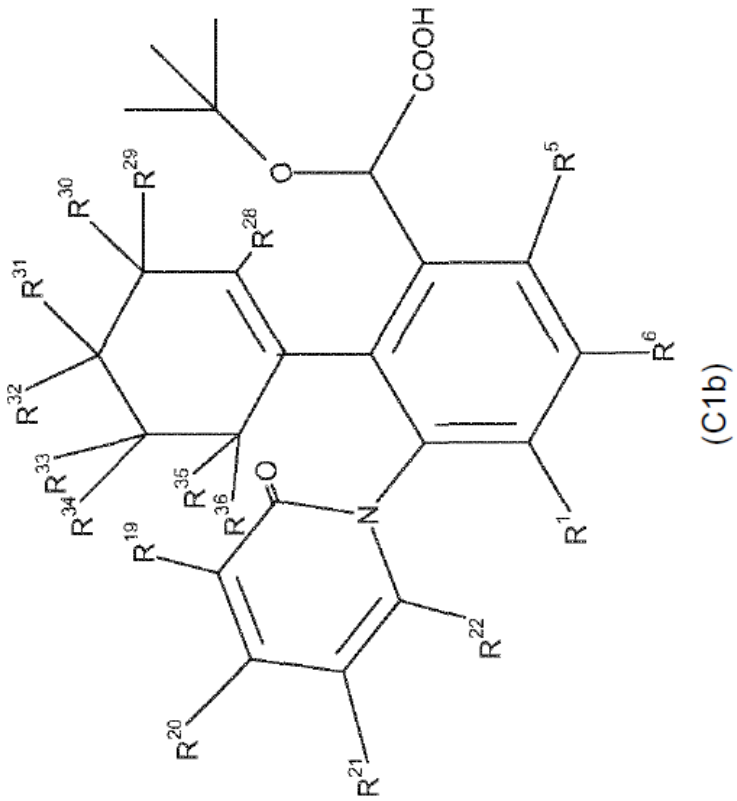
(continuación)



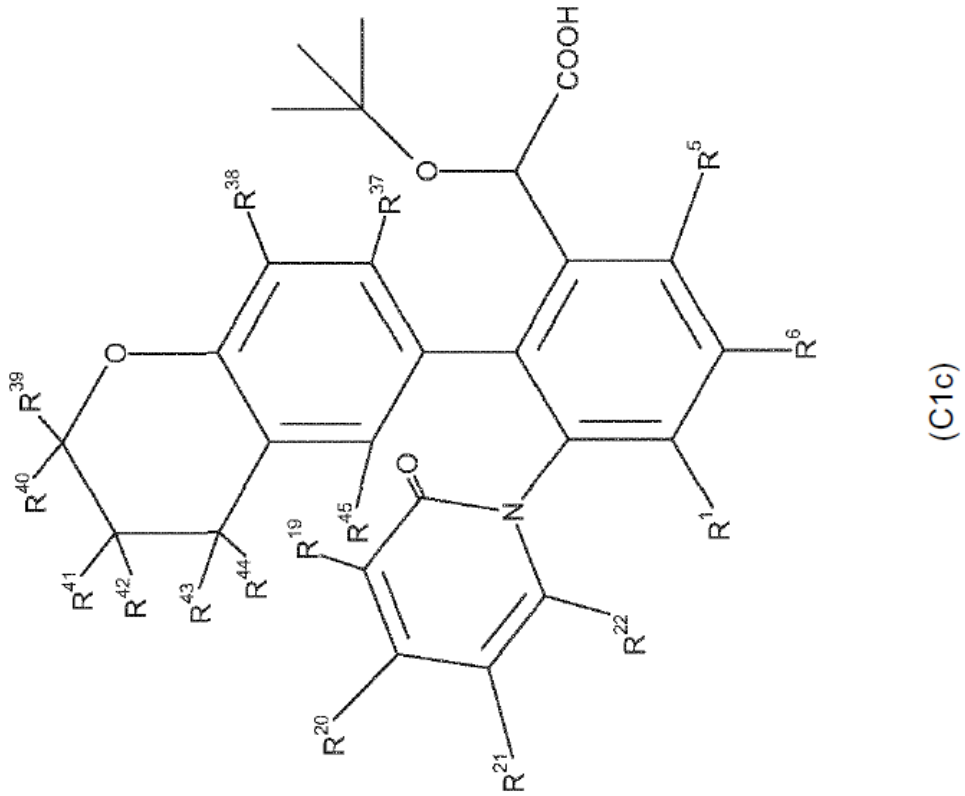
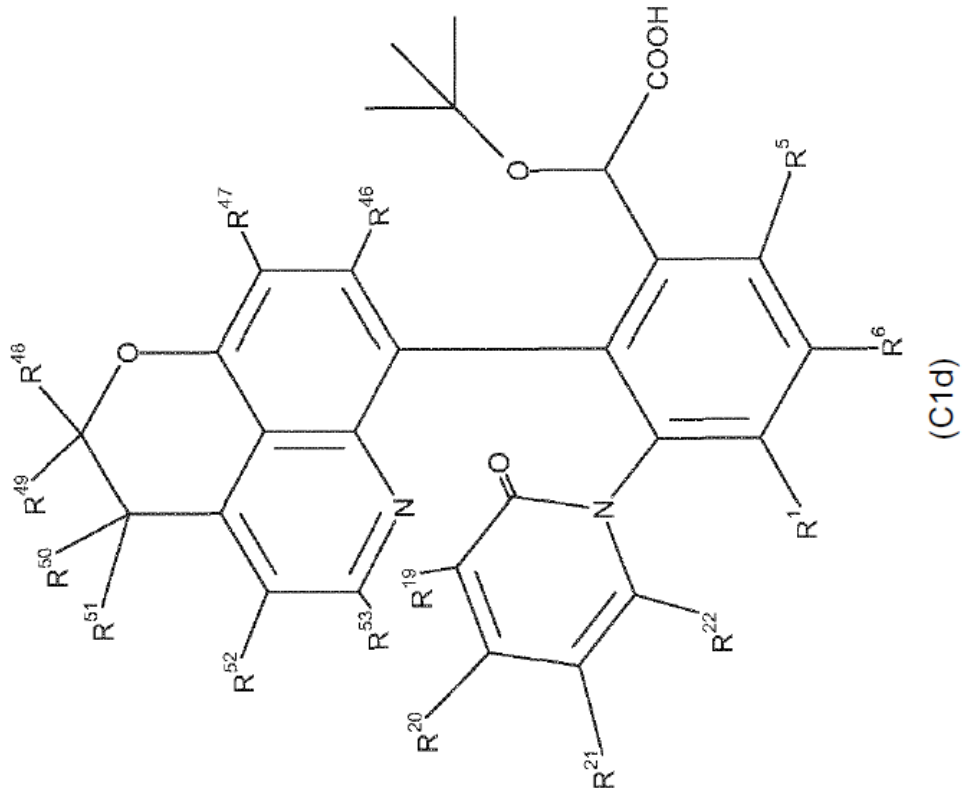
(continuación)



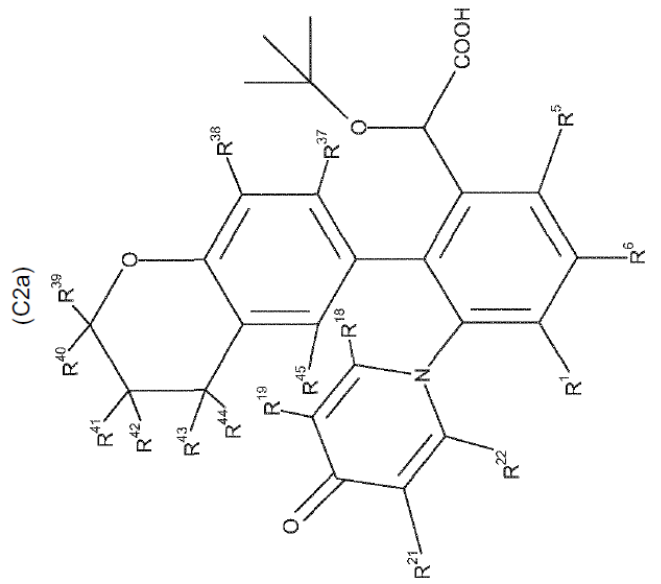
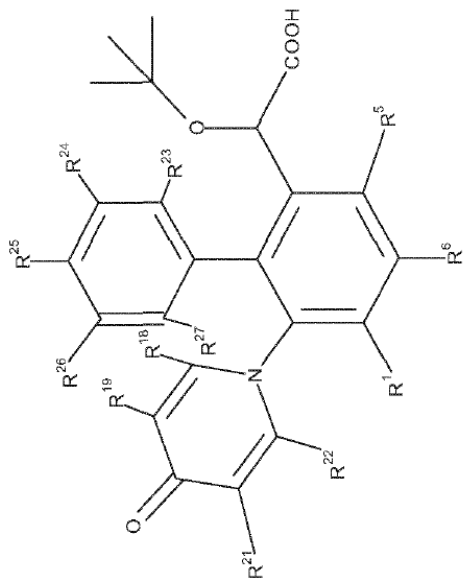
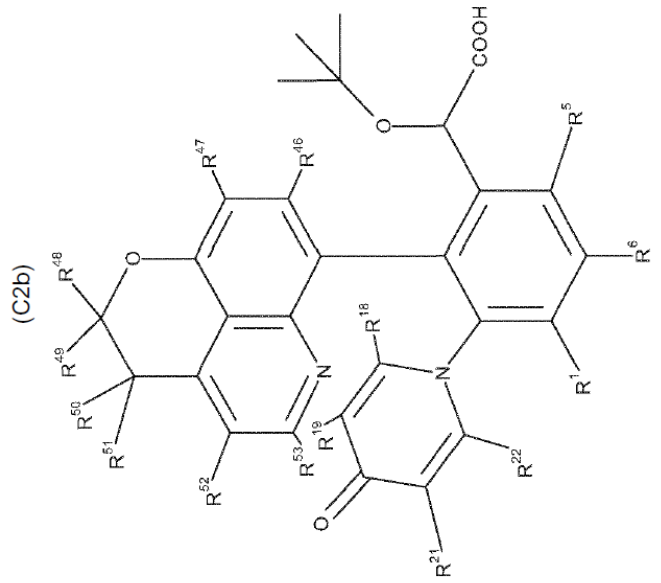
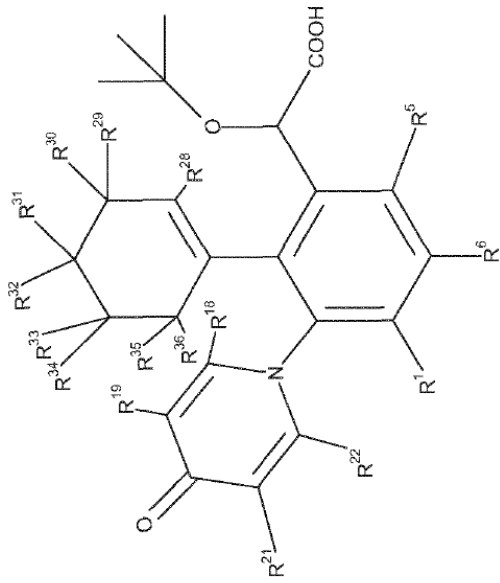
(continuación)



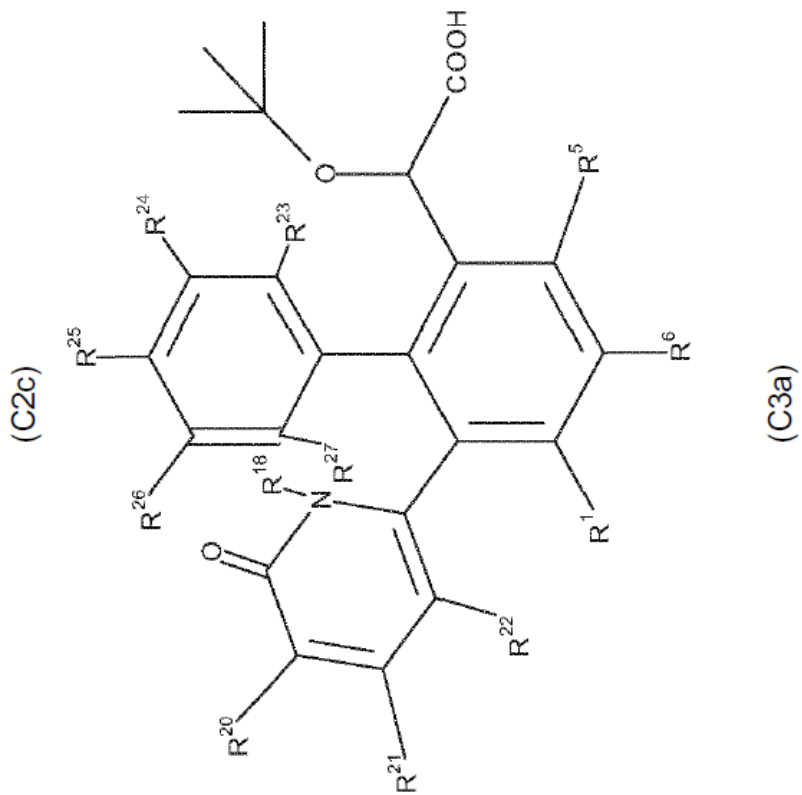
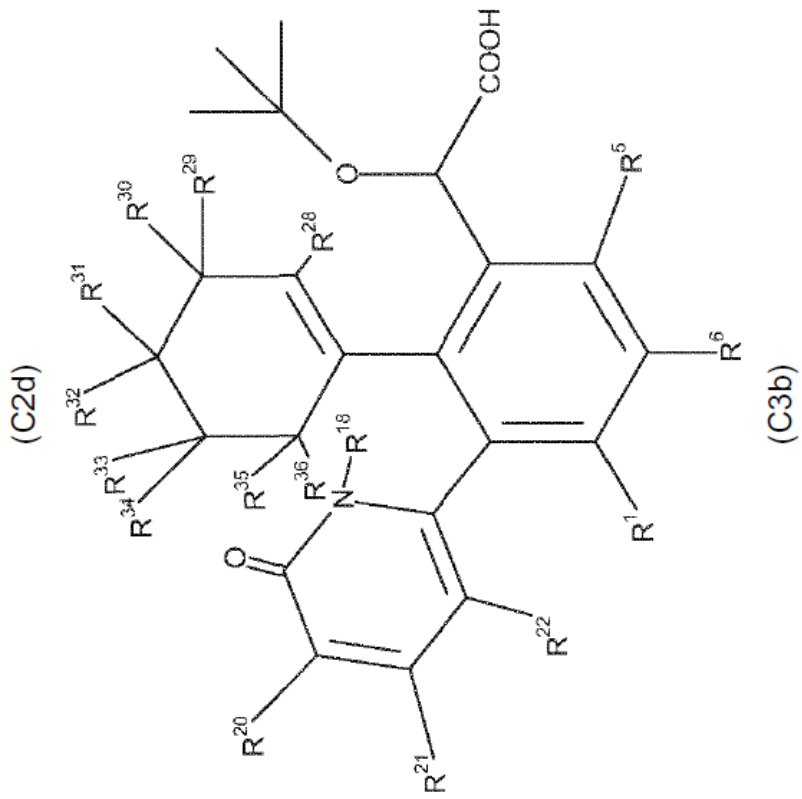
(continuación)



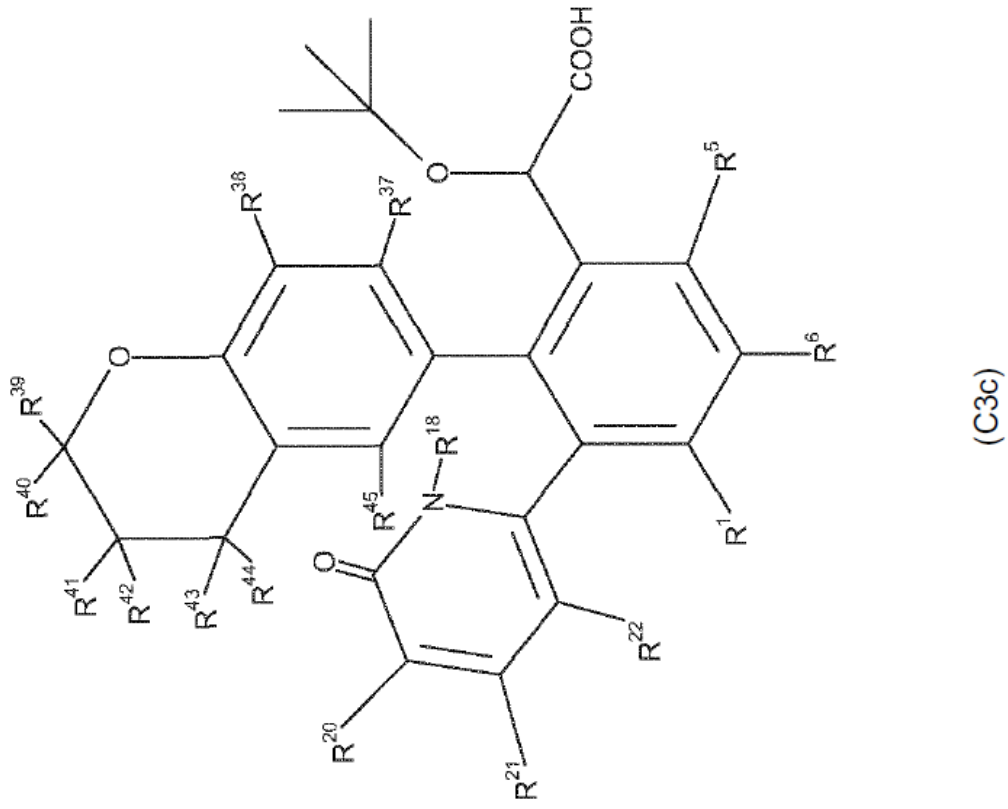
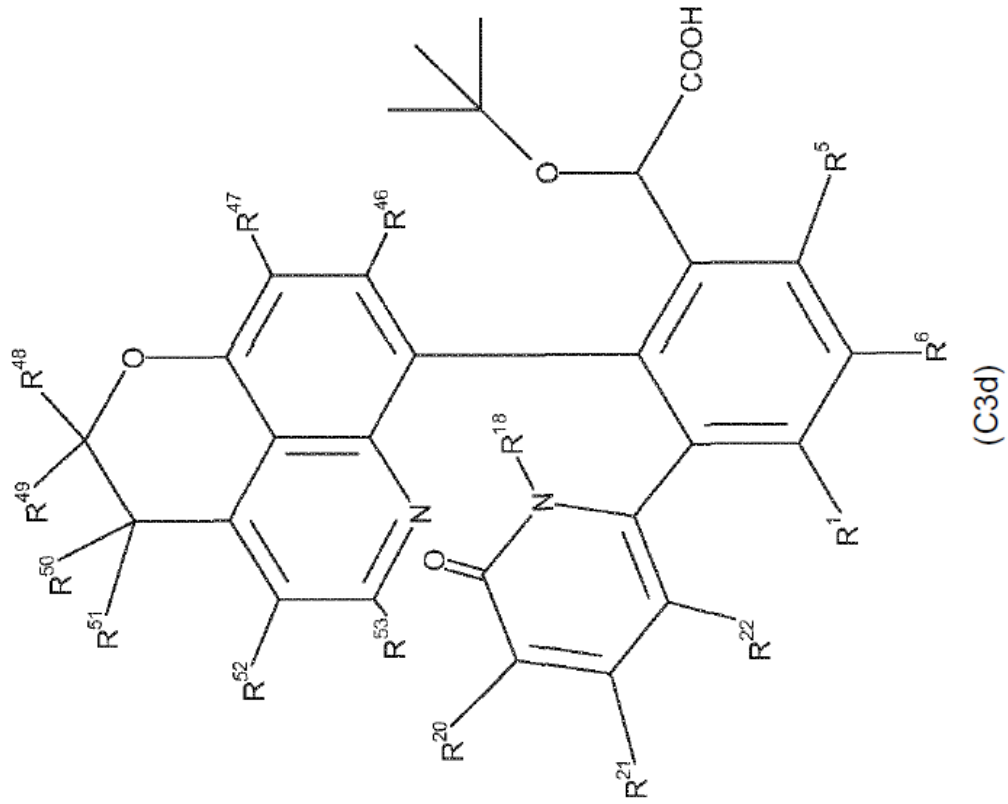
(continuación)



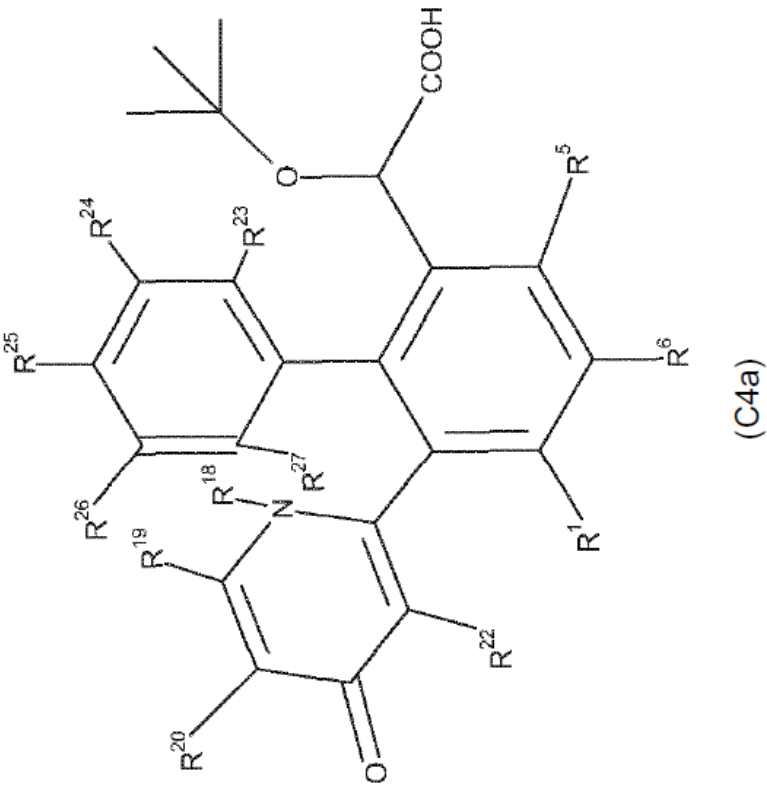
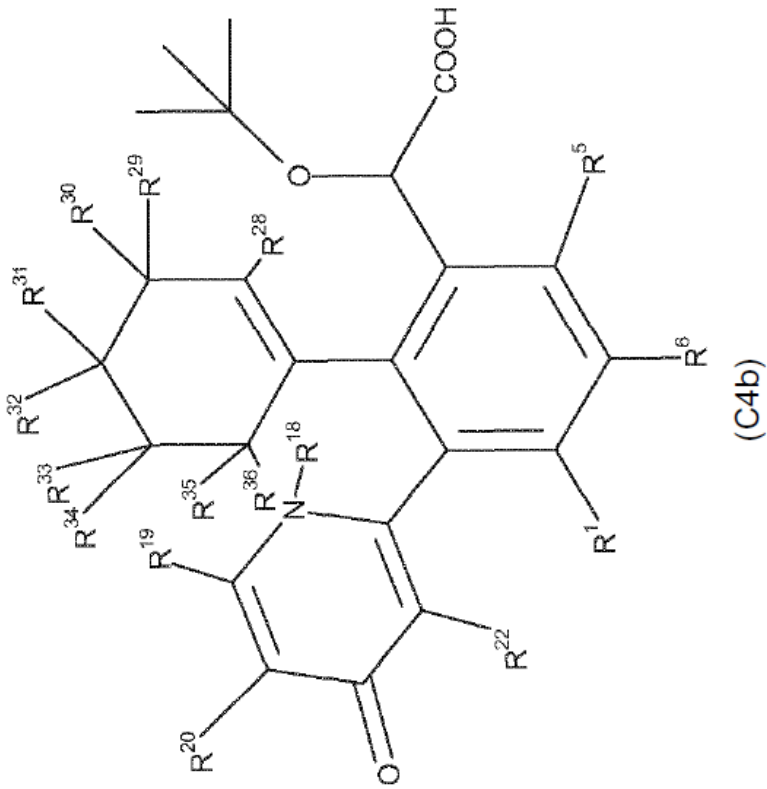
(continuación)



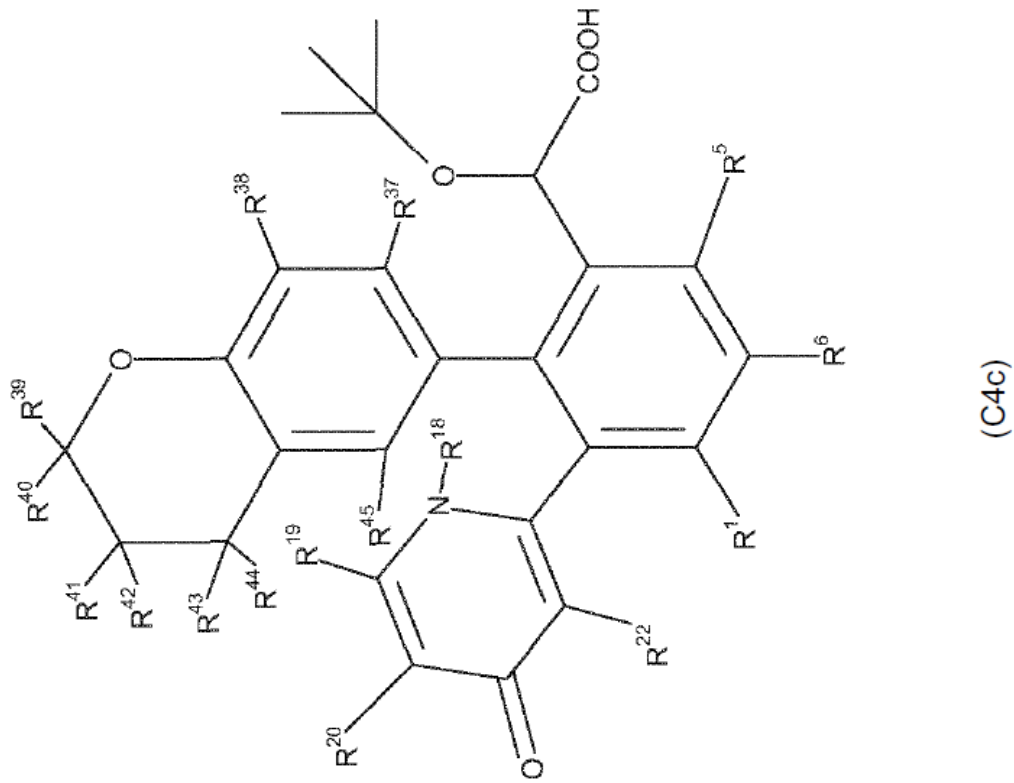
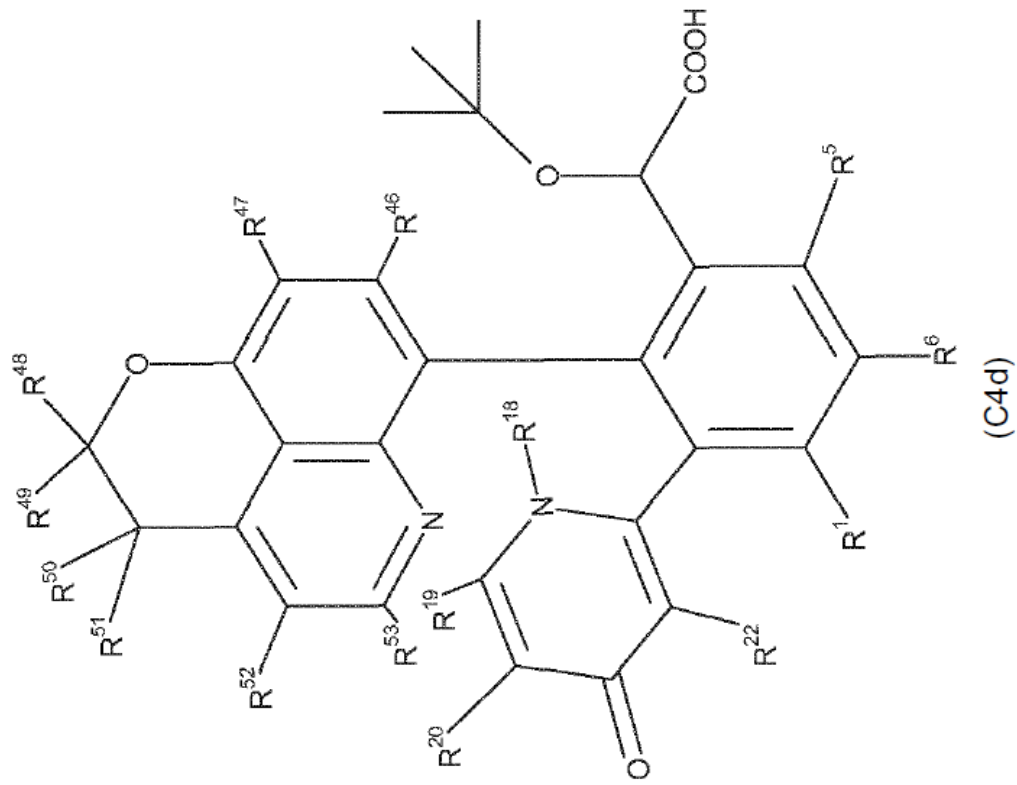
(continuación)



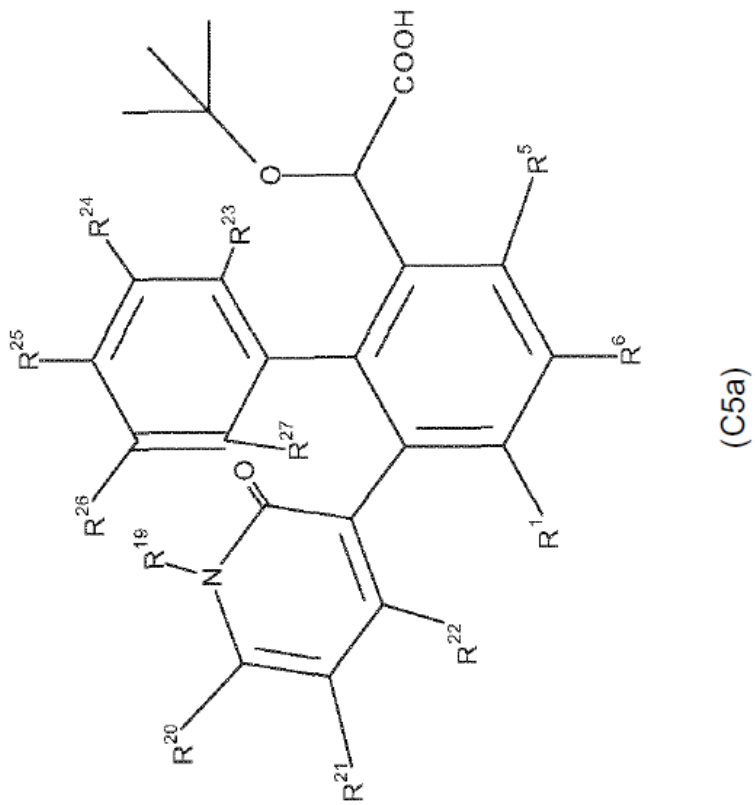
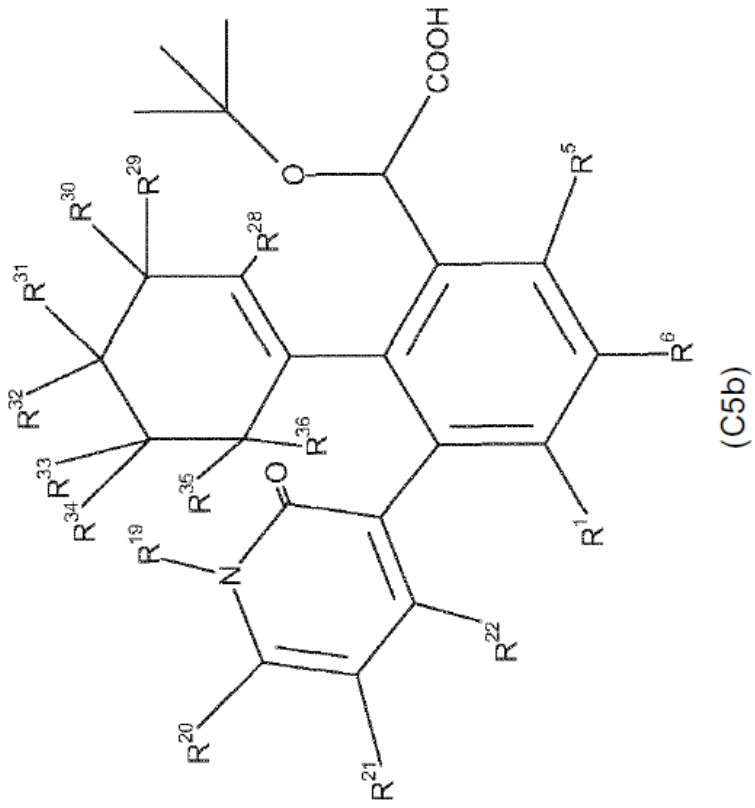
(continuación)



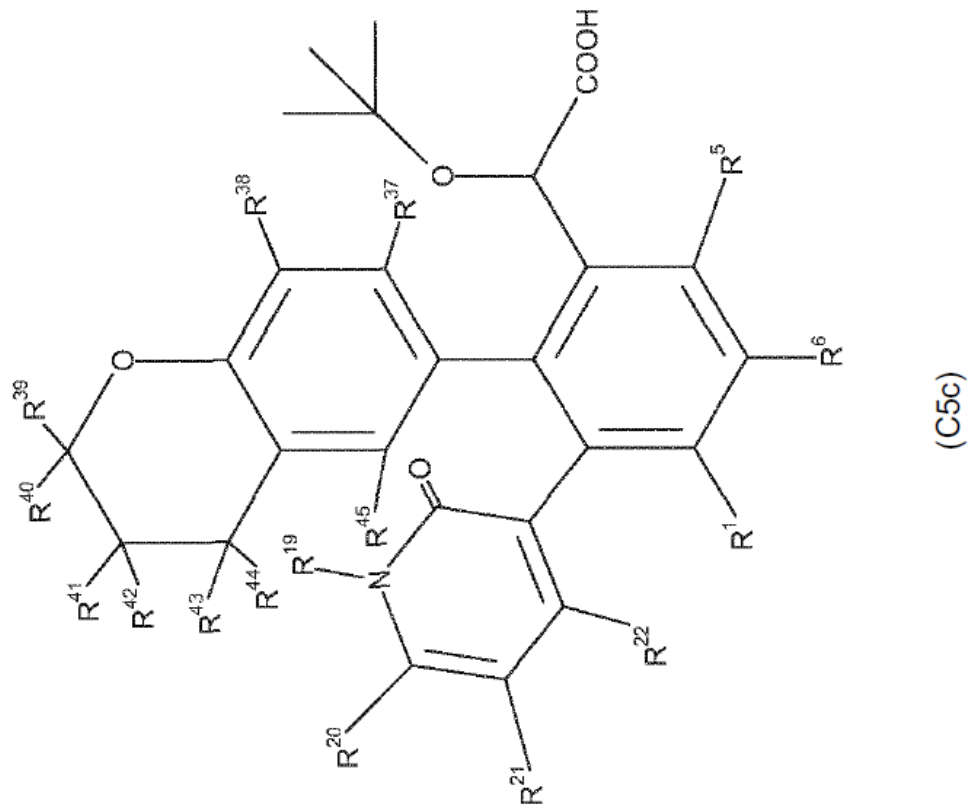
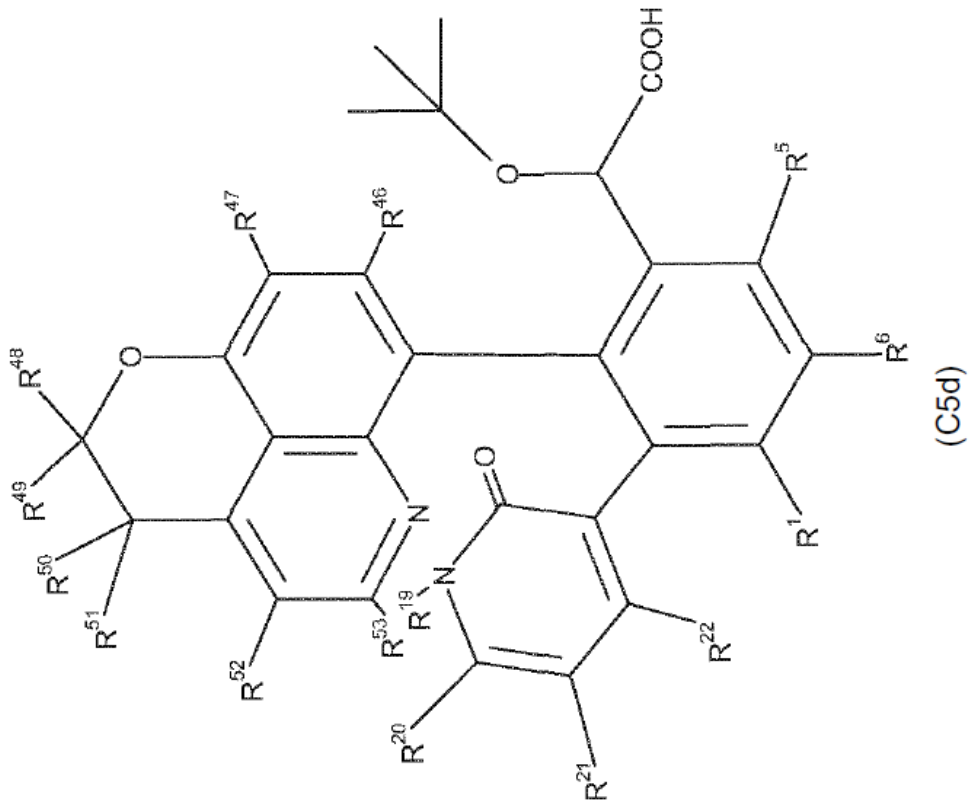
(continuación)



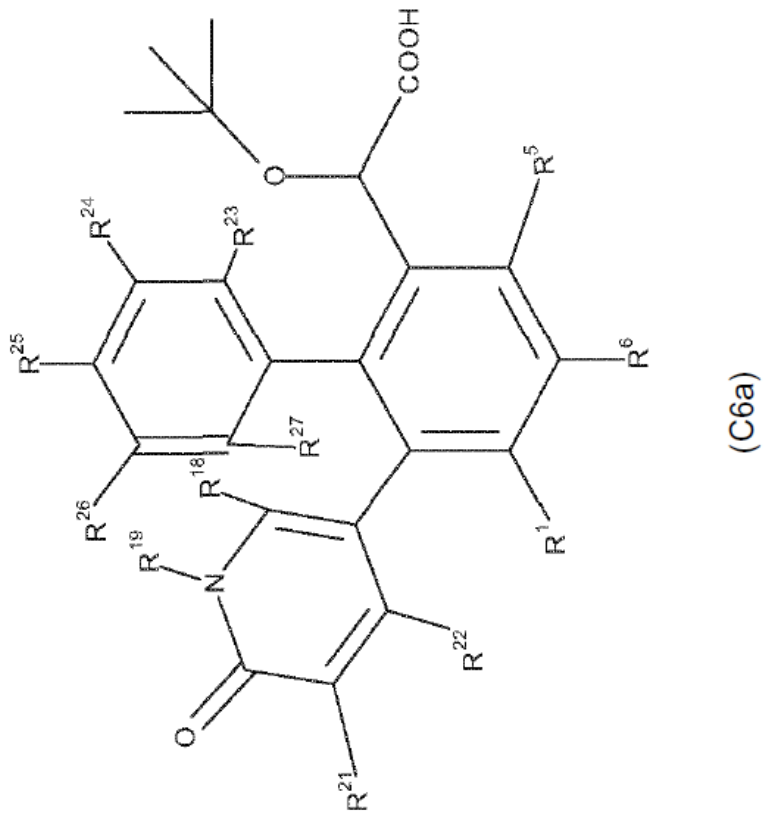
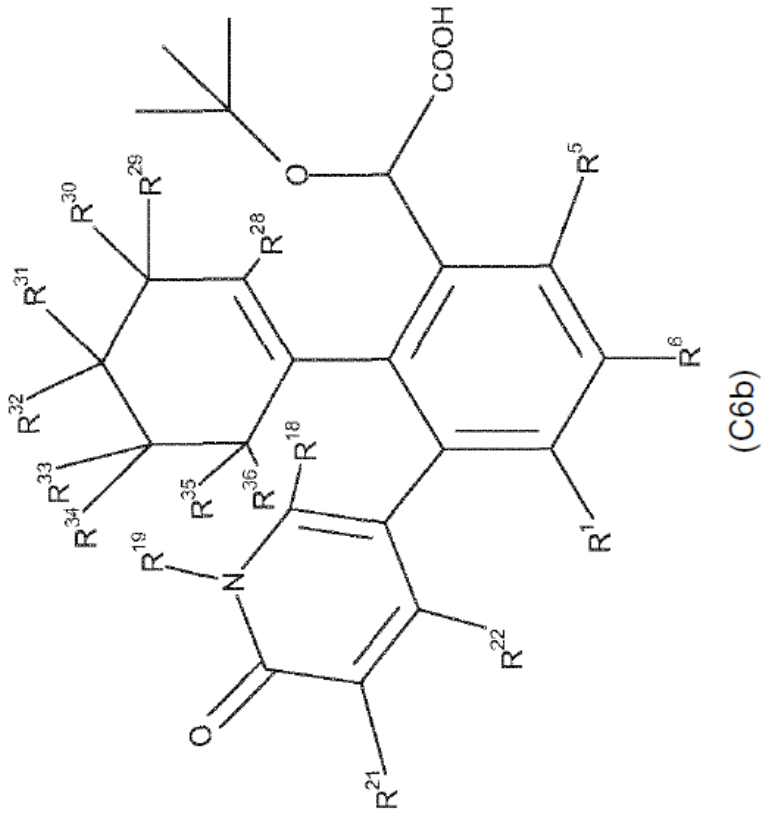
(continuación)



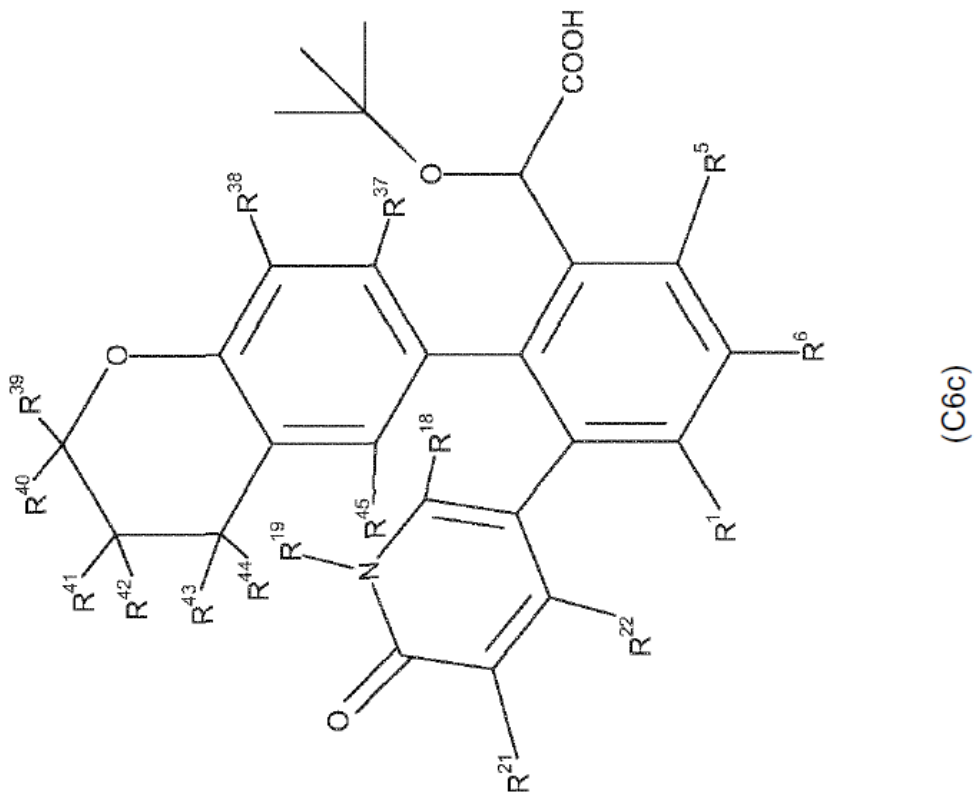
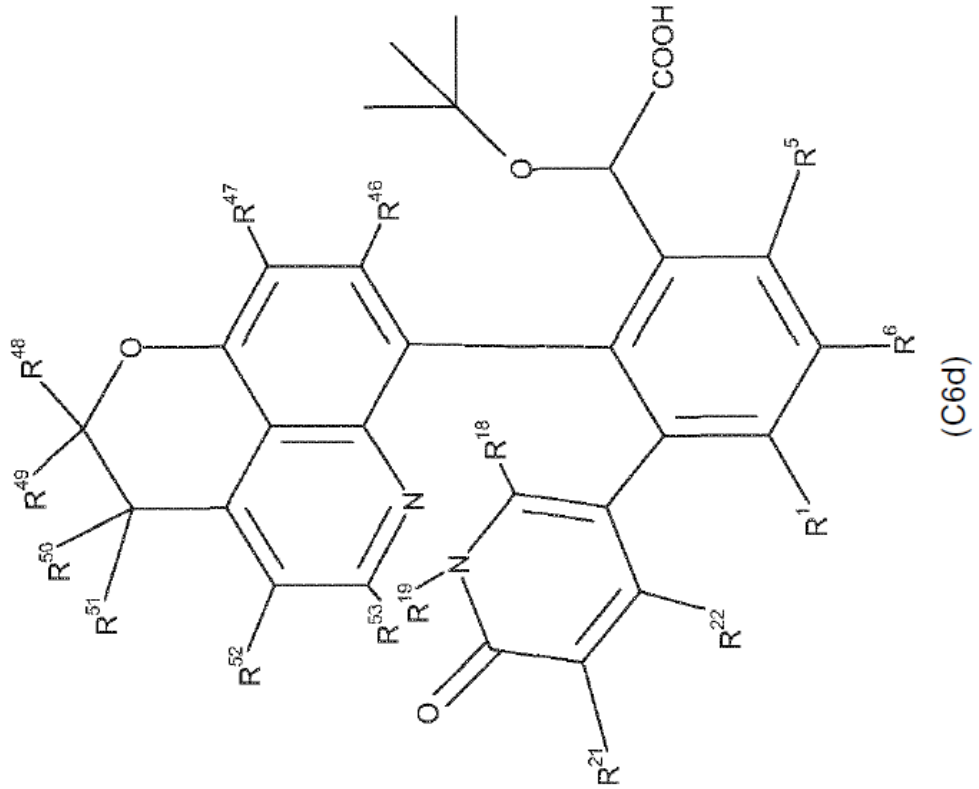
(continuación)



(continuación)

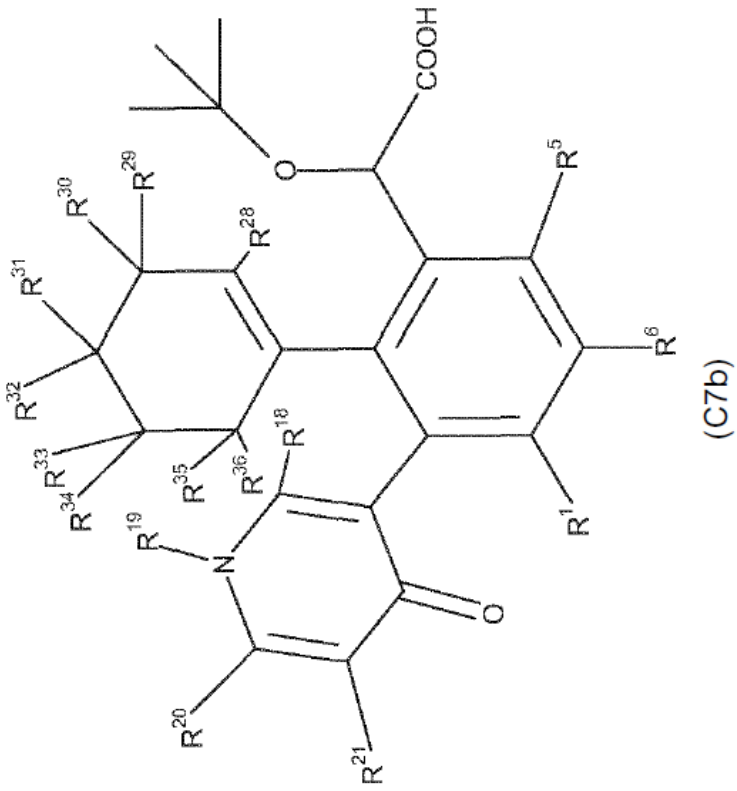


(continuación)

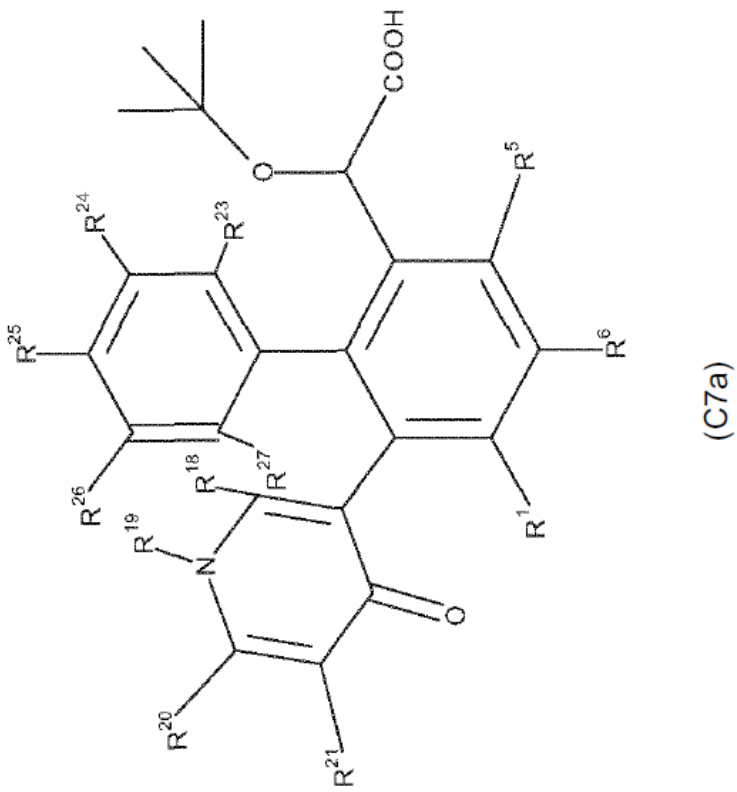


5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

(continuación)

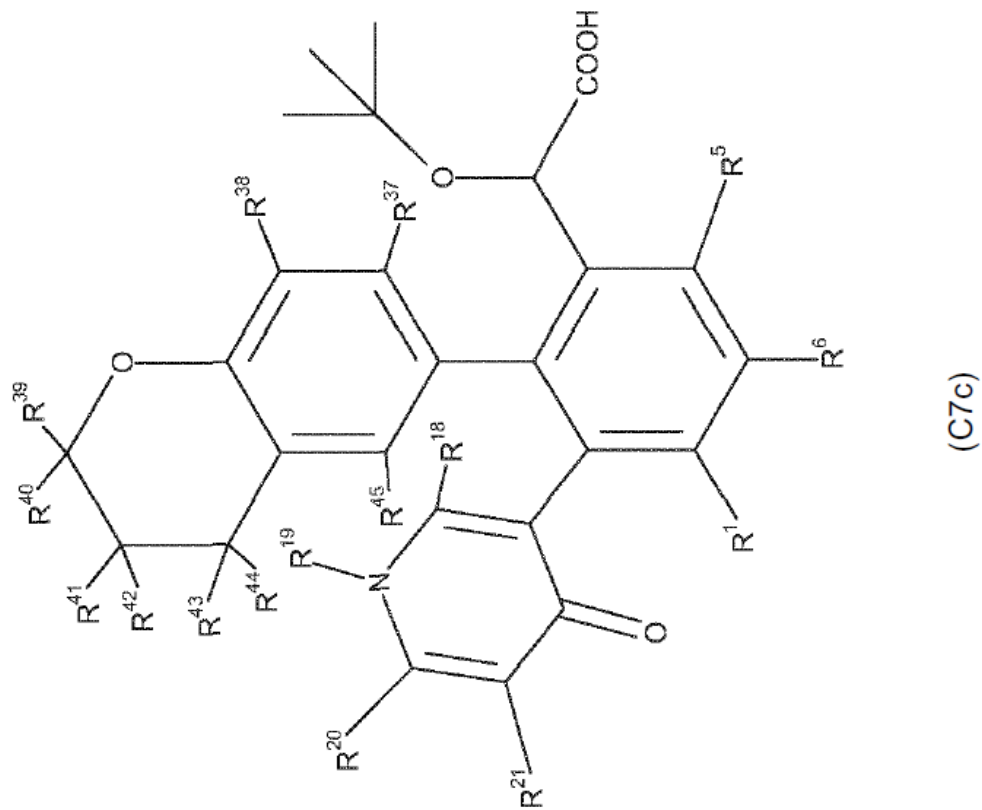
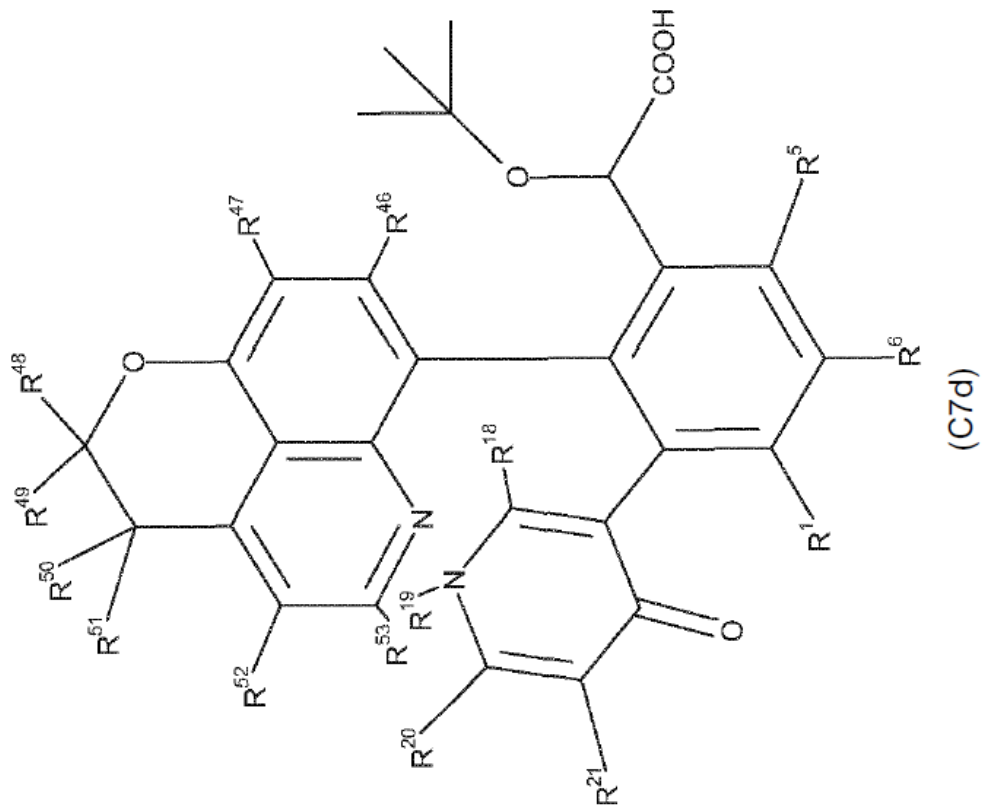


(C7b)

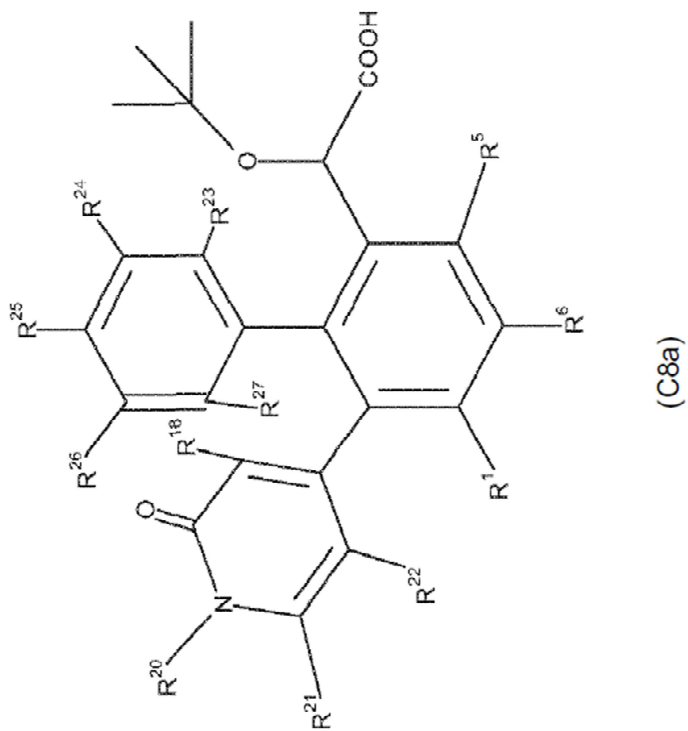
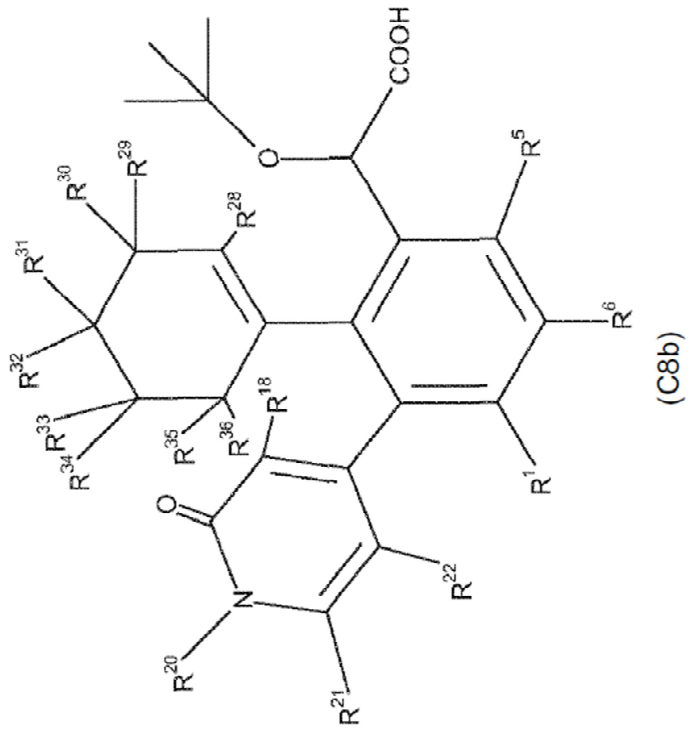


(C7a)

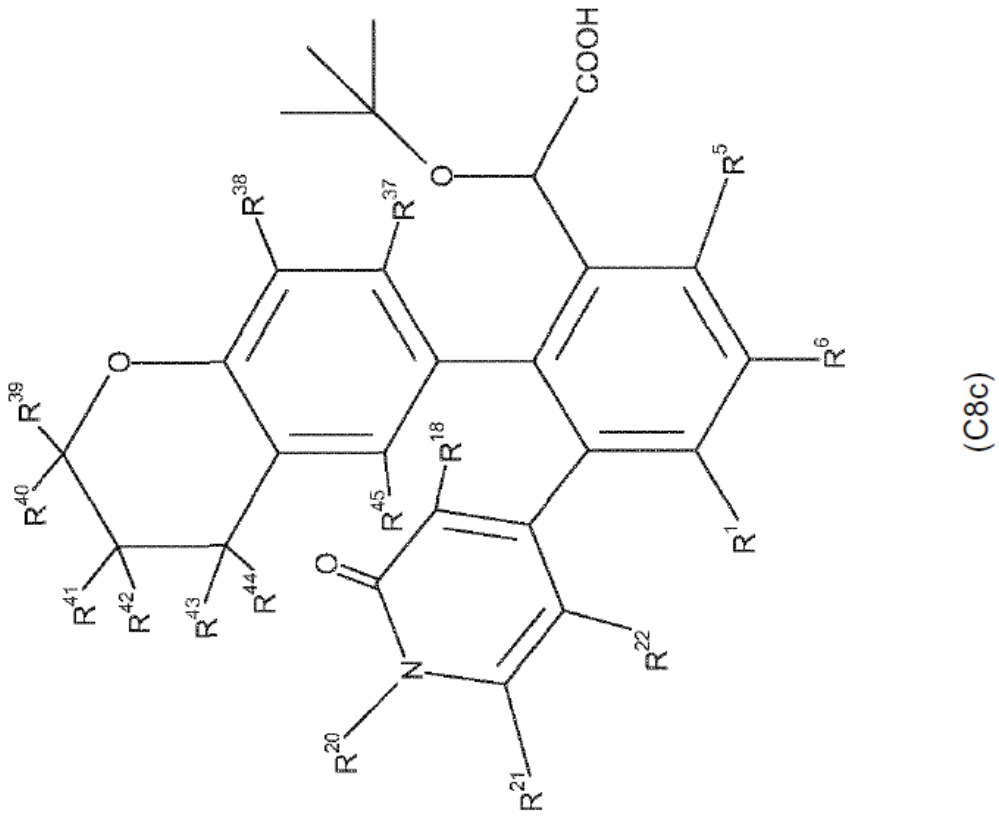
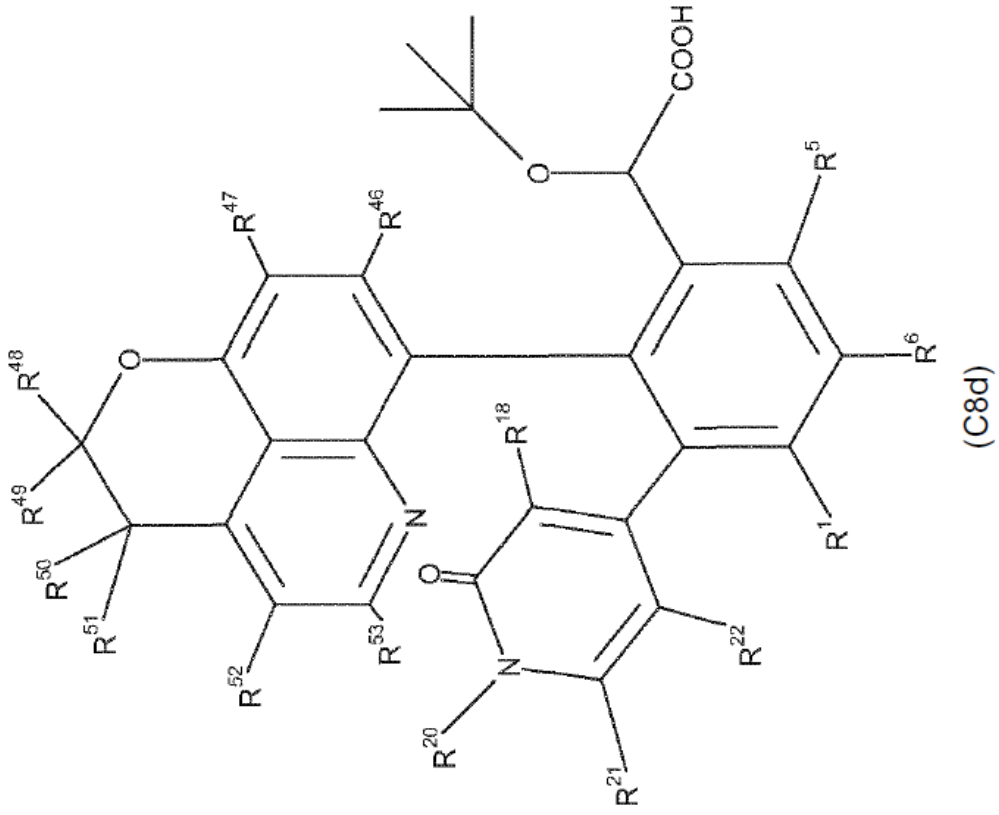
(continuación)



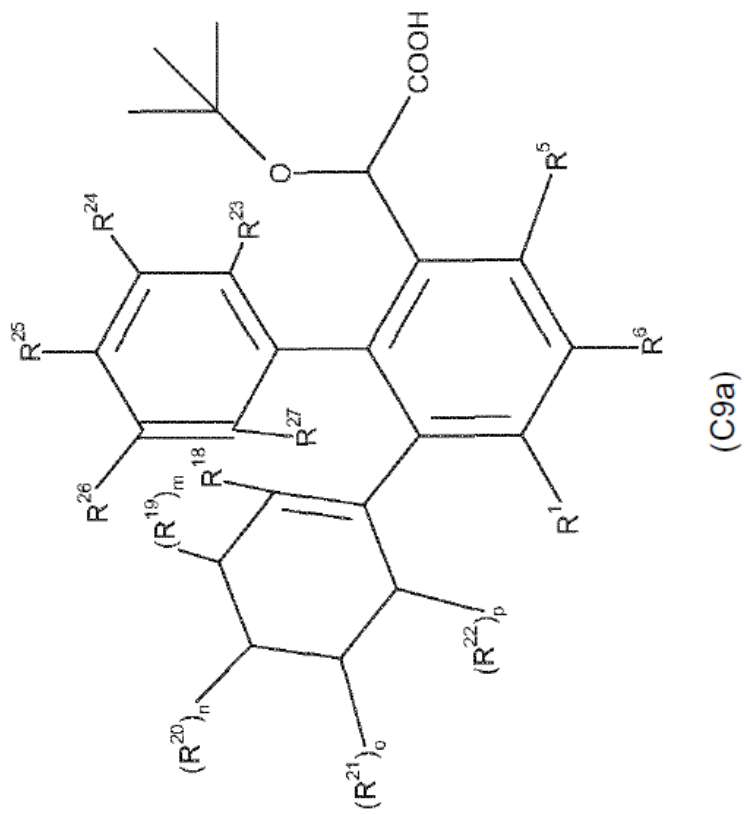
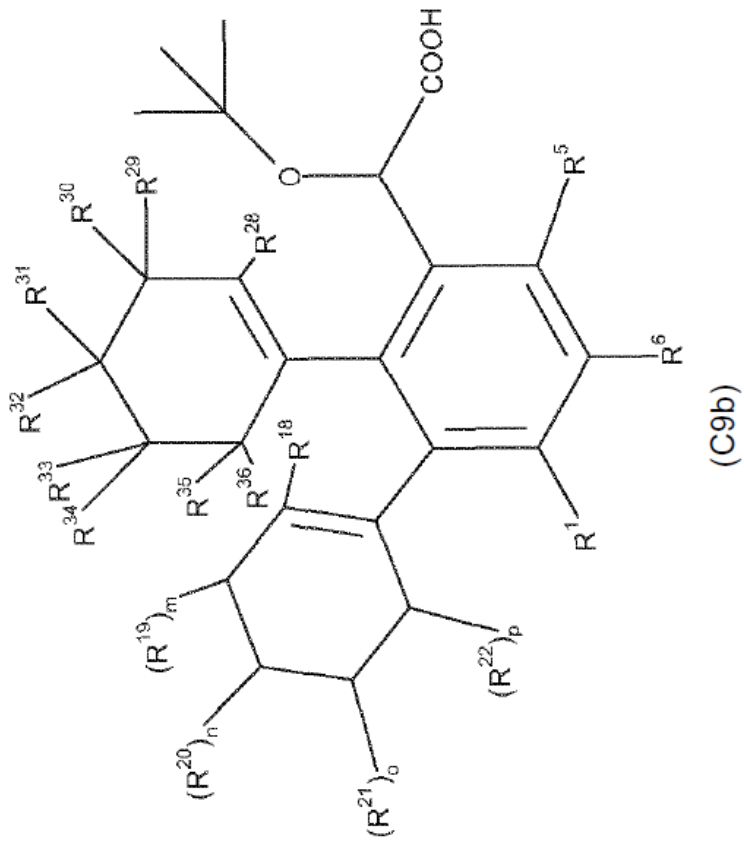
(continuación)



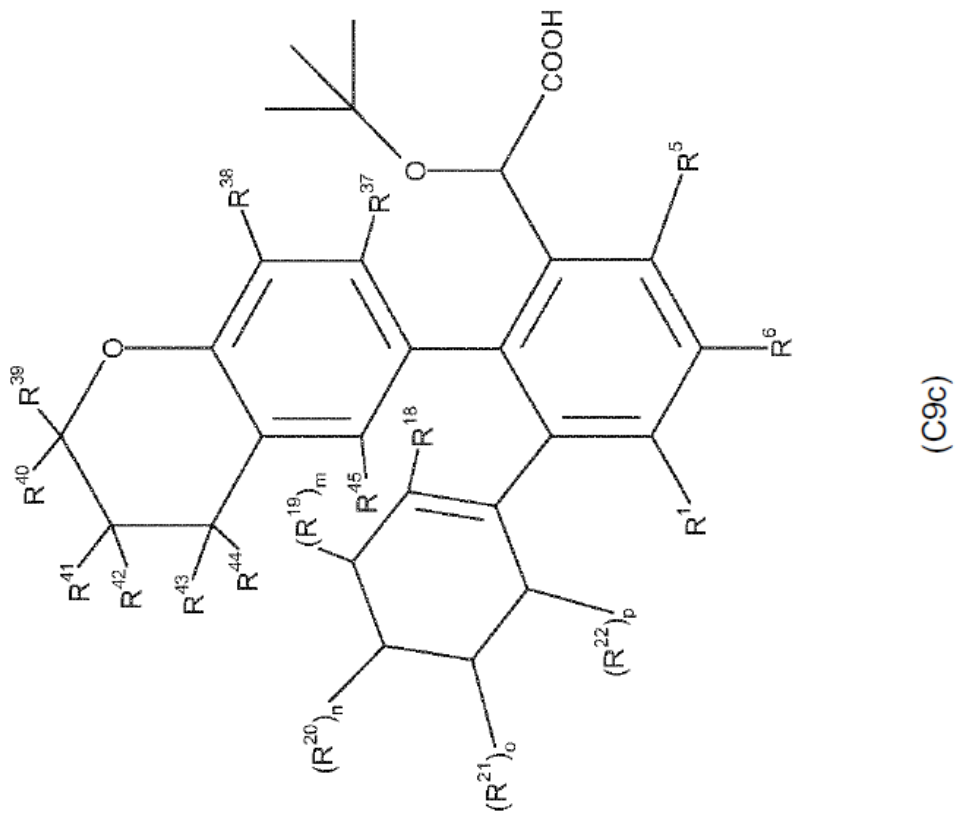
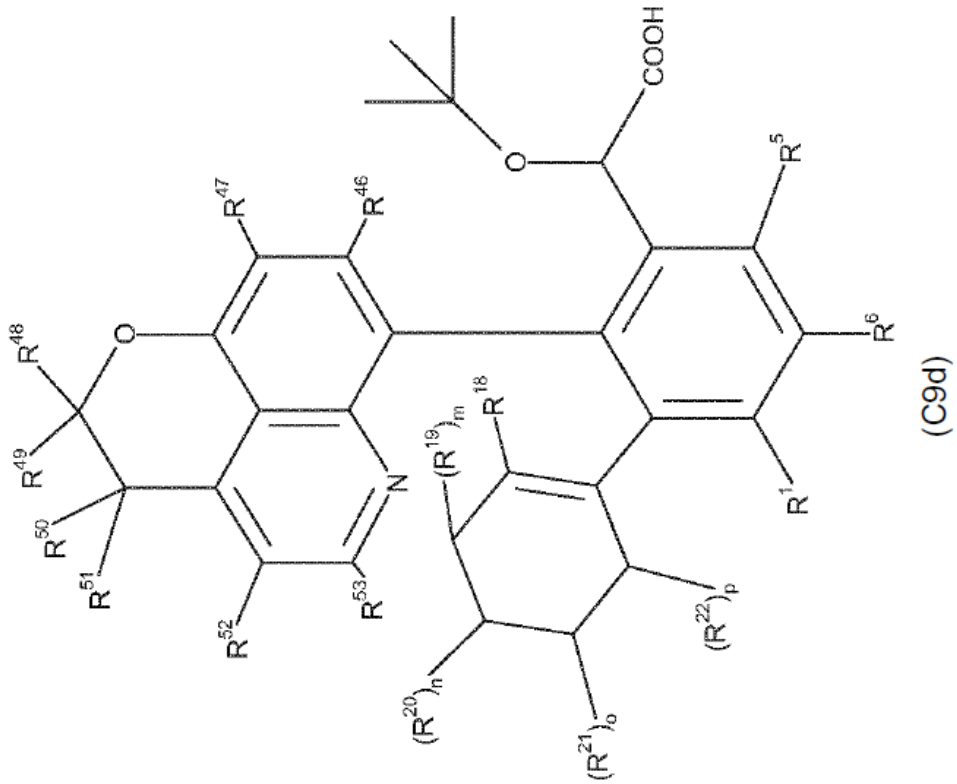
(continuación)



(continuación)



(continuación)



en las que

• R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶, R¹⁷, R¹⁸, R¹⁹, R²⁰, R²¹ y R²², idénticos o diferentes, representan independientemente un átomo de hidrógeno; un átomo de halógeno; -CH₃; -CH₂CH₃; -(CH₂)₂CH₃; -CH(CH₃)₂; -CH₂CF₃; -OCH₃; -NH₂; -N(CH₃)₂; -CH₂F; -CHF₂; -CF₃; -OCH₂F; -OCHF₂; -OCF₃; -(X)_x-cicloalquilo C₃-C₆; -(X)_x-(CT⁵T⁶)_y-cicloalquilo C₃-C₆; -(X)_x-(CT⁵T⁶)_y-arilo; -(X)_x-(CT⁵T⁶)_yCN; -(X)_x-(CT⁵T⁶)_yOT³; -(X)_x-(CT⁵T⁶)_yST³; -(X)_x-(CT⁵T⁶)_yS(O)T³; -(X)_x-(CT⁵T⁶)_yS(O)₂T³; -(X)_x-(CT⁵T⁶)_yNT³T⁴; -(X)_x-(CT⁵T⁶)_yC(O)T³; -(X)_x-(CT⁵T⁶)_yC(O)OT³; -(X)_x-(CT⁵T⁶)_yC(O)NT³T⁴; -(X)_x-(CT⁵T⁶)_yNT³C(O)NT³T⁴; -(X)_x-(CT⁵T⁶)_yNT³C(O)T⁴; -(X)_x-(CT⁵T⁶)_yNT³C(O)OT⁴; -(X)_x-(CT⁵T⁶)_yOC(O)NT³T⁴; -(X)_x-(CT⁵T⁶)_yS(O)₂NT³T⁴ o -(X)_x-(CT⁵T⁶)_yNT³S(O)₂T⁴;

• R¹, R⁵, R⁶, X, x, y y T³ a T⁶ se definen independientemente como para los compuestos de fórmula (I), (A), (B), (C), (D), (E), (F), (A1) a (A10), (B1) a (B15), (C1) a (C9).

[0068] La presente invención también proporciona compuestos de fórmula (A1a) a (A10Aa), (A1b) a (A10b), (A1c) a (A10c), (A1d) a (A10d), (B1a) a (B15a), (B1b) a (B15b), (B1c) a (B15c), (B1d) a (B15d), (C1a) a (C9a), (C1b) a (C9b), (C1c) a (C9c), o (C1d) a (C9d), en las que:

R⁷, R⁸ y los átomos de carbono a los que están unidos forman un carbociclo o heterociclo de 6 miembros saturado, parcial o totalmente insaturado;

R⁸, R⁹ y los átomos de carbono a los que están unidos forman un carbociclo o heterociclo de 6 miembros saturado, parcial o totalmente insaturado;

R⁹, R¹⁰ y los átomos de carbono a los que están unidos forman un carbociclo o heterociclo de 6 miembros saturado, parcial o totalmente insaturado;

R¹⁰, R¹¹ y los átomos de carbono a los que están unidos forman un carbociclo o heterociclo de 6 miembros saturado, parcial o totalmente insaturado;

R¹², R¹³ y los átomos de carbono o nitrógeno a los que están unidos forman un carbociclo o heterociclo de 6 miembros saturado, parcial o totalmente insaturado;

R¹³, R¹⁴ y los átomos de carbono o nitrógeno a los que están unidos forman un carbociclo o heterociclo de 6 miembros saturado, parcial o totalmente insaturado; o

R¹⁴, R¹⁵ y los átomos de carbono a los que están unidos forman un carbociclo o heterociclo de 6 miembros saturado, parcial o totalmente insaturado.

[0069] La presente invención también proporciona compuestos de fórmula (A1a) a (A10a), (A1b) a (A10b), (A1c) a (A10c), (A1d) a (A10d), (B1a) a (B15a), (B1b) a (B15b), (B1c) a (B15c), (B1d) a (B15d), (C1a) a (C9a), (C1b) a (C9b), (C1c) a (C9c), o (C1d) a (C9d), en las que:

R²³, R²⁴, R²⁵, R²⁶, R²⁷, R²⁸, R²⁹, R³⁰, R³¹, R³², R³³, R³⁴, R³⁵, R³⁶, R³⁷, R³⁸, R³⁹, R⁴⁰, R⁴¹, R⁴², R⁴³, R⁴⁴, R⁴⁵, R⁴⁶, R⁴⁷, R⁴⁸, R⁴⁹, R⁵⁰, R⁵¹, R⁵² y R⁵³, idénticos o diferentes, representan independientemente un átomo de hidrógeno o un alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado;

R²⁴, R²⁵ y los átomos de carbono a los que están unidos forman un carbociclo o heterociclo de 6 miembros saturado, parcial o totalmente insaturado;

R²⁵, R²⁶ y los átomos de carbono a los que están unidos forman un carbociclo o heterociclo de 6 miembros saturado, parcial o totalmente insaturado; o

R³¹, R³² y el átomo de carbono al que están unidos forman un carbociclo saturado de 3, 4, 5 o 6 miembros.

[0070] Ventajosamente, la presente invención también proporciona compuestos de fórmulas (A1a) a (A10a), (A1b) a (A10b), (A1c) a (A10c), (A1d) a (A10d), (B1a) a (B15a), (B1b) a (B15b), (B1c) a (B15c), (B1d) a (B15d), (C1a) a (C9a), (C1b) a (C9b), (C1c) a (C9c), o (C1d) a (C9d), en las que R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶, R¹⁷, R¹⁸, R¹⁹, R²⁰, R²¹ y R²², idénticos o diferentes, representan independientemente un átomo de hidrógeno; un átomo de halógeno; un alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado; un -O alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado; un -O-alquilarilo C₁-C₁₀ lineal o ramificado; -C(O)OH; -C(O)NH₂; -C(O)NH(CH₃); o -NHC(O)CH₃.

[0071] Como ejemplos de compuestos de fórmula (A1c), la presente invención proporciona:

ácido 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-fenil-6-(trifluorometil)fenil]acético;

ácido 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-(4-metoxifenil)-6-(trifluorometil)fenil]acético;

ácido 2-(terc-butoxi)-2-[3-(4-carbamoilfenil)-2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-6-(trifluorometil)fenil]acético;

ácido 2-(terc-butoxi)-2-[3-(3-carbamoilfenil)-2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-6-(trifluorometil)fenil]acético;

ácido 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3[4(metilcarbamoil) fenil]-6-(trifluorometil)fenil]acético;

ácido 2-[3-(4-aminofenil)-2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-6-(trifluorometil)fenil]-2-(terc-butoxi)acético;

ácido 2-(terc-butoxi)-2-[3-(4-acetamidofenil)-2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-6-(trifluorometil)fenil]acético;

ácido 2-[3-(3-aminofenil)-2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-6-(trifluorometil)fenil]-2-(terc-butoxi)acético;

ácido 2-(terc-butoxi)-2-[3-(3-acetamidofenil)-2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-6-(trifluorometil)fenil]acético;

ácido 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-(3-propil-fenil)-6-(trifluorometil)fenil]acético;

ácido 4-{3-[(terc-butoxi) (carboxi) metil]-2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-4-(trifluorometil) fenil}benzoico;

ácido 3-{3-[(terc-butoxi) (carboxi) metil]-2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-4-(trifluorometil)fenilo}benzoico.

[0072] Como ejemplos de compuestos de fórmula (A2c), la presente invención proporciona:

ácido 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-(6-propilpiridin-2-il)-6-(trifluorometil)fenil]acético;

ácido 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-(4-propilpiridin-2-il)-6-(trifluorometil)fenil]acético;

ácido 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-(piridin-2-il)-6-(trifluorometil)fenil]acético.

[0073] Como ejemplo de compuestos de fórmula (A4b), la presente invención proporciona ácido 2-(terc-butoxi)-2-[2-(4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)-3-(piridin-4-il)-6-(trifluorometil)fenil]acético.

5 **[0074]** Como ejemplos de compuestos de fórmula (A4c), la presente invención proporciona:
 ácido 2-{3-[2-(benciloxi)piridin-4-il]-2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-6-(trifluorometil)fenil]-2-(terc-butoxi)acético;
 ácido 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-(3-fluoropiridin-4-il)-6-(trifluorometil)fenil]acético;
 ácido 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-(2-propilpiridin-4-il)-6-(trifluorometil)fenil]acético;
 ácido 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-(piridin-4-il)-6-(trifluorometil)fenil]acético .

10 **[0075]** Como ejemplo de compuestos de fórmula (A3c), la presente invención proporciona ácido 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-(piridin-3-il)-6-(trifluorometil)fenil]acético.

15 **[0076]** Como ejemplo de compuestos de fórmula (A6c), la presente invención proporciona ácido 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-(pirimidin-4-il)-6-(trifluorometil)fenil]acético.

[0077] Como ejemplo de compuestos de fórmula (A9c), la presente invención proporciona ácido 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-(piridazin-4-il)-6-(trifluorometil)fenil]acético.

20 **[0078]** Como ejemplo de compuestos de fórmula (B1c), la presente invención proporciona ácido 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-(tiofen-2-il)-6-(trifluorometil)fenil]acético.

[0079] Como ejemplo de compuestos de fórmula (B2c), la presente invención proporciona ácido 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-(2,5-dimetil-tiofen-3-il)-6-(trifluorometil)fenil]acético.

25 **[0080]** Como ejemplos de compuestos de fórmula (B5c), la presente invención proporciona:
 ácido 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-6-(trifluorometil)fenil]acético;
 ácido 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-[1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il]-6-(trifluorometil)fenil]acético.

30 **[0081]** Como ejemplo de compuestos de fórmula (B6c), la presente invención proporciona:
 ácido 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-6-(trifluorometil)fenil]acético.

35 **[0082]** Como ejemplo de compuestos de fórmula (B7b), la presente invención proporciona:
 ácido 2-(terc-butoxi)-2-[2-(4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-(trifluorometil)fenil]acético.

[0083] Como ejemplos de compuestos de fórmula (B7c), la presente invención proporciona:
 ácido 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-(trifluorometil)fenil]acético;
 ácido 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-[1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-4-il]-6-(trifluorometil)fenil]acético.

40 **[0084]** Como ejemplo de compuestos de fórmula (B8b), la presente invención proporciona ácido 2-(terc-butoxi)-2-[2-(4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)-3-(1H-pirazol-1-il)-6-(trifluorometil)fenil]acético.

45 **[0085]** Como ejemplos de compuestos de fórmula (B8c), la presente invención proporciona:
 ácido 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)-6-(trifluorometil)fenil]acético;
 ácido 2-[3-(4-bromo-1H-pirazol-1-il)-2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-6-(trifluorometil)fenil]-2-(terc-butoxi)acético;
 ácido 2-[3-(4-cloro-1H-pirazol-1-il)-2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-6-(trifluorometil)fenil]-2-(terc-butoxi)acético;
 ácido 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-[3-(dimetilamino)-1H-pirazol-1-il]-6-(trifluorometil)fenil]acético;
 ácido 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-[4-(dimetilamino)-1H-pirazol-1-il]-6-(trifluorometil)fenil]acético;
 ácido 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-(5-metil-1H-pirazol-1-il)-6-(trifluorometil)fenil]acético;
 ácido 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-(1H-pirazol-1-il)-6-(trifluorometil)fenil]acético;
 ácido 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-6-(trifluorometil)fenil]acético;
 ácido 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-(4-metil-1H-pirazol-1-il)-6-(trifluorometil)fenil]acético.

50 **[0086]** Como ejemplo de compuestos de fórmula (B9c), la presente invención proporciona ácido 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-(1H-imidazol-1-il)-6-(trifluorometil)fenil]acético.

60 **[0087]** Como ejemplos de compuestos de fórmula (B10c), la presente invención proporciona:
 ácido 2-[3-(1,3-benzotiazol-2-il)-2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-6-(trifluorometil)fenil]-2-(terc-butoxi)acético;
 ácido 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-(1,3-tiazol-2-il)-6-(trifluorometil)fenil]acético.

65 **[0088]** Como ejemplo de compuestos de fórmula (B11c), la presente invención proporciona ácido 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-(1,2-tiazol-4-il)-6-(trifluorometil)fenil]acético.

[0089] Como ejemplo de compuestos de fórmula (B12c), la presente invención proporciona ácido 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-6-(trifluorometil)fenil]acético.

5 **[0090]** Como ejemplo de compuestos de fórmula (B13c), la presente invención proporciona ácido 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-{pirazolo [1,5-a] piridin-3-il}-6-(trifluorometil)fenil]acético.

[0091] Como ejemplo de compuestos de fórmula (B14c), la presente invención proporciona ácido 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-(1-metil-1H-pirrol-3-il)-6-(trifluorometil)fenil]acético.

10 **[0092]** Como ejemplo de compuestos de fórmula (B15c), la presente invención proporciona ácido 2-(terc-butoxi)-2-[3-(ciclopent-1-en-1-il)-2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-6-(trifluorometil)fenil]acético.

15 **[0093]** Como ejemplo de compuestos de fórmula (C3c), la presente invención proporciona ácido 2-(terc-butoxi)-2-[3-[1-(ciclobutilmetil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-il]-2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-6-(trifluorometil)fenil]acético.

[0094] Como ejemplo de compuestos de fórmula (C5c), la presente invención proporciona ácido 2-(terc-butoxi)-2-[3-[1-(ciclobutilmetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il]-2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-6-(trifluorometil)fenil]acético.

20 **[0095]** Como ejemplos de compuestos de fórmula (C6c), la presente invención proporciona:
ácido 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-(1-metil-1H-piridin-2-ona-5-il)-6-(trifluorometil)fenil]acético;

ácido 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-(6-oxo-1-propil-1,6-dihidropiridin-3-il)-6-(trifluorometil)fenil]acético;

25 ácido 2-[3-(1-bencil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-6-(trifluorometil)fenil]-2-(terc-butoxi)acético;

ácido 2-(terc-butoxi)-2-[3-[1-(ciclopropilmetil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]-2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-6-(trifluorometil)fenil]acético;

30 ácido 2-(terc-butoxi)-2-[3-[1-(ciclobutilmetil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]-2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-6-(trifluorometil)fenil]acético;

ácido 2-(terc-butoxi)-2-[3-[1-(2-ciclopropilmetil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]-2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-6-(trifluorometil)fenil]acético;

ácido 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-[1-(2-metilpropil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]-6-(trifluorometil)fenil]acético;

35 ácido 2-(terc-butoxi)-2-[3-(1-ciclobutilmetil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-6-metilfenil]acético;

ácido 2-(terc-butoxi)-2-[3-(1-ciclobutilmetil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-6-metil-2-[5-metil-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)]fenil]acético; o

40 ácido 2-(terc-butoxi)-2-[3-(1-ciclopropil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-6-(trifluorometil)fenil]acético.

[0096] Como ejemplo de compuestos de fórmula (C8c), la presente invención proporciona ácido 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-(1-etil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-6-(trifluorometil)fenil]acético.

45 **[0097]** Como ejemplo de compuestos de fórmula (C9c), la presente invención proporciona ácido 2-(terc-butoxi)-2-[3-(ciclohex-1-en-1-il)-2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-6-(trifluorometil)fenil]acético.

Ejemplos

50 **[0098]** Los siguientes ejemplos se proporcionan con el propósito de ilustrar la presente invención y de ninguna manera debe interpretarse que limitan el alcance de la presente invención.

[0099] La primera parte representa la preparación de los compuestos (intermedios y compuestos finales) mientras que la segunda parte describe la evaluación de la actividad antiviral de los compuestos según la presente invención.

55 Preparación de los compuestos

[0100] Las abreviaturas o símbolos usados en el presente documento incluyen:

DMSO: dimetilsulfóxido

60 MS: espectrometría de masas

RMN: Resonancia Magnética Nuclear

s: singlete

ancho: singlete ancho

d: doblete

65 t: triplete

q: cuádruplete

dd: doble doblete
 ddd: doble de doble doblete
 dt: doble triplete
 m: macizo
 5 TLC: cromatografía de capa fina

Ejemplo 1: Síntesis de ácido 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-fenil-6-(trifluorometil)fenil]acético

[0101]

10

15

20

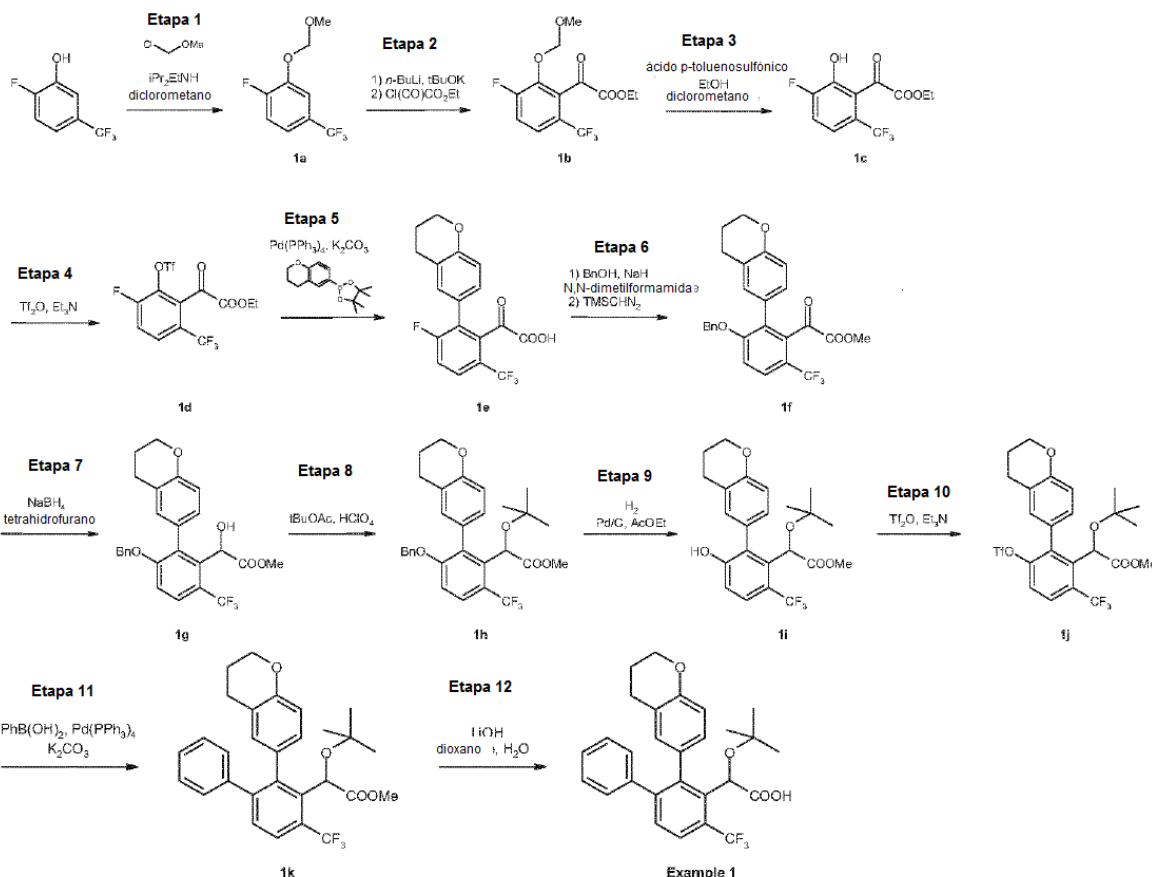
25

30

35

40

45



Etapa 1: Preparación del intermedio 1-fluoro-2-(metoximetoxi)-4-(trifluoro metil)benceno (1a)

[0102] A una solución de 2-fluoro-5-(trifluorometil)fenol (2,0 g, 11,1 mmol) en diclorometano anhidro (20 ml) en atmósfera de nitrógeno a 0°C se le añadieron sucesivamente diisopropiltilamina (3,87 ml, 22,2 mmol) y clorometil metil éter (1,26 ml, 16,6 mmol). La mezcla se agitó a 0°C durante 45 minutos antes de añadir agua (20 ml). Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (30 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución de hidróxido de sodio 2 M (20 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron al vacío para proporcionar 1-fluoro-2-(metoximetoxi)-4-(trifluorometil)benceno (**1a**) (2,49 g, 11,1 mmol, 100%) como un aceite ligeramente amarillo.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 3,53 (s, 3H), 5,25 (s, 2H), 7,16-7,20 (m, 1H), 7,24-7,27 (m, 1 H), 7,46 (dd, $J = 1,8$ Hz, $J = 7,4$ Hz, 1 H).

Etapa 2: Preparación del intermedio 2-[3-fluoro-2-(metoximetoxi)-6-(trifluorometil) fenil]-2-oxoacetato de etilo (1b)

[0103] En una atmósfera de nitrógeno, se añadieron una solución 1,6 M de n -butil litio en hexanos (3,5 ml, 5,6 mmol) y una solución de terc-butóxido de potasio 1 M en tetrahydrofurano (5,6 ml, 5,6 mmol) a tetrahydrofurano anhidro (30 ml) a -78°C. La mezcla se agitó durante 15 minutos antes de añadir gota a gota una solución de 1-fluoro-2-(metoximetoxi)-4-(trifluorometil)benceno (**1a**) (1,0 g, 4,46 mmol) en tetrahydrofurano (10 ml). La mezcla se agitó a -78°C durante 2 horas y se añadió a través de la canulación a una solución de cloruro de etil oxalilo (1,4 ml, 9,0 mmol) en tetrahydrofurano (20 ml) a -78°C. La mezcla se agitó a -78°C durante 45 minutos y se añadió agua (50 ml). Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2x30 ml). Las fases orgánicas combinadas se

lavaron con una solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio (30 ml), solución acuosa saturada de cloruro sódico (30 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo 90/10) para proporcionar 2-[3-fluoro-2-(metoximetoxi)-6-(trifluorometil)fenil]-2-oxoacetato de etilo (840 mg, 2,59 mmol, 58%) (**1 b**) como un aceite amarillo.

5 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1,36 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 3,45 (s, 3H), 4,38 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 5,16 (s, 2H), 7,28-7,34 (m, 1 H), 7,43 (dd, J = 4,4 Hz, J = 8,8 Hz, 1 H).

Etapa 3: Preparación del intermedio 2-[3-fluoro-2-hidroxi-6-(trifluorometil)fenil]-2-oxoacetato de etilo (**1 c**)

10 **[0104]** Una solución de 2-[3-fluoro-2-(metoximetoxi)-6-(trifluorometil)fenil]-2-oxoacetato de etilo (**1b**) (500 mg, 1,54 mmol) y ácido p-toluenosulfónico (59 mg, 0,31 mmol) en diclorometano (7,5 ml) y etanol (1,5 ml) se calentó a 50°C durante la noche. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo 60/40) para proporcionar 2-[3-fluoro-2-hidroxi-6-(trifluorometil)fenil]-2-oxoacetato de etilo (**1c**) (394 mg, 1,40 mmol, 91%) como un aceite amarillo.

15 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1,38 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 4,38 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 6,91 (d, J = 2,7 Hz), 7,26-7,35 (m, 2H).

Etapa 4: Preparación del intermedio 2-[3-fluoro-2-[(trifluorometano)sulfoniloxi]-6-(trifluorometil)fenil]-2-oxoacetato de etilo (**1 d**)

20 **[0105]** A una solución de 2-[3-fluoro-2-hidroxi-6-(trifluorometil)fenil]-2-oxoacetato de etilo (394 mg, 1,41 mmol) (**1c**) en diclorometano anhidro (5 ml) en atmósfera de nitrógeno a -78°C se añadieron sucesivamente trietilamina (0,24 ml, 1,69 mmol) y anhídrido trifílico (0,26 ml, 1,55 mmol). La mezcla se agitó a -78°C durante 45 minutos antes de añadir agua (10 ml). Se separaron las capas. La fase acuosa se extrajo con diclorometano (10 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio (10 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron al vacío para dar 2-[3-fluoro-2-[(trifluorometano)sulfoniloxi]-6-(trifluorometil)fenil]-2-oxoacetato de etilo (**1d**) (548 mg, 1,32 mmol, 94%) como un aceite de color amarillo que se usó sin purificación adicional.

25 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1,37 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 4,42 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 7,55 (t, J = 8,7 Hz), 7,78 (dd, J = 4,5 Hz, J = 8,7 Hz, 1H).

30 **Etapa 5:** Preparación del intermedio ácido 2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-fluoro-6-(trifluorometil)fenil]-2-oxoacético (**1e**)

35 **[0106]** Una solución desgasificada de 2-[3-fluoro-2-[(trifluorometano)sulfoniloxi]-6-(trifluorometil)fenil]-2-oxoacetato de etilo (**1d**) (8,0 g, 19,41 mmol), carbonato de potasio (10,73 g, 77,63 mmol), 6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)cromano (6,56 g, 25,23 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina) de paladio (2,24 g, 1,94 mmol) en dioxano (167 ml) y agua (33,5 ml) se calentó a 85°C durante 20 horas. Se añadió agua (30 ml) y la mezcla de reacción se calentó a 85°C durante 1 h más. Se añadió agua (170 ml) y el dioxano se evaporó al vacío. Se añadió dietil éter (2x80 ml) y las capas se separaron. La fase orgánica se lavó con una solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio (170 ml). Las fases acuosas combinadas se acidificaron con ácido clorhídrico 2 N hasta pH 2, a continuación se extrajo con dietil éter (2x170 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío para proporcionar ácido 2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-fluoro-6-(trifluorometil)fenil]-2-oxoacético (**1e**) (6,09 g, 16,54 mmol, 85%) como un aceite de color naranja que se usó sin purificación adicional.

40 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1,97-2,04 (m, 2H), 2,77 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 4,21 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 6,81 (s, 1 H), 6,92 (m, 2H), 7,39 (t, J = 8,6 Hz, 1 H), 7,73 (dd, J = 8,6, 4,8 Hz, 1 H).

Etapa 6: Preparación del intermedio 2-[3-(benciloxi)-2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-6-(trifluorometil)fenil]-2-oxoacetato de etilo (**1f**)

50 **[0107]** A una suspensión de hidruro de sodio al 60% en aceite (340 mg, 14,2 mmol) en N, N-dimetilformamida anhidra (14 ml) a 0°C bajo atmósfera de nitrógeno, se añadió gota a gota alcohol bencílico anhidro (1,47 ml, 14,2 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos antes de añadir gota a gota una solución de ácido 2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-fluoro-6-(trifluorometil)fenil]-2-oxoacético (**1e**) (1,306 g, 3,55 mmol) en N, N-dimetilformamida anhidra (13 ml) a 0°C. La mezcla roja oscura se agitó a 60°C durante 3 horas. La solución de color verde oscuro se enfrió a 0°C y se añadió agua (80 ml) con precaución. La solución básica resultante se extrajo con dietil éter (2 x 70 ml). La fase acuosa se acidificó con ácido clorhídrico 1 M hasta pH 2, a continuación se extrajo con AcOEt (3 x 70 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro sódico (50 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron al vacío. El residuo se disolvió en tolueno y se concentró. El residuo se disolvió en ciclohexano (41,0 ml) y metanol (20,5 ml) a 0°C y se añadió una solución 2 M de trimetilsilildiazometano en dietil éter (4,4 ml, 8,87 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos antes de la adición de ácido acético (0,5 ml). La mezcla se concentró al vacío. El residuo se disolvió en acetato de etilo (120 ml), se lavó con una solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio (120 ml), solución acuosa saturada de cloruro sódico (120 ml), se secó sobre sulfato de sodio, se concentró al vacío y a continuación se co-evaporó con tolueno para proporcionar 2-[3-(benciloxi)-2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-6-(trifluorometil)fenil]-2-oxoacetato de metilo (**1f**) (1,31 g, 2,78 mmol, 78%) como un aceite de color naranja que se usó sin purificación

65

adicional.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1,97-2,05 (m, 2H), 2,75 (t, 6,4 Hz, 2H), 3,55 (s, 3H), 4,19-4,22 (m, 2H), 5,15 (s, 2H), 6,80 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 6,85 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 6,99 (dd, J = 2,1 Hz, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,11 (d, J = 8,7 Hz, 1 H), 7,23-7,36 (m, 5H), 7,65 (d, J = 8,7 Hz, 1 H).

5 **Etapa 7:** Preparación del intermedio 2-[3-(benciloxi)-2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-6-(trifluorometil)fenil]-2-hidroxiacetato de metilo (**1 g**)

10 **[0108]** A una solución de 2-[3-(benciloxi)-2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-6-(trifluorometil)fenil]-2-oxoacetato de metilo (**1f**) (1,32 g, 2,81 mmol) en tetrahidrofurano (44 ml) a 0°C se añadió borohidruro de sodio en porciones (159 mg, 4,21 mmol). La mezcla se agitó a 0°C durante 90 minutos. Se añadió ácido acético (0,5 ml), seguido de agua (60 ml). La solución resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). La fase orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro sódico (30 ml) y se secó sobre sulfato de sodio. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo 80/20) para proporcionar 2-[3-(benciloxi)-2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-6-(trifluorometil)fenil]-2-hidroxiacetato de metilo (1 g) (1,04 g, 2,20 mmol, 78%).

15 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 2,1-2,9 (m, 2H), 2,75-2,82 (m, 2H), 3,57 y 3,60 (2 s, 3H), 4,24 (t, J = 5,1 Hz, 2H), 5,07 (s, 2H), 5,38 (s ancho, 1 H), 6,79-6,85 (m, 2H), 6,97-7,14 (m, 4H), 7,24-7,31 (m, 3H), 7,65 (d, J = 8,7 Hz, 1 H).

20 **Etapa 8:** Preparación del intermedio 2-[3-(benciloxi)-2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-6-(trifluorometil)fenil]-2-(terc-butoxi) acetato de metilo (**1h**)

25 **[0109]** En atmósfera de nitrógeno, se disolvió 2-[3-(benciloxi)-2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-6-(trifluorometil)fenil]-2-hidroxiacetato de metilo (1 g) (5,36 g, 11,35 mmol) en acetato de terc-butilo (142 ml), se enfrió a 0°C y se añadió ácido perclórico al 70% (2,94 ml, 34,04 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. A continuación, la mezcla de reacción se vertió en una solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica resultante se lavó con solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío. La mezcla en bruto se purificó por DCVC (cromatografía de columna de vacío en seco, utilizando 250 ml de gel de sílice, ciclohexano/acetato de etilo 100/0 a 60/40) para proporcionar 2-[3-(benciloxi)-2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-6-(trifluorometil)fenil]-2-(terc-butoxi)acetato de metilo (**1h**) (3,58 g, 6,77 mmol, 58%) como un aceite amarillo.

30 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 0,99 y 1,36 y 1,37 (s, 9H), 2,00-2,09 (m, 2H), 2,70-2,85 (m, 2H), 3,59 y 3,61 y 3,69 y 3,70 (s, 3H), 4,22-4,27 (m, 2H), 5,00-5,41 (m, 3H), 6,81-7,32 (m, 9H), 7,63-7,70 (m, 1 H).

35 **Etapa 9:** Preparación del intermedio 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-hidroxi-6-(trifluorometil)fenil]acetato de metilo (**1 i**)

40 **[0110]** Se pasó una solución de 2-[3-(benciloxi)-2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-6-(trifluorometil)fenil]-2-(terc-butoxi)acetato de metilo (**1 h**) (3,48 g, 6,57 mmol) en acetato de etilo (130 ml) a través del cubo H (0,8 ml/min, modo de H₂, 40°C). La solución resultante se concentró al vacío para proporcionar 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-hidroxi-6-(trifluorometil)fenil]acetato de metilo (**1i**) (2,62 g, 5,97 mmol, 91%) como un sólido blanco. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1,00 y 1,01 (s, 9H), 2,05 (m, 2H), 2,78 (m, 2H), 3,66 (s, 3H), 4,25 (m, 2H), 5,04 y 5,05 (s, 1 H), 5,10 y 5,13 (s, 1 H), 6,89-6,93 (m, 2H), 6,99 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 7,8- 7,11 (m, 1 H), 7,62 (d, J = 8,7 Hz, 1 H). MS *m/z* ([MH]⁻) 437.

45 **Etapa 10:** Preparación del intermedio 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-[(trifluorometano)sulfoniloxi]-6-(trifluorometil)fenil] acetato de metilo (**1j**)

50 **[0111]** A una solución de 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-hidroxi-6-(trifluorometil)fenil]acetato de metilo (**1i**) (1,00 g, 2,28 mmol) en diclorometano anhidro (16 ml) en atmósfera de nitrógeno a -78°C se añadieron sucesivamente trietilamina (0,95 ml, 6,84 mmol) y anhídrido triflico (0,48 ml, 2,85 mmol). La solución incolora se agitó a -78°C durante 45 minutos antes de añadir agua (30 ml). Las capas se separaron. La fase acuosa se extrajo con diclorometano (30 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio (30 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron al vacío para proporcionar 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-[(trifluorometano)sulfoniloxi]-6-(trifluorometil)fenil]acetato de metilo (**1j**) (1,30 g, 2,28 mmol, 100%) como un aceite de color naranja.

55 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 0,98 y 0,99 (s, 9H), 1,98-2,10 (m, 2H), 2,65-2,85 (m, 2H), 3,70 (s, 3H), 4,20-4,28 (m, 2H), 5,12 (s, 1H), 6,80-7,05 (m, 3H), 7,42 (d, J = 8,7 Hz, 1 H), 7,80 (d, J = 8,7 Hz, 1 H).

60 **Etapa 11:** Preparación del intermedio 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-fenil-6-(trifluorometil)fenil]acetato de metilo (**1 k**)

65 **[0112]** Una solución desgasificada de 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-[(trifluorometano)sulfoniloxi]-6-(trifluorometil)fenil]acetato de metilo (**1j**) (200 mg, 0,351 mmol), carbonato de potasio (194 mg, 1,40 mmol), ácido fenilborónico (52,3 mg, 0,421 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina) de paladio (40,5 mg, 0,035 mmol) en dioxano (3 ml) y agua (0,6 ml) se calentó a 85°C durante la noche. Se añadió agua (2 ml) y el dioxano se

evaporó al vacío. El residuo acuoso se extrajo con acetato de etilo (3 x 4 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio (4 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (ciclohexano/acetato de etilo 90/10) para proporcionar 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-fenil-6-(trifluorometil)fenil]acetato de metilo (**1k**) (128 mg, 0,264 mmol, 73%) como un sólido blanco.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 0,95 (s, 9H), 1,84-1,89 (m, 1 H), 1,98-2,04 (m, 1 H), 2,30-2,54 (m, 1H), 2,66-2,80 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 4,8-4,18 (m, 2H), 5,17 y 5,19 (s, 1H), 6,39-6,72 (m, 2H), 7,0-7,03 (m, 2 H), 7,10-7,16 (m, 4H), 7,43 (s ancho, 1H), 7,75 (d, J = 8,1 Hz, 1H).

Etapa 12: Preparación de ácido 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-fenil-6-(trifluorometil)fenil]acético (**Ejemplo 1**)

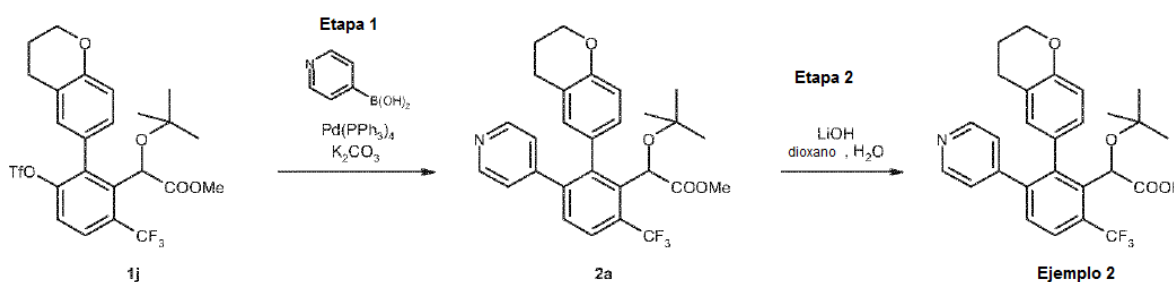
[0113] Se añadió una solución acuosa de hidróxido de litio (2 N, 257 µl, 0,513 mmol) a una solución de 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-fenil-6-trifluorometil]fenil] acetato de metilo (**1k**) (128 mg, 0,256 mmol) en una mezcla de tetrahidrofurano (1,5 ml) y metanol (1,5 ml). Se calentó entonces la mezcla a 60°C durante 4 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se añadió una solución acuosa de hidróxido de litio (2 N, 257 µl, 0,513 mmol) y la solución resultante se agitó adicionalmente a 70°C durante 3 horas. Se añadió una solución acuosa de hidróxido de litio (2 N, 257 µl, 513 µmol) y la solución se agitó adicionalmente a 50°C. Las fases orgánicas se eliminaron al vacío y después se añadió dioxano (1,5 ml). La solución resultante se calentó a 100°C con agitación durante 6 horas, a continuación se colocó a 4°C durante 3 días. La solución se calentó a continuación adicionalmente a 100°C con agitación durante 6 horas. Los disolventes se extrajeron y el residuo se disolvió parcialmente en agua (10 ml). La solución se lavó con dietil éter. La fase acuosa se acidificó con HCl 1 N hasta pH 2 y a continuación se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas (dietil éter y acetato de etilo) se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (pentano/acetato de etilo/ácido acético 70/30/0,07) para proporcionar ácido 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-fenil-6-(trifluorometil)fenil]acético (**ejemplo 1**) (85 mg, 0,175 mmol, 68%) como una espuma blanca.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 0,97 (s, 9H), 1,80-2,05 (m, 2H), 2,20-2,60 y 2,75-2,85 (2 m, 2H), 4,12 y 4,17 (2t, 10,5 Hz, 2H), 5,33 y 5,38 (2 s, 1H), 6,30-6,50 y 6,70-6,85 y (2 m, 2H), 6,98-7,08 (m, 2H), 7,12-7,20 (m, 3H), 7,45-7,55 (m, 2H), 7,76 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 9,60 (s ancho, 1 H).

MS *m/z* ([MH]⁺) 483.

Ejemplo 2: Síntesis de ácido 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-(piridin-4-il)-6-(trifluorometil)fenil]acético

[0114]



Etapa 1: preparación del intermedio 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-(piridin-4-il)-6-(trifluorometil)fenil] acetato de metilo (**2a**)

[0115] Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 11, el intermedio 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-[(trifluorometano)sulfonyloxi]-6-(trifluorometil)fenil]acetato de metilo (**1j**) (95 mg, 0,166 mmol) se convierte por reacción con ácido piridin-4-ilborónico (26 mg, 0,2 mmol) en 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-(piridin-4-il)-6-(trifluorometil)fenil]acetato de metilo (**2a**) (57 mg, 0,114 mmol, 69%) como un sólido blanco, después de purificación mediante TLC preparativa (ciclohexano/acetato de etilo 70/30).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 0,94 y 0,96 (s, 9H), 1,87-1,92 (m, 1H), 1,98-2,04 (m, 1H), 2,34-2,57 (m, 1H), 2,69-2,76 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 4,11-4,20 (m, 2H), 5,18 (s ancho, 1 H), 6,37-6,74 (m, 2H), 6,96 (d, J = 6,3 Hz, 2H), 7,9-7,16 (m, 1 H), 7,41 y 7,42 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 7,80 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 8,40 (d, J = 6,3 Hz, 2H).

Etapa 2: Preparación de ácido 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-(piridin-4-il)-6-(trifluorometil)fenil]acético (**ejemplo 2**)

65

[0116] A una solución de 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-(piridin-4-il)-6-(trifluorometil)fenil] acetato de metilo (**2a**) (57 mg, 0,114 mmol) en una mezcla de dioxano (1 ml) y agua (0,5 ml) se añadió hidróxido de litio (14 mg, 0,333 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 95°C durante la noche. Se añadieron dioxano (0,5 ml) y agua (0,2 ml) y la mezcla se agitó a 100°C durante 9 horas. Se añadió más hidróxido de litio (5 mg, 0,111 mmol) y la mezcla se agitó a 100°C durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. Se añadió agua (4 ml) al residuo y la solución se acidificó con una solución de ácido clorhídrico 1 M hasta pH 5, seguido de extracción con acetato de etilo (4x5 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (ciclohexano/acetato de etilo/ácido acético 20/80/0,1) para proporcionar ácido 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-(piridin-4-il)-6-(trifluorometil)fenil]acético (**ejemplo 2**) (43 mg, 0,088 mmol, 78%) como un sólido beige.

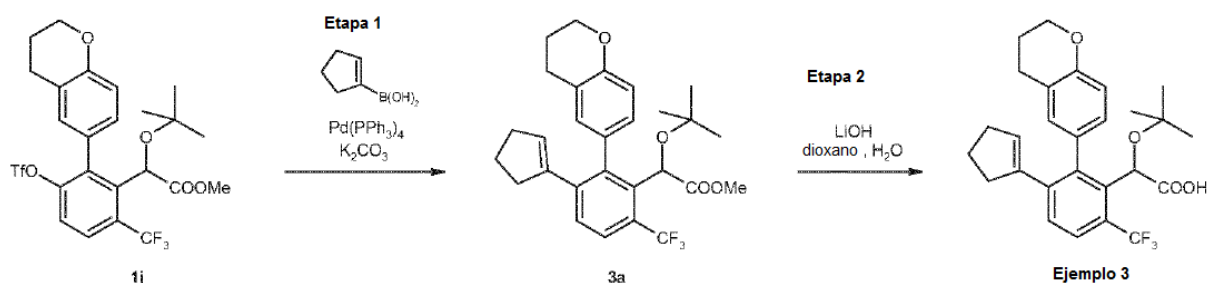
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 0,97 (s, 9H), 1,80-2,10 (m, 2H), 2,30-2,90 (m, 2H), 4,10-4,25 (m, 2H), 5,32 y 5,35 (s, 1 H), 6,30-6,90 (m, 2H), 6,98 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 7,40-7,60 (m, 2H), 7,81 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 8,42 (d, J = 5,7 Hz, 2H).

MS *m/z* ([M+H]⁺) 486.

MS *m/z* ([M-H]⁻) 484.

Ejemplo 3: Síntesis de ácido 2-(terc-butoxi)-2-[3-(ciclopent-1-en-1-il)-2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-6-(trifluorometil)fenil]acético

[0117]



Etapa 1: preparación del intermedio 2-(terc-butoxi)-2-[3-(ciclopent-1-en-1-il)-2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-6-(trifluorometil)fenil]acetato de metilo (**3a**)

[0118] Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 11, el intermedio 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-[(trifluorometano)sulfonyloxi]-6-(trifluorometil)fenil]acetato de metilo (**1j**) (120 mg, 0,210 mmol) se convierte por reacción con ácido 1-ciclopentenil borónico (28 mg, 0,252 mmol) en 2-(terc-butoxi)-2-[3-(ciclopent-1-en-1-il)-2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-6-(trifluorometil)fenil]acetato de metilo (**3a**) (69 mg, 0,141 mmol, 67%) como un aceite incoloro, después de purificación mediante TLC preparativa (ciclohexano/acetato de etilo 90/10).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 0,95 (s, 9H), 1,61-1,92 (m, 3H), 1,95-2,13 (m, 3H), 2,18-2,33 (m, 2H), 2,64-2,84 (m, 2H), 3,69 (s, 3H), 4,23 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 5,14 y 5,16 (s, 1 H), 5,48-5,57 (m, 1 H), 6,71-6,85 (m, 2H), 7,00-7,10 (m, 1 H), 7,34 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 8,2 Hz, 1 H).

Etapa 2: Preparación de ácido 2-(terc-butoxi)-2-[3-(ciclopent-1-en-1-il)-2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-6-(trifluorometil)fenil]acético (**ejemplo 3**)

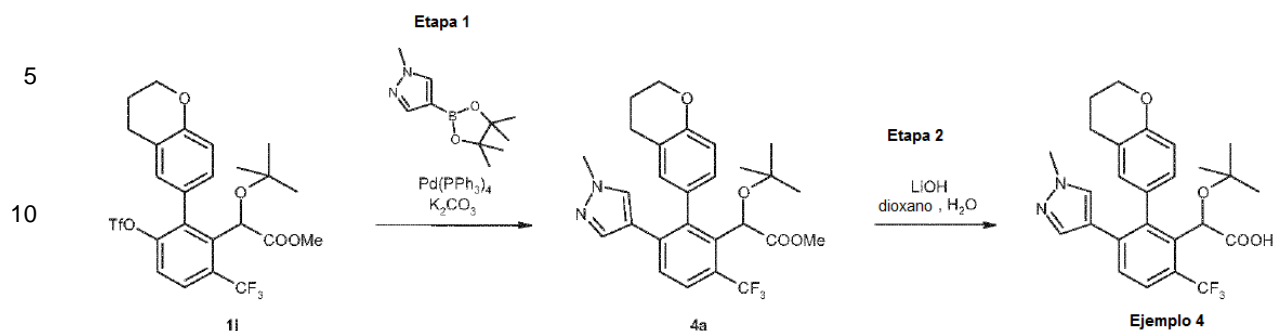
[0119] Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 2, etapa 2, el intermedio 2-(terc-butoxi)-2-[3-(ciclopent-1-en-1-il)-2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-6-(trifluorometil)fenil]acetato de metilo (**3a**) (69 mg, 0,141 mmol) se convierte en ácido 2-(terc-butoxi)-2-[3-(ciclopent-1-en-1-il)-2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-6-(trifluorometil)fenil]acético (**ejemplo 3**) (40 mg, 0,084 mmol, 59 %) como un sólido blanco.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 0,96 (s, 9H), 1,45-1,90 (m, 4H), 1,92-2,12 (m, 2H), 2,12-2,36 (m, 2H), 2,60-2,91 (m, 2H), 4,12-4,32 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 5,28 y 5,32 (s, 1 H), 5,54 (s, 1 H), 6,67-6,87 (m, 2H), 7,30-7,50 (m, 2H), 7,61 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 9,59 (s ancho, 1 H).

MS *m/z* ([M-H]⁻) 473.

Ejemplo 4: Síntesis de ácido 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-(trifluorometil)fenil]acético

[0120]



Etapa 1: preparación del intermedio 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopirán-6-il)-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-(trifluorometil)fenil] acetato de metilo (**4a**)

20 **[0121]** Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 11, el intermedio 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopirán-6-il)-3-[(trifluorometano)sulfoniloxi]-6-(trifluorometil)fenil]acetato de metilo (**1j**) (100 mg, 0,175 mmol) se convierte por reacción con éster pinacólico del ácido 1-metilpirazol-4-borónico (43 mg, 0,210 mmol) en 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopirán-6-il)-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-(trifluorometil)fenil]acetato de metilo (**4a**) (44 mg, 0,087 mmol, 50%) como un aceite de color amarillo, después de purificación mediante TLC preparativa (ciclohexano/acetato de etilo 25/75).

25 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 0,97 (s, 9H), 2,04 (m, 2H), 2,67 (m, 2H), 2,76 (m, 2H), 3,68 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 5,14 (s, 1 H), 6,62-6,85 (m, 3H), 7,04 (m, 1 H), 7,09 (s, 1 H), 7,54 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,69 (d, J = 8,4 Hz, 1 H).

MS *m/z* ([M+H]⁺) 503.

30 **Etapa 2:** Preparación de ácido 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopirán-6-il)-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-(trifluorometil)fenil]acético (**ejemplo 4**)

35 **[0122]** Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 2, etapa 2, el intermedio 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopirán-6-il)-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-(trifluorometil)fenil]acetato de metilo (**4a**) (44 mg, 0,087 mmol) se convierte en ácido 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopirán-6-il)-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-(trifluorometil)fenil]acético (**ejemplo 4**) (30 mg, 0,061 mmol, 70%) como un sólido blanco.

40 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1,01 (s, 9H), 1,98-2,08 (m, 2H), 2,65-2,83 (m, 2H), 3,74 (s, 3H), 4,21 y 4,25 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 5,26 (s, 1H), 6,61-6,73 (m, 3H), 7,11 y 7,19 (s, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,57 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,60 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 9,59 (s ancho, 1 H).

MS *m/z* ([M+H]⁺) 489.

MS *m/z* ([M-H]⁻) 487.

Ejemplo 5: Síntesis de ácido 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopirán-6-il)-3-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)-6-(trifluorometil)fenil]acético

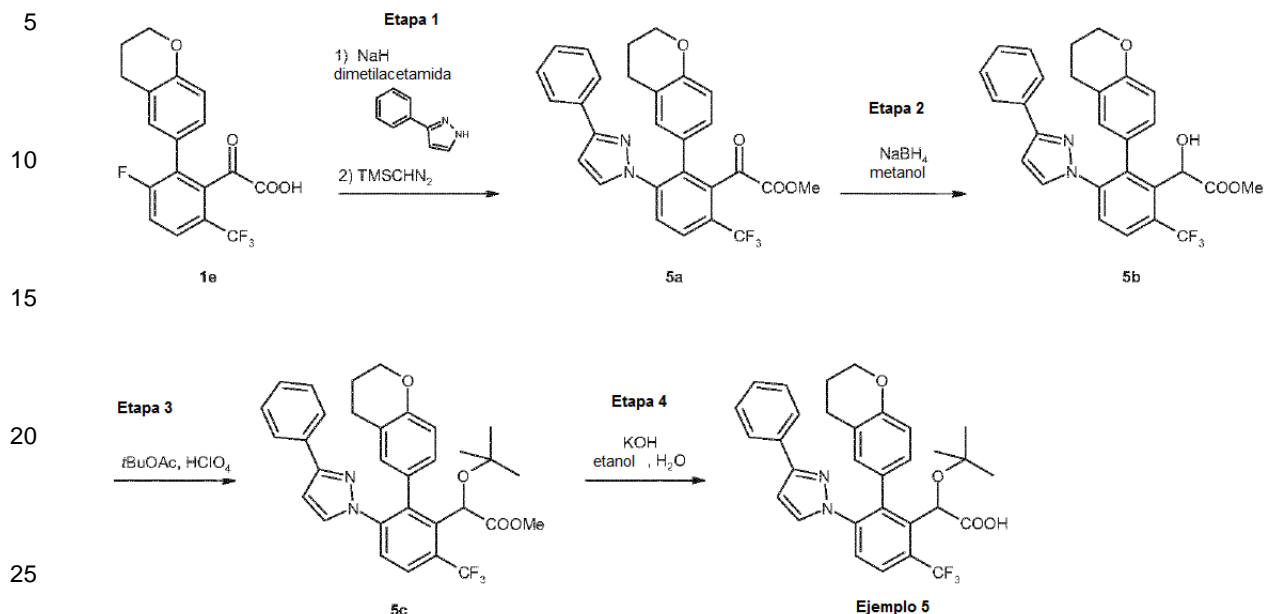
45 **[0123]**

50

55

60

65



Etapa 1: preparación del intermedio 2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)-6-(trifluorometil)fenil]-2-oxoacetato de metilo (**5a**)

[0124] A una solución de ácido 2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-fluoro-6-(trifluorometil)fenil]-2-oxoacético (**1e**) (124 mg, 0,34 mmol) y 3-fenil-1H-pirazol (97 mg, 0,67 mmol) en dimetilacetamida anhidra (2 ml) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno, se le añadió hidruro de sodio al 60% en aceite (40 mg, 1,01 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 90°C durante la noche y después se vertió en agua (10 ml). La mezcla se acidificó con ácido clorhídrico 1 M hasta pH 2 y se extrajo con acetato de etilo (2x10 ml). La fase orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro sódico (10 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en una mezcla de metanol (2 ml) y ciclohexano (4 ml) y se añadió una solución 2 M de trimetilsilildiazometano en diétil éter (0,5 ml, 1 mmol). La mezcla se agitó a 0°C durante 30 minutos y se añadieron unas gotas de ácido acético. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se disolvió en acetato de etilo (10 ml) y se lavó con una solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio (10 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (ciclohexano/acetato de etilo 75/25) para proporcionar 2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)-6-(trifluorometil)fenil]-2-oxoacetato de metilo (**5a**) (42 mg, 0,082 mmol, 24%) como un sólido blanco.

RMN 1H (300 MHz, CDCl₃) δ 1,94-2,02 (m, 2H), 2,62-2,77 (m, 2H), 3,55 (s, 3H), 4,17-4,21 (m, 2H), 6,49 (d, J = 2,5 Hz, 1 H), 6,70-6,78 (m, 3H), 6,98 (d, J = 2,5 Hz, 1 H), 7,34-7,44 (m, 3H), 7,81-7,87 (m, 3H), 8,08 (d, J = 8,5 Hz, 1 H).
MS *m/z* ([M+H]⁺) 507.

Etapa 2: Preparación del intermedio 2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)-6-(trifluorometil)fenil]-2-hidroxiacetato de metilo (**5b**)

[0125] A una solución de 2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)-6-(trifluorometil)fenil]-2-oxoacetato de metilo (**5a**) (42 mg, 0,082 mmol) en metanol anhidro (3 ml) a 0°C se añadió borohidruro de sodio (6,1 mg, 0,153 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos antes de añadir agua (2 ml). El metanol se evaporó al vacío. La solución resultante se extrajo con acetato de etilo (2x5 ml). La fase orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro sódico (5 ml) y se secó sobre sulfato de sodio para proporcionar 2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)-6-(trifluorometil)fenil]-2-hidroxiacetato de metilo (**5b**) (42 mg, 0,082 mmol, 100%) como un sólido blanco.

RMN 1H (300 MHz, CDCl₃) δ 1,90-2,07 (m, 2H), 2,50-2,67 (m, 1 H), 2,69-2,84 (m, 1 H), 3,23 (s ancho, 1 H), 3,51 y 3,54 (s, 3H), 4,16-4,23 (m, 2H), 5,46 y 5,47 (s, 1 H), 6,40-6,42 (m, 1 H), 6,57-6,80 (m, 2H), 6,91-6,92 (m, 1 H), 7,17-7,20 (m, 1 H), 7,31-7,42 (m, 3H), 7,77-7,81 (m, 2H), 7,85-7,92 (m, 2H).
MS *m/z* ([M+H]⁺) 509.

Etapa 3: Preparación del intermedio 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)-6-(trifluorometil)fenil]acetato de metilo (**5c**)

[0126] Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 8, el intermedio 2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)-6-(trifluorometil)fenil]-2-hidroxiacetato de metilo (**5b**) (42 mg, 0,082 mmol) se convierte en 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)-6-(trifluorometil)fenil]acetato de metilo (**5c**) (21 mg, 0,037 mmol, 44%) como un aceite incoloro, después de purificación mediante TLC preparativa (ciclohexano/acetato de etilo 80/20).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 0,95 y 0,96 (s, 9H), 1,89-1,95 (m, 1H), 2,1-2,7 (m, 1H), 2,46-2,62 (m, 1H), 2,71-2,85 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 4,16-4,23 (m, 2H), 5,21 (s, 1H), 6,41 y 6,42 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 6,64-6,84 (m, 2H), 6,90 y 6,93 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,18-7,23 (m, 1H), 7,31-7,42 (m, 3H), 7,79-7,85 (m, 4H).

Etapa 4: Preparación de ácido 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)-6-(trifluorometil)fenil]acético (**ejemplo 5**)

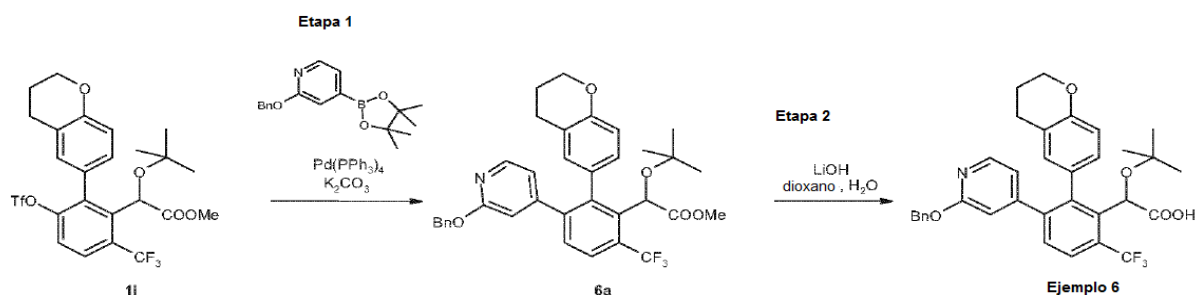
[0127] Una solución de 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)-6-(trifluorometil)fenil]acetato de metilo (**5c**) (21 mg, 0,037 mmol) e hidróxido de potasio (21 mg, 0,37 mmol) en una mezcla de etanol (3 ml) y agua (1 ml) se agitó a 100°C durante 18 horas. El etanol se evaporó al vacío. El residuo se diluyó con agua (2 ml) y se lavó con pentano (5 ml). La fase acuosa se acidificó con ácido clorhídrico 1 M hasta pH 1 y se extrajo con dietil éter (2x5 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (diclorometano/metanol 95/5) para proporcionar ácido 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)-6-(trifluorometil)fenil]acético (**ejemplo 5**) (11 mg, 0,020 mmol, 55%) como un sólido blanco.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 0,96 (s, 9H), 1,88-1,94 (m, 1H), 2,1-2,7 (m, 1H), 2,44-2,65 (m, 1H), 2,84-2,86 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 4,16-4,25 (m, 2H), 5,33 y 5,37 (s, 1H), 6,41 y 6,43 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 6,63-6,90 (m, 3H), 7,31-7,43 (m, 3H), 7,58 (s ancho, 1H), 7,80-7,93 (m, 4H).

MS *m/z* ([M+H]⁺) 551.

Ejemplo 6: Síntesis de ácido 2-{3-[2-(benciloxi)piridin-4-il]-2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-6-(trifluorometil)fenil}-2-(terc-butoxi)acético

[0128]



Etapa 1: preparación del intermedio 2-{3-[2-(benciloxi)piridin-4-il]-2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-6-(trifluorometil)fenil}-2-(terc-butoxi)acetato de metilo (**6a**)

[0129] Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 11, el intermedio 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-[(trifluorometano)sulfonyl]-6-(trifluorometil)fenil]acetato de metilo (**1j**) (120 mg, 0,210 mmol) se convierte por reacción con 2-(benciloxi)-4-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (78 mg, 0,252 mmol) en 2-{3-[2-(benciloxi)piridin-4-il]-2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-6-(trifluorometil)fenil}-2-(terc-butoxi)acetato de metilo (**6a**) (74 mg, 0,122 mmol, 58%) como un aceite amarillo claro después de purificación mediante TLC preparativa (ciclohexano/acetato de etilo 85/15).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 0,95 (s, 9H), 1,82-2,02 (m, 2H), 2,34-2,83 (m, 2H), 3,73 (s, 3H), 4,5-4,26 (m, 2H), 5,19 (s, 1H), 5,24-5,41 (m, 2H), 6,40-6,84 (m, 4H), 7,5-7,18 (m, 1H), 7,29-7,52 (m, 6H), 7,76 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,91 (m, 1H)

Etapa 2: Preparación de ácido 2-{3-[2-(benciloxi)piridin-4-il]-2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopirano-6-il)-6-(trifluorometil)fenil}-2-(terc-butoxi)acético (**ejemplo 6**)

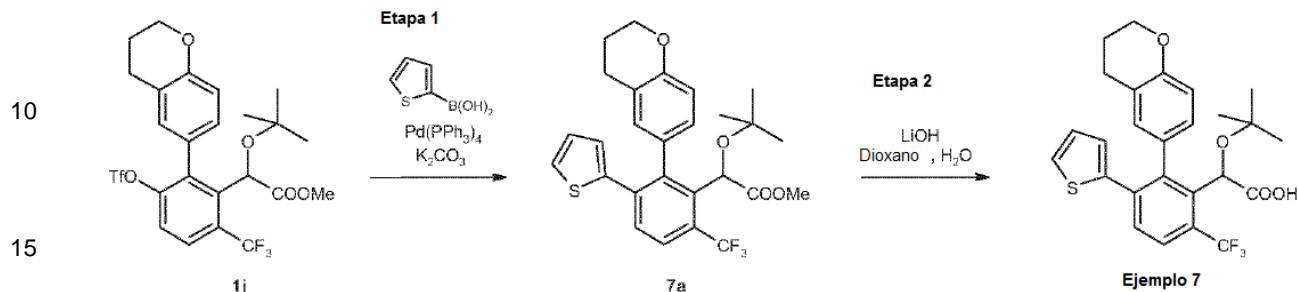
[0130] Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 2, etapa 2, el 2-{3-[2-(benciloxi)piridin-4-il]-2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-6-(trifluorometil)fenil}-2-(terc-butoxi)acetato de metilo (**6a**) (74 mg, 0,122 mmol) se convierte en ácido 2-{3-[2-(benciloxi)piridin-4-il]-2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-6-(trifluorometil)fenil}-2-(terc-butoxi)acético (**ejemplo 6**) (68 mg, 0,115 mmol, 94%) como un sólido blanco.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 0,95 (s, 9H), 1,75-2,09 (m, 2H), 2,22-2,93 (m, 2H), 3,93-4,28 (m, 2H), 5,21-5,46 (m, 3H), 6,35-6,89 (m, 4H), 7,29-7,57 (m, 7H), 7,77 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,86-7,99 (m, 1H), 9,64 (s ancho, 1H).

MS *m/z* ([M+H]⁺) 592.

Ejemplo 7: Síntesis de ácido 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-(tiofen-2-il)-6-(trifluorometil)fenil]acético

5 [0131]



20 **Etapa 1:** preparación del intermedio 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-(tiofen-2-il)-6-(trifluorometil)fenil]acetato de metilo (7a)

25 [0132] Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 11, el intermedio 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-[(trifluorometano)sulfonyloxi]-6-(trifluorometil)fenil]acetato de metilo (**1j**) (120 mg, 0,210 mmol) se convierte por reacción con ácido (tiofen-2-il)borónico (32 mg, 0,252 mmol) en 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-(tiofen-2-il)-6-(trifluorometil)fenil]acetato de metilo (**7a**) (71 mg, 0,141 mmol, 67%) como un aceite incoloro después de purificación mediante TLC preparativa (ciclohexano/acetato de etilo 85/15).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 0,99 (s, 9H), 1,90-2,11 (m, 2H), 2,53-2,83 (m, 2H), 3,70 y 3,71 (s, 3H), 4,16-4,28 (m, 2H), 5,16 (s, 1H), 6,64-6,70 (m, 4H), 7,7-7,13 (m, 1 H), 7,13-7,23 (m, 1 H), 7,58-7,76 (m, 2H).

30 **Etapa 2:** Preparación de ácido 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-(tiofen-2-il)-6-(trifluorometil)fenil]acético (**ejemplo 7**)

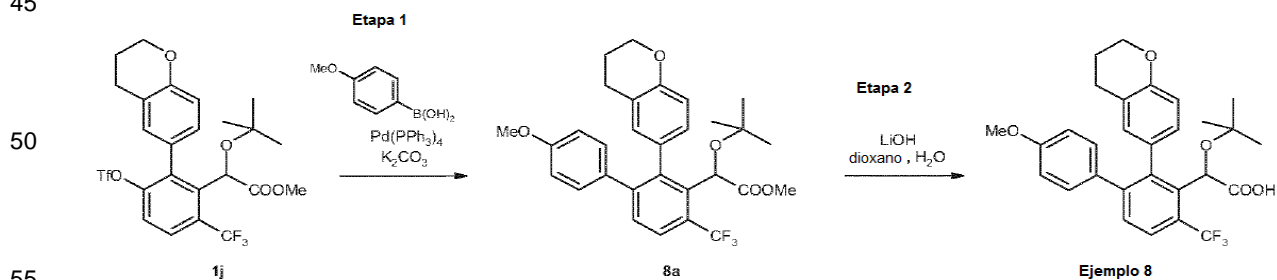
35 [0133] Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 2, etapa 2, el 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-(tiofen-2-il)-6-(trifluorometil)fenil]acetato de metilo (**7a**) (65 mg, 0,128 mmol) se convierte en 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-(tiofen-2-il)-6-(trifluorometil)fenil]acético (**ejemplo 7**) (62 mg, 0,126 mmol, 98%) como un sólido blanco.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1,00 (s, 9H), 1,87-2,16 (m, 2H), 2,41-2,93 (m, 2H), 4,02-4,39 (m, 2H), 5,30 (s ancho, 1 H), 6,61-6,78 (m, 4H), 6,79-6,93 (m, 1 H), 7,37-7,53 (m, 1 H), 7,62-7,78 (m, 2H), 9,57 (s ancho, 1 H).

MS *m/z* ([M-H]⁻) 489.

40 **Ejemplo 8:** Síntesis de ácido 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-(4-metoxifenil)-6-(trifluorometil)fenil]acético

45 [0134]



50 **Etapa 1:** preparación del intermedio 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-(4-metoxifenil)-6-(trifluorometil)fenil]acetato de metilo (**8a**)

60 [0135] Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 11, el intermedio 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-[(trifluorometano)sulfonyloxi]-6-(trifluorometil)fenil]acetato de metilo (**1j**) (100 mg, 0,175 mmol) se convierte por reacción con ácido (4-metoxifenil)borónico (32 mg, 0,210 mmol) en 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-(4-metoxifenil)-6-(trifluorometil)fenil]acetato de metilo (**8a**) (71 mg, 0,134 mmol, 76%) como un aceite incoloro, después de purificación mediante TLC preparativa (ciclohexano/acetato de etilo 80/20).

65 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 0,94 (s, 9H), 1,90-2,04 (m, 2H), 2,45-2,72 (m, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 4,12-4,18 (m, 2H), 5,17 (s ancho, 1H), 6,42-6,68 (m, 4H), 6,94 (m, 2H), 7,10 (m, 1 H), 7,25-7,50 (m, 1 H), 7,71-7,74 (m, 1 H).

MS m/z ($[M+Na]^+$) 551.

Etapa 2: Preparación de ácido 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-(4-metoxifenil)-6-(trifluorometil)fenil]acético (**ejemplo 8**)

[0136] Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 2, etapa 2, el 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-(4-metoxifenil)-6-(trifluorometil)fenil]acetato de metilo (**8a**) (71 mg, 0,134 mmol) se convierte en ácido 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-(4-metoxifenil)-6-(trifluorometil)fenil]acético (**ejemplo 8**) (65 mg, 0,126 mmol, 94%) como un sólido blanco.

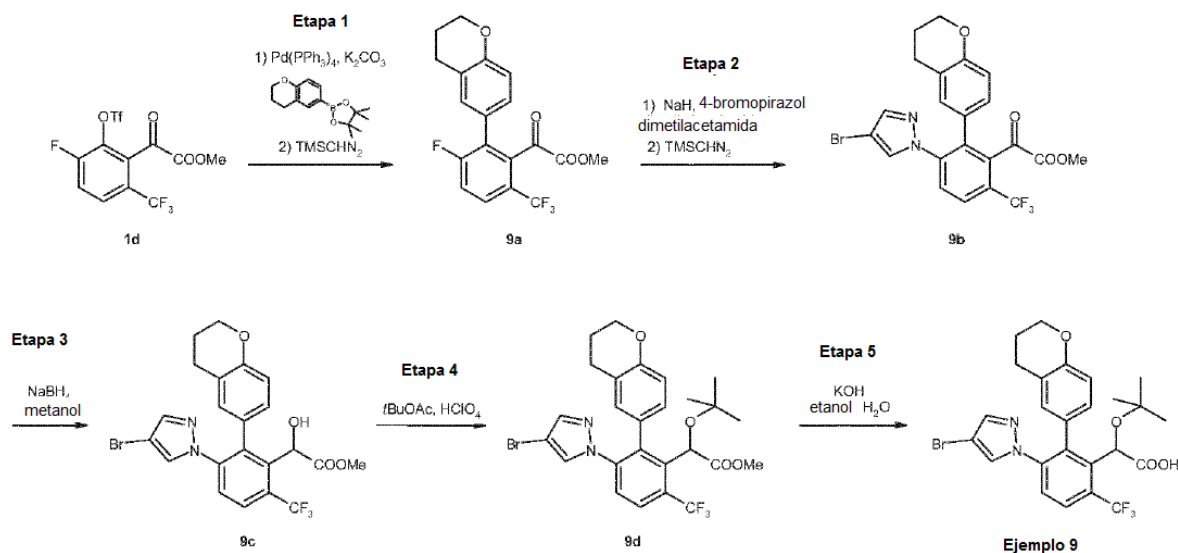
RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0,96 (s, 9H), 1,87-1,91 (m, 1 H), 1,98-2,01 (m, 1 H), 2,43-2,50 (m, 1 H), 2,79-2,81 (m, 1 H), 3,76 (s, 3H), 4,12-4,20 (m, 2H), 5,32 y 5,35 (s, 1 H), 6,40-6,75 (m, 4H), 6,95 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 7,42-7,44 (m, 2H), 7,74 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 9,60 (s ancho, 1 H).

MS m/z ($[M+Na]^+$) 537.

MS m/z ($[M-H]^-$) 513.

Ejemplo 9: Síntesis de 2-[3-(4-bromo-1H-pirazol-1-il)-2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-6-(trifluorometil)fenil]-2-(terc-butoxi)acético

[0137]



Etapa 1: preparación del intermedio 2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-fluoro-6-(trifluorometil)fenil]-2-oxoacetato de metilo (**9a**)

[0138] Se calentó a $85^\circ C$ durante la noche una solución desgasificada de acetato de 2- {3-fluoro-2-[(trifluorometano)sulfonyloxi]-6-(trifluorometil)fenil}-2-oxoacetato de etilo (**1 d**) (478 mg, 1,16 mmol), carbonato de potasio (641 mg, 4,64 mmol), 6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)cromano (392 mg, 1,51 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina) de paladio (134 mg, 0,12 mmol) en dioxano (10 ml) y agua (2 ml). Se añadió agua (10 ml) y el dioxano se evaporó al vacío. Se añadió dietil éter (10 ml) y las capas se separaron. La fase orgánica se lavó con una solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio (10 ml). Las fases acuosas combinadas se acidificaron con ácido clorhídrico al 37% hasta pH 2, a continuación se extrajo con dietil éter (2x20 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en ciclohexano (5 ml) y metanol (2,5 ml) a $0^\circ C$ y se añadió una solución 2M de trimetilsilildiazometano en dietil éter (4 ml, 8 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos, se enfrió a $0^\circ C$ y se añadió ácido acético hasta el final del burbujeo. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se disolvió en acetato de etilo (10 ml), se lavó con una solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio (10 ml), solución acuosa saturada de cloruro sódico (10 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío para proporcionar 2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-fluoro-6-(trifluorometil)fenil]-2-oxoacetato de metilo (**9a**) (343 mg, 0,90 mmol, 77%) como un sólido amarillo que se usó sin purificación adicional.

RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,98-2,04 (m, 2H), 2,77 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H), 3,57 (s, 3H), 4,19-4,22 (m, 2H), 6,81 (d, $J = 8,4$ Hz, 1 H), 6,86 (d, $J = 1,0$ Hz, 1 H), 6,95 (dd, $J = 1,0$ Hz, $J = 8,4$ Hz, 1 H), 7,35 (t, $J = 8,6$ Hz, 1 H), 7,73 (dd, $J = 4,8$ Hz, $J = 8,6$ Hz, 1 H).

Etapa 2: Preparación del intermedio 2-[3-(4-bromo-1H-pirazol-1-il)-2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-6-(trifluorometil)fenil]-2-oxoacetato de metilo (**9b**)

[0139] A una solución de 2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-fluoro-6-(trifluorometil)fenil]-2-oxoacetato de metilo (**9a**) (300 mg, 0,78 mmol) y 4-bromo-1H-pirazol (231 mg, 1,57 mmol) en dimetilacetamida anhidra (3 ml), bajo atmósfera de nitrógeno, se le añadió hidruro de sodio al 60% en aceite (94 mg, 2,35 mmol). La mezcla se calentó a 70°C durante 1 hora y después a 100°C durante 4 horas. A continuación, la mezcla se vertió en agua (10 ml) y se añadió ácido clorhídrico 1 M hasta pH 2. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (2x10 ml). La fase orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro sódico (5 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en una mezcla de ciclohexano (6 ml) y metanol (3 ml) a 0°C y se añadió una solución 2 M de trimetilsilildiazometano en dietil éter (1 ml, 2,0 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos antes de añadir unas gotas de ácido acético. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se disolvió en acetato de etilo (10 ml), se lavó con una solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio (10 ml), solución acuosa saturada de cloruro sódico (10 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo 85/15) para proporcionar 2-[3-(4-bromo-1H-pirazol-1-il)-2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-6-(trifluorometil)fenil]-2-oxoacetato de metilo (**9b**) (200 mg, 0,39 mmol, 50%).
 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,96-2,03 (m, 2H), 2,67-2,71 (m, 2H), 3,55 (s, 3H), 4,19-4,22 (m, 2H), 6,67-6,74 (m, 3H), 6,98 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,84 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 8,6 Hz, 1H).
 MS *m/z* ([M+H]⁺) 509/511.

Etapa 3: Preparación del intermedio 2-[3-(4-bromo-1H-pirazol-1-il)-2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-6-(trifluorometil)fenil]-2-hidroxiacetato de metilo (**9c**)

[0140] Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 5, etapa 2, el intermedio 2-[3-(4-bromo-1H-pirazol-1-il)-2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-6-(trifluorometil)fenil]-2-oxoacetato de metilo (**9b**) (200 mg, 0,39 mmol) se convierte en el 2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-(4-bromo-1H-pirazol-1-il)-6-(trifluorometil)fenil]-2-hidroxiacetato de metilo (**9c**) (196 mg, 0,38 mmol, 97%).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1,94-2,07 (m, 2H), 2,60 (t, J = 6,6 Hz, 1H), 2,76 (t, J = 6,6 Hz, 1H), 3,52 y 3,55 (s, 3H), 4,18-4,24 (m, 2H), 5,44 y 5,45 (s, 1H), 6,47-6,55 (m, 1H), 6,66 y 6,80 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,87 y 6,90 (s, 1H), 7,9-7,16 (m, 1H), 7,49 y 7,50 (s, 1H), 7,71 y 7,73 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 8,5 Hz, 1H).
 MS *m/z* ([M+H]⁺) 511/513.

Etapa 4: Preparación del intermedio 2-[3-(4-bromo-1H-pirazol-1-il)-2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-6-(trifluorometil)fenil]-2-(terc-butoxi) metilo (**9d**)

[0141] A una solución de 2-[3-(4-bromo-1H-pirazol-1-il)-2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-6-(trifluorometil)fenil]-2-hidroxiacetato de metilo (**9c**) (196 mg, 0,38 mmol) en acetato de terc-butilo (2 ml) a 0°C se añadió ácido perclórico (0,25 ml). La mezcla se agitó a 0°C durante 2 horas y 30 minutos antes de verterla en una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio (15 ml). Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 10 ml). Las fases orgánicas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (ciclohexano/acetato de etilo 80/20) para proporcionar 2-[3-(4-bromo-1H-pirazol-1-il)-2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-6-(trifluorometil)fenil]-2-(terc-butoxi)acetato de metilo (**9d**) (115 mg, 0,20 mmol, 53%) como un aceite incoloro.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 0,94 y 0,95 (s, 9H), 1,94-2,07 (m, 2H), 2,50-2,65 (m, 1H), 2,67-2,84 (m, 1H), 3,73 y 3,74 (s, 3H), 4,19-4,24 (m, 2H), 5,17 y 5,20 (s, 1H), 6,49-6,94 (m, 3H), 7,10-7,18 (m, 1H), 7,50 y 7,52 (s, 1H), 7,64-7,69 (m, 1H), 7,82 y 7,83 (d, J = 8,5 Hz, 1H).
 MS *m/z* ([M+H]⁺) 567/569.

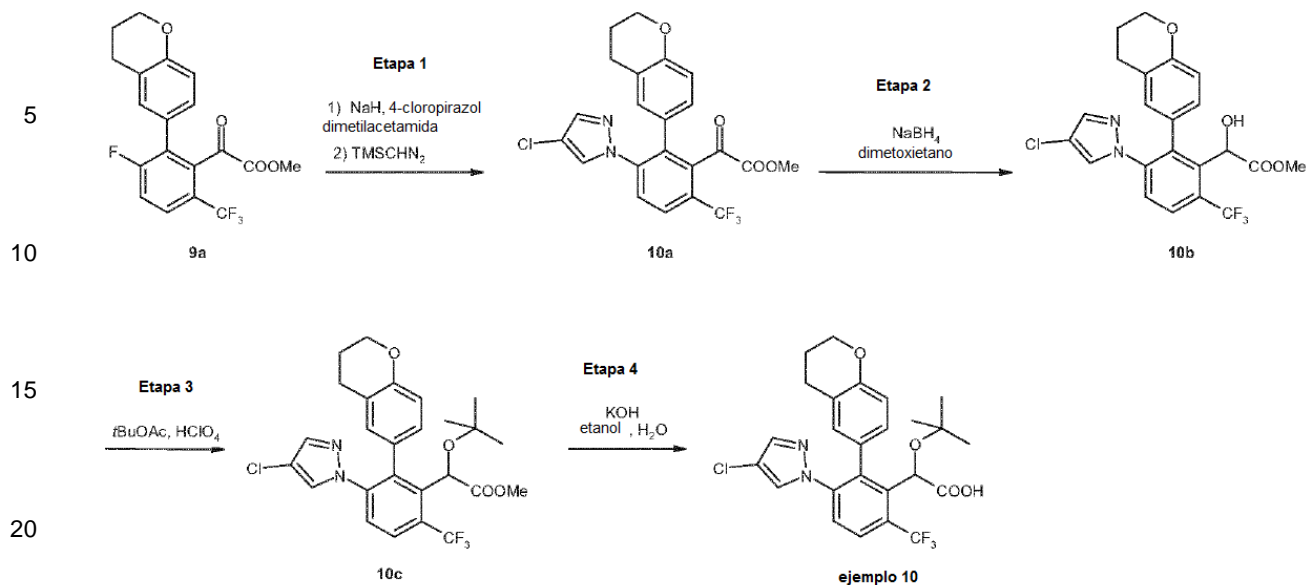
Etapa 5: Preparación del ácido 2-[3-(4-bromo-1H-pirazol-1-il)-2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-6-(trifluorometil)fenil]-2-(terc-butoxi) acético (**ejemplo 9**)

[0142] Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 5, etapa 4, el 2-[3-(4-bromo-1H-pirazol-1-il)-2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-6-(trifluorometil)fenil]-2-(terc-butoxi)acetato de metilo (**9d**) (85 mg, 0,15 mmol) se convierte en ácido 2-[3-(4-bromo-1H-pirazol-1-il)-2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-6-(trifluorometil)fenil]-2-(terc-butoxi)acético (**ejemplo 9**) (63 mg, 0,11 mmol, 76%) como un sólido blanco.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 0,96 (s, 9H), 1,95-2,07 (m, 2H), 2,56 (s ancho, 1H), 2,83 (s ancho, 1H), 4,19-4,25 (m, 2H), 5,30 y 5,37 (s, 1H), 6,47-6,93 (m, 3H), 7,50-7,57 (m, 2H), 7,71-7,76 (m, 1H), 7,84-7,87 (m, 1H).
 MS *m/z* ([M+H]⁺) 553/555.

Ejemplo 10: Síntesis del ácido 2-[3-(4-cloro-1H-pirazol-1-il)-2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-6-fenil(trifluorometil)2-(terc-butoxi)acético

[0143]



25 **Etapa 1:** preparación del intermedio 2-[3-(4-cloro-1H-pirazol-1-il)-2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-6-(trifluorometil)fenil]-2-oxoacetato de metilo (**10a**)

30 **[0144]** A una solución de 2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-fluoro-6-(trifluorometil)fenil]-2-oxoacetato de metilo (**9a**) (201 mg, 0,53 mmol) y 4-cloro-1H-pirazol (108 mg, 1,05 mmol) en dimetilacetamida anhidra (2 ml), bajo atmósfera de nitrógeno, se le añadió hidruro de sodio al 60% en aceite (63 mg, 1,58 mmol). La mezcla se calentó a 100°C durante 90 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió sulfato de dimetilo (149 µl, 1,58 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y después se vertió en agua (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2x10 ml). La fase orgánica se lavó con una solución de hidróxido de sodio 2 M (10 ml), solución acuosa saturada de cloruro sódico (2x10 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío, el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo 85/15) para proporcionar 2-[3-(4-cloro-1H-pirazol-1-il)-2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-6-(trifluorometil)fenil]-2-oxoacetato de metilo (**10a**) (130 mg, 0,28 mmol, 53%) como un sólido blanco.

35 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,97-2,04 (m, 2H), 2,68-2,72 (m, 2H), 3,55 (s, 3H), 4,19-4,22 (m, 2H), 6,67-6,74 (m, 3H), 6,96 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,84 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 8,6 Hz, 1H).
40 MS *m/z* ([M+H]⁺) 465/467.

Etapa 2: Preparación del intermedio 2-[3-(4-cloro-1H-pirazol-1-il)-2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-6-(trifluorometil)fenil]-2-hidroxiacetato de metilo (**10b**)

45 **[0145]** A una solución de 2-[3-(4-cloro-1H-pirazol-1-il)-2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-6-(trifluorometil)fenil]-2-oxoacetato de metilo (**10a**) (130 mg, 0,28 mmol) en dimetil etilenglicol anhidro (3 ml) a 0°C se añadió borohidruro de sodio (21 mg, 0,56 mmol). La mezcla se agitó a 0°C durante 45 minutos antes de añadir agua (2 ml). La solución resultante se extrajo con acetato de etilo (2x10 ml). La fase orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro sódico (5 ml) y se secó sobre sulfato de sodio para proporcionar 2-[3-(4-cloro-1H-pirazol-1-il)-2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-6-(trifluorometil)fenil]-2-hidroxiacetato de metilo (**10b**) (131 mg, 0,28 mmol, 100%) como un sólido blanco.

50 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1,94-2,07 (m, 2H), 2,61 (t, J = 6,6 Hz, 1H), 2,77 (t, J = 6,6 Hz, 1H), 3,52 y 3,55 (s, 3H), 4,18-4,24 (m, 2H), 5,44 y 5,45 (s, 1H), 6,49-6,55 (m, 1H), 6,66 y 6,80 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,85 y 6,87 (s, 1H), 7,10-7,16 (m, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,72 y 7,73 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 8,4 Hz, 1H).
55 MS *m/z* ([M+H]⁺) 467/469.

Etapa 3: Preparación del intermedio 2-[3-(4-cloro-1H-pirazol-1-il)-2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-6-(trifluorometil)fenil]-2-(terc-butoxi)acetato de metilo (**10c**)

60 **[0146]** Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 9, etapa 4, el intermedio 2-[3-(4-cloro-1H-pirazol-1-il)-2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-6-(trifluorometil)fenil]-2-hidroxiacetato de metilo (**10b**) (131 mg, 0,28 mmol) se convierte, después de purificación mediante TLC preparativa (ciclohexano/acetato de etilo 80/20), en 2-[3-(4-cloro-1H-pirazol-1-il)-2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-6-(trifluorometil)fenil]-2-(terc-butoxi)acetato de metilo (**10c**) (70 mg, 0,13 mmol, 47%) como un aceite incoloro.

65 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 0,93 y 0,94 (s, 9H), 1,93-2,08 (m, 2H), 2,50-2,67 (m, 1H), 2,69-2,86 (m, 1H), 3,73 y 3,74

(s, 3H), 4,18-4,24 (m, 2H), 5,16 y 5,19 (s, 1 H), 6,51-6,90 (m, 3H), 7,10-7,18 (m, 1 H), 7,48 y 7,49 (s, 1 H), 7,66-7,67 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,83 (d, J = 8,5 Hz, 1 H).

Etapa 4: Preparación del ácido 2-[3-(4-cloro-1H-pirazol-1-il)-2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopirán-6-il)-6-(trifluorometil)fenilo]-2-(terc-butoxi)acético (**ejemplo 10**)

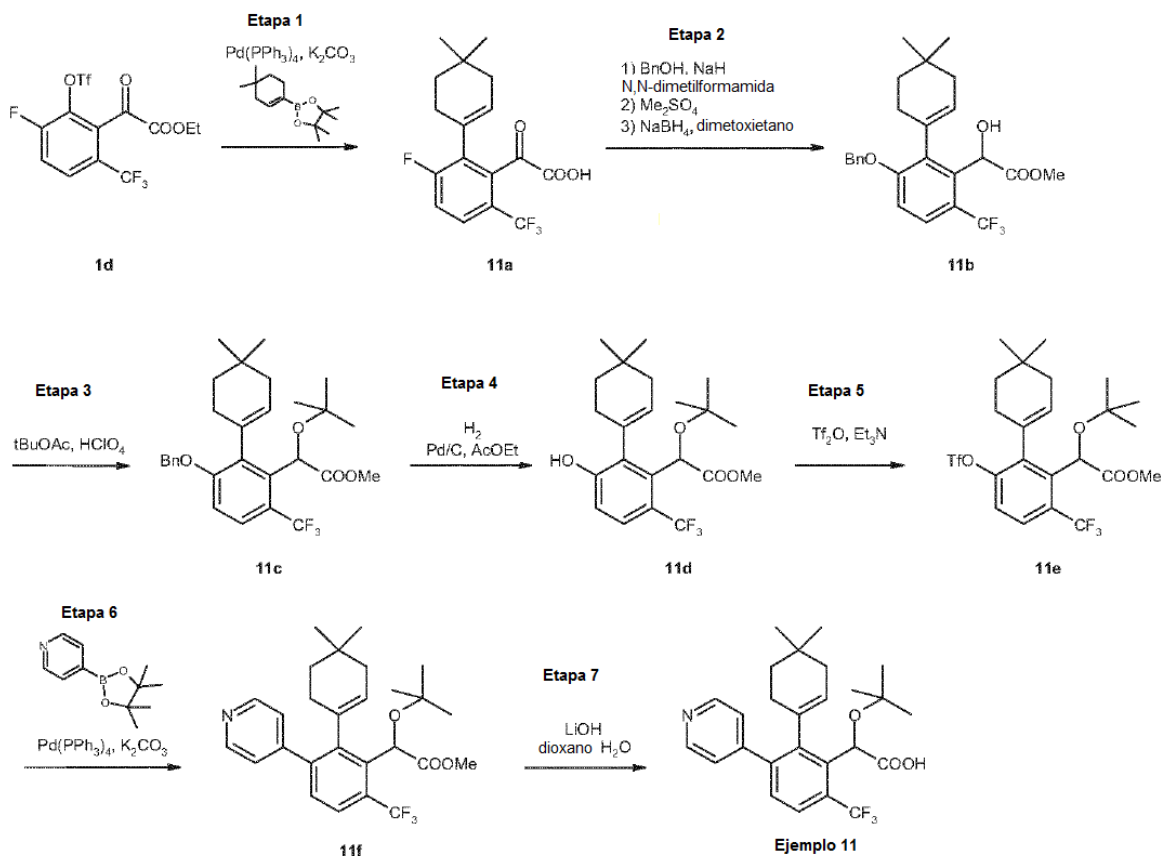
[0147] Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 5, etapa 4, el intermedio 2-[3-(4-cloro-1H-pirazol-1-il)-2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopirán-6-il)-6-(trifluorometil)fenilo]-2-(terc-butoxi)acetato de metilo (**10c**) (70 mg, 0,13 mmol) se convierte, después de purificación mediante TLC preparativa (diclorometano/metanol 97/3), en ácido 2-[3-(4-cloro-1H-pirazol-1-il)-2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopirán-6-il)-6-(trifluorometil)fenilo]-2-(terc-butoxi)acético (**ejemplo 10**) (36 mg, 0,07 mmol, 53%) como un sólido blanco.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 0,95 (s, 9H), 1,94-2,04 (m, 2H), 2,56 (s ancho, 1 H), 2,82 (s ancho, 1H), 4,18-4,24 (m, 2H), 5,28 y 5,34 (s, 1H), 6,49-6,87 (m, 3H), 7,49-7,51 (m, 2H), 7,70-7,75 (m, 1 H), 7,84 (d, J = 8,4 Hz, 1 H).

MS m/z ([M+H]⁺) 509/511.

Ejemplo 11: Síntesis del ácido 2-(terc-butoxi)-2-[2-(1-en-1-il 4,4-dimetilciclohex)-3-(piridin-4-il)-6-(trifluorometil)fenil]acético

[0148]



Etapa 1: Preparación del intermedio 2-[2-(4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)-3-fluoro-6-(trifluorometil)fenil]-2-oxoacetato de etilo (**11 a**)

[0149] Se calentó a 65°C durante 2 horas una solución desgasificada de 2-[3-fluoro-2-[(trifluorometano)sulfonilo]fenil]-2-oxoacetato de etilo (**1 d**) (2,1 g, 5,09 mmol), carbonato de potasio (2,11 g, 15,28 mmol), 2-(4,4-dimetil-1-ciclohexen-1-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (1,99 g, 7,64 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina) de paladio (589 mg, 0,51 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) y agua (5 ml). La mezcla se vertió en agua (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2x20 ml). La fase orgánica se lavó con una solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio (20 ml), solución acuosa saturada de cloruro sódico (20 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo 95/5) para proporcionar 2-[2-(4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)-3-fluoro-6-(trifluorometil)fenil]-2-oxoacetato de etilo (**11a**) (712 mg, 1,91 mmol, 37%) como un aceite incoloro.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 0,94 (s, 6H), 1,33-1,43 (m, 5H), 1,88-1,91 (m, 2H), 2,24-2,29 (m, 2H), 4,31 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 5,55-5,58 (m, 1 H), 7,23 (t, J = 8,7 Hz, 1H), 7,63 (dd, J = 4,8 Hz, J = 8,7 Hz, 1 H).

Etapa 2: Preparación del intermedio 2-[3-(benciloxi)-2-(4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)-6-(trifluorometil)fenil]-2-hidroxiacetato de metilo (**11b**)

5 **[0150]** A una solución de 2-[2-(4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)-3-fluoro-6-(trifluorometil)fenil]-2-oxoacetato de etilo (11a) (712 mg, 1,91 mmol) y alcohol bencílico anhidro (0,40 ml, 3,86 mmol) en N, N-dimetilformamida anhidra (7 ml) a 0°C bajo atmósfera de nitrógeno, se añadió en porciones hidruro sódico al 60% en aceite (229 mg, 5,74 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 60°C durante 1 hora. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente antes de añadir sulfato de dimetilo (0,54 ml, 5,74 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y se vertió en agua (40 ml). La solución resultante se extrajo con acetato de etilo (2x20 ml). La fase orgánica se lavó con una solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio (20 ml), solución acuosa saturada de cloruro sódico (20 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en dimetoxietano anhidro (7 ml) y se añadió borohidruro de sodio (145 mg, 3,82 mmol) en porciones a 0°C. La mezcla se agitó a 0°C durante 1 hora. Agua (10 ml). Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2x10 ml). Las fases orgánicas unificadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro sódico (10 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo 90/10) para proporcionar el intermedio 2-[3-(benciloxi)-2-(4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)-6-(trifluorometil)fenil]-2-hidroxiacetato de metilo (**11b**) (566 mg, 1,26 mmol, 66%).

10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 0,77 y 0,81 (s, 3H), 0,95 y 0,96 (s, 3H), 1,38-1,45 (m, 2H), 1,76-1,99 (m, 2H), 2,16-2,45 (m, 2H), 3,71 y 3,75 (s, 3H), 5,03-5,71 (m, 4H), 6,94 (d, J = 8,7 Hz, 1 H), 7,33-7,37 (m, 5H), 7,58 y 7,59 (d, J = 8,7 Hz, 1 H).

Etapa 3: Preparación del intermedio 2-[3-(benciloxi)-2-(1-en-1-il 4,4-dimetilciclohex)-6-(trifluorometil)fenil]-2-(terc-butoxi)acetato de metilo (**11c**)

25 **[0151]** A una solución de 2-[3-(benciloxi)-2-(4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)-6-(trifluorometil)fenil]-2-hidroxiacetato de metilo (**11b**) (377 mg, 0,84 mmol) en acetato de terc-butilo (6 ml) a 0°C se añadió ácido perclórico al 70% (0,75 ml). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1 hora y después se vertió en una solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio (50 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (2x20 ml). La fase orgánica resultante se lavó con solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo 95/5) para proporcionar 2-[3-(benciloxi)-2-(4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)-6-(trifluorometil)fenil]-2-(terc-butoxi)acetato de metilo (**11c**) (130 mg, 0,257 mmol, 30%) como un aceite incoloro.

30 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 0,84 y 0,85 (s, 3H), 0,99 y 1,00 (s, 3H), 1,15 y 1,18 (s, 9H), 1,35-1,48 (m, 2H), 1,83-1,91 (m, 2H), 2,27-2,70 (m, 2H), 3,63 y 3,68 (s, 3H), 5,05-5,63 (m, 4H), 6,83-6,93 (m, 1 H), 7,29-7,42 (m, 5H), 7,55 y 7,59 (d, J = 8,8 Hz, 1 H).

Etapa 4: Preparación del intermedio 2-(terc-butoxi)-2-[2-(4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)-3-hidroxi-6-(trifluorometil)fenil]acetato de metilo (**11d**)

40 **[0152]** Una solución de 2-[3-(benciloxi)-2-(4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)-6-(trifluorometil)fenil]-2-(terc-butoxi)acetato de metilo (**11c**) (225 mg, 0,446 mmol) en acetato de etilo (5 ml) se agitó bajo atmósfera de hidrógeno durante 48 horas. La mezcla de reacción se filtró sobre Millipore y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo 90/10) para proporcionar 2-(terc-butoxi)-2-[2-(4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)-3-hidroxi-6-(trifluorometil)fenil]acetato de metilo (**11d**) (111 mg, 0,267 mmol, 60%) como un aceite ligeramente amarillo.

45 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,02-1,06 (m, 6H), 1,16 y 1,19 (s, 9H), 1,42-1,60 (m, 2H), 1,96-2,59 (m, 4H), 3,63 y 3,67 (s, 3H), 5,35-5,76 (m, 2H), 6,95 (d, J = 8,7 Hz, 1 H), 7,22 (d, J = 8,7 Hz, 1 H).
MS m/z ([M-H]⁻) 413.

Etapa 5: Preparación del intermedio 2-(terc-butoxi)-2-[2-(4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)-3-[(trifluorometano)sulfonilo]fenil]acetato de metilo (**11e**)

50 **[0153]** A una solución de 2-(terc-butoxi)-2-[2-(4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)-3-hidroxi-6-(trifluorometil)fenil]acetato de metilo (**11d**) (111 mg, 0,267 mmol) en diclorometano anhidro (3 ml) bajo atmósfera de nitrógeno a -78°C se añadieron sucesivamente trietilamina (45 µl, 0,330 mmol) y anhídrido tríflico (50 µl, 0,297 mmol). La mezcla se agitó a -78°C durante 1 hora antes de añadir agua (5 ml). Las capas se separaron. La fase acuosa se extrajo con diclorometano (10 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio (10 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron al vacío para proporcionar 2-(terc-butoxi)-2-[2-(4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)-3-[(trifluorometano)sulfonilo]fenil]acetato de metilo (**11e**) (137 mg, 0,250 mmol, 94%) como un aceite incoloro.

55 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,01 y 1,04 (s, 6H), 1,15 y 1,18 (s, 9H), 1,48-1,53 (m, 2H), 1,59-2,47 (m, 4H), 3,65 y 3,69 (s, 3H), 5,29-5,77 (m, 2H), 7,33 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,69 y 7,72 (d, J = 8,8 Hz, 1 H).

Etapa 6: Preparación del intermedio 2-(terc-butoxi)-2-[2-(4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)-3-(piridin-4-il)-6-(trifluorometil)fenil]acetato de metilo (**11f**)

65

[0154] Se calentó a 85°C durante la noche una solución desgasificada de 2-(terc-butoxi)-2-[2-(4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)-3-[(trifluorometano)sulfonyloxi]-6-(trifluorometil)fenil]acetato de metilo (**11e**) (67 mg, 0,122 mmol), carbonato de potasio (51 mg, 0,369 mmol), éster pinacólico de ácido 4-piridin borónico (38 mg, 0,185 mmol) y tetrakis (trifenilfosfina) de paladio (14 mg, 0,012 mmol) en dioxano (1 ml) y agua (0,25 ml). Se añadió agua (5 ml). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2x5 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro sódico (5 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (ciclohexano/acetato de etilo 60/40) para proporcionar 2-(terc-butoxi)-2-[2-(4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)-3-(piridin-4-il)-6-(trifluorometil)fenil]acetato de metilo (**11f**) (40 mg, 0,084 mmol, 69%).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 0,57 y 0,64 (s, 3H), 0,91 (s, 3H), 1,13 y 1,17 (s, 9H), 1,22-1,32 (m, 2H), 1,48-2,27 (m, 4H), 3,67 y 3,72 (s, 3H), 5,29-5,83 (m, 2H), 7,20-7,30 (m, 3H), 7,65 y 7,69 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 8,57-8,61 (m, 2H).

Etapa 7: Preparación de ácido 2-(terc-butoxi)-2-[2-(4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)-3-(piridin-4-il)-6-(trifluorometil)fenil]acético (**ejemplo 11**)

[0155] Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 2, etapa 2, el 2-(terc-butoxi)-2-[2-(4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)-3-(piridin-4-il)-6-(trifluorometil)fenil]acetato de metilo (**11f**) (40 mg, 0,084 mmol) se convierte en ácido 2-(terc-butoxi)-2-[2-(4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)-3-(piridin-4-il)-6-(trifluorometil)fenil]acético (**ejemplo 11**) (33 mg, 0,071 mmol, 84%) como un sólido blanco.

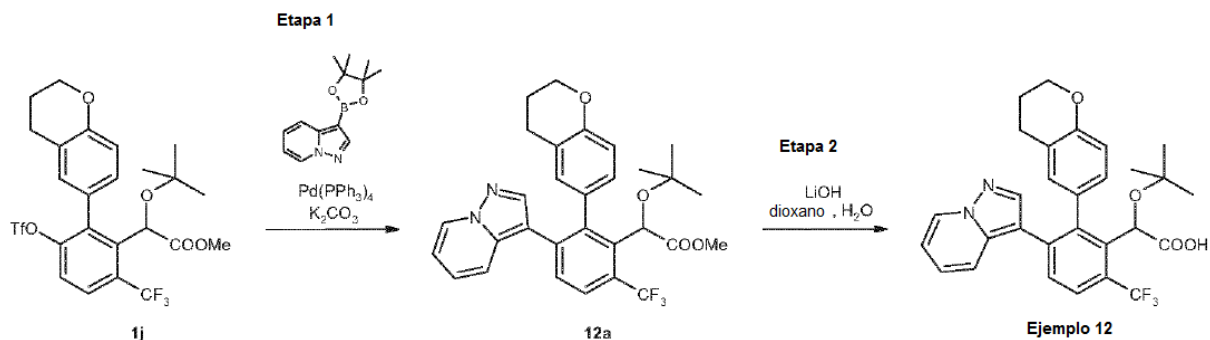
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 0,55 y 0,65 (s, 3H), 0,90 (s, 3H), 1,18 y 1,29 (m, 11 H), 1,65-2,45 (m, 4H), 5,48-6,25 (m, 2H), 7,22-7,34 (m, 3H), 7,71 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 8,61-8,64 (m, 2H).

MS *m/z* ([M+H]⁺) 462.

MS *m/z* ([M-H]⁻) 460.

Ejemplo 12: Síntesis de ácido 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-{pirazolo[1,5-a]piridin-3-il}-6-(trifluorometil)fenil]acético

[0156]



Etapa 1: preparación del intermedio 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-{pirazolo [1,5-a]piridin-3-il}-6-(trifluorometil)fenil]acetato de metilo (**12a**)

[0157] Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 11, el intermedio 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-[(trifluorometano)sulfonyloxi]-6-(trifluorometil)fenil]acetato de metilo (**1j**) (100 mg, 0,175 mmol) se convierte por reacción con 3-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazolo [1,5-a]piridina (64 mg, 0,263 mmol, preparado usando el procedimiento descrito en Tetrahedron, 2012, 68, 5434-5444), después de purificación mediante TLC preparativa (ciclohexano/acetato de etilo 50/50), en 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-{pirazolo [1,5-a]piridin-3-il}-6-(trifluorometil)fenil]acetato de metilo (**12a**) (83 mg, 0,154 mmol, 88%).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 0,99 (s, 9H), 1,87-1,95 (m, 1H), 1,97-2,07 (m, 1H), 2,42-2,60 (m, 1 H), 2,66-2,83 (m, 1 H), 3,72 y 3,73 (s, 3H), 4,10-4,24 (m, 2H), 5,18 y 5,19 (s, 1H), 6,52-6,76 (m, 3H), 7,8-7,14 (m, 2H), 7,18 y 7,25 (s, 1H), 7,56-7,59 (m, 2H), 7,76 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 8,36 (d, J = 6,9 Hz, 1 H).

MS *m/z* ([M+H]⁺) 539.

Etapa 2: Preparación de ácido 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-{pirazolo [1,5-a]piridin-3-il}-6-(trifluorometil)fenil]acético (**ejemplo 12**)

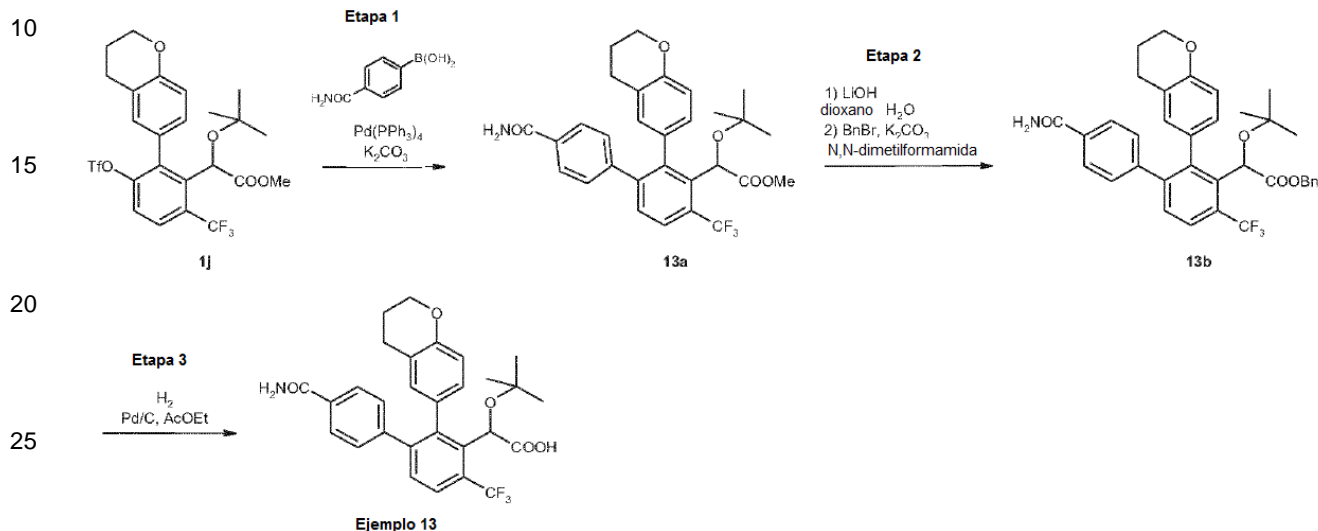
[0158] Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 2, etapa 2, el 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-{pirazolo [1,5-a]piridin-3-il}-6-(trifluorometil)fenil]acetato de metilo (**12a**) (83 mg, 0,154 mmol) se convierte en ácido 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-{pirazolo[1,5-a]piridina-3-il}-6-(trifluorometil)fenil]acético (**ejemplo 12**) (65 mg, 0,124 mmol, 81%).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1,00 (s ancho, 9H), 1,83-1,95 (m, 1H), 1,95-2,07 (m, 1H), 2,38-2,61 (m, 1 H), 2,72-2,87

(m, 1 H), 4,6-4,25 (m, 2H), 5,34 y 5,35 (s, 1 H), 6,49-6,79 (m, 3H), 7,6-7,10 (m, 1H), 7,21-7,33 (m, 1H), 7,45-7,58 (m, 2H), 7,62 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 7,78 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 8,35 y 8,36 (d, J = 7,0 Hz, 1 H).
MS m/z ($[M+H]^+$) 525.

5 **Ejemplo 13:** Síntesis de ácido 2-(terc-butoxi)-2-[3-(4-carbamoilfenil)-2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-6-(trifluorometil)fenil]acético

[0159]



Etapa 1: preparación del intermedio 2-(terc-butoxi)-2-[3-(4-carbamoilfenil)-2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-6-(trifluorometil)fenil]acetato de metilo (**13a**)

[0160] Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 11, el intermedio 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-[(trifluorometano)sulfonyloxi]-6-(trifluorometil)fenil]acetato de metilo (**1j**) (75 mg, 0,131 mmol) se convierte por reacción con ácido (4-carbamoilfenil)borónico (32,5 mg, 0,197 mmol), después de purificación mediante TLC preparativa (ciclohexano/acetato de etilo 50/50) en 2-(terc-butoxi)-2-[3-(4-carbamoilfenil)-2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-6-(trifluorometil)fenil]acetato de metilo (**13a**) (58,8 mg, 0,108 mmol, 82%).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 0,95 (s, 9H), 1,81-1,96 (m, 1 H), 1,95-2,07 (m, 1 H), 2,30-2,59 (m, 1H), 2,59-2,83 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 4,7-4,22 (m, 2H), 5,17 (s, 1H), 5,66 (s ancho, 1H), 6,02 (s ancho, 1 H), 6,35-6,75 (m, 2H), 7,7-7,18 (m, 3H), 7,42 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,77 (d, J = 8,1 Hz, 1 H).
MS m/z ($[M+H]^+$) 542.

Etapa 2: preparación del intermedio 2-(terc-butoxi)-2-[3-(4-carbamoilfenil)-2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-6-(trifluorometil)fenil]acetato de bencilo (**13b**)

[0161] A una solución de 2-(terc-butoxi)-2-[3-(4-carbamoilfenil)-2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-6-(trifluorometil)fenil]acetato de metilo (**13a**) (58,8 mg, 0,108 mmol) en una mezcla de dioxano (1,8 ml) y agua (0,9 ml) se añadió hidróxido de litio (29,5 mg, 0,869 mmol). La mezcla se calentó a 90°C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. Se añadió agua (2 ml) al residuo y la fase acuosa se lavó con dietil éter (2 ml), se acidificó con ácido clorhídrico 1 M hasta pH 3 y se extrajo con dietil éter (2 x 3 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en N, N-dimetilformamida anhidra (2 ml). Se añadieron bromuro de bencilo (39 µl, 0,326 mmol) y carbonato de potasio (45 mg, 0,326 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. Se añadió agua (3 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 x 5 ml). La fase orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro sódico (5 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (diclorometano/metanol: 97/3) para proporcionar 2-(terc-butoxi)-2-[3-(4-carbamoilfenil)-2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-6-(trifluorometil)fenil]acetato de bencilo (**13b**) (27,8 mg, 0,045 mmol, 41%).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 0,94 (s, 9H), 1,80-1,96 (m, 2H), 2,26-2,42 (m, 1H), 2,42-2,59 (m, 1 H), 4,5-4,18 (m, 2H), 5,9-5,27 (m, 3H), 5,70 (s ancho, 1 H), 6,03 (s ancho, 1 H), 6,34-6,58 (m, 2H), 6,94-7,01 (m, 1H), 7,06-7,14 (m, 2H), 7,25-7,38 (m, 5H), 7,41 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 7,60 (dd, J = 8,4 Hz, J = 2,3 Hz, 2H), 7,78 (d, J = 8,2 Hz, 1H).

Etapa 3: Preparación de ácido 2-(terc-butoxi)-2-[3-(4-carbamoilfenil)-2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-6-(trifluorometil)fenil]acético (**ejemplo 13**)

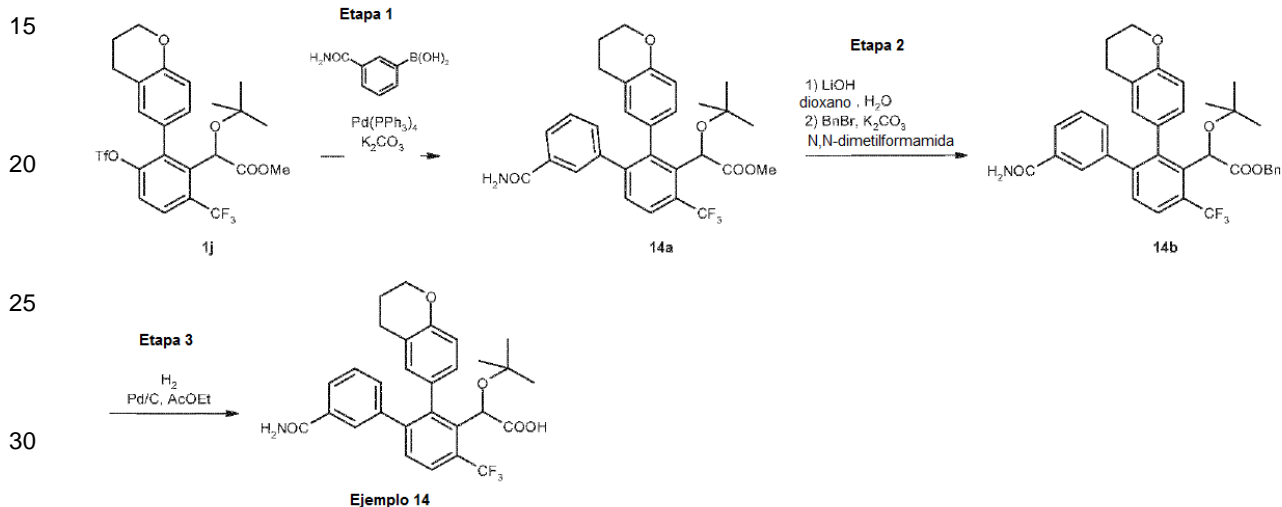
[0162] Una mezcla de 2-(terc-butoxi)-2-[3-(4-carbamoilfenil)-2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-6-

(trifluorometil)fenil]acetato de bencilo (**13b**) (27,8 mg, 0,045 mmol) y paladio sobre carbono (7 mg) en acetato de etilo (3 ml) se agitó bajo atmósfera de hidrógeno durante 3 horas. La mezcla se filtró a través de Millipore y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar el ácido 2-(terc-butoxi)-2-[3-(4-carbamoilfenil)-2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-6-(trifluorometil)fenil]acético (**ejemplo 13**) (20 mg, 0,038 mmol, 84%).

5 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 0,97 (s, 9H), 1,79-1,92 (m, 1H), 1,94-2,06 (m, 1 H), 2,28-2,57 (m, 1 H), 2,68- 2,85 (m, 1 H), 4,6-4,24 (m, 2H), 5,31 y 5,34 (s, 1 H), 6,00 (s ancho, 2H), 6,31-6,83 (m, 2H), 7,12 y 7,13 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,41-7,50 (m, 2H), 7,62 y 7,63 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,78 (d, J = 8,2 Hz, 1 H).
MS *m/z* ([M+H]⁺) 528.

10 **Ejemplo 14:** Síntesis de ácido 2-(terc-butoxi)-2-[3-(3-carbamoilfenil)-2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-6-(trifluorometil)fenil]acético

[0163]



35 **Etapa 1:** preparación del intermedio 2-(terc-butoxi)-2-[3-(3-carbamoilfenil)-2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-6-(trifluorometil)fenil]acetato de metilo (**14a**)

[0164] Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 11, el intermedio 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-[(trifluorometano)sulfonyloxi]-6-(trifluorometil)fenil]acetato de metilo (**1j**) (79 mg, 0,138 mmol) se convierte por reacción con ácido (3-carbamoilfenil) borónico (34 mg, 0,206 mmol), después de purificación mediante TLC preparativa (ciclohexano/acetato de etilo 20/80), en 2-(terc-butoxi)-2-[3-(3-carbamoilfenil)-2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-6-(trifluorometil)fenil]acetato de metilo (**14a**) (54 mg, 0,099 mmol, 72%).

40 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 0,95 y 0,96 (s, 9H), 1,83-2,04 (m, 2H), 2,30-2,55 (m, 1 H), 2,66-2,79 (m, 1 H), 3,74 (s, 3H), 4,9-4,18 (m, 2H), 5,19 y 5,20 (s, 1 H), 5,75 (s ancho, 2H), 6,39-6,75 (m, 2H), 7,13-7,30 (m, 3H), 7,39-7,49 (m, 2H), 7,59 y 7,64 (dt, J = 7,4 Hz, J = 1,6 Hz, 1 H), 7,77 y 7,78 (d, J = 8,2 Hz, 1 H).

Etapa 2: preparación del intermedio 2-(terc-butoxi)-2-[3-(3-carbamoilfenil)-2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-6-(trifluorometil)fenil]acetato de bencilo (**14b**)

50 [0165] Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 13, etapa 2, el intermedio 2-(terc-butoxi)-2-[3-(3-carbamoilfenil)-2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-6-(trifluorometil)fenil]acetato de metilo (**14a**) (54 mg, 0,099 mmol) se convierte, después de purificación mediante TLC preparativa (ciclohexano/acetato de etilo 40/60) en 2-(terc-butoxi)-2-[3-(3-carbamoilfenil)-2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-6-(trifluorometil)fenil]acetato de bencilo (**14b**) (20 mg, 0,032 mmol, 32%).

55 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 0,94 y 0,95 (s, 9H), 1,80-1,92 (m, 2H), 2,27-2,39 (m, 1 H), 2,45-2,55 (m, 1 H), 4,6-4,12 (m, 2H), 5,13-5,23 (m, 3H), 5,75 (s ancho, 2H), 6,37-6,57 (m, 2H), 7,00-7,04 (m, 1H), 7,16-7,25 (m, 2H), 7,28-7,48 (m, 7H), 7,58 y 7,63 (dt, J = 7,7 Hz, J = 1,5 Hz, 1 H), 7,78 (d, J = 8,2 Hz, 1 H).

Etapa 3: Preparación del ácido 2-(terc-butoxi)-2-[3-(3-carbamoilfenil)-2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-6-(trifluorometil)fenil]acético (**ejemplo 14**)

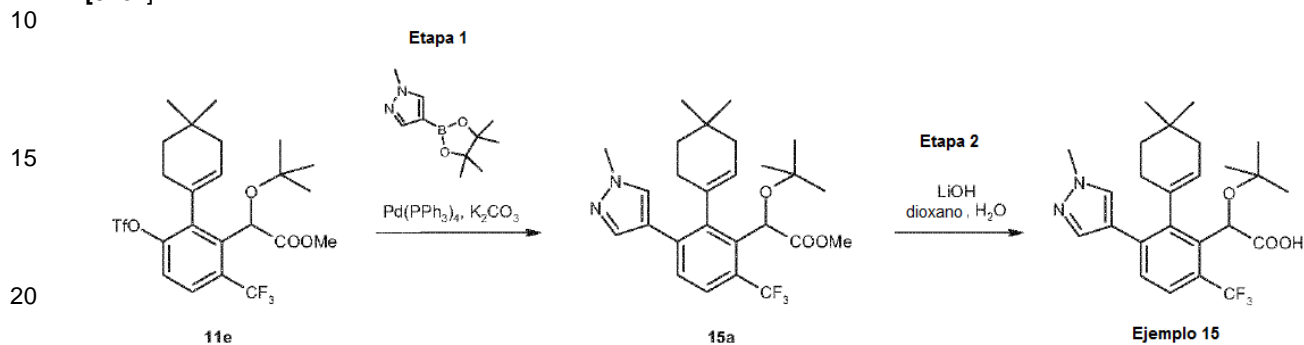
60 [0166] Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 13, etapa 3, el intermedio 2-(terc-butoxi)-2-[3-(3-carbamoilfenil)-2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-6-(trifluorometil)fenil]acetato de bencilo (**14b**) (20 mg, 0,032 mmol) se convierte en ácido 2-(terc-butoxi)-2-[3-(3-carbamoilfenil)-2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-6-(trifluorometil)fenil]acético (**ejemplo 14**) (13 mg, 0,024 mmol, 77%).

65

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 0,97 (s, 9H), 1,81-1,91 (m, 1H), 1,93-2,04 (m, 1H), 2,22-2,53 (m, 1 H), 2,78 (s ancho, 1 H), 4,10-4,18 (m, 2H), 5,33 y 5,36 (s, 1 H), 5,90 y 5,96 (s ancho, 2H), 6,38-6,80 (m, 2H), 7,18-7,30 (m, 2H), 7,42-7,65 (m, 4H), 7,78 y 7,79 (d, J = 8,2 Hz, 1 H).
MS *m/z* ([M+H]⁺) 528.

5 **Ejemplo 15:** Síntesis del ácido 2-(terc-butoxi)-2-[2-(4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-(trifluorometil)fenil]acético

[0167]



Etapa 1: Preparación del intermedio 2-(terc-butoxi)-2-[2-(4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-(trifluorometil)fenil]acetato de metilo (**15a**)

40

[0168] Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 11, etapa 6, 2-(terc-butoxi)-2-[2-(4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)-3-[(trifluorometano)sulfonyl]-6-(trifluorometil)fenil]acetato de metilo (**11e**) (80 mg, 0,146 mmol) se convierte por reacción con éster pinacólico del ácido 1-metilpirazol-4-borónico (46 mg, 0,22 mmol), después de purificación mediante TLC preparativa (ciclohexano/acetato de etilo 60/40), en 2-(terc-butoxi)-2-[2-(4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-(trifluorometil)fenil]acetato de metilo (**15a**) (44 mg, 0,092 mmol, 63%) como un sólido blanco.

45

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 0,86 y 0,90 (s, 3H), 1,00 y 1,02 (s, 3H), 1,14 y 1,18 (s, 9H), 1,35-1,68 (m, 2H), 1,61-1,89 (m, 2H), 2,36 (s ancho, 2H), 3,66 y 3,71 (s, 3H), 3,94 (s, 3H), 5,30-5,80 (m, 2H), 7,33 y 7,34 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 7,46 y 7,48 (s, 1 H), 7,58-7,63 (m, 2H).
MS *m/z* ([M+H]⁺) 479.

Etapa 2: Preparación del ácido 2-(terc-butoxi)-2-[2-(4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-(trifluorometil)fenil]acético (**ejemplo 15**)

50

[0169] Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 2, etapa 2, el 2-(terc-butoxi)-2-[2-(4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-(trifluorometil)fenil]acetato de metilo (**15a**) (44 mg, 0,092 mmol) se convierte en 2-(terc-butoxi)-2-[2-(4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-(trifluorometil)fenil]acético (**ejemplo 15**) (26 mg, 0,056 mmol, 60%) como un sólido blanco.

55

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 0,86 y 0,90 (s, 3H), 0,98 (s, 3H), 1,18 y 1,23 (s, 9H), 1,29-1,37 (m, 1 H), 1,60-2,18 (m, 5H), 3,92 y 3,93 (s, 3H), 5,46-6,23 (m, 2H), 7,35-7,64 (m, 4H).
MS *m/z* ([M+H]⁺) 465.
MS *m/z* ([M-H]⁻) 463.

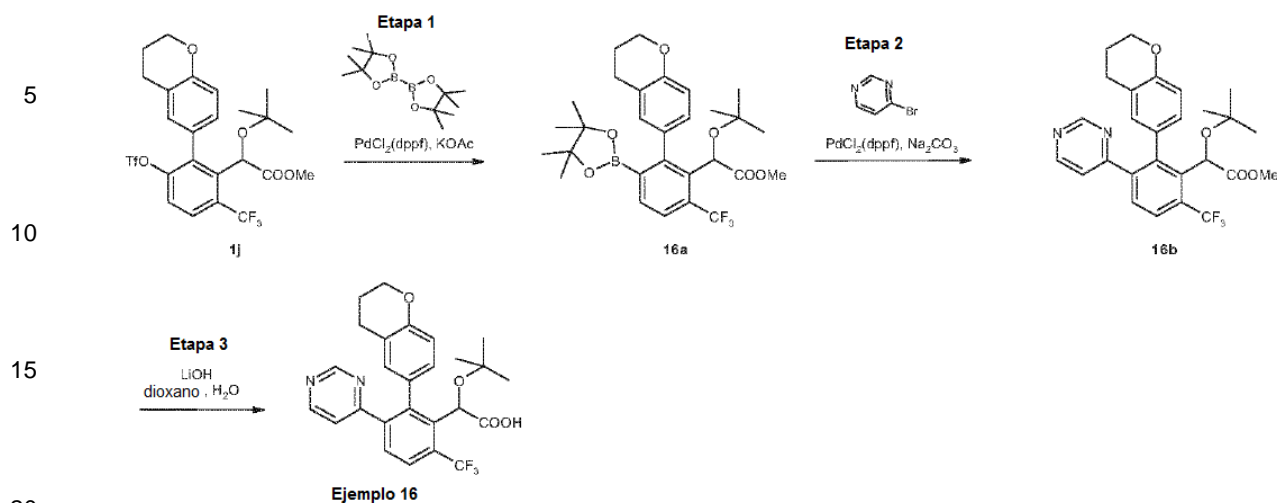
Ejemplo 16: Síntesis del ácido 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-(il pirimidin-4)-6-(trifluorometil)fenil]acético

[0170]

55

60

65



Etapa 1: preparación del intermedio 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-6-(trifluorometil)fenil]acetato de metilo (**16a**)

25 **[0171]** Un vial secado a la llama que contiene 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-
 30 [(trifluorometano)sulfonyloxi]-6-(trifluorometil)fenil]acetato de metilo (**1j**) (437 mg, 0,766 mmol), [1,1'-
 bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II), complejo con diclorometano (125 mg, 0,153 mmol), bis[pinacolato]diboro
 (389 mg, 1,53 mmol) y acetato de potasio (225 mg, 2,30 mmol) se purgó con argón durante 10 minutos y a
 35 continuación, se añadió dioxano anhidro desgasificado (5 ml). La mezcla resultante se colocó en un baño de aceite
 precalentado (80°C) y se agitó durante 22 horas. LCMS mostró triflato de partida remanente y la mezcla se enfrió a
 temperatura ambiente, se añadió dioxano anhidro (2 ml) y la mezcla se purgó con argón (10 min) seguido por adición
 de bis[pinacolato]diboro (194 mg, 0,765 mmol), acetato de potasio (113 mg, 1,15 mmol) y [1,1'-
 bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II), complejo con diclorometano (62 mg, 0,076 mmol), se purgó
 40 adicionalmente con argón y después se agitó a 80°C durante 24 horas más. La mezcla se enfrió a temperatura
 ambiente y se diluyó en acetato de etilo (100 ml) y se lavó con agua (2x15 ml) y solución acuosa saturada de cloruro
 sódico (15 ml), se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía
 de columna de vacío en seco sobre gel de sílice (30 ml) (ciclohexano/acetato de etilo 100/0 hasta 70/30) para
 proporcionar 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-6-
 (trifluorometil)fenil]acetato de metilo (**16a**) (520 mg, rendimiento cuantitativo) como un aceite amarillo.
 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 0,92 y 0,95 (s, 9H), 1,06 (s, 6H), 1,13 (s, 6H), 2,04 (m, 2H), 2,75 (m, 2H), 3,67 (s, 3H),
 4,21 (m, 2H), 5,18 (s, 1H), 6,74-6,93 (m, 2H), 7,5-7,10 (m, 1H), 7,26-7,67 (m, 2H).

Etapa 2: Preparación del intermedio 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-(pirimidin-4-il)-6-
 (trifluorometil)fenil]acetato de metilo (**16b**)

45 **[0172]** A una solución de 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-6-
 (trifluorometil)fenil]acetato de metilo (**16a**) (120 mg, 0,218 mmol) en dioxano (1,5 ml) se añadió clorhidrato de 4-bromo-
 pirimidina (57 mg, 0,291 mmol) y una solución acuosa de carbonato de sodio saturado (1,5 ml). Esta mezcla se agitó
 a temperatura ambiente durante 20 minutos mientras se pasaba una corriente de argón. Se añadió [1,1'-bis
 50 (difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II), complejo con diclorometano (14 mg, 0,018 mmol) y la mezcla resultante se
 agitó a 80°C durante 72 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de
 etilo (70 ml). La fase orgánica se lavó con agua (2x15 ml) y solución acuosa saturada de cloruro sódico (15 ml), se
 secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío. El residuo bruto se purificó en TLC preparativa
 (ciclohexano/acetato de etilo 70/30) para proporcionar 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-(1,3-
 55 tiazol-2-il)-6-(trifluorometil)fenil]acetato de metilo (**16b**) (38 mg, 0,075 mmol, 35%).
 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 0,91 y 0,92 (s, 9H), 1,89-1,92 (m, 1H), 2,00-2,05 (m, 1H), 2,37-2,58 (m, 1H), 2,68-2,80
 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 4,13-4,21 (m, 2H), 5,20 (s, 1H), 6,46-6,80 (m, 3H), 7,18-7,25 (m, 1H), 7,73-7,77 (m, 1H), 7,85
 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,38 y 8,39 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 9,18 y 9,20 (d, J = 1,1 Hz, 1H).
 MS *m/z* ([M+H]⁺) 501.

Etapa 3: Preparación del ácido 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-(pirimidin-4-il)-6-
 (trifluorometil)fenil]acético (**ejemplo 16**)

65 **[0173]** Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 2, etapa 2, el 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-
 6-il)-3-(pirimidin-4-il)-6-(trifluorometil)fenil]acetato de metilo (**16b**) (50 mg, 0,100 mmol) se convierte en ácido 2-(terc-
 butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-(pirimidin-4-il)-6-(trifluorometil)fenil]acético (**ejemplo 16**) (46 mg,

0,094 mmol, 94%) como un sólido blanco.

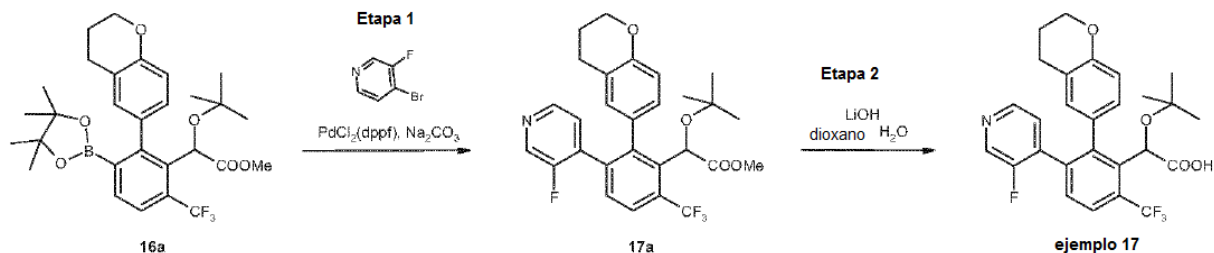
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 0,94 (s, 9H), 1,87-1,94 (m, 1H), 2,00-2,08 (m, 1H), 2,39-2,53 (m, 1H), 2,80-2,85 (m, 1H), 4,14-4,23 (m, 2H), 5,34 y 5,37 (s, 1H), 6,43-6,88 (m, 3H), 7,59-7,65 (m, 1H), 7,79-7,84 (m, 1H), 7,88 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,40 y 8,41 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 9,22 y 9,23 (d, J = 0,9 Hz, 1H).

MS *m/z* ([M+H]⁺) 487.

MS *m/z* ([M+H]⁺) 485.

Ejemplo 17: Síntesis del ácido 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-(3-fluoropiridin-4-il)-6-(trifluorometil)fenil]acético

[0174]



Etapa 1: preparación del intermedio 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-(3-fluoropiridin-4-il)-6-(trifluorometil)fenil]acetato de metilo (**17a**)

[0175] Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 16, etapa 2, el 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-6-(trifluorometil)fenil]acetato de metilo (**16a**) (48 mg, 0,087 mmol) se convierte por reacción con clorhidrato de 4-bromo-3-fluoro-piridina (37 mg, 0,174 mmol) en 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-(3-fluoropiridin-4-il)-6-(trifluorometil)fenil]acetato de metilo (**17a**) (37 mg, 0,071 mmol, 82%), después de purificación mediante TLC preparativa (diclorometano/acetato de etilo 80/20).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 0,96 y 0,97 (s, 9H), 1,88-2,00 (m, 2H), 2,37-2,61 (m, 1H), 2,69 (t, J = 6,3 Hz, 1H), 3,71 (s, 3H), 4,10-4,17 (m, 2H), 5,17 (s, 1H), 6,48-6,69 (m, 2H), 6,91-6,97 (m, 1H), 7,3-7,9 (m, 1H), 7,39 y 7,41 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,20-8,23 (m, 1H), 8,32 y 8,33 (d, J = 4,4 Hz, 1H).

MS *m/z* ([M+H]⁺) 518.

Etapa 2: Preparación del ácido 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-(3-fluoropiridin-4-il)-6-(trifluorometil)fenil]acético (**ejemplo 17**)

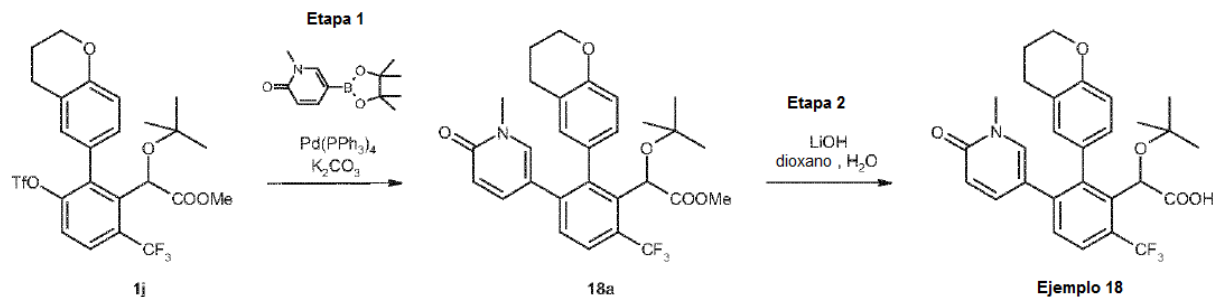
[0176] Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 2, etapa 2, el 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-(3-fluoropiridin-4-il)-6-(trifluorometil)fenil]acetato de metilo (**17a**) (36 mg, 0,069 mmol) se convierte en 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-(3-fluoropiridin-4-il)-6-(trifluorometil)fenil]acético (**ejemplo 17**) (26 mg, 0,051 mmol, 74%) como un sólido blanco.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 0,99 (s, 9H), 1,87-2,02 (m, 2H), 2,34-2,59 (m, 1H), 2,68-2,81 (m, 1H), 4,10-4,18 (m, 2H), 5,29 y 5,32 (s, 1H), 6,47-6,75 (m, 2H), 6,93-6,98 (m, 1H), 7,37-7,47 (m, 2H), 7,82 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,21-8,24 (m, 1H), 8,37-8,38 (m, 1H).

MS *m/z* ([M+H]⁺) 504.

Ejemplo 18: Síntesis del ácido 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-(1-metil-1H-piridin-2-ona-5-il)-6-(trifluorometil)fenil]acético

[0177]



Etapa 1: preparación del intermedio 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-(1-metil-1H-piridin-2-ona-5-il)-6-(trifluorometil)fenil]acetato de metilo (**18a**)

[0178] Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 11, el intermedio 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-[(trifluorometano)sulfonyloxi]-6-(trifluorometil)fenil]acetato de metilo (**1j**) (70 mg, 0,122 mmol) se convierte por reacción con éster pinacólico del ácido N-metil-1H-piridin-2-ona-5-borónico (43 mg, 0,183 mmol) en 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-(1-metil-1H-piridin-2-ona-5-il)-6-(trifluorometil)fenil]acetato de metilo (**18a**) (35 mg, 0,066 mmol, 54%), después de purificación mediante TLC preparativa (acetato de etilo).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 0,94 y 0,96 (s, 9H), 1,91-2,03 (m, 2H), 2,53-2,65 (m, 1 H), 2,67-2,81 (m, 1 H), 3,42 y 3,43 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 4,16-4,22 (m, 2H), 5,15 y 5,17 (s, 1 H), 6,34 y 6,37 (d, J = 9,5 Hz, 1 H), 6,52-6,79 (m, 2H), 6,96-7,12 (m, 3H), 7,37 y 7,38 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 7,74 (d, J = 8,1 Hz, 1 H).

MS *m/z* ([M+H]⁺) 530.

Etapa 2: Preparación del ácido 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-(1-metil-1H-piridin-2-ona-5-il)-6-(trifluorometil)fenil]acético (**ejemplo 18**)

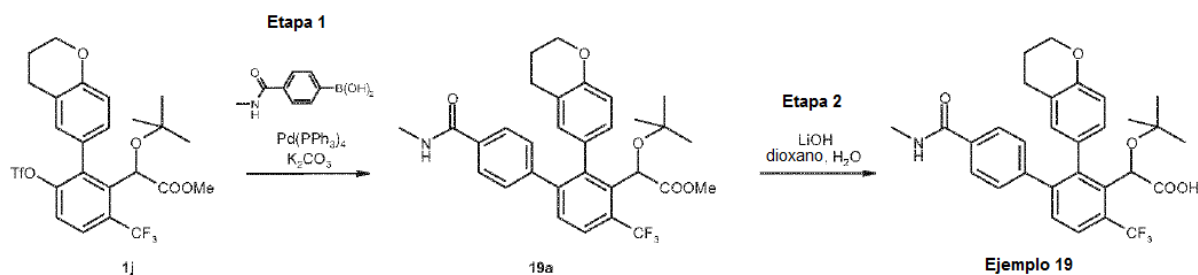
[0179] Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 2, etapa 2, el 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-(1-metil-1H-piridin-2-ona-5-il)-6-(trifluorometil)fenil]acetato de metilo (**18a**) (35 mg, 0,066 mmol) se convierte en ácido 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-(1-metil-1H-piridin-2-ona-5-il)-6-(trifluorometil)fenil]acético (**ejemplo 18**) (25 mg, 0,048 mmol, 73%) como un sólido blanco.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 0,97 (s, 9H), 1,95-2,03 (m, 2H), 2,59 (s ancho, 1H), 2,79 (s ancho, 1 H), 3,42 y 3,43 (s, 3H), 4,16-4,21 (m, 2H), 5,30 (s ancho, 1 H), 6,40-6,45 (m, 1 H), 6,51-6,84 (m, 2H), 7,00-7,08 (m, 2H), 7,40-7,48 (m, 2H), 7,75 (d, J = 8,0 Hz, 1 H).

MS *m/z* ([M+H]⁺) 516.

Ejemplo 19: Síntesis del ácido 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-[4-(metilcarbamoil)fenil]-6-(trifluorometil)fenil]acético

[0180]



Etapa 1: preparación del intermedio 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-[4-(metilcarbamoil)fenil]-6-(trifluorometil)fenil]acetato de metilo (**19a**)

[0181] Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 11, el intermedio 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-[(trifluorometano)sulfonyloxi]-6-(trifluorometil)fenil]acetato de metilo (**1j**) (70 mg, 0,123 mmol) se convierte por reacción con ácido [4-(metilcarbamoil)fenil]borónico (33 mg, 0,184 mmol) en 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-[4-(metilcarbamoil)fenil]-6-(trifluorometil)fenil]acetato de metilo (**19a**) (65 mg, 0,117 mmol, 95%) después de purificación mediante TLC preparativa (ciclohexano/acetato de etilo 30/70).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 0,94 (s, 9H), 1,82-1,93 (m, 1H), 1,94-2,07 (m, 1H), 2,29-2,58 (m, 1H), 2,65-2,80 (m, 1H), 2,98-3,03 (m, 3H), 3,73 y 3,74 (s, 3H), 4,8-4,21 (m, 2H), 5,17 (s, 1 H), 6,10 (s ancho, 1 H), 6,37-6,44 (m, 1 H), 6,46 y 6,70 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 7,6-7,14 (m, 2H), 7,38-7,46 (m, 1 H), 7,53-7,60 (m, 2H), 7,72-7,80 (m, 2H).

MS *m/z* ([M+H]⁺) 556.

Etapa 2: Preparación del ácido 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-[4-(metilcarbamoil)fenil]-6-(trifluorometil)fenil]acético (**ejemplo 19**)

[0182] Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 2, etapa 2, el 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-[4-(metilcarbamoil)fenil]-6-(trifluorometil)fenil]acetato de metilo (**19a**) (65 mg, 0,117 mmol) se convierte en ácido 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-[4-(metilcarbamoil)fenil]-6-(trifluorometil)fenil]acético (32,5 mg, 0,060 mmol, 51%) después de purificación mediante TLC preparativa (ciclohexano/acetato de etilo 20/80).

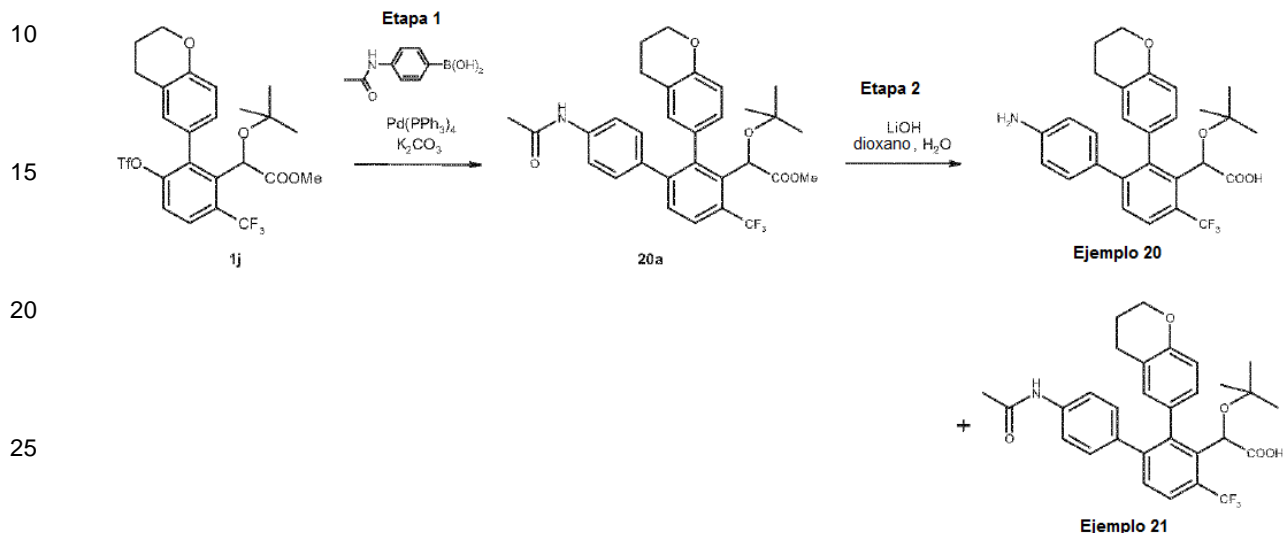
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 0,96 (s, 9H), 1,78-1,94 (m, 1H), 1,94-2,09 (m, 1H), 2,28-2,58 (m, 1 H), 2,68-2,86 (m, 1 H), 2,98 y 3,00 (s, 3H), 4,7-4,22 (m, 2H), 5,31 y 5,34 (s, 1H), 6,00-6,18 (m, 1H), 6,29-6,84 (m, 2H), 7,6-7,15 (m, 2H), 7,41-7,53 (m, 2H), 7,53-7,62 (m, 2H), 7,77 (d, J = 8,2 Hz, 1 H).

MS *m/z* ([M+H]⁺) 542.

Ejemplo 20: Síntesis del ácido 2-[3-(4-aminofenil)-2-(3,4-dihidro-2H-1-benzo-pirano 6-il)-6-(trifluorometil)fenil]-2-(terc-butoxi) acético

5 **Ejemplo 21:** Síntesis del ácido 2-(terc-butoxi)-2-[3-(4-acetamidofenil)-2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-6-(trifluorometil)fenil]acético

[0183]



Etapa 1: preparación del intermedio 2-(terc-butoxi)-2-[3-(4-acetamidofenil)-2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-6-(trifluorometil)fenil]acetato de metilo (**20a**)

[0184] Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 11, el intermedio 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-[(trifluorometano)sulfoniloxi]-6-(trifluorometil)fenil]acetato de metilo (**1j**) (70 mg, 0,123 mmol) se convierte por reacción con ácido (4-acetamidofenil)borónico (33 mg, 0,184 mmol) en el 2-(terc-butoxi)-2-[3-(4-acetamidofenil)-2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-6-(trifluorometil)fenil]acetato de metilo (**20a**) (63 mg, 0,113 mmol, 92%) después de purificación mediante TLC preparativa (ciclohexano/acetato de etilo 50/50).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 0,94 (s, 9H), 1,82-2,07 (m, 2H), 2,15 (s, 3H), 2,37-2,61 (m, 1H), 2,61-2,85 (m, 1H), 3,72 y 3,73 (s, 3H), 4,9-4,21 (m, 2H), 5,16 (s, 1H), 6,40-6,74 (m, 2H), 6,94-7,16 (m, 2H), 7,22 (s ancho, 1H), 7,26-7,53 (m, 4H), 7,69-7,80 (m, 1 H).

MS *m/z* ([M+H]⁺) 556.

Etapa 2: Preparación de ácido 2-[3-(4-aminofenil)-2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-6-(trifluorometil)fenil]-2-(terc-butoxi) acético (**ejemplo 20**) y ácido 2-(terc-butoxi)-2-[3-(4-acetamidofenil)-2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-6-(trifluorometil)fenil]acético (**ejemplo 21**)

[0185] A una solución de 2-(terc-butoxi)-2-[3-(4-acetamidofenil)-2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-6-(trifluorometil)fenil]acetato de metilo (**20a**) (63 mg, 0,113 mmol) en una mezcla de dioxano (1,9 ml) y agua (1,0 ml) se añadió hidróxido de litio (22 mg, 0,91 mmol). La mezcla se agitó a 90°C durante 16 horas, seguido de 5 horas a 105°C. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se disolvió en agua (2 ml) y se extrajo con dietil éter (2x2 ml). La fase acuosa se acidificó con una solución de ácido clorhídrico 1 M hasta pH 3, seguido de extracción con dietil éter (2x2 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (ciclohexano/acetato de etilo 20/80) para proporcionar el ácido 2-[3-(4-aminofenil)-2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-6-(trifluorometil)fenil]-2-(terc-butoxi)acético (**ejemplo 20**) (15 mg, 0,03 mmol, 26%) y el ácido 2-(terc-butoxi)-2-[3-(4-acetamidofenil)-2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-6-(trifluorometil)fenil]acético (**ejemplo 21**) (16,4 mg, 0,030 mmol, 27%).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) (ejemplo 20) δ 0,96 (s, 9H), 1,83-2,07 (m, 2H), 2,38-2,60 (m, 1H), 2,72-2,85 (m, 1H), 4,8-4,24 (m, 2H), 5,30 y 5,33 (s, 1H), 6,33-6,57 (m, 2H), 6,71-7,04 (m, 4H), 7,38-7,56 (m, 2H), 7,69-7,80 (m, 1 H).

MS *m/z* ([M+H]⁺) 500.

MS *m/z* ([MH]⁻) 498.

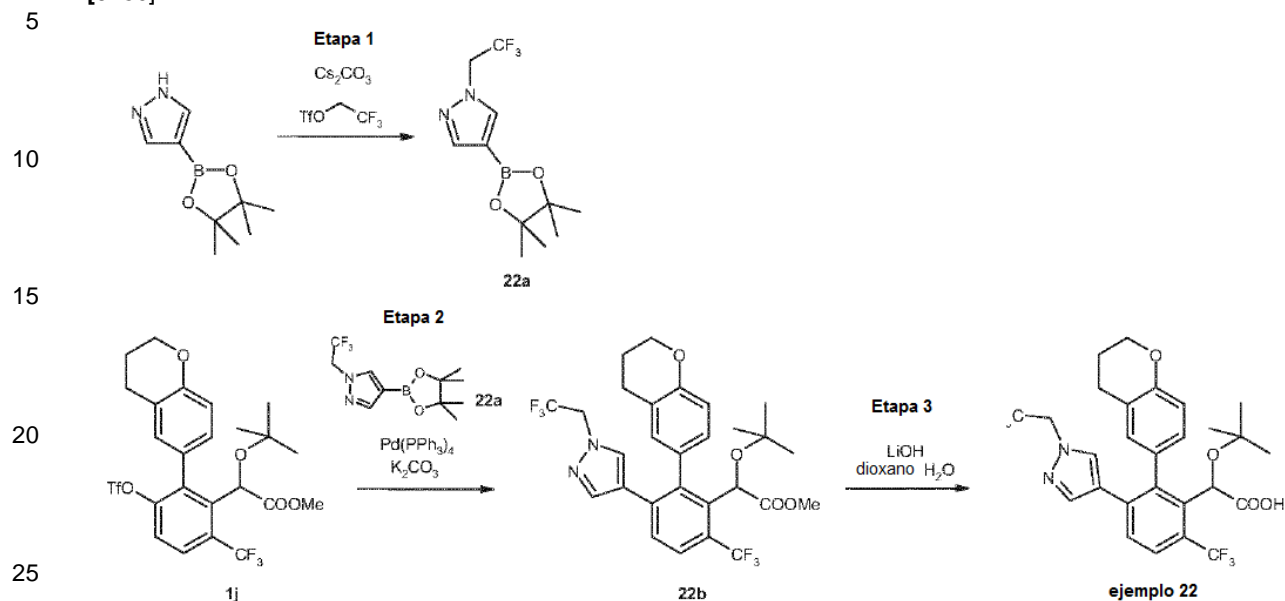
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) (ejemplo 21) δ 0,95 (s, 9H), 1,82-1,95 (m, 1H), 1,95-2,06 (m, 1H), 2,15 (s, 3H), 2,35-2,59 (m, 1H), 2,71-2,86 (m, 1H), 4,09-4,22 (m, 2H), 5,31 y 5,34 (s, 1H), 6,35-6,81 (m, 2H), 6,93-7,03 (m, 2H), 7,12 (s ancho, 1H), 7,27-7,35 (m, 2H), 7,40-7,53 (m, 2H), 7,70-7,80 (m, 1 H).

MS *m/z* ([M+H]⁺) 542.

MS *m/z* ([M-H]⁻) 540.

Ejemplo 22: Síntesis del ácido 2-(terc-butoxi)-2-{2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-[1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-4-il]-6-(trifluorometil)fenil]acetato de metilo}

[0186]

**Etapa 1:** Preparación del intermedio 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol (**22a**)

30 [0187] A una solución de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (250 mg, 1,29 mmol) en N,N-dimetilformamida (4 ml) se añadió carbonato de cesio (630 mg, 1,93 mmol) y trifluoro metanosulfonato 2,2,2-trifluoroetilo (0,37 ml, 2,58 mmol). La mezcla se agitó a 100°C durante 50 minutos. La mezcla se vertió a continuación en agua (15 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2x10 ml). La fase orgánica se lavó con una solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio (10 ml), solución acuosa saturada de cloruro sódico (10 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío para proporcionar 4-(4,4,5,5, tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol (**22a**) (271 mg, 0,98 mmol, 76%) que se usó sin purificación adicional.

35 RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1,32 (s, 12H), 4,71 (q, J = 8,4 Hz, 2H), 7,80 (s, 1H), 7,84 (s, 1 H).

Etapa 2: Preparación del intermedio 2-(terc-butoxi)-2-{2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-[1-(2,2,2 trifluoroetil)-1H-pirazol-4-il]-6-(trifluorometil)fenil]acetato de metilo (**22b**)

40 [0188] Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 11, el intermedio 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-[(trifluorometano)sulfonyloxi]-6-(trifluorometil)fenil]acetato de metilo (**1j**) (62 mg, 0,108 mmol) se convierte por reacción con 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol (**22a**) (45 mg, 0,163 mmol) en 2-(terc-butoxi)-2-{2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-[1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-4-il]-6-(trifluorometil)fenil]acetato de metilo (**22b**) (51 mg, 0,089 mmol, 82%), después de purificación mediante TLC preparativa (ciclohexano/acetato de etilo 60/40).

45 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 0,98 y 1,00 (s, 9H), 1,95-2,07 (m, 2H), 2,55-2,79 (m, 2H), 3,68-3,69 (m, 3H), 4,18-4,27 (m, 2H), 4,39-4,63 (m, 2H), 5,16 y 5,19 (s, 1 H), 6,55-6,85 (m, 3H), 7,01-7,11 (m, 1 H), 7,33 y 7,45 (s, 1 H), 7,55 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 7,72 (d, J = 8,2 Hz, 1 H).

50 MS m/z ($[\text{M}+\text{H}]^+$) 571.

Etapa 3: Preparación del ácido 2-(terc-butoxi)-2-{2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-[1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-4-il]-6-(trifluorometil)fenil]acético (**ejemplo 22**)

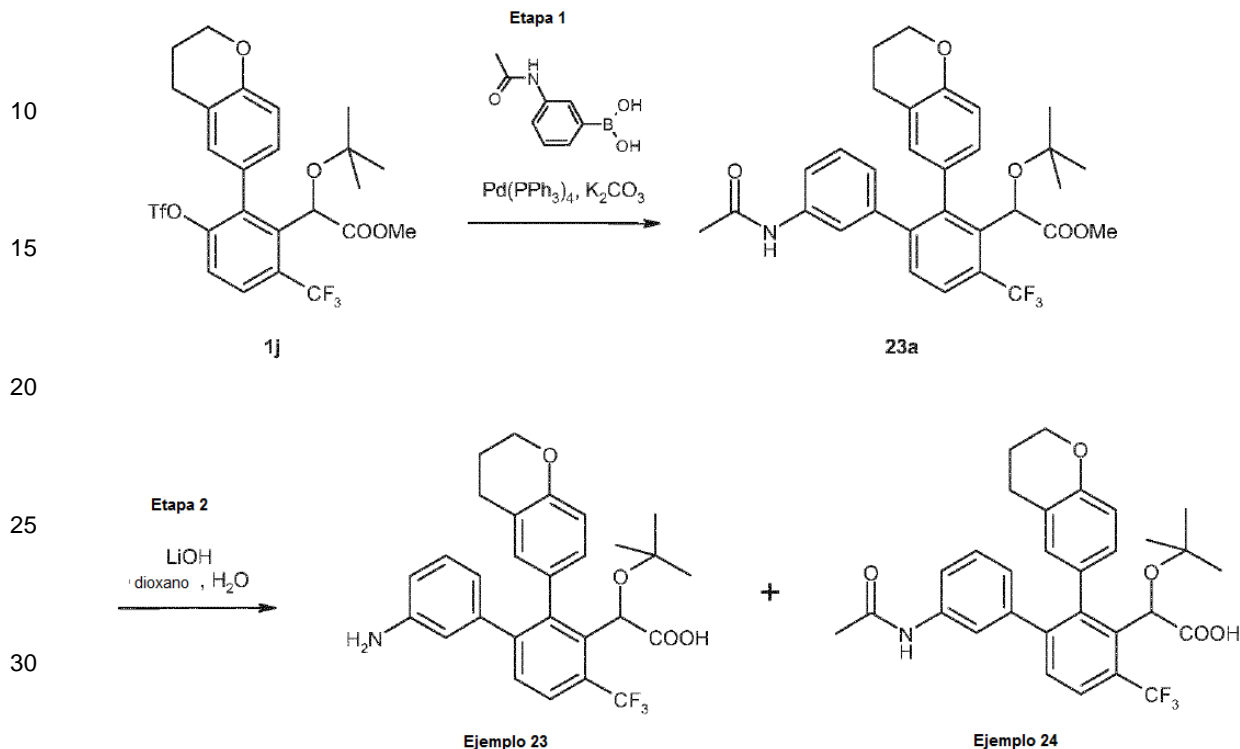
55 [0189] Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 2, etapa 2, el 2-(terc-butoxi)-2-{2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-[1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-4-il]-6-(trifluorometil)fenil]acetato de metilo (**22b**) (59 mg, 0,101 mmol) se convierte en el ácido 2-(terc-butoxi)-2-{2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-[1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-4-il]-6-(trifluorometil)fenil]acético (10 mg, 0,018 mmol, 18%) (**ejemplo 22**) como un sólido blanco después de purificación mediante TLC preparativa (diclorometano/metanol 90/10). RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1,01 y 1,03 (s, 9H), 1,96-2,05 (m, 2H), 2,58-2,62 (m, 1 H), 2,78-2,82 (m, 1 H), 4,18-4,26 (m, 2H), 4,40-4,64 (m, 2H), 5,31 (s ancho, 1 H), 6,55-6,91 (m, 3H), 7,34-7,49 (m, 2H), 7,59 y 7,60 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 7,73 (d, J = 8,2 Hz, 1 H).

60 MS m/z ($[\text{M}+\text{H}]^+$) 557.

Ejemplo 23: Síntesis del ácido 2-[3-(3-aminofenil)-2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-6-(trifluorometil)fenil]-2-(terc-butoxi)acético

Ejemplo 24: Síntesis del ácido 2-(terc-butoxi)-2-[3-(3-acetamidofenil)-2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-6-(trifluorometil)fenil]acético

5 [0190]



35 **Etapa 1:** preparación del intermedio 2-(terc-butoxi)-2-[3-(3-acetamidofenil)-2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-6-(trifluorometil)fenil]acetato de metilo (**23a**)

40 [0191] Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 11, el intermedio 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-[(trifluorometano)sulfonyloxi]-6-(trifluorometil)fenil]acetato de metilo (**1j**) (70 mg, 0,123 mmol) se convierte por reacción con ácido (3-acetamidofenil)borónico (33 mg, 0,184 mmol), después de purificación mediante TLC preparativa (diclorometano/acetato de etilo 70/30), en 2-(terc-butoxi)-2-[3-(3-acetamidofenil)-2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-6-(trifluorometil)fenil]acetato de metilo (**23a**) (46 mg, 0,082 mmol, 67%).

45 RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 0,94 y 0,95 (s, 9H), 1,82-1,94 (m, 1H), 1,94-2,04 (m, 1H), 2,13 y 2,14 (s, 3H), 2,32-2,61 (m, 1H), 2,61-2,84 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 4,10-4,18 (m, 2H), 5,17 (s, 1H), 6,42-6,77 (m, 3H), 6,99-7,15 (m, 3H), 7,15-7,24 (m, 1H), 7,31-7,38 (m, 1H), 7,42 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,74 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H).

MS m/z ($[\text{M}+\text{H}]^+$) 556.

50 **Etapa 2:** Preparación del ácido 2-[3-(3-aminofenil)-2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-6-(trifluorometil)fenil]-2-(terc-butoxi)acético (**ejemplo 23**) y el ácido 2-(terc-butoxi)-2-[3-(3-acetamidofenil)-2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-6-(trifluorometil)fenil]acético (**ejemplo 24**)

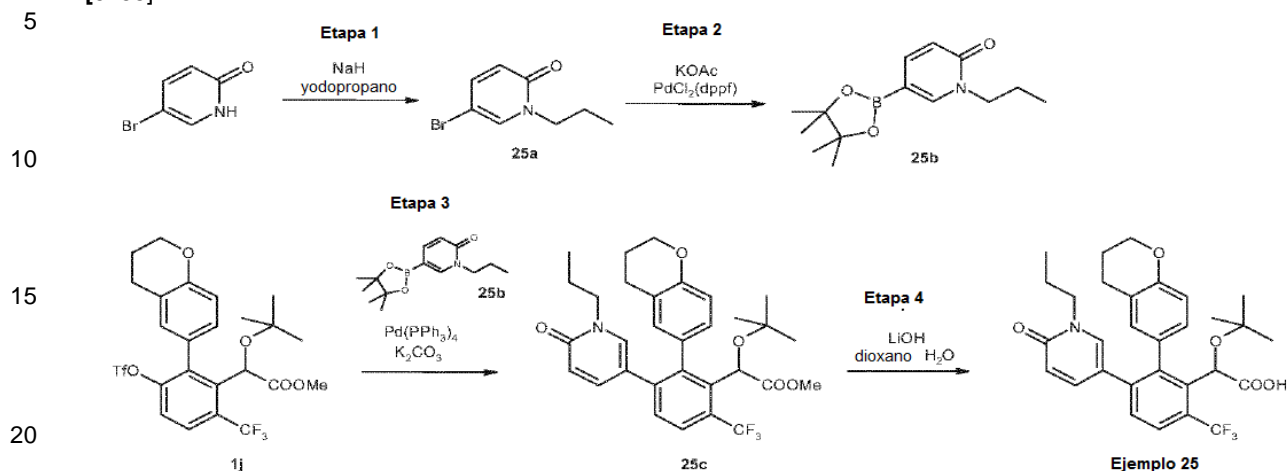
55 [0192] Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 2, etapa 2, el 2-(terc-butoxi)-2-[3-(3-acetamidofenil)-2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-6-(trifluorometil)fenil]acetato de metilo (46 mg, 0,082 mmol) se convierte, después de purificación mediante TLC preparativa (ciclohexano/acetato de etilo 20/80), en el ácido 2-[3-(3-aminofenil)-2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-6-(trifluorometil)fenil]-2-(terc-butoxi)acético (**ejemplo 23**) (18 mg, 0,036 mmol, 43%) y el ácido 2-(terc-butoxi)-2-[3-(3-acetamidofenil)-2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-6-(trifluorometil)fenil]acético (**ejemplo 24**) (14 mg, 0,026 mmol, 31%).

60 RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) (**ejemplo 23**) δ 0,96 (s, 9H), 1,81-2,09 (m, 2H), 2,32-2,62 (m, 1H), 2,66-2,87 (m, 1H), 4,2-4,26 (m, 2H), 5,32 y 5,36 (s, 1H), 6,33-6,60 (m, 4H), 6,67-7,02 (m, 2H), 7,36-7,57 (m, 2H), 7,68-7,80 (m, 1H).

MS m/z ($[\text{MH}]^-$) 498.

65 RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) (**ejemplo 24**) δ 0,95 (s, 9H), 1,80-2,06 (m, 2H), 2,13 (s, 3H), 2,30-2,61 (m, 1H), 2,67-2,82 (m, 1H), 4,6-4,22 (m, 2H), 5,32 y 5,35 (s, 1H), 6,36-6,80 (m, 3H), 7,00-7,26 (m, 3H), 7,36 (s ancho, 1H), 7,40-7,53 (m, 2H), 7,74 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H).

MS m/z ($[\text{M}+\text{H}]^+$) 542.

Ejemplo 25: Síntesis del ácido 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-(6-oxo-1-propil-1,6-dihidropiridin-3-il)-6-(trifluorometil)fenil]acético**[0193]****Etapa 1:** Preparación del intermedio 5-bromo-1-propil-1,2-dihidropiridin-2-ona (**25a**)

[0194] En una atmósfera de nitrógeno, se añadió hidruro de sodio al 60% en aceite (0,23 g, 5,75 mmol) en porciones a una solución de 5-bromo-2(1H)-piridona (1,00 g, 5,75 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (20 ml). Después de 10 minutos de agitación, se añadió yodopropano (1,68 ml, 17,24 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 40 horas. Se añadió agua (10 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 x 15 ml). La fase orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro sódico (2 x 10 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (diclorometano/acetato de etilo 100/0 a 80/20) para proporcionar 5-bromo-1-propil-1,2-dihidropiridin-2-ona (**25a**) (776 mg, 3,59 mmol, 62%).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 0,96 (t, J = 7,4 Hz, 3H), 1,77 (sext, J = 7,4 Hz, 2H), 3,85 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 6,48 (d, J = 9,6 Hz, 1 H), 7,32 (dd, J = 2,7 Hz, J = 9,6 Hz, 1 H), 7,37 (d, J = 2,7 Hz, 1 H).

MS *m/z* ([M+H]⁺) 216/218.

Etapa 2: Preparación del intermedio 1-propil-5-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2-dihidropiridin-2-ona (**25b**)

[0195] Se añadió [1,1'-bis (difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (293 mg, 0,36 mmol) a una solución previamente desgasificada con argón de 5-bromo-1-propil-1,2-dihidropiridin-2-ona (**25a**) (776 mg, 3,59 mmol), bis(pinacolato)diboro (1,37 g, 5,39 mmol) y acetato de potasio (1,23 g, 12,57 mmol) en N, N-dimetilformamida anhidra (20 ml). La mezcla de reacción se calentó a 95°C durante 16 horas. Se añadió agua (50 ml) y la mezcla de reacción se concentró al vacío. Se añadió agua (50 ml) al residuo y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). La fase orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro sódico (40 ml), se secó sobre sulfato de sodio, se concentró al vacío, y se co-evaporó con tolueno. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (diclorometano/metanol 100/0 a 95/5), a continuación mediante TLC preparativa (diclorometano/acetato de etilo 60/40) para proporcionar 1-propil-5-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2-dihidropiridin-2-ona (**25b**) (467 mg, 1,77 mmol, 49%).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 0,95 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,30 (s, 12H), 1,68-1,87 (m, 2H), 3,98 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 6,50 (d, J = 8,9 Hz, 1 H), 7,58 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 7,72 (s, 1 H).

MS *m/z* ([M+H]⁺) 264.

Etapa 3: Preparación del intermedio 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-(6-oxo-1-propil-1,6-dihidropiridin-3-il)-6-(trifluorometil)fenil]acetato de metilo (**25c**)

[0196] Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 11, el intermedio 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-(trifluorometil)sulfonyloxi]-6-(trifluorometil)fenil]acetato de metilo (**1j**) (70 mg, 0,123 mmol) se convierte por reacción con 1-propil-5-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2-dihidropiridin-2-ona (**25b**) (64 mg, 0,245 mmol), después de purificación mediante TLC preparativa (diclorometano/acetato de etilo 50/50), en 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-(6-oxo-1-propil-1,6-dihidropiridin-3-il)-6-(trifluorometil)fenil]acetato de metilo (**25c**) (43 mg, 0,077 mmol, 63%).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 0,83 y 0,84 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 0,94 y 0,95 (s, 9H), 1,46-1,64 (m, 2H), 1,89-2,08 (m, 2H), 2,48-2,67 (m, 1 H), 2,69-2,77 (m, 1 H), 3,49-3,68 (m, 1 H), 3,72 (s, 3H), 3,80-3,98 (m, 1 H), 4,10-4,27 (m, 2H), 5,15 y 5,16 (s, 1 H), 6,40 y 6,42 (d, J = 9,3 Hz, 1 H), 6,51-6,57 (m, 1 H), 6,64 y 6,78 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 6,85-6,91 (m, 1 H), 7,7-7,14 (m, 2H), 7,34-7,43 (m, 1 H), 7,74 (d, J = 8,2 Hz, 1 H).

MS *m/z* ([M+H]⁺) 558.

Etapa 4: Preparación del ácido 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-(6-oxo-1-propil-1,6 -

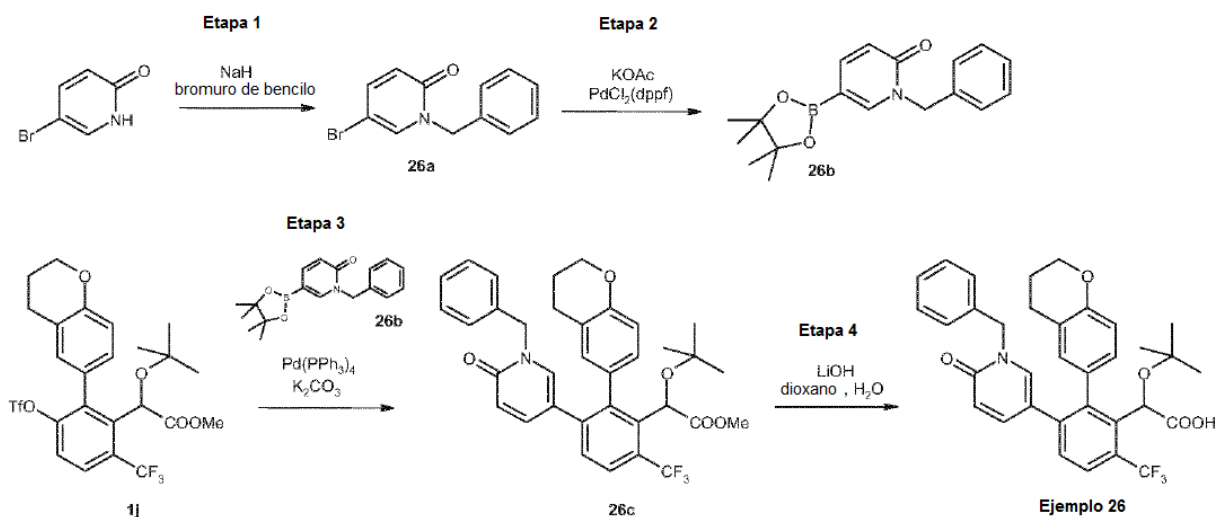
dihidropiridin-3-il)-6-(trifluorometil)fenil]acético (**ejemplo 25**)

[0197] A una solución de 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-(6-oxo-1-propil-1,6-dihidropiridin-3-il)-6-(trifluorometil)fenil]acetato de metilo (**25c**) (43 mg, 0,077 mmol) en una mezcla de dioxano (1,0 ml) y agua (0,5 ml) se añadió hidróxido de litio (15 mg, 0,62 mmol). La mezcla se calentó a 110°C durante 80 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. Se añadió agua (2 ml) al residuo y la fase acuosa se lavó con dietil éter (2 ml), se acidificó con ácido clorhídrico 1 M hasta pH 3 y se extrajo con dietil éter (2 x 3 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío para proporcionar el ácido 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-(6-oxo-1-propil-1,6-dihidropiridin-3-il)-6-(trifluorometil)fenil]acético (**ejemplo 25**) (37 mg, 0,068 mmol, 88%).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 0,82 y 0,83 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 0,97 (s, 9H), 1,44-1,68 (m, 2H), 1,85-2,12 (m, 2H), 2,45-2,66 (m, 1 H), 2,66-2,94 (m, 1 H), 3,38-3,72 (m, 1 H), 3,77-4,01 (m, 1 H), 4,8-4,30 (m, 2H), 5,29 y 5,32 (s, 1 H), 6,38-6,48 (m, 1 H), 6,48-6,60 (m, 1H), 6,61-6,91 (m, 2H), 7,7 a 7.18 (m, 1H), 7,38-7,55 (m, 2H), 7,76 (d, J = 8,2 Hz, 1 H). MS *m/z* ([M+H]⁺) 544.

Ejemplo 26: Síntesis del ácido 2-[3-(1-bencil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-6-(trifluorometil)fenil]-2-(terc-butoxi)acético

[0198]



Etapa 1: Preparación del intermedio 1-bencil-5-bromo-1,2-dihidropiridin-2-ona (**26a**)

[0199] En una atmósfera de nitrógeno, se añadió hidruro de sodio al 60% en aceite (0,23 g, 5,75 mmol) en porciones a una solución de 5-bromo-2(1H)-piridona (1,00 g, 5,75 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (20 ml). Después de 10 minutos de agitación, se añadió bromuro de bencilo (2,05 ml, 17,24 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 5 horas. Se añadió agua (10 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 x 15 ml). La fase orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro sódico (2 x 10 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (diclorometano/acetato de etilo 100/0 a 85/15) para proporcionar 1-bencil-5-bromo-1,2-dihidropiridin-2-ona (**26a**) (1,47 g, 5,57 mmol, 97%).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 5,09 (s, 2H), 6,53 (d, J = 9,5 Hz, 1 H), 7,27-7,41 (m, 7H). MS *m/z* ([M+H]⁺) 264/266.

Etapa 2: Preparación del intermedio 1-bencil-5-(1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2-dihidropiridin-2-ona (**26b**)

[0200] Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 25, etapa 2, el intermedio 1-bencil-5-bromo-1,2-dihidropiridin-2-ona (**26a**) (1,45 g, 5,49 mmol) se convierte, después de purificación por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (diclorometano/acetato de etilo 100/0 a 80/20), y trituración en dietil éter, en 1-bencil-5-(1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2-dihidropiridin-2-ona (**26b**) (734 mg, 2,36 mmol, 43%).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1,29 (s, 12H), 5,15 (s, 2H), 6,57 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,26-7,38 (m, 5H), 7,60 (dd, J = 1,9 Hz, J = 9,1 Hz, 1 H), 7,78 (d, J = 1,9 Hz, 1 H).

MS *m/z* ([M+H]⁺) 312.

Etapa 3: Preparación del intermedio 2-[3-(1-bencil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-6-(trifluorometil)fenil]-2-(terc-butoxi)acetato de metilo (**26c**)

[0201] Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 11, el intermedio 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-[(trifluorometano)sulfonyloxi]-6-(trifluorometil)fenil]acetato de metilo (**1j**) (70 mg, 0,123 mmol) se convierte por reacción con 1-bencil-5-(1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2-dihidropiridin-2-ona (**26b**) (76 mg, 0,245 mmol),

después de purificación mediante TLC preparativa (diclorometano/acetato de etilo 50/50), en 2-[3-(1-bencil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-6-(trifluorometil)fenil]-2-(terc-butoxi)acetato de metilo (**26c**) (48 mg, 0,079 mmol, 65%).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 0,93 y 0,95 (s, 9H), 1,88-2,06 (m, 2H), 2,43-2,62 (m, 1 H), 2,65-2,74 (m, 1 H), 3,71 (s, 3H), 4,12-4,27 (m, 2H), 4,88-5,09 (m, 2H), 5,12 y 5,13 (s, 1H), 6,41-6,55 (m, 2H), 6,65 y 6,74 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,96-7,14 (m, 5H), 7,27-7,37 (m, 4H), 7,72 (d, J = 8,2 Hz, 1 H).

MS *m/z* ([M+H]⁺) 606.

Etapa 4: Preparación del ácido 2-[3-(1-bencil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-6-(trifluorometil)fenil]-2-(terc-butoxi) acético (**ejemplo 26**)

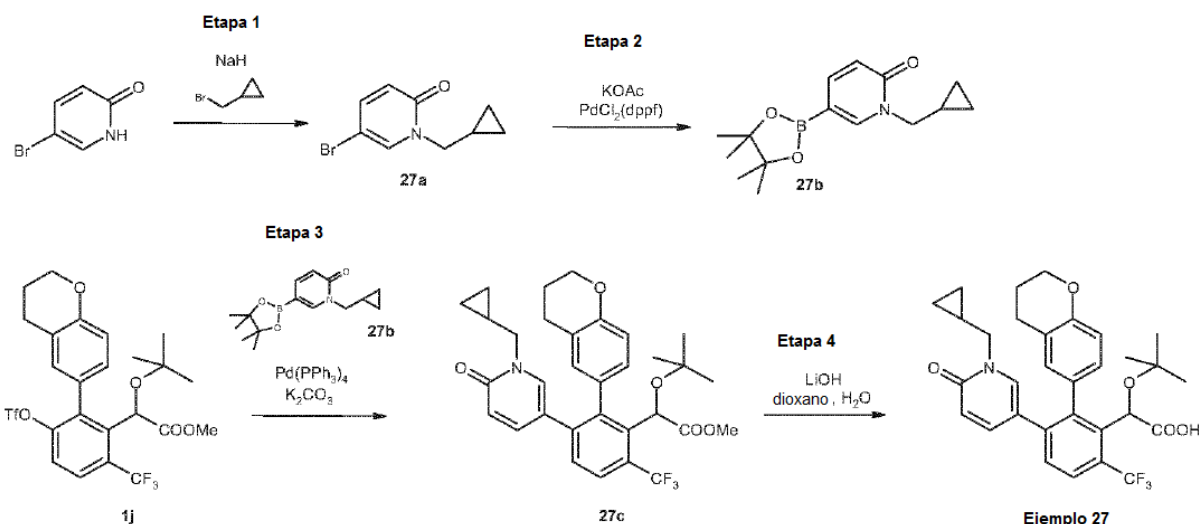
[0202] Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 25, etapa 4, el intermedio 2-[3-(1-bencil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-6-(trifluorometil)fenil]-2-(terc-butoxi)acetato de metilo (**26c**) (48 mg, 0,079 mmol) se convierte en el ácido 2-[3-(1-bencil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-6-(trifluorometil)fenil]-2-(terc-butoxi)acético (**ejemplo 26**) (43 mg, 0,073 mmol, 62%).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 0,96 (s, 9H), 1,88-2,05 (m, 2H), 2,41-2,62 (m, 1 H), 2,62-2,85 (m, 1 H), 4,10-4,26 (m, 2H), 4,93 (d, J = 14,2 Hz, 1 H), 5,02 (d, J = 14,2 Hz, 1 H), 5,26 y 5,28 (s, 1 H), 6,40-6,55 (m, 2H), 6,65 y 6,79 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 6,95-6,99 (m, 1 H), 7,4-7,13 (m, 3H), 7,27-7,47 (m, 5H), 7,73 (d, J = 8,2 Hz, 1 H).

MS *m/z* ([M+H]⁺) 592.

Ejemplo 27: Síntesis del ácido 2-(terc-butoxi)-2-[3-[1-(ciclopropilmetil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]-2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-6-(trifluorometil)fenil]acético

[0203]



Etapa 1: Preparación del intermedio 5-bromo-1-(ciclopropilmetil)-1,2-dihidropiridin-2-ona (**27a**)

[0204] En una atmósfera de nitrógeno, se añadió hidruro de sodio al 60% en aceite (0,41 g, 10,34 mmol) en porciones a una solución de 5-bromo-2(1H)-piridona (1,50 g, 8,62 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (25 ml). Después de 10 minutos de agitación, se añadió (bromometil)ciclopropano (1,25 ml, 12,93 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 7 días. Se añadió agua (10 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 x 15 ml). La fase orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro sódico (2 x 10 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (diclorometano/acetato de etilo 100/0 a 85/15) para proporcionar 5-bromo-1-(ciclopropilmetil)-1,2-dihidropiridin-2-ona (**27a**) (1,45 g, 6,36 mmol, 74%).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 0,35-0,42 (m, 2H), 0,59-0,68 (m, 2H), 1,15-1,29 (m, 1 H), 3,76 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 6,49 (d, J = 9,6 Hz, 1 H), 7,34 (dd, J = 2,7 Hz, J = 9,6 Hz, 1 H), 7,50 (d, J = 2,7 Hz, 1 H), MS *m/z* ([M+H]⁺) 228/230.

Etapa 2: Preparación del intermedio 1-(ciclopropilmetil)-5-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2-dihidropiridin-2-ona (**27b**)

[0205] Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 25, etapa 2, el intermedio 5-bromo-1-(ciclopropilmetil)-1,2-dihidropiridin-2-ona (**27a**) (0,70 g, 3,07 mmol) se convierte, después de purificación por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (diclorometano/acetato de etilo 100/0 a 80/20), en 1-(ciclopropilmetil)-5-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2-dihidropiridin-2-ona (**27b**) (384 mg, 1,40 mmol, 45%).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 0,36-0,42 (m, 2H), 0,54-0,62 (m, 2H), 1,26-1,35 (m, 1 H), 1,31 (s, 12H), 3,80 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 6,52 (d, J = 9,1 Hz, 1 H), 7,59 (dd, J = 2,0 Hz, J = 9,1 Hz, 1 H), 7,78 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), MS m/z ([M+H]⁺) 276.

- 5 **Etapa 3:** Preparación del intermedio 2-(terc-butoxi)-2-{3-[1-(ciclopropilmetil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]-2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-6-(trifluorometil)fenil}acetato de metilo (**27c**)

[0206] Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 11, el intermedio 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-[(trifluorometano)sulfonyloxi]-6-(trifluorometil)fenil]acetato de metilo (**1j**) (70 mg, 0,123 mmol) se convierte por reacción con 1-(ciclopropilmetil)-5-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2-dihidropiridin-2-ona (**27b**) (68 mg, 0,245 mmol), después de purificación mediante TLC preparativa (diclorometano/acetato de etilo 50/50), en 2-(terc-butoxi)-2-{3-[1-(ciclopropilmetil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]-2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-6-(trifluorometil)fenil}acetato de metilo (**27c**) (42 mg, 0,074 mmol, 60%).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 0,19-0,30 (m, 2H), 0,47-0,58 (m, 2H), 0,94-1,07 (m, 10H), 1,90-2,07 (m, 2H), 2,52-2,66 (m, 1H), 2,68-2,76 (m, 1H), 3,48-3,61 (m, 1H), 3,67-3,79 (m, 4H), 4,12-4,24 (m, 2H), 5,15 y 5,16 (s, 1H), 6,41 y 6,42 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 6,50-6,60 (m, 1H), 6,65 y 6,77 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,98-7,02 (m, 1H), 7,7-7,15 (m, 2H), 7,39 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 8,2 Hz, 1H).

MS m/z ([M+H]⁺) 570.

- 20 **Etapa 4:** Preparación del ácido 2-(terc-butoxi)-2-{3-[1-(ciclopropilmetil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]-2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-6-(trifluorometil)fenil}acético (**ejemplo 27**)

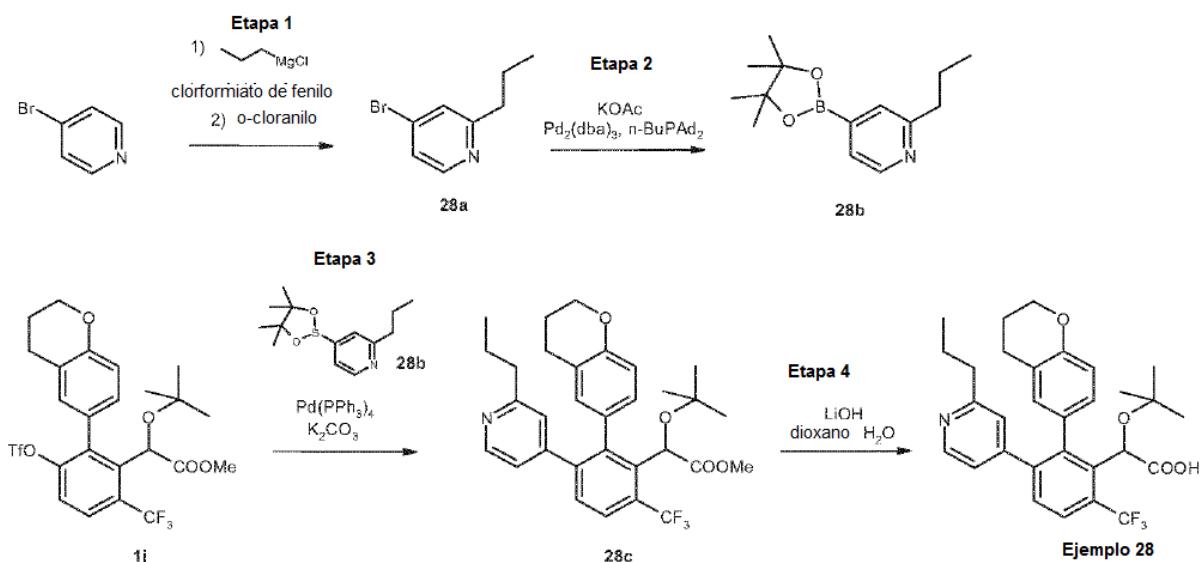
[0207] Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 25, etapa 4, el intermedio 2-(terc-butoxi)-2-{3-[1-(ciclopropilmetil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]-2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-6-(trifluorometil)fenil}acetato de metilo (**27c**) (42 mg, 0,074 mmol) se convierte en ácido 2-(terc-butoxi)-2-{3-[1-(ciclopropilmetil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]-2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-6-(trifluorometil)fenil}acético (**ejemplo 27**) (39 mg, 0,070 mmol, 95%).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 0,17-0,31 (m, 2H), 0,47-0,59 (m, 2H), 0,97 (s, 10H), 1,89-2,10 (m, 2H), 2,51-2,65 (m, 1H), 2,70-2,90 (m, 1H), 3,45-3,62 (m, 1H), 3,64-3,82 (m, 1H), 4,10-4,25 (m, 2H), 5,29 y 5,31 (s, 1H), 6,44 y 6,45 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 6,50-6,59 (m, 1H), 6,66 y 6,83 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,97-7,04 (m, 1H), 7,10-7,18 (m, 1H), 7,39-7,57 (m, 2H), 7,76 (d, J = 8,2 Hz, 1H).

MS m/z ([M+H]⁺) 556.

Ejemplo 28: Síntesis del ácido 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-(2-propilpiridin-4-il)-6-(trifluorometil)fenil]acético

[0208]



- 60 **Etapa 1:** Preparación del intermedio 4-bromo-2-propilpiridina (**28a**)

[0209] En una atmósfera de nitrógeno, se enfrió a -78°C una suspensión de clorhidrato de 4-bromopiridina (1,0 g, 5,14 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (20 ml). Se añadió gota a gota cloruro de propilmagnesio 2,0 M en dietil éter (5,66 ml, 11,31 mmol), seguido de cloroformiato de fenilo (0,77 ml, 6,17 mmol) 5 minutos más tarde. La mezcla se agitó a -78°C durante 15 minutos, después se dejó llegar a 10°C para desactivarse mediante la adición de una solución saturada de cloruro de amonio (20 ml). Se añadió dietil éter (10 ml), y la fase orgánica se lavó sucesivamente con

ácido clorhídrico 1 N (20 ml), agua (20 ml) y solución acuosa saturada de cloruro sódico (20 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en tolueno anhidro (20 ml). A esta solución se añadió gota a gota una solución de o-cloranilo (1,39 g, 5,66 mmol) en ácido acético glacial (15 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, después se enfrió a 0°C, y se basificó con hidróxido de sodio 1N hasta pH 10. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (2x10 ml). La fase orgánica se extrajo con ácido clorhídrico 1 N (2 x 10 ml). La fase acuosa ácida se lavó con acetato de etilo (2 x 10 ml), se basificó con hidróxido de sodio 1 N hasta pH 10 y se extrajo con acetato de etilo (2 x 10 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo 100/0 a 95/5) para proporcionar 4-bromo-2-propilpiridina (**28a**) (649 mg, 3,24 mmol, 63%) como un aceite incoloro.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 0,97 (t, J = 7,4 Hz, 3H), 1,45 (sext, J = 7,4 Hz, 2H), 2,74 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 7,27 (dd, J = 5,3 Hz, J = 1,8 Hz, 1 H), 7,33 (d, J = 1,8 Hz, 1 H), 8,33 (d, J = 5,3 Hz, 1 H).

Etapa 2: Preparación del intermedio 2-propil-4-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (**28b**)

[0210] Se añadieron di(1-adamantil)-n-butilfosfina (8,1 mg, 0,022 mmol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (6,8 mg, 0,007 mmol) a una solución previamente desgasificada de 4-bromo-2-propilpiridina (**28a**) (150 mg, 0,75 mmol), bis(pinacolato)diboro (228 mg, 0,90 mmol) y acetato de potasio (221 mg, 2,25 mmol) en dimetilacetamida anhidra (0,5 ml). La mezcla de reacción se calentó a 90°C durante 16 horas. Se añadió agua (5 ml) y el precipitado se filtró y se enjuagó con agua (2 ml). El filtrado se extrajo con acetato de etilo (2 x 8 ml). La fase orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro sódico (10 ml), se secó sobre sulfato de sodio, se concentró al vacío y se coevaporó con tolueno para proporcionar 2-propilo-4-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (**28b**) (126 mg, 0,51 mmol, 68%) que se usó sin purificación adicional.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 0,96 (t, J = 7,4 Hz, 3H), 1,35 (s, 12H), 1,76 (sext, J = 7,4 Hz, 2H), 2,77 (m, 2H), 7,43 (d, J = 4,7 Hz, 1 H), 4,49 (s, 1 H), 8,54 (d, J = 4,7 Hz, 1 H).

Etapa 3: Preparación del intermedio 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-(2-propilpiridin-4-il)-6-(trifluorometil)fenil]acetato de metilo (**28c**)

[0211] Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 11, el intermedio 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-(trifluorometano)sulfonyloxi]-6-(trifluorometil)fenil]acetato de metilo (**1j**) (80 mg, 0,140 mmol) se convierte por reacción con 2-propil-4-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (**28b**) (69 mg, 0,280 mmol), después de purificación mediante TLC preparativa (diclorometano/acetato de etilo 80/20) en 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-(2-propilpiridin-4-il)-6-(trifluorometil)fenil]acetato de metilo (**28c**) (45 mg, 0,083 mmol, 59%).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 0,82 y 0,83 (t, J = 7,4 Hz, 3H), 0,95 y 0,96 (s, 9H), 1,51-1,62 (m, 2H), 1,84-1,92 (m, 1 H), 1,94-2,04 (m, 1 H), 2,34-2,57 (m, 1 H), 2,58-2,65 (m, 2H), 2,70-2,75 (m, 1 H), 3,74 (s, 3H), 4,6-4,22 (m, 2H), 5,20 (s, 1 H), 6,37-6,47 (m, 1H), 6,48-6,78 (m, 2H), 6,81-6,87 (m, 1H), 7,8-7,17 (m, 1H), 7,41 y 7,42 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 7,78 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 8,35 (d, J = 5,1 Hz, 1 H).

MS *m/z* ([M+H]⁺) 542.

Etapa 4: Preparación del ácido 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-(2-propilpiridin-4-il)-6-(trifluorometil)fenil]acético (**ejemplo 28**)

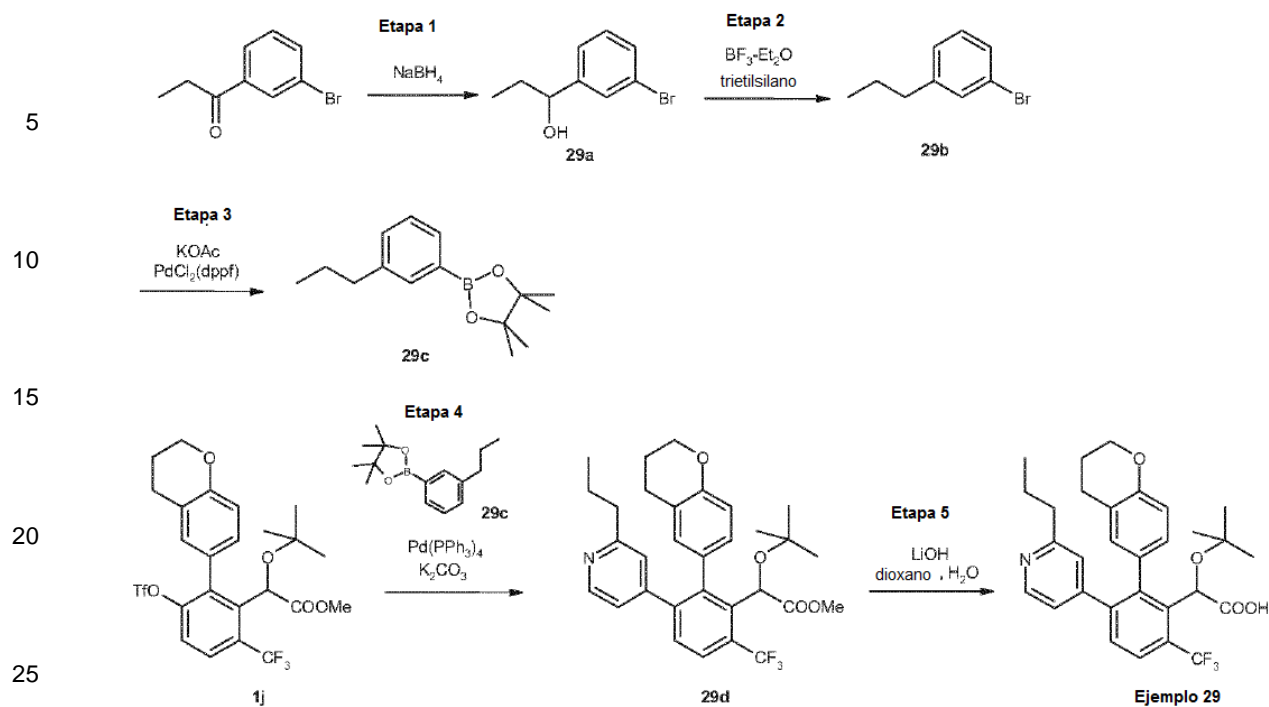
[0212] Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 2, etapa 2, el 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-(2-propilpiridin-4-il)-6-(trifluorometil)fenil]acetato de metilo (**28c**) (45 mg, 0,083 mmol) se convierte en 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-(2-propilpiridin-4-il)-6-(trifluorometil)fenil]acético (**ejemplo 28**) (35 mg, 0,066 mmol, 80%).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 0,82 (t, J = 7,4 Hz, 3H), 0,98 (s, 9H), 1,49-1,63 (m, 2H), 1,82-1,94 (m, 1 H), 1,94-2,08 (m, 1 H), 2,29-2,89 (m, 4H), 4,5-4,23 (m, 2H), 5,33 y 5,37 (s, 1 H), 6,29-6,47 (m, 1 H), 6,48- 6,82 (m, 2H), 6,84-6,89 (m, 1 H), 7,42-7,57 (m, 2H), 7,80 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 8,37 (d, J = 5,0 Hz, 1 H).

MS *m/z* ([M+H]⁺) 528.

Ejemplo 29: Síntesis del ácido 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-(3-propil-fenil)-6-(trifluorometil)fenil]acético

[0213]



Etapa 1: Preparación del intermedio 1-(3-bromofenil)propan-1-ol (**29a**)

[0214] En una atmósfera de nitrógeno, se añadió en porciones borohidruro de sodio (106 mg, 2,82 mmol) a una solución de 3-bromopropiufenona (500 mg, 2,35 mmol) en metanol anhidro (20 ml). La mezcla se agitó durante 3 horas y se añadió agua (5 ml). El metanol se eliminó al vacío, y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 6 ml). La fase orgánica se lavó sucesivamente con agua (3 ml) y solución acuosa saturada de cloruro sódico (3 ml), antes de secarse sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío para proporcionar 1-(3-bromofenil)propan-1-ol (**29a**) (502 mg, 2,33 mmol, 99%) que se usó sin purificación adicional.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 0,92 (t, J = 7,4 Hz, 3H), 1,68-1,85 (m, 2H), 4,58 (t, J = 6,5 Hz, 1 H), 7,18-7,28 (m, 2H), 7,37-7,43 (m, 1 H), 7,49-7,52 (m, 1 H).

Etapa 2: Preparación del intermedio 1-bromo-3-propilbenceno (**29b**)

[0215] En una atmósfera de nitrógeno, se añadieron sucesivamente trietilsilano (4,46 ml, 27,90 mmol) y trifluoruro de boro-eterato de etilo (0,92 ml, 7,44 mmol) a una solución de 1-(3-bromofenil)propan-1-ol (**29a**) (400 mg, 1,86 mmol) en diclorometano anhidro (30 ml) a -78°C . La mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió agua (15 ml) y las capas se separaron. La fase orgánica se lavó con agua (15 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío para proporcionar 1-bromo-3-propilbenceno (**29b**) (338 mg, 1,70 mmol, 91%) que se usó sin purificación adicional.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 0,94 (t, J = 7,4 Hz, 3H), 1,63 (sext, J = 7,4 Hz, 2H), 2,53-2,58 (m, 2H), 7,7-7,17 (m, 2H), 7,28-7,34 (m, 2H).

Etapa 3: Preparación del intermedio 4,4,5,5-tetrametil-2-(3-propil-fenil)-1,3,2-dioxaborolano (**29c**)

[0216] Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 25, etapa 2, el intermedio 1-bromo-3-propilbenceno (**29b**) (100 mg, 0,50 mmol) se convierte, después de purificación mediante TLC preparativa (ciclohexano/acetato de etilo 95/5) en 4,4,5,5-tetrametil-2-(3-propil-fenil)-1,3,2-dioxaborolano (**29c**) (122 mg, 0,49 mmol, 99%).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 0,94 (t, J = 7,4 Hz, 3H), 1,35 (s, 12H), 1,65 (sext, J = 7,4 Hz, 2H), 2,56-2,62 (m, 2H), 7,27-7,32 (m, 2H), 7,59-7,67 (m, 2H).

MS m/z ($[\text{M}+\text{H}]^+$) 247.

Etapa 4: Preparación del intermedio 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-(3-propil-fenil)-6-(trifluorometil)fenil]acetato de metilo (**29d**)

[0217] Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 11, el intermedio 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-(trifluorometil)fenil]acetato de metilo (**1j**) (80 mg, 0,140 mmol) se convierte por reacción con 4,4,5,5-tetrametil-2-(3-propil-fenil)-1,3,2-dioxaborolano (**29c**) (69 mg, 0,280 mmol), después de purificación mediante TLC preparativa (ciclohexano/acetato de etilo 75/25), en 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-

1-benzopiran-6-il)-3-(3-propilfenil)-6-(trifluorometil)fenil]acetato de metilo (**29d**) (62 mg, 0,11 mmol, 82%).
 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 0,78 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 0,95 y 0,96 (s, 9H), 1,35-1,48 (m, 2H), 1,83-1,92 (m, 1H), 1,94-2,03 (m, 1H), 2,32-2,57 (m, 3H), 2,71-2,77 (m, 1H), 3,73 y 3,74 (s, 3H), 4,7-4,21 (m, 2H), 5,19 y 5,21 (s, 1H), 6,37-6,79 (m, 3H), 6,88-7,19 (m, 4H), 7,42-7,46 (m, 1 H), 7,74 (d, J = 8,2 Hz, 1 H).

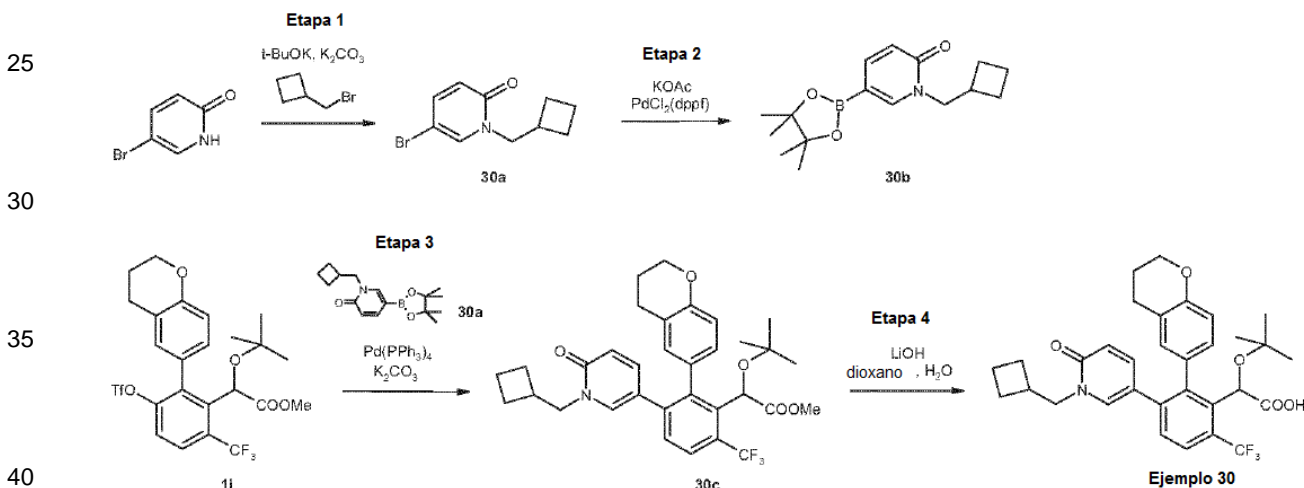
Etapa 5: Preparación del ácido 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-(3-propil-fenil)-6-(trifluorometil)fenil]acético (**ejemplo 29**)

[0218] Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 2, etapa 2, el 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-(3 isopropilfenil)-6-(trifluorometil)fenil]acetato de metilo (**29d**) (62 mg, 0,11 mmol) se convierte, después de purificación mediante TLC preparativa (diclorometano/metanol 98/2) y (ciclohexano/acetato de etilo 55/45), en ácido 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-(3-propil-fenil)-6-(trifluorometil)fenil]acético (**ejemplo 29**) (20 mg, 0,038 mmol, 33%).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 0,78 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 0,97 (s, 9H), 1,34-1,50 (m, 2H), 1,77-1,90 (m, 1 H), 1,94-2,04 (m, 1 H), 2,26-2,60 (m, 3H), 2,72-2,86 (m, 1 H), 4,3-4,21 (m, 2H), 5,35 y 5,40 (s, 1H), 6,31-6,82 (m, 3H), 6,87-6,99 (m, 2H), 7,4-7,17 (m, 1 H), 7,42-7,55 (m, 2H), 7,78 (d, J = 8,1 Hz, 1 H).
 MS *m/z* ([M-H]⁻) 525.

Ejemplo 30: Síntesis del ácido 2-(terc-butoxi)-2-[3-[1-(ciclobutilmetil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il-2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-6-(trifluorometil)fenil]acético

[0219]



Etapa 1: Preparación del intermedio 5-bromo-1-(ciclobutilmetil)-1,2-dihidropiridin-2-ona (**30a**)

[0220] Se añadió terc-butoxido potásico 1 N en tetrahidrofurano (5,75 ml, 5,75 mmol) a una suspensión de 5-bromo-2-(1H)-piridona (1,00 g, 5,75 mmol) en dimetoxietano (10 ml). Después de 30 minutos de agitación a temperatura ambiente, se añadieron carbonato de potasio (0,56 g, 4,02 mmol) y (bromometil)ciclobutano (1,29 ml, 11,49 mmol) y la mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 24 horas. El precipitado resultante se filtró y se aclaró con acetato de etilo (20 ml). El filtrado se lavó sucesivamente con agua (20 ml) y solución acuosa saturada de cloruro sódico (20 ml), después se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (diclorometano/acetato de etilo: 100/0 a 80/20) para proporcionar 5-bromo-1-(ciclobutilmetil)-1,2-dihidropiridin-2-ona (**30a**) (1,10 g, 4,54 mmol, 79%).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,72-1,85 (m, 2H), 1,85-1,97 (m, 2H), 2,1-2,12 (m, 2H), 2,77 (septuplete, J = 7,5 Hz, 1 H), 3,92 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 6,47 (d, J = 9,5 Hz, 1 H), 7,31 (dd, J = 2,7 Hz, J = 9,5 Hz, 1 H), 7,34 (d, J = 2,7 Hz, 1 H).
 MS *m/z* ([M+H]⁺) 242/244.

Etapa 2: Preparación del intermedio 1-(ciclobutilmetil)-5-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2-dihidropiridin-2-ona (**30b**)

[0221] Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 25, etapa 2, el intermedio 5-bromo-1-(ciclobutilmetil)-1,2-dihidropiridin-2-ona (**30a**) (1,0 g, 4,13 mmol) se convierte en 1-(ciclobutilmetil)-5-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2-dihidropiridin-2-ona (**30b**) (554 mg, 1,92 mmol, 46%), después de purificación por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (diclorometano/acetato de etilo 100/0 a 80/20) y la trituración en pentano.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1,30 (s, 12H), 1,72-1,95 (m, 4H), 1,96-2,10 (m, 2H), 2,81 (septuplete, J = 7,5 Hz, 1 H), 3,96 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 6,49 (d, J = 9,1 Hz, 1 H), 7,55 (dd, J = 2,0 Hz, J = 9,1 Hz, 1 H), 7,68 (d, J = 2,0 Hz, 1 H),
 MS *m/z* ([M+H]⁺) 290.

Etapa 3: Preparación del intermedio 2-(terc-butoxi)-2-{3-[1-(ciclobutilmetil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]-2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-6-(trifluorometil)fenil}acetato de metilo (**30c**)

5 **[0222]** Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 11, el intermedio 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-[(trifluorometano)sulfonyloxi]-6-(trifluorometil)fenil]acetato de metilo (**1j**) (70 mg, 0,123 mmol) se convierte por reacción con 1-(ciclobutilmetilo)-5-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2-dihidropiridin-2-ona (**30b**) (53 mg, 0,183 mmol) en 2-(terc-butoxi)-2-{3-[1-(ciclobutilmetil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]-2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-6-(trifluorometil)fenil}acetato de metilo (**30c**) (59 mg, 0,101 mmol, 81%), después de purificación mediante TLC preparativa (diclorometano/acetato de etilo 70/30).

10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 0,94 y 0,95 (s, 9H), 1,57-1,73 (m, 2H), 1,81-2,01 (m, 6H), 2,49-2,65 (m, 2H), 2,72- 2,76 (m, 1H), 3,61-3,77 (m, 4H), 3,84-4,00 (m, 1H), 4,15-4,25 (m, 2H), 5,13 y 5,14 (s, 1 H), 6,38 (d, J = 9,4 Hz, 1 H), 6,50-6,57 (m, 1 H), 6,65 y 6,79 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 6,86 y 6,89 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 7,2-7,14 (m, 2H), 7,34-7,37 (m, 1 H), 7,74 (d, J = 8,2 Hz, 1 H).

15 MS *m/z* ([M+H]⁺) 584.

Etapa 4: Preparación del ácido 2-(terc-butoxi)-2-{3-[1-(ciclobutilmetil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]-2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-6-(trifluorometil)fenil}acético (**ejemplo 30**)

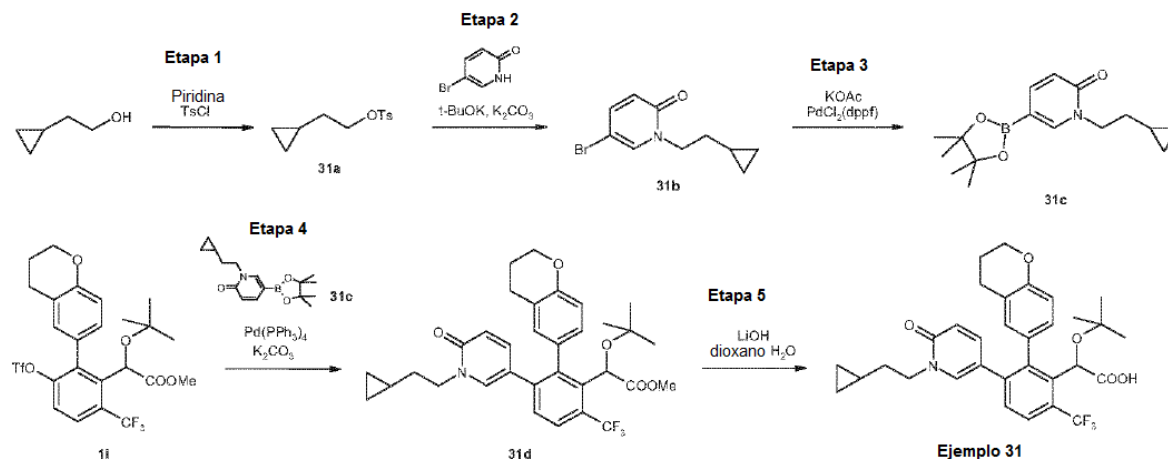
20 **[0223]** Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 25, etapa 4, el intermedio 2-(terc-butoxi)-2-{3-[1-(ciclobutilmetil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]-2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-6-(trifluorometil)fenil}acetato de metilo (**30c**) (59 mg, 0,101 mmol) se convierte en 2-(terc-butoxi)-2-{3-[1-(ciclobutilmetilo)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]-2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-6-(trifluorometil)fenil}acético (**ejemplo 30**) (37 mg, 0,065 mmol, 63%) como un sólido blanco.

25 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 0,96 (s, 9H), 1,58-1,71 (m, 2H), 1,82-2,04 (m, 6H), 2,49-2,60 (m, 2H), 2,73-2,84 (m, 1H), 3,58-3,72 (m, 1H), 3,85-4,00 (m, 1H), 4,15-4,22 (m, 2H), 5,27 (s ancho, 1H), 6,41 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 6,49-6,89 (m, 3H), 7,7-7,10 (m, 1H), 7,37-7,50 (m, 2H), 7,75 (d, J = 8,2 Hz, 1 H).

MS *m/z* ([M+H]⁺) 570.

Ejemplo 31: Síntesis del ácido 2-(terc-butoxi)-2-{3-[1-(2-ciclopropiletil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]-2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-6-(trifluorometil)fenil}acético

[0224]



Etapa 1: Preparación del intermedio 2-ciclopropiletil-4-metilbenceno-1-sulfonato (**31a**)

55 **[0225]** Se añadieron piridina (1,41 ml, 17,42 mmol) y cloruro de p-toluenosulfonilo (2,10 g, 11,03 mmol) a una solución de 2-ciclopropiletanol (1,00 g, 11,61 mmol) en diclorometano (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió agua (20 ml), y la mezcla se extrajo con diclorometano (2 x 20 ml). La fase orgánica se lavó sucesivamente con ácido clorhídrico acuoso al 10% (20 ml) y solución saturada de bicarbonato de sodio (20 ml), después se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo: 80/20) para proporcionar 2-ciclopropiletil-4-metilbenceno-1-sulfonato (**31a**) (2,10 g, 8,74 mmol, 75%) como un aceite incoloro.

60 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ -0,02-0,06 (m, 2H), 0,35-0,46 (m, 2H), 0,58-0,74 (m, 1 H), 1,54 (q, J = 6,7 Hz, 2H), 2,43 (s, 3H), 4,09 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 7,34 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 7,80 (d, J = 8,1 Hz, 1 H).

65 **Etapa 2:** Preparación del intermedio 5-bromo-1-(2-ciclopropiletil)-1,2-dihidropiridin-2-ona (**31b**)

[0226] Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 30, etapa 1, el intermedio 2-ciclopropiletil-4-metilbenceno-1-sulfonato (**31a**) (2,02 g, 8,40 mmol) se convierte por reacción con 5-bromo-2(1H)-piridona (0,75 g, 4,31 mmol) en 5-bromo-1-(2-ciclopropiletil)-1,2-dihidropiridin-2-ona (**31b**) (743 mg, 3,07 mmol, 71%) después de purificación por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (diclorometano/acetato de etilo 100/0 a 85/15).

5 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ -0,01-0,08 (m, 2H), 0,43-0,51 (m, 2H), 0,59-0,72 (m, 1 H), 1,58-1,67 (m, 2H), 3,97 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 6,47 (d, J = 9,6 Hz, 1 H), 7,33 (dd, J = 2,7 Hz, J = 9,6 Hz, 1 H), 7,41 (d, J = 2,7 Hz, 1 H).
MS *m/z* ([M+H]⁺) 242/244.

10 **Etapa 3:** Preparación del intermedio 1-(2-ciclopropiletil)-5-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2-dihidropiridin-2-ona (**31c**)

[0227] Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 25, etapa 2, el intermedio 5-bromo-1-(2-ciclopropiletil)-1,2-dihidropiridin-2-ona (**31b**) (800 mg, 3,31 mmol) se convierte en 1-(2-ciclopropiletil)-5-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2-dihidropiridin-2-ona (**31c**) (677 mg, 2,34 mmol, 71%) después de purificación por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (diclorometano/acetato de etilo: 100/0 a 75/25).

15 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ -0,02-0,08 (m, 2H), 0,38-0,49 (m, 2H), 0,59-0,75 (m, 1H), 1,30 (s, 12H), 1,65 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 4,01 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 6,49 (d, J = 9,1 Hz, 1 H), 7,57 (dd, J = 2,0 Hz, J = 9,1 Hz, 1 H), 7,74 (d, J = 2,0 Hz, 1 H).
MS *m/z* ([M+H]⁺) 290.

20 **Etapa 4:** Preparación del intermedio 2-(terc-butoxi)-2-{3-[1-(2-ciclopropiletil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]-2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-6-(trifluorometil)fenil}acetato de metilo (**31d**)

[0228] Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 11, el intermedio 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-[(trifluorometano)sulfonyloxi]-6-(trifluorometil)fenil]acetato de metilo (**1j**) (70 mg, 0,123 mmol) se convierte por reacción con 1-(ciclopropiletil)-5-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2-dihidropiridin-2-ona (**31c**) (89 mg, 0,31 mmol) en 2-(terc-butoxi)-2-{3-[1-(2-ciclopropiletil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]-2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-6-(trifluorometil)fenil}acetato de metilo (**31d**) (54 mg, 0,092 mmol, 75%), después de purificación mediante TLC preparativa (diclorometano/acetato de etilo: 70/30).

25 30 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ -0,01-0,01 (m, 2H), 0,39-0,44 (m, 2H), 0,50-0,60 (m, 1H), 0,94 y 0,96 (s, 9H), 1,31-1,52 (m, 2H), 1,93-2,06 (m, 2H), 2,51-2,64 (m, 1H), 2,73 (t, J = 6,3 Hz, 1H), 3,64-3,81 (m, 4H), 3,91-4,04 (m, 1H), 4,15-4,22 (m, 2H), 5,14 y 5,16 (s, 1H), 6,36 y 6,39 (d, J = 9,4 Hz, 1 H), 6,50-6,59 (m, 1 H), 6,64 y 6,76 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,91 y 6,94 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,2-7,12 (m, 2H), 7,37 y 7,38 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 7,74 (d, J = 8,2 Hz, 1 H).
MS *m/z* ([M+H]⁺) 584.

35 **Etapa 5:** Preparación del ácido 2-(terc-butoxi)-2-{3-[1-(2-ciclopropiletil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]-2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-6-(trifluorometil)fenil}acético (**ejemplo 31**)

[0229] Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 25, etapa 4, el 2-(terc-butoxi)-2-{3-[1-(2-ciclopropiletil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]-2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-6-(trifluorometil)fenil}acetato de metilo (**31d**) (54 mg, 0,092 mmol) se convierte en ácido 2-(terc-butoxi)-2-{3-[1-(2-ciclopropiletil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]-2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-6-(metiltrifluoro)fenil}acético (**ejemplo 31**) (35 mg, 0,061 mmol, 66%) como un sólido blanco.

40 45 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ -0,02 (s, 2H), 0,40-0,43 (m, 2H), 0,50-0,58 (m, 1H), 0,96 (s, 9H), 1,22-1,49 (m, 2H), 1,90-2,00 (m, 2H), 2,51-2,61 (m, 1 H), 2,72-2,84 (m, 1 H), 3,64-3,73 (m, 1H), 3,93-4,03 (m, 1H), 4,16-4,21 (m, 2H), 5,28 (s, 1H), 6,39 y 6,43 (d, J = 9,4 Hz, 1 H), 6,49-6,84 (m, 2H), 6,90-6,93 (m, 1 H), 7,6-7,15 (m, 1 H), 7,39-7,50 (m, 2H), 7,78 (d, J = 8,2 Hz, 1 H).
MS *m/z* ([M+H]⁺) 570.

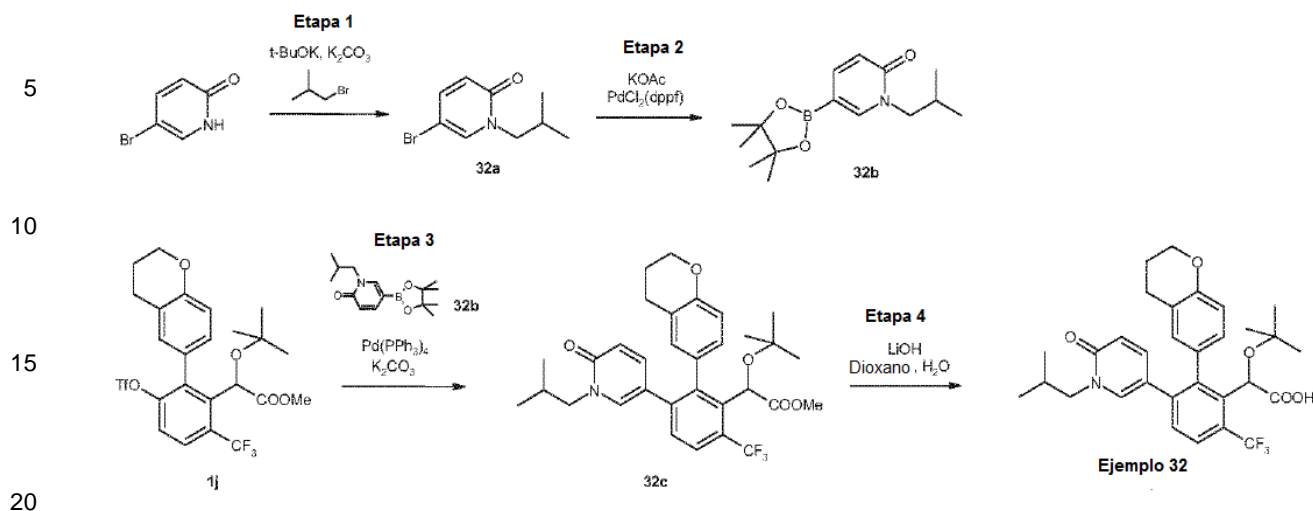
50 **Ejemplo 32:** Síntesis del ácido 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-[1-(2-metilpropil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]-6-(trifluorometil)fenil]acético

[0230]

55

60

65



Etapa 1: Preparación del intermedio 5-bromo-1-(2-metilpropil)-1,2-dihidropiridin-2-ona (**32a**)

25 **[0231]** Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 30, etapa 1, la 5-bromo-2(1H)-piridona (0,5 g, 2,87 mmol) se convierte por reacción con 1-bromo-2-metilpropano (0,63 ml, 5,75 mmol), después de purificación por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (diclorometano/acetato de etilo 100/0 a 80/20), en 5-bromo-1-(2-metilpropil)-1,2-dihidropiridin-2-ona (**32a**) (416 mg, 1,81 mmol, 63%).

30 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 0,93 (d, J = 6,7 Hz, 6H), 2,7-2,21 (m, 1 H), 3,69 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 6,44-6,51 (m, 1 H), 7,29-7,35 (m, 2H).

MS *m/z* ([M+H]⁺) 230/232.

Etapa 2: Preparación del intermedio 1-(2-metilpropil)-5-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2-dihidropiridin-2-ona (**32b**)

35 **[0232]** Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 25, etapa 2, el intermedio 5-bromo-1-(2-metilpropil)-1,2-dihidropiridin-2-ona (**32a**) (400 mg, 1,74 mmol) se convierte, después de purificación por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (diclorometano/acetato de etilo 100/0 a 90/10) y trituración en pentano, en 1-(2-metilpropil)-5-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2-dihidropiridin-2-ona (**32b**) (250 mg, 0,90 mmol, 52%).

40 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 0,93 (d, J = 6,7 Hz, 6H), 1,31 (s, 12H), 2,14-2,26 (m, 1 H), 3,75 (d, J = 7,5 Hz, 1 H), 6,50 (d, J = 9,1 Hz, 1 H), 7,57 (dd, J = 2,0 Hz, J = 9,1 Hz, 1 H), 7,66 (d, J = 2,0 Hz, 1 H),

MS *m/z* ([M+H]⁺) 278.

Etapa 3: Preparación del intermedio 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-[1-(2-metilpropil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]-6-(trifluorometil)fenil]acetato de metilo (**32c**)

45 **[0233]** Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 11, el intermedio 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-[(trifluorometano)sulfonyloxi]-6-(trifluorometil)fenil]acetato de metilo (**1j**) (70 mg, 0,123 mmol) se convierte por reacción con 1-(2-metilpropil)-5-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2-dihidropiridin-2-ona (**32b**) (85 mg, 0,307 mmol), después de purificación mediante TLC preparativa (diclorometano/acetato de etilo 60/40), en 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-[1-(2-metilpropil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]-6-(trifluorometil)fenil]acetato de metilo (**32c**) (58 mg, 0,101 mmol, 82%).

50 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 0,76-0,86 (m, 6H), 0,94 y 0,95 (s, 9H), 1,81-2,07 (m, 3H), 2,46-2,66 (m, 1H), 2,68-2,76 (m, 1H), 3,38-3,53 (m, 1H), 3,62-3,82 (m, 4H), 4,10-4,26 (m, 2H), 5,13 y 5,15 (s, 1 H), 6,38 y 6,39 (d, J = 9,3 Hz, 1 H), 6,48-6,60 (m, 1 H), 6,64 y 6,77 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,84 y 6,87 (d, J = 2,5 Hz, 1 H), 7,02-7,16 (m, 2H), 7,36 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 7,74 (d, J = 8,2 Hz, 1 H).

55 MS *m/z* ([M+H]⁺) 572.

Etapa 4: Preparación del ácido 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-[1-(2-metilpropil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]-6-(trifluorometil)fenil]acético (**Ejemplo 32**)

60 **[0234]** Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 25, etapa 4, el 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-[1-(2-metilpropil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]-6-(trifluorometil)fenil]acetato de metilo (**32c**) (57 mg, 0,100 mmol) se convierte en ácido 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-[1-(2-metilpropil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]-6-(trifluorometil)fenil]acético (**ejemplo 32**) (45 mg, 0,081 mmol, 80%).

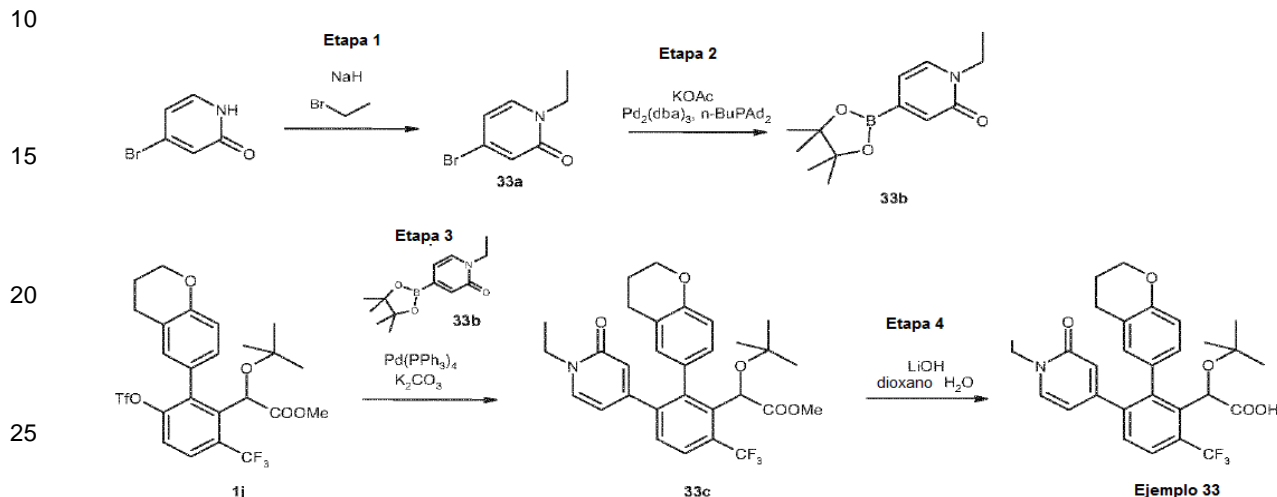
65 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 0,77-0,83 (m, 6H), 0,97 (s, 9H), 1,83-2,08 (m, 3H), 2,50-2,65 (m, 1 H), 2,66-2,86 (m, 1 H),

3,31-3,53 (m, 1 H), 3,61-3,86 (m, 1 H), 4,10-4,26 (m, 2H), 5,28 y 5,30 (s, 1 H), 6,41 y 6,42 (d, J = 9,3 Hz, 1 H), 6,47-6,59 (m, 1 H), 6,61-6,89 (m, 2H), 7,5-7,15 (m, 1H), 7,36-7,56 (m, 2H), 7,75 (d, J = 8,2 Hz, 1H).

MS m/z ($[M+H]^+$) 558.

5 **Ejemplo 33: Síntesis del ácido 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopirán-6-il)-3-(1-etil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-6-(trifluorometil)fenil]acético**

[0235]



Etapa 1: Preparación del intermedio 4-bromo-1-etil-1,2-dihidropiridin-2-ona (**33a**)

30 [0236] Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 25, etapa 1, la 2-hidroxi-4-bromopiridina (1,00 g, 5,75 mmol) se convierte por reacción con yodoetano (1,39 ml, 17,24 mmol), después de purificación mediante TLC preparativa (diclorometano/acetato de etilo 100/0 a 85/15), en 4-bromo-1-etil-1,2-dihidropiridin-2-ona (**33a**) (981 mg, 4,86 mmol, 84%).

35 RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,34 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 3,94 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 6,33 (dd, J = 2,1 Hz, J = 7,2 Hz, 1 H), 6,82 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 7,13 (d, J = 7,2 Hz, 1 H).

MS m/z ($[M+H]^+$) 202/204.

Etapa 2: Preparación del intermedio 1-etil-4-(1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2-dihidropiridin-2-ona (**33b**)

40 [0237] Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 28, etapa 2, la 4-bromo-1-etil-1,2-dihidropiridin-2-ona (**33a**) (300 mg, 1,48 mmol) se convierte, después de purificación mediante TLC preparativa (diclorometano/metanol 95/5), en 1-etil-4-(1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2-dihidropiridin-2-ona (**33b**) (70 mg, 0,28 mmol, 19%).

45 RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,31 (s, 12H), 1,33 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 3,97 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 6,40 (dd, J = 1,2 Hz, J = 6,7 Hz, 1 H), 7,00 (s ancho, 1 H), 7,22 (d, J = 6,7 Hz, 1 H).

Etapa 3: Preparación del intermedio 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopirán-6-il)-3-(1-etil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-6-(trifluorometil)fenil]acetato de metilo (**33c**)

50 [0238] Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 11, el intermedio 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopirán-6-il)-3-[(trifluorometano)sulfonilo]xi]-6-(trifluorometil)fenil]acetato de metilo (**1j**) (70 mg, 0,123 mmol) se convierte por reacción con 1-etil-4-(1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2-dihidropiridin-2-ona (**33b**) (37 mg, 0,147 mmol), después de purificación mediante TLC preparativa (diclorometano/acetato de etilo 50/50), en 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopirán-6-il)-3-(1-etil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-6-(trifluorometil)fenil]acetato de metilo (**33c**) (37 mg, 0,068 mmol, 55%).

55 RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0,93 (s, 9H), 1,26-1,33 (m, 3H), 1,87-1,98 (m, 1 H), 1,98-2,06 (m, 1H), 2,47-2,65 (m, 1H), 2,65-2,82 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,78-4,01 (m, 2H), 4,12-4,24 (m, 2H), 5,15 y 5,16 (s, 1H), 5,63 y 5,68 (dd, J = 1,9 Hz, J = 7,0 Hz, 1 H), 6,42 y 6,49 (d, J = 1,7 Hz, 1 H), 6,53-6,76 (m, 2H), 6,92 y 6,95 (d, J = 7,0 Hz, 1 H), 7,5-7,15 (m, 1 H), 7,36-7,43 (m, 1 H), 7,75 y 7,76 (d, J = 8,2 Hz, 1 H).

60 MS m/z ($[M+H]^+$) 544.

Etapa 4: Preparación del ácido 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopirán-6-il)-3-(1-etil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-6-(trifluorometil)fenil]acético (**ejemplo 33**)

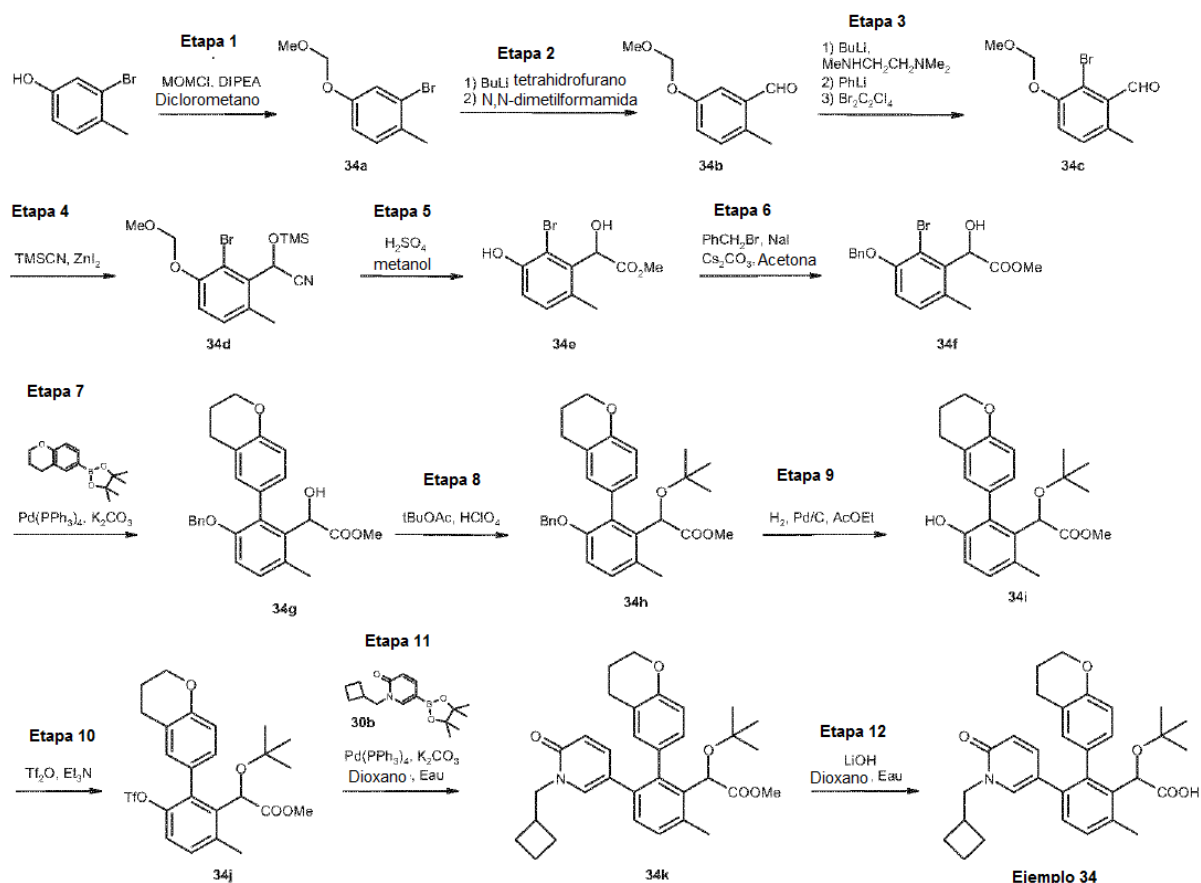
65 [0239] Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 25, etapa 4, el 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopirán-6-il)-3-(1-etil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-6-(trifluorometil)fenil]acetato de metilo (**33c**) (37 mg, 0,068 mmol)

se convierte en ácido 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopirán-6-il)-3-(1-etil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-6-(trifluorometil)fenil]acético (**ejemplo 33**) (25 mg, 0,047 mmol, 69%).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 0,94 (s, 9H), 1,25-1,35 (m, 3H), 1,87-1,97 (m, 1 H), 1,97-2,07 (m, 1H), 2,47-2,67 (m, 1H), 2,67-2,86 (m, 1H), 3,76-4,05 (m, 2H), 4,17 y 4,20 (t, J = 5,1 Hz, 2H), 5,29 y 5,33 (s, 1 H), 5,62 y 5,67 (dd, J = 1,6 Hz, J = 7,0 Hz, 1 H), 6,43-6,84 (m, 3H), 6,92 y 6,95 (d, J = 7,0 Hz, 1 H), 7,40-7,54 (m, 2H), 7,75 y 7,78 (d, J = 8,2 Hz, 1 H). MS m/z ([M+H]⁺) 530.

Ejemplo 34: Síntesis del ácido 2-(terc-butoxi)-2-[3-(1-ciclobutilmetil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopirán-6-il)-6-metil-fenil]acético

[0240]



Etapa 1: Preparación del intermedio 2-bromo-4-metoximetoxi-1-metil-benceno (**34a**)

[0241] A una solución de 3-bromo-4-metil-fenol (3,87 g, 20,7 mmol) en diclorometano anhidro (40 ml) en atmósfera de nitrógeno a 0°C se le añadieron sucesivamente diisopropiletamina (5,4 ml, 31,0 mmol) y clorometil metil éter (2,0 ml, 26,9 mmol). La mezcla se agitó a 0°C durante 3 horas antes de añadir agua (40 ml). Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (40 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución de hidróxido de sodio 2 M (30 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron al vacío para proporcionar 2-bromo-4-metoximetoxi-1-metil-benceno (**34a**) (4,55 g, 19,7 mmol, 95%) como un aceite amarillo.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 2,33 (s, 3H), 3,46 (s, 3H), 5,13 (s, 2H), 6,89 (dd, J = 2,4 Hz, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,12 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,25 (d, J = 2,4 Hz, 1 H).

Etapa 2: Preparación del intermedio 5-metoximetox-2-metil-benzaldehído (**34b**)

[0242] A una solución de 2-bromo-4-metoximetoxi-1-metil-benceno (**34a**) (4,54 g, 19,6 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (100 ml) en atmósfera de nitrógeno a -78°C se añadió gota a gota una solución 1,6 M de n-butil litio en hexanos (15,3 ml, 24,5 mmol). La mezcla se agitó a -78°C durante 30 minutos y se añadió N, N-dimetilformamida (2,3 ml, 29,7 mmol). Después de 30 minutos a -78°C, se añadió agua (100 ml). Las capas se separaron. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro sódico (50 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron al vacío para proporcionar 5-metoximetox-2-metil-benzaldehído (**34b**) (3,29 g, 18,2 mmol, 93%) como un aceite amarillo.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 2,60 (s, 3H), 3,48 (s, 3H), 5,20 (s, 2H), 7,14 -7,20 (m, 2H), 7,47 (s, 1H), 10,24 (s, 1H).

Etapa 3: Preparación del intermedio 2-bromo-3-metoximetox-6-metil-benzaldehído (34c)

[0243] A una solución de N, N', N'-trimetiletilendiamina (2,6 ml, 20 mmol) en tolueno anhidro (30 ml) a 0°C bajo atmósfera de nitrógeno se añadió gota a gota una solución 1,6 M de n-butil litio en hexanos (12 ml, 19,2 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos antes de añadir una solución de 5-metoximetox-2-metil-benzaldehído (34b) (3,28 g, 18,2 mmol) en tolueno anhidro (10 ml). Después de 15 minutos a temperatura ambiente, la mezcla se enfrió con un baño de hielo y se añadió gota a gota una solución 1,8 M de fenil litio en dibutil éter (30 ml, 54 mmol). La mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió tetrahidrofurano anhidro (50 ml) a la suspensión resultante y la mezcla se enfrió a -78°C. Se añadió dibromotetracloroetano (17,8 g, 54,6 mmol) en porciones. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 90 minutos antes de añadir agua (100 ml). Las capas se separaron. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con ácido clorhídrico 1 M (100 ml), solución acuosa saturada de cloruro sódico (100 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (diclorometano/acetato de etilo 30/70) para proporcionar 2-bromo-3-metoximetox-6-metil-benzaldehído (34c) (2,78 g, 10,7 mmol, 59%) como un amarillo sólido.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 2,50 (s, 3H), 3,53 (s, 3H), 5,25 (s, 2H), 7,13 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,23 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 10,55 (s, 1 H).

MS *m/z* ([M+H]⁺) 259/261.

Etapa 4: Preparación del intermedio 2-(2-bromo-3-metoximetoxi-6-metilfenil)-2-trimetilsilaniloxi-acetonitrilo (34d)

[0244] A una solución de 2-bromo-3-metoximetox-6-metil-benzaldehído (34c) (2,78 g, 10,7 mmol) en diclorometano anhidro (40 ml) a 0°C bajo atmósfera de nitrógeno, se añadieron sucesivamente yoduro de zinc (685 mg, 2,15 mmol) y cianuro de trimetilsililo (2,0 ml, 16,1 mmol). La mezcla se agitó a 0°C durante 90 minutos antes de añadir una solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio (40 ml). Las capas se separaron. La fase acuosa se extrajo con diclorometano (40 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron al vacío para proporcionar 2-(2-bromo-3-metoximetoxi-6-metil-fenil)-2-trimetilsilaniloxi-acetonitrilo (34d) (3,78 g, 10,5 mmol, 98%) como un aceite amarillo.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 0,20 (s, 9H), 2,61 (s, 3H), 3,51 (s, 3H), 5,22 (s, 2H), 6,40 (s, 1H), 7,08 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 8,4 Hz, 1H).

Etapa 5: Preparación del intermedio 2-(2-bromo-3-hidroxi-6-metilfenil)-2-hidroxiacetato de metilo (34e)

[0245] A una solución de 2-(2-bromo-3-metoximetoxi-6-metil-fenil)-2-trimetilsilaniloxi-acetonitrilo (34d) (3,78 g, 10,5 mmol) en metanol anhidro (50 ml) a 0°C bajo atmósfera de nitrógeno se añadió gota a gota ácido sulfúrico (23 ml). La mezcla se sometió a reflujo durante la noche, después se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en agua (150 ml). La fase acuosa se extrajo con dietil éter (2x50 ml), después con acetato de etilo (2x50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio (100 ml), solución acuosa saturada de cloruro sódico (100 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron al vacío para proporcionar 2-(2-bromo-3-hidroxi-6-metil-fenil)-2-hidroxiacetato de metilo (34e) (2,58 g, 9,38 mmol, 89%) como un aceite marrón.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 2,33 (s, 3H), 3,43 (d, J = 3,6 Hz, 1 H), 3,79 (s, 3H), 5,56 (s, 1 H), 5,72 (d, J = 3,6 Hz, 1 H), 6,93 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,04 (d, J = 8,4 Hz, 1 H).

Etapa 6: Preparación del intermedio 2-(3-benciloxi-2-bromo-6-metilfenil)-2-hidroxiacetato de metilo (34f)

[0246] A una solución de 2-(2-bromo-3-hidroxi-6-metil-fenil)-2-hidroxiacetato de metilo (34e) (2,58 g, 9,38 mmol) en acetona (50 ml) se añadieron sucesivamente carbonato de cesio (3,67 g, 11,25 mmol), bromuro de bencilo (1,23 ml, 10,32 mmol) y yoduro de sodio (281 mg, 1,88 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante 45 minutos y después se concentró al vacío. Se añadió agua (50 ml) al residuo. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución 2 M de hidróxido de sodio (30 ml), solución acuosa saturada de cloruro sódico (30 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo: 80/20) para proporcionar 2-(3-benciloxi-2-bromo-6-metilfenil)-2-hidroxiacetato de (34f) (2,38 g, 6,51 mmol, 69%) como un sólido blanco.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 2,34 (s, 3H), 3,49 (d, J = 4,4 Hz, 1 H), 3,78 (s, 3H), 5,13 (s, 2H), 5,86 (d, J = 4,4 Hz, 1 H), 6,84 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,06 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,30-7,34 (m, 1 H), 7,37-7,41 (m, 2H), 7,47 (d, J = 7,4 Hz, 2H).

MS *m/z* ([M+H-H₂O]⁺) 347/349.

Etapa 7: Preparación del intermedio 2-[3-benciloxi-2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-6-metilfenil]-2-hidroxiacetato de metilo (34 g)

[0247] A una mezcla desgasificada de 2-(3-benciloxi-2-bromo-6-metilfenil)-2-hidroxiacetato de metilo (34f) (383 mg, 1,05 mmol), carbonato de sodio (333 mg, 3,15 mmol), 6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)cromano (327 mg, 1,26 mmol) en dioxano (4 ml) y agua (0,8 ml) se añadió tetrakis(trifenilfosfina) de paladio (121 mg, 0,10 mmol). La mezcla se calentó a 120°C durante la noche. Se añadió agua (10 ml). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo

(2x10 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro sódico (10 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo: 80/20) para proporcionar 2-[3-benciloxi-2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-6-metilfenil]-2-hidroxiacetato de metilo (**34g**) (347 mg, 0,83 mmol, 79%) como una espuma amarilla.

5 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 2,1-2,8 (m, 2H), 2,26 y 2,28 (s, 3H), 2,78-2,82 (m, 2H), 3,09 y 3,11 (d, J = 2,8 Hz, 1 H), 3,70 y 3,72 (s, 3H), 4,21-4,26 (m, 2H), 4,97 (s, 2H), 5,26 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 6,81-6,89 (m, 2H), 6,98-7,16 (m, 5H), 7,22-7,30 (m, 3H).
MS *m/z* ([M+H-H₂O]⁺) 401.

10 **Etapa 8:** Preparación del intermedio 2-(terc-butoxi)-2-[3-benciloxi-2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-6-metil-fenil]acetato de metilo (**34h**)

[0248] Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 8, el intermedio 2-[3-benciloxi-2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-6-metilfenil]-2-hidroxiacetato de metilo (**34g**) (347 mg, 0,83 mmol) se convierte en el intermedio 2-(terc-butoxi)-2-[3-benciloxi-2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-6-metil-fenil]acetato de metilo (**34h**) (263 mg, 0,55 mmol, 66%) después de purificación mediante TLC preparativa (ciclohexano/acetato de etilo 80/20).

15 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 0,96 (s, 9H), 2,00-2,09 (m, 2H), 2,35 y 2,36 (s, 3H), 2,72-2,82 (m, 2H), 3,70 y 3,71 (s, 3H), 4,22-4,26 (m, 2H), 4,88-5,01 (m, 2H), 5,16 y 5,18 (s, 1 H), 6,81-6,87 (m, 2H), 6,99-7,29 (m, 8H).
MS *m/z* ([M + Na]⁺) 497.

20 **Etapa 9:** Preparación del intermedio 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-hidroxi-6-metilfenil]acetato de metilo (**34i**)

[0249] Una suspensión de 2-(terc-butoxi)-2-[3-benciloxi-2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-6-metil-fenil]acetato de metilo (**34h**) (263 mg, 0,55 mmol) y paladio sobre carbono (30 mg) en acetato de etilo (5 ml) se agitó a temperatura ambiente bajo atmósfera de hidrógeno durante 36 horas. La mezcla se filtró a través de Millipore y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo: 80/20) para proporcionar 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-hidroxi-6-metilfenil]acetato de metilo (**34i**) (120 mg, 0,31 mmol, 56%).

30 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 0,97 y 0,98 (s, 9H), 2,1-2,9 (m, 2H), 2,34 y 2,35 (s, 3H), 2,71-2,86 (m, 2H), 3,67 y 3,68 (s, 3H), 4,24-4,27 (m, 2H), 4,63 y 4,67 (s, 1H), 4,99 y 5,00 (s, 1H), 6,82-7,05 (m, 4H), 7,12-7,19 (m, 1H).
MS *m/z* ([M + Na]⁺) 407.
MS *m/z* ([M-H]⁻) 383.

35 **Etapa 10:** Preparación del intermedio 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-6-metil-3-trifluorometanosulfoniloxi-fenil]acetato de metilo (**34j**)

[0250] A una solución de 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-hidroxi-6-metilfenil]acetato de metilo (**34i**) (145 mg, 0,038 mmol) en diclorometano anhidro (5 ml) en atmósfera de nitrógeno a -78°C se añadieron sucesivamente trietilamina (158 µl, 1,136 mmol), y anhídrido trifluorometanosulfónico (79 µl, 0,47 mol). La mezcla se agitó a esta temperatura durante 1 hora antes de añadir agua (5 ml). Se separaron las capas. La fase acuosa se extrajo con diclorometano (5 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio (5 ml), se secaron sobre cloruro sódico y se concentraron al vacío para proporcionar 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-6-metil-3-trifluorometanosulfoniloxi-fenil]acetato de metilo (**34j**) (193 mg, 0,37 mmol, 99%) como un aceite incoloro.

45 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 0,95 y 0,96 (s, 9H), 2,00-2,09 (m, 2H), 2,43 y 2,45 (s, 3H), 2,68-2,87 (m, 2H), 3,70 y 3,71 (s, 3H), 4,22-4,26 (m, 2H), 5,11 y 5,13 (s, 1 H), 6,82-6,87 (m, 1 H), 6,94-7,11 (m, 2H), 7,15-7,21 (m, 2H).
MS *m/z* ([M-H]⁻) 515.

50 **Etapa 11:** Preparación del intermedio 2-(terc-butoxi)-2-[3-(1-ciclobutilmetilo-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-6-metil-fenil]acetato de metilo (**34k**)

[0251] Una solución desgasificada de 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-6-metil-3-trifluorometanosulfoniloxi-fenil]acetato de metilo (**34j**) (31 mg, 0,06 mmol), 1-ciclobutilmetilo-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-piridin-2-ona (**30b**) (26 mg, 0,09 mmol), carbonato de potasio (22 mg, 0,16 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina) de paladio (7 mg, 0,006 mmol) en dioxano (0,5 ml) y agua (0,125 ml) se calentó en microondas a 110°C durante 1 hora. Se añadió agua (5 ml). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2x5 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro sódico (5 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (ciclohexano/acetato de etilo: 50/50) para proporcionar 2-(terc-butoxi)-2-[3-(1-ciclobutilmetilo-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-6-metil-fenil]acetato de metilo (**34k**) (21 mg, 0,039 mmol, 65%) como un aceite amarillo.

60 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 0,92 y 0,93 (s, 9H), 1,60-1,73 (m, 2H), 1,80-2,05 (m, 6H), 2,44 y 2,45 (s, 3H), 2,53-2,61 (m, 2H), 2,76 (t, J = 6,4 Hz, 1 H), 3,60-3,99 (m, 5H), 4,13-4,23 (m, 2H), 5,20 (s, 1 H), 6,34 (d, J = 9,3 Hz, 1 H), 6,53-6,86 (m, 3H), 7,00-7,05 (m, 1H), 7,10-7,18 (m, 3H).

65

Etapa 12: Preparación del ácido 2-(terc-butoxi)-2-[3-(1-ciclobutilmetilo-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-6-metil-fenil]acético (**ejemplo 34**)

[0252] Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 25, etapa 4, el 2-(terc-butoxi)-2-[3-(1-ciclobutilmetilo-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-6-metil-fenil]acetato de metilo (**34k**) (21 mg, 0,039 mmol) se convierte en 2-(terc-butoxi)-2-[3-(1-ciclobutilmetilo-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-6-metil-fenil]acético (ejemplo 34) (9 mg, 0,017 mmol, 45%) como un sólido blanco.

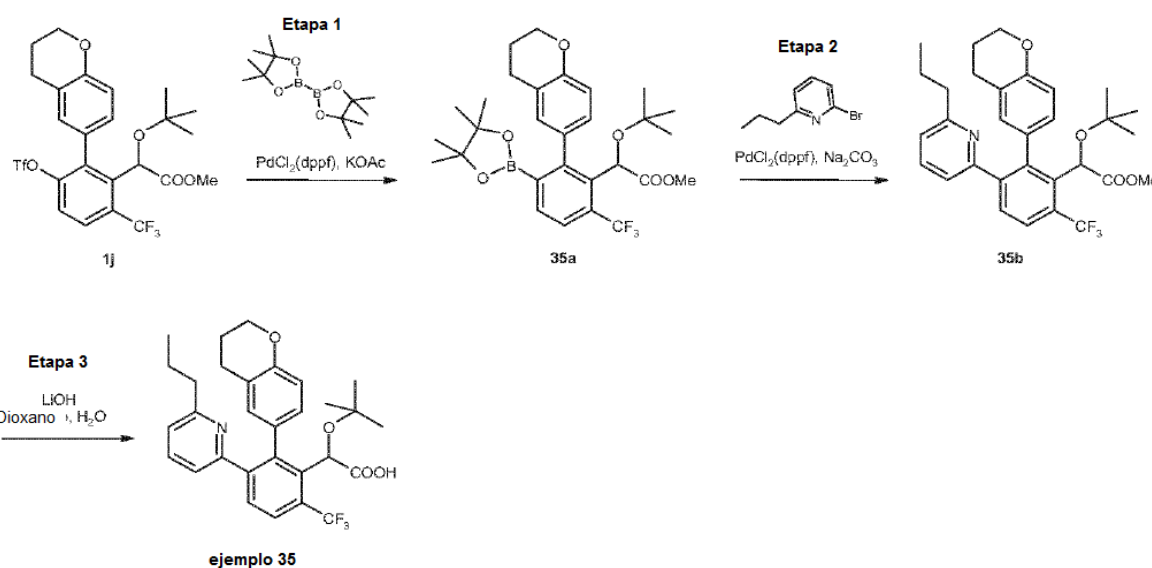
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 0,95 (s, 9H), 1,56-1,72 (m, 2H), 1,78-2,07 (m, 6H), 2,43 (s, 3H), 2,47-2,58 (m, 2H), 2,75-2,85 (m, 1 H), 3,54-3,72 (m, 1 H), 3,85-4,03 (m, 1 H), 4,11-4,25 (m, 2H), 5,33 y 5,34 (s, 1 H), 6,39 y 6,40 (d, J = 9,3 Hz, 1 H), 6,50-6,84 (m, 3H), 7,5-7,10 (m, 1H), 7,13-7,19 (m, 2H), 7,36 (s ancho, 1H).

MS *m/z* ([M+H]⁺) 516.

MS *m/z* ([M-H]⁻) 514.

Ejemplo 35: Síntesis del ácido 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-(6-propilpiridin-2-il)-6-(trifluorometil)fenil]acético

[0253]



Etapa 1: Preparación del intermedio 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-6-(trifluorometil)fenil]acetato de metilo (**35a**)

[0254] Un vial secado a la llama que contiene 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-(trifluorometil)fenil]acetato de metilo (**1j**) (437 mg, 0,766 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio (II), complejo con diclorometano (125 mg, 0,153 mmol), bis[pinacolato]diboro (389 mg, 1,53 mmol) y acetato de potasio (225 mg, 2,30 mmol) se purgó con argón durante 10 minutos y a continuación se añadió dioxano desgasificado (5 ml). La mezcla resultante se colocó en un baño de aceite precalentado (80°C) y se agitó durante 22 horas. LCMS mostró triflato de partida remanente y la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se añadió dioxano anhidro (2 ml) y la mezcla se purgó con argón (10 min) seguido por la adición de bis[pinacolato]diboro (194 mg, 0,765 mmol), acetato de potasio (113 mg, 1,15 mmol) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio (II), complejo con diclorometano (62 mg, 0,076 mmol), se purgó adicionalmente con argón y después se agitó a 80°C durante 24 horas más. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó en acetato de etilo (100 ml) y se lavó con agua (2x15 ml) y solución acuosa saturada de cloruro sódico (15 ml), se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por DCVC sobre gel de sílice (30 ml) (ciclohexano/acetato de etilo 100/0 hasta 70/30) para proporcionar 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-6-(trifluorometil)fenil]acetato de metilo (**35a**) (520 mg, rendimiento cuantitativo) como un aceite amarillo.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 0,92 y 0,95 (s, 9H), 1,06 (s, 6H), 1,13 (s, 6H), 2,04 (m, 2H), 2,75 (m, 2H), 3,67 (s, 3H), 4,21 (m, 2H), 5,18 (s, 1H), 6,74-6,93 (m, 2H), 7,5-7,10 (m, 1H), 7,26-7,67 (m, 2H).

Etapa 2: Preparación del intermedio 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-(6-propilpiridin-2-il)-6-(trifluorometil)fenil]acetato de metilo (**35b**)

[0255] A una solución de 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-6-(trifluorometil)fenil]acetato de metilo (**35a**) (50 mg, 0,091 mmol) en dioxano (1,0 ml) se añadió 2-bromo-6-propilpiridina (36 mg, 0,182 mmol) y una solución acuosa saturada de carbonato de sodio (1,0 ml). Esta mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos mientras pasaba una corriente de argón. Se añadió [1,1'-

bis(difenilfosfino) ferroceno]dicloropaldio (II), complejo con diclorometano (7,45 mg, 0,009 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 80°C durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo (15 ml). La fase orgánica se lavó con agua (2x10 ml) y solución acuosa saturada de cloruro sódico (10 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío. El residuo bruto se purificó en TLC preparativa (ciclohexano/acetato de etilo 70/30) para proporcionar 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-(6-propilpiridin-2-il)-6-(trifluorometil)fenil] acetato de metilo (**35b**) (22 mg, 0,041 mmol, 44%).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 0,90 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 0,94 y 0,95 (s, 9H), 1,58-1,73 (m, 2H), 1,82-2,04 (m, 2H), 2,31-2,59 (m, 1 H), 2,63-2,76 (m, 3H), 3,73 (s, 3H), 4,7-4,20 (m, 2H), 5,20 y 5,22 (s, 1 H), 6,43-6,65 (m, 2H), 6,71 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 6,90 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,13-7,20 (m, 1H), 7,26-7,35 (m, 1H), 7,61-7,66 (m, 1H), 8,76-7,81 (m, 1 H).

MS *m/z* ([M+H]⁺) 542.

Etapa 3: Preparación del ácido 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-(6-propilpiridin-2-il)-6-(trifluorometil)fenil]acético (**ejemplo 35**)

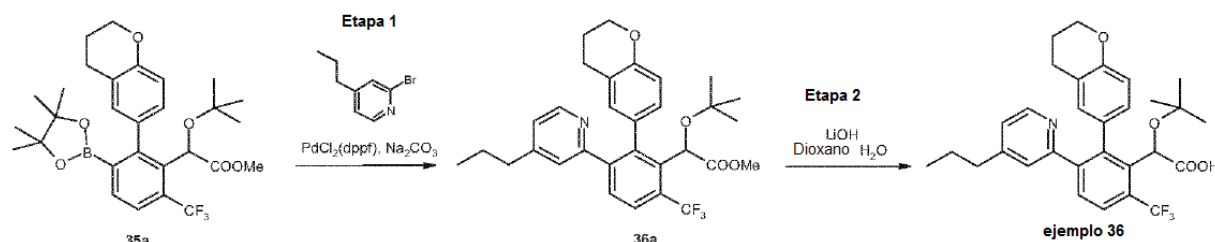
[0256] Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 25, etapa 4, el intermedio 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-(6-propilpiridin-2-il)-6-(trifluorometil)fenil]acetato de metilo (**35b**) (22 mg, 0,041 mmol) se convierte, después de purificación por trituración en dietil éter, en el ácido 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-(6-propilpiridin-2-il)-6-(trifluorometil)fenil]acético (**ejemplo 35**) (20 mg, 0,038 mmol, 93%) como un sólido blanco.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 0,76-0,87 (m, 12H), 1,39-1,65 (m, 2H), 1,68-1,98 (m, 2H), 2,50-2,73 (m, 4H), 3,97-4,17 (m, 2H), 5,03 (s, 1H), 6,31-6,76 (m, 2H), 6,80 y 6,88 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,02 (t, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,7-7,29 (m, 1 H), 7,44-7,52 (m, 1 H), 7,59 y 7,63 (m, 1 H), 7,82 (d, J = 8,2 Hz, 1 H).

MS *m/z* ([M+H]⁺) 528.

Ejemplo 36: Síntesis del ácido 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-(4-propilpiridin-2-il)-6-(trifluorometil)fenil]acético

[0257]



Etapa 1: preparación del intermedio 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-(4-propilpiridin-2-il)-6-(trifluorometil)fenil]acetato de metilo (**36a**)

[0258] Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 35, etapa 2, el 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-(6-(trifluorometil)fenil)]acetato de metilo (**35a**) (50 mg, 0,091 mmol) se convierte por reacción con 2-bromo-4-propilpiridina (36 mg, 0,180 mmol), después de purificación mediante TLC preparativa (ciclohexano/acetato de etilo: 70/30) en 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-(4-propilpiridin-2-il)-6-(trifluorometil)fenil]acetato de metilo (**36a**) (39 mg, 0,072 mmol, 79%).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 0,71 y 0,75 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 0,91 y 0,92 (s, 9H), 1,25-1,40 (m, 2H), 1,80-2,07 (m, 2H), 2,28-2,57 (m, 3H), 2,75 (t, J = 6,4 Hz, 1 H), 3,75 (s, 3H), 4,4-4,22 (m, 2H), 5,22 (s, 1 H), 6,47-6,76 (m, 3H), 6,85-6,88 (m, 1 H), 7,20-7,23 (m, 1 H), 7,70 y 7,72 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 7,80 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 8,43-8,46 (m, 1 H).

MS *m/z* ([M+H]⁺) 542.

Etapa 2: Preparación del ácido 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-(4-propilpiridin-2-il)-6-(trifluorometil)fenil]acético (**ejemplo 36**)

[0259] Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 25, etapa 4, el 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-(4-propilpiridin-2-il)-6-(trifluorometil)fenil]acetato de metilo (**36a**) (39 mg, 0,072 mmol) se convierte en el ácido 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-(4-propilpiridin-2-il)-6-(trifluorometil)fenil]acético (**ejemplo 36**) (20 mg, 0,038 mmol, 52%) como un sólido blanco.

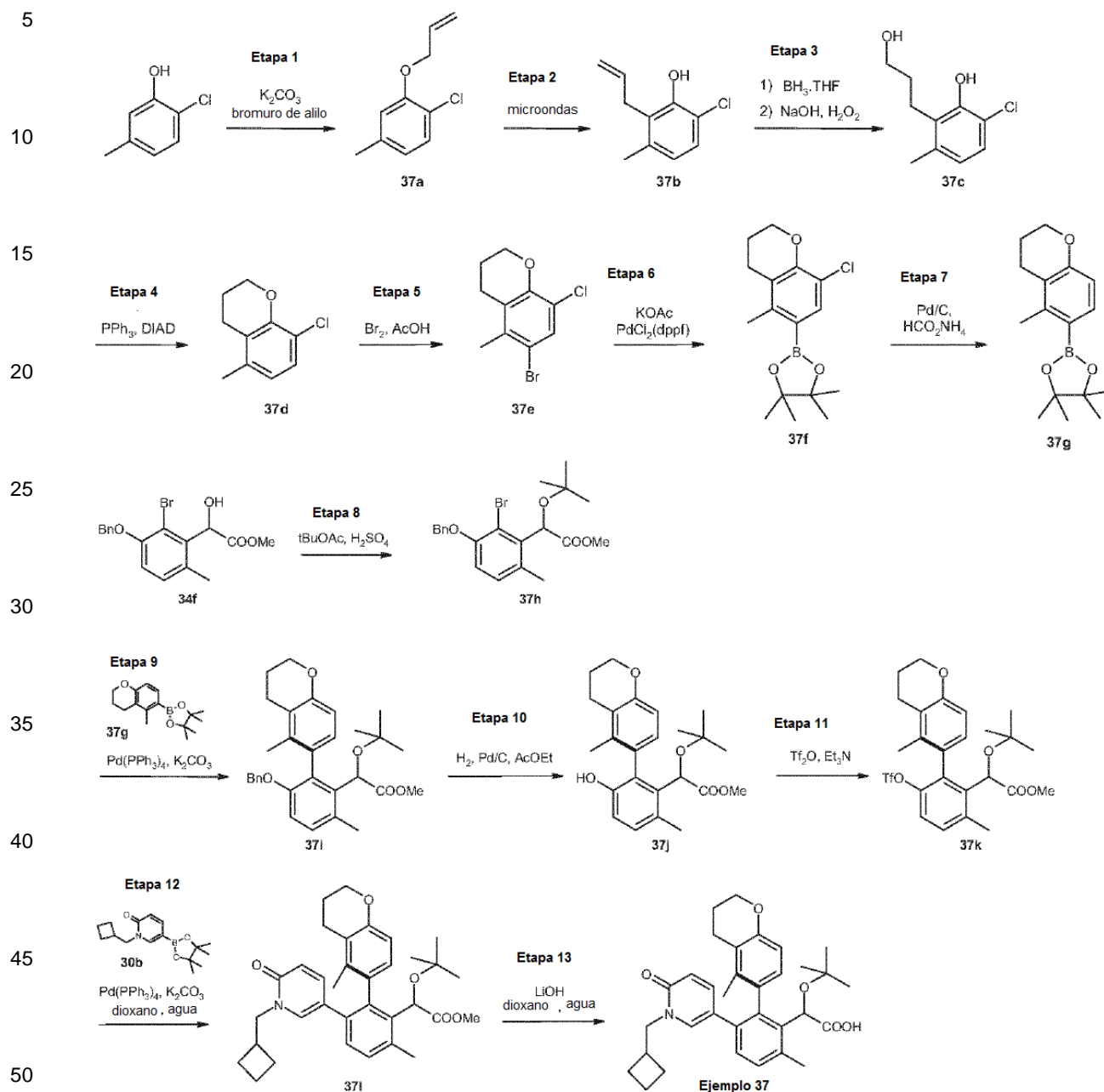
RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 0,74 y 0,75 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 0,92 (s, 9H), 1,30-1,45 (m, 2H), 1,81-2,04 (m, 2H), 2,32-2,61 (m, 3H), 2,78-2,81 (m, 1H), 4,4-4,20 (m, 2H), 5,26 y 5,27 (s, 1H), 6,46-6,77 (m, 3H), 7,5-7,8 (m, 1H), 7,30-7,37 (m, 1H), 7,65 y 7,66 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 7,85 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 8,34-8,37 (m, 1 H).

MS *m/z* ([M+H]⁺) 528.

Ejemplo 37: Síntesis del ácido 2-(terc-butoxi)-2-[3-(1-ciclobutilmetilo-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-6-metil-2-[5-metil-

(3,4-dihidro-2H-1-benzopirán-6-il)fenil]acético

[0260]

**Etapa 1:** Preparación del intermedio 1-cloro-4-metil-2-(prop-2-en-1-iloxi)benzeno (**37a**)

55 [0261] A una suspensión de 2-cloro-5-metil-fenol (10,0 g, 0,07 mol) y carbonato de potasio (11,7 g, 0,08 mol) en acetonitrilo (200 ml) a 82°C, se añadió gota a gota una solución de bromuro de alilo (9,6 ml, 0,11 mol) en acetonitrilo (50 ml). La mezcla se puso a reflujo durante la noche. Una vez a temperatura ambiente, la mezcla se filtró y el precipitado se enjuagó con dietil éter. A continuación, el filtrado se concentró al vacío. El residuo se disolvió en dietil éter (250 ml) y se lavó con una solución de hidróxido de sodio 2 N (150 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío para proporcionar 1-cloro-4-metil-2-(prop-2-en-1-iloxi)benzeno (**37a**) (12,72 g, 0,07 mol, 99%) que se usó sin purificación adicional.

60 RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 2,31 (s, 3H), 4,58-4,61 (m, 2H), 5,28-5,32 (m, 1 H), 5,43-5,50 (m, 1 H), 6,01-6,14 (m, 1 H), 6,69-6,73 (m, 2H), 7,22 (d, $J = 8,0$ Hz, 1 H).

MS m/z ($[\text{M}+\text{H}]^+$) 183.

65

Etapa 2: preparación del intermedio 6-cloro-3-metil-2-(prop-2-en-1-il)fenol (**37b**)

[0262] Se irradió 1-cloro-4-metil-2-(prop-2-en-1-iloxi)benzeno (**37a**) (12,6 g, 0,07 mol) en un horno microondas durante 20 minutos a 240°C para proporcionar 6-cloro-3-metil-2-(prop-2-en-1-il)fenol (**37b**) (12,6 g, 0,07 mol, 100%) que se usó sin purificación adicional.

5 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 2,26 (s, 3H), 3,45 (dt, J = 5,9 Hz, J = 1,6 Hz, 2H), 4,90-5,07 (m, 2H), 5,56 (s, 1 H), 5,85-6,01 (m, 1 H), 6,69 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 7,08 (d, J = 8,2 Hz, 1 H).

Etapa 3: Preparación del intermedio 6-cloro-2-(3-hidroxiopropil)-3-metil-fenol (**37c**)

10 [0263] En una atmósfera de nitrógeno, se enfrió a 0°C una solución de 6-cloro-3-metil-2-(prop-2-en-1-il)fenol (**37b**) (8,70 g, 47,6 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (300 ml). Se añadió gota a gota el complejo de borano-tetrahidrofurano, solución 1,0 M en tetrahidrofurano (100 ml, 0,10 mol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, a continuación se enfrió de nuevo a 0°C. Se añadió una solución de hidróxido de sodio 10N (32,7 ml) gota a gota, seguido de una solución de peróxido de hidrógeno al 30%. La mezcla resultante se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 90 minutos. La mezcla de reacción se inactivó con una solución de ácido clorhídrico al 10% (163 ml). Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 70 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro sódico (3 x 100 ml), a continuación se enfriaron con un baño de hielo. Se añadió cuidadosamente una solución saturada de sulfito de sodio (150 ml) y la mezcla se agitó durante unos minutos. La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo 100/0 a 75/25), para proporcionar 6-cloro-2-(3-hidroxiopropil)-3-metil-fenol (**37c**) (6,74 g, 33,6 mmol, 70%).

15 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1,76-1,88 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,81 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 3,63 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 6,69 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 7,08 (d, J = 8,2 Hz, 1 H).

25 **Etapa 4:** Preparación del intermedio 8-cloro-5-metil-3,4-dihidro-2H-1-benzopirano (**37d**)

[0264] En una atmósfera de nitrógeno, se enfrió a 0°C una solución de 6-cloro-2-(3-hidroxiopropil)-3-metil-fenol (**37c**) (6,74 g, 33,6 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (500 ml). Se añadió trifenilfosfina (11,45 g, 43,7 mmol), seguido de azodicarboxilato de diisopropilo (8,60 ml, 43,7 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. Después de la concentración al vacío, el residuo se disolvió en dietil éter y el precipitado se separó por filtración. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo 100/0 a 90/10), para proporcionar 8-cloro-5-metil-3,4-dihidro-2H-1-benzopirano (**37d**) (5,74 g, 31,4 mmol, 94%), como un aceite de color amarillo claro.

30 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 2,00-2,11 (m, 2H), 2,18 (s, 3H), 2,65 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 4,21-4,28 (m, 2H), 6,65 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 7,08 (d, J = 8,1 Hz, 1 H).

Etapa 5: Preparación del intermedio 6-bromo-8-cloro-5-metil-3,4-dihidro-2H-1-benzopirano (**37e**)

40 [0265] Una mezcla de la 8-cloro-5-metil-3,4-dihidro-2H-1-benzopirano (**37d**) (5,74 g, 31,4 mmol) y ácido acético (75 ml) se trata con bromo (1,93 ml, 37,7 mmol) en AcOH (35 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos, a continuación se diluyó con tolueno (100 ml). La mezcla se concentró al vacío. El residuo se disolvió en acetato de etilo (70 ml) y se lavó sucesivamente con una solución al 15% de tiosulfato de sodio (50 ml) y una solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio (50 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío. El producto se recristalizó en etanol para proporcionar 6-bromo-8-cloro-5-metil-3,4-dihidro-2H-1-benzopirano (**37e**) (4,44 g, 17,0 mmol, 54%) como un sólido blanco.

45 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1,99-2,11 (m, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,71 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 4,18-4,26 (m, 2H), 7,41 (s, 1 H).

Etapa 6: Preparación del intermedio 2-(8-cloro-5-metil-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (**37f**)

50 [0266] Se añadió [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno] dicloropaladio (II) (761 mg, 0,93 mmol) a una solución previamente desgasificada de 6-bromo-8-cloro-5-metil-3,4-dihidro-2H-1-benzopirano (**37e**) (2,44 g, 9,33 mmol), bis(pinacolato) diboro (3,55 g, 14,0 mmol) y acetato de potasio (3,20 g, 32,6 mmol) en N, N-dimetilformamida anhidra (100 ml). La mezcla de reacción se calentó a 95°C durante 16 horas. Se añadió agua (50 ml) y la mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se recogió en agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). La fase orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro sódico (30 ml), después se secó sobre sulfato de sodio, se concentró al vacío, y coeluyó con tolueno. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo 100/0 a 98/2). El producto se trituró en ciclohexano y se filtró para proporcionar 2-(8-cloro-5-metil-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (**37f**) (1,62 g, 5,24 mmol, 58%) como un sólido blanco.

60 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1,33 (s, 12H), 1,99-2,11 (m, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,65 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 4,19-4,30 (m, 2H), 7,63 (s, 1 H).

Etapa 7: Preparación del intermedio 4,4,5,5-tetrametil-2-(5-metil-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-1,3,2-dioxaborolano (**37g**)

65

[0267] Se añadió paladio sobre carbón activado (Pd al 10% en peso, 120 mg) a una solución de 2-(8-cloro-5-metil-3,4-dihidro-2H-1-benzopirano-6-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (**37f**) (1,20 g, 3,89 mmol) y formiato de amonio (2,45 g, 38,89 mmol) en metanol (20 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante 60 minutos. A continuación, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de una almohadilla de Celite® y se aclaró con metanol. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se disolvió en acetato de etilo (20 ml) y se lavó con agua (20 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se concentró al vacío para proporcionar 4,4,5,5-tetrametil-2-(5-metil-3,4-dihidro-2H-1-benzopirano-6-il)-1,3,2-dioxaborolano (**37g**) (1,00 g, 3,66 mmol, 94%) como un sólido blanco, que se usó sin purificación adicional.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1,32 (s, 12H), 1,96-2,10 (m, 2H), 2,43 (s, 3H), 2,65 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 4,9-4,17 (m, 2H), 6,66 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 7,55 (d, J = 8,3 Hz, 1 H).

Etapa 8: Preparación del intermedio 2-(3-benciloxi-2-bromo-6-metilfenil)-2-(terc-butoxi)-acetato de metilo (**37h**)

[0268] A una suspensión de 2-(3-benciloxi-2-bromo-6-metilfenil)-2-hidroxiacetato de metilo (**34f**) (500 mg, 1,37 mmol) en acetato de terc-butilo (14 ml) a 0°C se añadió ácido sulfúrico (0,292 ml, 5,48 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 8 horas. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (50 ml), se lavó con una solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio (50 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo 90/10) para proporcionar 2-(3-benciloxi-2-bromo-6-metilfenil)-2-(terc-butoxi)-acetato de metilo (**37h**) (469 mg, 1,11 mmoles, 81%) como un sólido blanco.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1,23 (s, 9H), 2,36 (s, 3H), 3,68 (s, 3H), 5,12 (s, 2H), 5,96 (s, 1 H), 6,80 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,01 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,29-7,42 (m, 3H), 7,48-7,51 (m, 2H).

Etapa 9: Preparación del intermedio 2-[3-benciloxi-6-metil-2-[5-metil-(3,4-dihidro-2H-1-benzopirano-6-il)]]-2-(terc-butoxi)acetato de metilo (**37i**)

[0269] A una mezcla desgasificada de 2-(3-benciloxi-2-bromo-6-metilfenil)-2-(terc-butoxi)-acetato de metilo (**37h**) (70 mg, 0,17 mmol), carbonato de sodio (53 mg, 0,50 mmol) y 3,4-dihidro-5-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano-2-il)-2H-1-benzopirano (**37g**) (55 mg, 0,20 mmol) en dioxano (1 ml) y agua (0,2 ml) se añadió tetrakis (trifenilfosfina) paladio (19 mg, 0,02 mmol). La mezcla se calentó a 120°C durante la noche. Se añadió agua (5 ml). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2x5 ml), diclorometano (2x5 ml) y tetrahidrofurano (2x5 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (diclorometano/acetato de etilo de 100/0 hasta 98/2) para proporcionar una mezcla de 2-[3-benciloxi-6-metil-2-[5-metil-(3,4-dihidro-2H-1-benzopirano-6-il)]]-2-(terc-butoxi)acetato de metilo (**37i**) y 2-(3-benciloxi-6-metilfenil)-2-(terc-butoxi)acetato de metilo (**37j**) (84 mg, relación de 75/25) que se usó sin purificación adicional.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1,12 (s, 9H), 1,87 (s, 3H), 2,9-2,14 (m, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,62-2,78 (m, 2H), 3,57 (s, 3H), 4,20-4,24 (m, 2H), 4,88-4,97 (m, 2H), 5,11 (s, 1 H), 6,72 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 6,81 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 6,90 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 7,2-7,8 (m, 3H), 7,20-7,24 (m, 3H).

MS *m/z* ([M + Na]⁺) 511.

Etapa 10: Preparación del intermedio 2-(terc-butoxi)-2-[3-hidroxi-6-metil-2-[5-metil-(3,4-dihidro-2H-1-benzopirano-6-il)]-fenil] acetato de metilo (**37j**)

[0270] Una suspensión de una mezcla de 2-[3-benciloxi-6-metil-2-[5-metil-(3,4-dihidro-2H-1-benzopirano-6-il)]]-2-(terc-butoxi)acetato de metilo (**37i**) y 2-(3-benciloxi-6-metilfenil)-2-(terc-butoxi)-acetato de metilo (**37j**) (84 mg, 75/25) y paladio sobre carbono (18 mg) en metanol (5 ml) se agitó a temperatura ambiente bajo una presión de hidrógeno de 5 bar durante 3,5 horas. La mezcla se filtró a través de Millipore y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (diclorometano/acetato de etilo 98/2) para proporcionar 2-(terc-butoxi)-2-[3-hidroxi-6-metil-2-[5-metil-(3,4-dihidro-2H-1-benzopirano-6-il)]]-fenil] acetato de metilo (**37j**) (30 mg, 0,075 mmol, 45% en 2 etapas).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,08 (s, 9H), 1,91 (s, 3H), 2,6-2,15 (m, 2H), 2,43 (s, 3H), 2,64-2,77 (m, 2H), 3,57 (s, 3H), 4,16-4,25 (m, 2H), 4,42 (s ancho, 1H), 4,93 (s, 1H), 6,76 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 6,83 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 6,93 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 7,05 (d, J = 8,2 Hz, 1 H).

MS *m/z* ([M + Na]⁺) 421.

MS *m/z* ([M-H]⁻) 397.

Etapa 11: Preparación del intermedio 2-(terc-butoxi)-2-[6-metil-2-[5-metil-(3,4-dihidro-2H-1-benzopirano-6-il)]-3-trifluorometanosulfonilo]fenil]acetato de metilo (**37k**)

[0271] Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 34, etapa 10, el intermedio 2-(terc-butoxi)-2-[3-hidroxi-6-metil-2-[5-metil-(3,4-dihidro-2H-1-benzopirano-6-il)]]fenil]acetato de metilo (**37j**) (30 mg, 0,075 mmol) se convierte en el intermedio 2-(terc-butoxi)-2-[6-metil-2-[5-metil-(3,4-dihidro-2H-1-benzopirano-6-il)]-3-trifluorometanosulfonilo]fenil] acetato de metilo (**37k**) (40 mg, 0,075 mmol, 100%) como un aceite incoloro.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1,09 (s, 9H), 1,84 (s, 3H), 2,6-2,13 (m, 2H), 2,53 (s, 3H), 2,68 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 3,58 (s,

3H), 4,17-4,21 (m, 2H), 5,08 (s, 1 H), 6,72 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 6,88 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,16 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,21 (d, J = 8,5 Hz, 1 H).

MS *m/z* ([M + Na]⁺) 553.

- 5 **Etapa 12:** Preparación del intermedio 2-(terc-butoxi)-2-[3-(1-ciclobutilmetilo-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-6-metil-2-[5-metil-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)] fenil]acetato de metilo (**37l**)

[0272] Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 34, etapa 11, el intermedio 2-(terc-butoxi)-2-[6-metil-2-[5-metil-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)]-3-trifluorometanosulfonyloxi-fenil]acetato de metilo (**37k**) (40 mg, 0,075 mmol) se convierte, después de purificación mediante TLC preparativa (diclorometano/acetato de etilo 50/50), en el intermedio 2-(terc-butoxi)-2-[3-(1-ciclobutilmetilo-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-6-metil-2-[5-metil-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)] fenil]acetato de metilo (**37l**) (27 mg, 0,049 mmol, 65%).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1,12 (s, 9H), 1,60-1,70 (m, 5H), 1,81-2,06 (m, 6H), 2,39-2,63 (m, 6H), 3,55 (s, 3H), 3,76 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 4,4-4,18 (m, 2H), 5,12 (s, 1H), 6,30 (d, J = 9,3 Hz, 1 H), 6,67 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 6,78 (d, J = 2,5 Hz, 1 H), 6,90 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 7,00 (dd, J = 2,5 Hz, J = 9,3 Hz, 1 H), 7,10 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,19 (d, J = 7,8 Hz, 1 H).

MS *m/z* ([M+H]⁺) 544.

20 **Etapa 13:** Preparación del ácido 2-(terc-butoxi)-2-[3-(1-ciclobutilmetilo-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-6-metil-2-[5-metil-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)] fenil]acético (**ejemplo 37**)

[0273] Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 25, etapa 4, el intermedio 2-(terc-butoxi)-2-[3-(1-ciclobutilmetilo-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-6-metil-2-[5-metil-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)] fenil]acetato de metilo (**37l**) (27 mg, 0,049 mmol) se convierte en el ácido 2-(terc-butoxi)-2-[3-(1-ciclobutilmetilo-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-6-metil-2-[5-metil-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)] fenil]acético (**ejemplo 37**) (15 mg, 0,028 mmol, 57%) como un sólido blanco.

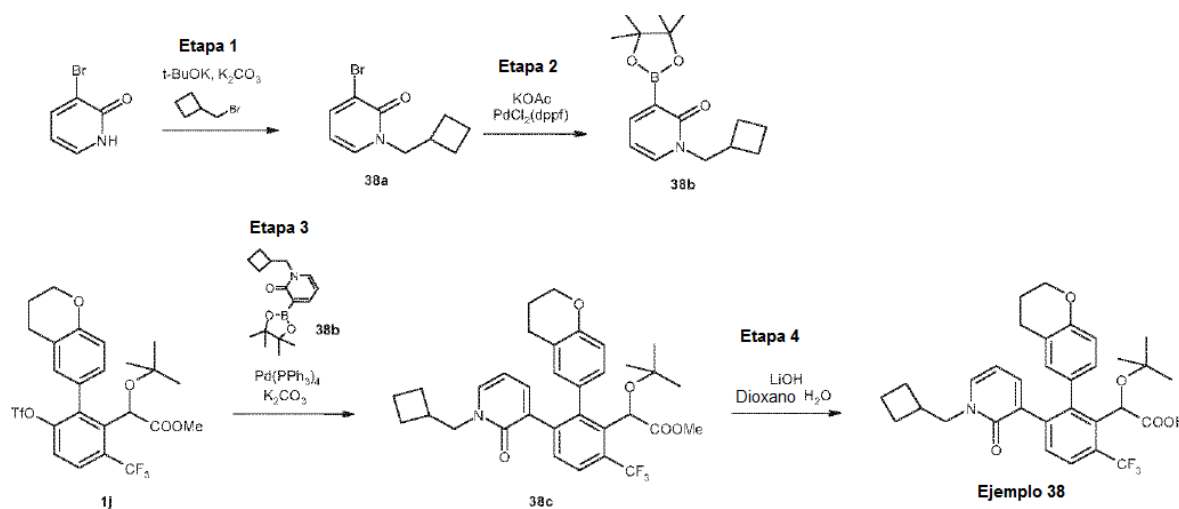
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1,12 (s, 9H), 1,60-1,69 (m, 2H), 1,75 (s, 3H), 1,80-1,94 (m, 4H), 1,97-2,04 (m, 2H), 2,41-2,62 (m, 6H), 3,77 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 4,7-4,16 (m, 2H), 5,19 (s, 1 H), 6,34 (d, J = 9,3 Hz, 1 H), 6,65 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 6,80 (d, J = 2,5 Hz, 1 H), 6,85 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 7,04 (dd, J = 2,5 Hz, J = 9,3 Hz, 1 H), 7,15 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,21 (d, J = 7,8 Hz, 1 H).

MS *m/z* ([M+H]⁺) 530.

MS *m/z* ([MH]⁻) 528.

35 **Ejemplo 38:** Síntesis del ácido 2-(terc-butoxi)-2-[3-[1-(ciclobutilmetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il]-2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-6-(trifluorometil)fenil] acético

[0274]



Etapa 1: Preparación del intermedio 3-bromo-1-(ciclobutilmetil)-1,2-dihidropiridin-2-ona (**38a**)

- 60 [0275] Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 30, etapa 1, el intermedio 3-bromo-2-hidroxipiridina (500 mg, 2,87 mmol) se convierte, después de purificación por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (diclorometano/acetato de etilo 100/0 a 80/20), en 3-bromo-1-(ciclobutilmetil)-1,2-dihidropiridin-2-ona (**38a**) (310 mg, 1,28 mmol, 45%).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,73-1,94 (m, 4H), 2,00-2,10 (m, 2H), 2,81 (sept, J = 7,6 Hz, 1 H), 4,00 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 6,03 (t, J = 7,0 Hz, 1 H), 7,23 (dd, J = 1,9 Hz, J = 7,0 Hz, 1 H), 7,70 (dd, J = 1,9 Hz, J = 7,0 Hz, 1 H).

MS *m/z* ([M+H]⁺) 242/244.

Etapa 2: Preparación del intermedio 1-(ciclobutilmetil)-3-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2-dihidropiridin-2-ona (38b)

5 **[0276]** Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 25, etapa 2, el intermedio 3-bromo-1-(ciclobutilmetil)-1,2-dihidropiridin-2-ona (**38a**) (300 mg, 1,24 mmol) se convierte, después de purificación mediante TLC preparativa (acetato de etilo/metanol 95/5), en 1-(ciclobutilmetil)-3-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2-dihidropiridin-2-ona (**38b**) (60 mg, 0,21 mmol, 17%).

10 **Etapa 3:** Preparación del intermedio 2-(terc-butoxi)-2-{3-[1-(ciclobutilmetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il]-2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-6-(trifluorometil) fenil}acetato de metilo (**38c**)

15 **[0277]** Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 11, el intermedio 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-[(trifluorometano)sulfonilo]xi]-6-(trifluorometil)fenil]acetato de metilo (**1j**) (70 mg, 0,123 mmol) se convierte por reacción con 1-(ciclobutilmetil)-3-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2-dihidropiridin-2-ona (**38b**) (60 mg, 0,207 mmol), después de purificación mediante TLC preparativa (diclorometano/acetato de etilo 80/20), en 2-(terc-butoxi)-2-{3-[1-(ciclobutilmetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il]-2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-6-(trifluorometil)fenil} acetato de metilo (**38c**) (45 mg, 0,077 mmol, 63%).

20 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 0,96 y 0,97 (s, 9H), 1,64-1,74 (m, 2H), 1,81-2,01 (m, 6H), 2,49-2,76 (m, 3H), 3,69 y 3,70 (s, 3H), 3,76-3,86 (m, 1 H), 3,90-4,02 (m, 1 H), 4,9-4,20 (m, 2H), 5,15 (s, 1 H), 5,94 y 5,95 (t, J = 6,8 Hz, 1 H), 6,53 y 6,66 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 6,68-6,79 (m, 1 H), 6,88-6,95 (m, 1 H), 7,00-7,05 (m, 1 H), 7,06 y 7,08 (d, J = 6,8 Hz, 1 H), 7,36-7,43 (m, 1 H), 7,71 (d, J = 8,2 Hz, 1 H).
MS *m/z* ([M+H]⁺) 584.

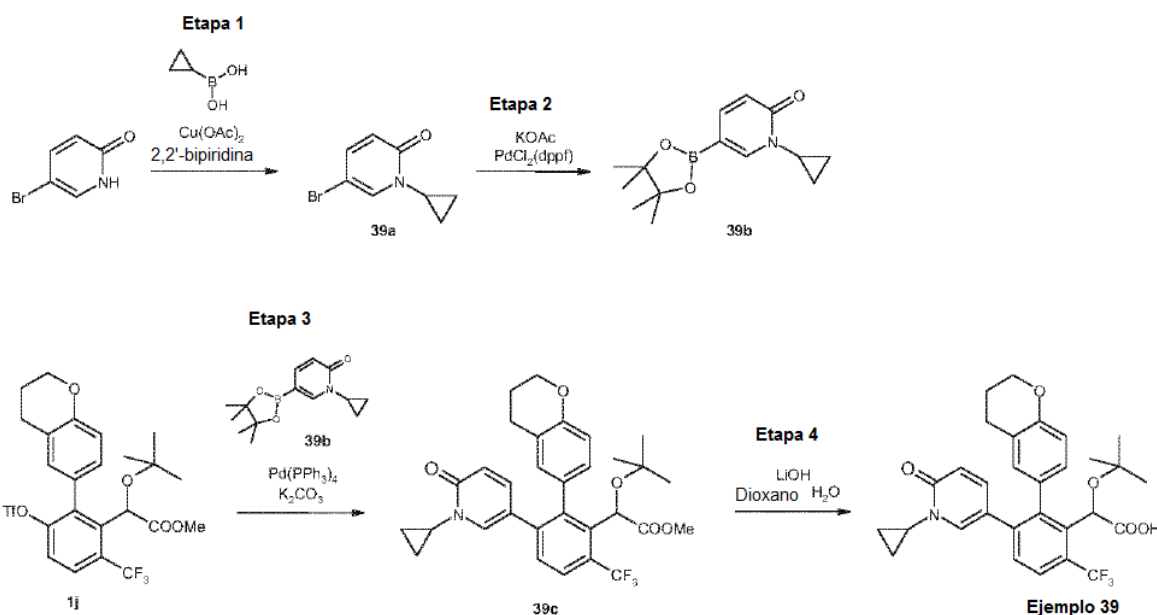
25 **Etapa 4:** Preparación del ácido 2-(terc-butoxi)-2-{3-[1-(ciclobutilmetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il]-2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-6-(trifluorometil)fenil} acético (**ejemplo 38**)

30 **[0278]** Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 25, etapa 4, el 2-(terc-butoxi)-2-{3-[1-(ciclobutilmetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il]-2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-6-(trifluorometil) fenil}acetato de metilo (**38c**) (45 mg, 0,077 mmol) se convierte en el ácido 2-(terc-butoxi)-2-{3-[1-(ciclobutilmetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il]-2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-6-(trifluorometil)fenil} acético (**ejemplo 38**) (15 mg, 0,026 mmol, 34%).

35 RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 0,94 y 0,96 (s, 9H), 1,59-1,80 (m, 2H), 1,80-2,10 (m, 6H), 2,50-2,70 (m, 2H), 2,72-2,77 (m, 1H), 3,65-4,05 (m, 2H), 4,5-4,25 (m, 2H), 5,19 (s, 1H), 6,17-6,24 (m, 1H), 6,50 y 6,66 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,67-6,79 (m, 1H), 7,6-7,30 (m, 2H), 7,38-7,49 (m, 2H), 7,76 (d, J = 8,2 Hz, 1H).
MS *m/z* ([M+H]⁺) 570.

Ejemplo 39: Síntesis del ácido 2-(terc-butoxi)-2-{3-[1-(ciclopropil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-6-(trifluorometil)fenil]acético

40 **[0279]**



Etapa 1: Preparación del intermedio 5-bromo-1-ciclopropil-1H-piridin-2-ona (**39a**)

[0280] Una mezcla de 5-bromo-2(1H)-piridona (217 mg, 1,25 mmol), ácido ciclopropilborónico (214 mg, 2,49 mmol), 2,2'-bipiridina (205 mg, 1,31 mmol), acetato de cobre (I) (236 mg, 1,30 mmol) y carbonato de sodio (291 mg, 2,74 mmol) en 1,2-dicloroetano (7 ml) se agitó a 70°C durante la noche. Se añadió una solución saturada de cloruro de amonio (20 ml). Las capas se separaron. La fase acuosa se extrajo con diclorometano (2x15 ml). La fase orgánica se lavó con agua (20 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo 50/50 a 0/100) para proporcionar 5-bromo-1-ciclopropil-1H-piridin-2-ona (**39a**) (127 mg, 0,59 mmol, 47%).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 0,84-0,90 (m, 2H), 1,11-1,18 (m, 2H), 3,27-3,35 (m, 1H), 6,46 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 7,31 (dd, J = 2,7 Hz, J = 9,6 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 2,7 Hz, 1H).

MS *m/z* ([M+H]⁺) 214/216.

Etapa 2: Preparación del intermedio 1-ciclopropil-5-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-piridin-2-ona (**39b**)

[0281] Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 25, etapa 2, el intermedio 5-bromo-1-ciclopropil-1H-piridin-2-ona (**39a**) (127 mg, 0,59 mmol) se convierte, después de purificación mediante TLC preparativa (acetato de etilo) en 1-ciclopropil-5-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-piridin-2-ona (**39b**) (35 mg, 0,13 mmol, 22%).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 0,85-0,90 (m, 2H), 1,8-1,15 (m, 2H), 1,28 (s, 12H), 3,26-3,34 (m, 1H), 6,47 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 7,54 (dd, J = 2,0 Hz, J = 9,5 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 2,0 Hz, 1H).

Etapa 3: Preparación del intermedio 2-(terc-butoxi)-2-[3-(1-ciclopropil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-6-(trifluorometil)fenil]acetato de metilo (**39c**)

[0282] Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 11, el intermedio 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-[(trifluorometano)sulfonyloxi]-6-(trifluorometil)fenil]acetato de metilo (**1j**) (50 mg, 0,087 mmol) se convierte por reacción con 1-ciclopropil-5-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-piridin-2-ona (**39b**) (34 mg, 0,130 mmol), después de purificación mediante TLC preparativa (acetato de etilo), en 2-(terc-butoxi)-2-[3-(1-ciclopropil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-6-(trifluorometil)fenil]acetato de metilo (**39c**) (36 mg, 0,065 mmol, 73%).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 0,45-0,59 (m, 2H), 0,87-1,06 (m, 11H), 1,84-2,04 (m, 2H), 2,48-2,67 (m, 1H), 2,76 (t, J = 6,3 Hz, 1H), 3,20-3,29 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 4,17-4,23 (m, 2H), 5,14 y 5,15 (s, 1H), 6,40 y 6,41 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 6,49-6,53 (m, 1H), 6,62-6,84 (m, 2H), 7,10-7,15 (m, 2H), 7,37 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 8,2 Hz, 1H).

MS *m/z* ([M+H]⁺) 556.

Etapa 4: Preparación del ácido 2-(terc-butoxi)-2-[3-(1-ciclopropil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-6-(trifluorometil)fenil]acético (**ejemplo 39**)

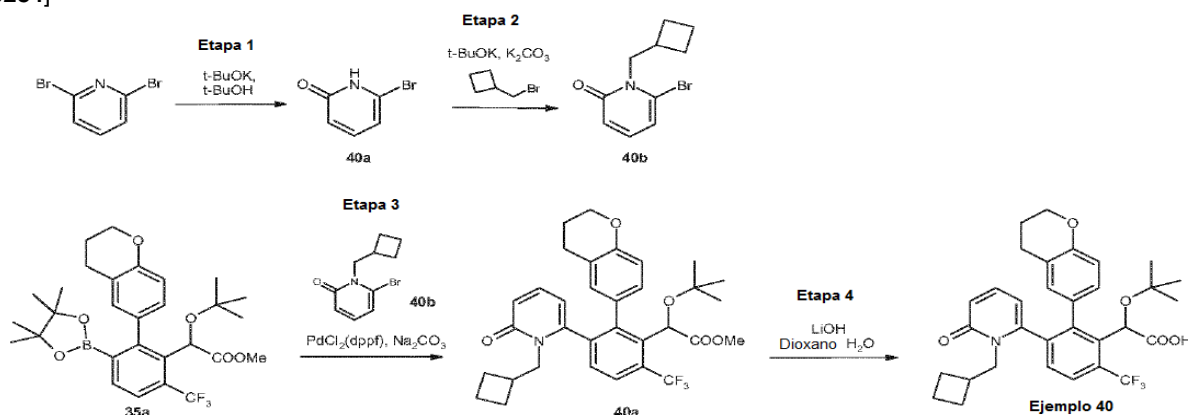
[0283] Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 25, etapa 4, el intermedio 2-(terc-butoxi)-2-[3-(1-ciclopropil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-6-(trifluorometil)fenil]acetato de metilo (**39c**) (36 mg, 0,065 mmol) se convierte en el ácido 2-(terc-butoxi)-2-[3-(1-ciclopropil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-6-(trifluorometil)fenil]acético (**ejemplo 39**) (19 mg, 0,035 mmol, 54%) como un sólido blanco.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 0,45-0,59 (m, 2H), 0,87-1,06 (m, 11H), 1,93-2,04 (m, 2H), 2,53-2,91 (m, 2H), 3,21-3,30 (m, 1H), 4,16-4,27 (m, 2H), 5,28 y 5,30 (s, 1H), 6,42-6,52 (m, 2H), 6,62-6,91 (m, 2H), 7,13-7,19 (m, 1H), 7,41 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,48 (s ancho, 1H), 7,75 (d, J = 8,2 Hz, 1H).

MS *m/z* ([M+H]⁺) 542.

Ejemplo 40: Síntesis del ácido 2-(terc-butoxi)-2-[3-[1-(ciclobutilmetil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-il]-2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-6-(trifluorometil)fenil]acético

[0284]



Etapa 1: Preparación del intermedio 6-bromo-1,2-dihidropiridin-2-ona (**40a**)

[0285] Se añadió terc-butóxido potásico (4,74 g, 42,2 mmol) a una solución de 2,6-dibromopiridina (1,00 g, 4,22 mmol) en alcohol terc-butílico (25 ml). La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 18 horas, y se concentró al vacío. Se añadió una mezcla de hielo y agua (20 ml) al residuo. La fase acuosa se lavó con acetato de etilo (2 x 25 ml), se acidificó con ácido clorhídrico concentrado hasta pH 3 y se extrajo con diclorometano (2 x 30 ml). La fase orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro sódico (30 ml), después se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío para proporcionar 6-bromo-1,2-dihidropiridin-2-ona (**40a**) (125 mg, 0,72 mmol, 17%).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 6,70 (dd, J = 0,5 Hz, J = 8,6 Hz, 1H), 6,83 (dd, J = 0,5 Hz, J = 7,4 Hz, 1H), 7,44 (dd, J = 7,4 Hz, J = 8,6 Hz, 1H), 12,05 (s ancho, 1H).

Etapa 2: Preparación del intermedio 6-bromo-1-(ciclobutilmetil)-1,2-dihidropiridin-2-ona (**40b**)

[0286] Se añadió terc-butóxido potásico 1 N en tetrahydrofurano (0,72 ml, 0,72 mmol) a una suspensión de 6-bromo-1,2-dihidropiridin-2-ona (**40a**) (125 mg, 0,72 mmol) en dimetoxietano (1,2 ml). Después de 30 minutos de agitación a temperatura ambiente, se añadieron carbonato de potasio (69 mg, 0,50 mmol) y (bromometil)ciclobutano (0,16 ml, 1,44 mmol), y la mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 4 días. El precipitado resultante se filtró, y se aclaró con acetato de etilo (5 ml). El filtrado se lavó sucesivamente con agua (20 ml) y solución acuosa saturada de cloruro sódico (20 ml), después se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (ciclohexano/acetato de etilo 80/20) para proporcionar 6-bromo-1-(ciclobutilmetil)-1,2-dihidropiridin-2-ona (**40b**) (61 mg, 40,25 mmol, 35%).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,79-1,97 (m, 4H), 1,99-2,07 (m, 2H), 2,83 (sept, J = 7,5 Hz, 1H), 4,34 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 6,43 (dd, J = 1,2 Hz, J = 7,2 Hz, 1H), 6,48 (dd, J = 1,2 Hz, J = 9,1 Hz, 1H), 7,09 (dd, J = 7,2 Hz, J = 9,1 Hz, 1H).

MS *m/z* ([M+H]⁺) 242/244.

Etapa 3: Preparación del intermedio 2-(terc-butoxi)-2-{3-[1-(ciclobutilmetil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-il]-2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-6-(trifluorometil)fenil} acetato de metilo (**40c**)

[0287] Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 35, etapa 2, el intermedio 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-6-(trifluorometil)fenil]acetato de metilo (**35a**) (70 mg, 0,128 mmol) se convierte por reacción con 6-bromo-1-(ciclobutilmetil)-1,2-dihidropiridin-2-ona (**40b**) (46 mg, 0,191 mmol), después de purificación mediante TLC preparativa (diclorometano/acetato de etilo 60/40), en 2-(terc-butoxi)-2-{3-[1-(ciclobutilmetil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-il]-2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-6-(trifluorometil)fenil}acetato de metilo (**40c**) (50 mg, 0,086 mmol, 72%).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 0,91 y 0,93 y 1,02 y 1,03 (s, 9H), 1,24-1,37 (m, 1H), 1,46-1,80 (m, 4H), 1,80-2,10 (m, 3H), 2,40-2,80 (m, 3H), 2,98-3,10 y 3,27-3,42 (m, 1H), 3,68 y 3,69 y 3,74 y 3,75 (s, 3H), 3,86-3,95 y 4,10-4,24 (m, 3H), 5,11 y 5,15 y 5,17 y 5,18 (s, 1H), 5,66-5,72 y 6,1-6,8 (m, 1H), 6,31-6,42 (m, 1H), 6,53-7,24 (m, 4H), 7,40-7,48 (m, 1H), 7,82 (d, J = 8,1 Hz, 1H).

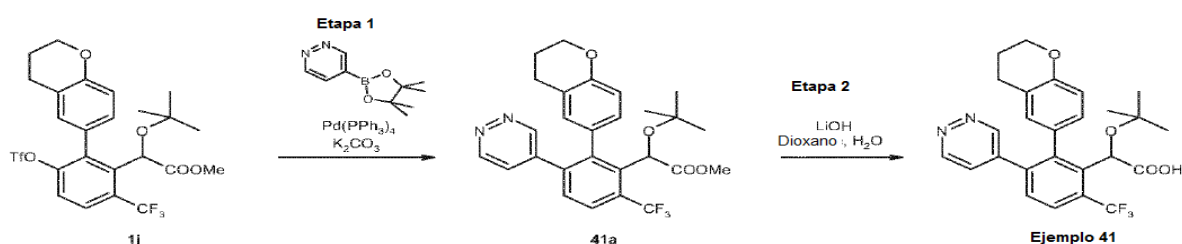
MS *m/z* ([M+H]⁺) 584.

Etapa 4: Preparación del ácido 2-(terc-butoxi)-2-{3-[1-(ciclobutilmetil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-il]-2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-6-(trifluorometil)fenil} acético (**ejemplo 40**)

[0288] Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 25, etapa 4, el 2-(terc-butoxi)-2-{3-[1-(ciclobutilmetil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-il]-2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-6-(trifluorometil)fenil}acetato de metilo (**40c**) (50 mg, 0,086 mmol) se convierte en el ácido 2-(terc-butoxi)-2-{3-[1-(ciclobutilmetil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-il]-2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-6-(trifluorometil)fenil} acético (**ejemplo 40**) (38 mg, 0,067 mmol, 78%).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 0,95 y 1,07 (s, 9H), 1,23-1,37 (m, 1H), 1,45-1,81 (m, 4H), 1,81-2,08 (m, 3H), 2,40-2,80 (m, 3H), 2,96-3,40 (m, 1H), 3,84-3,99 y 4,10-4,26 (m, 3H), 5,16-5,37 (m, 1H), 5,60-5,79 y 5,96-6,11 (m, 1H), 6,32-6,46 (m, 1H), 6,49-6,80 (m, 2H), 6,98-7,56 (m, 3H), 7,83 (d, J = 8,1 Hz, 1H).

MS *m/z* ([M+H]⁺) 570.

Ejemplo 41: Síntesis del ácido 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-(piridazin-4-il)-6-(trifluorometil)fenil]acético**[0289]**

Etapa 1: preparación del intermedio 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-(piridazin-4-il)-6-(trifluorometil)fenil]acetato de metilo (**41a**)

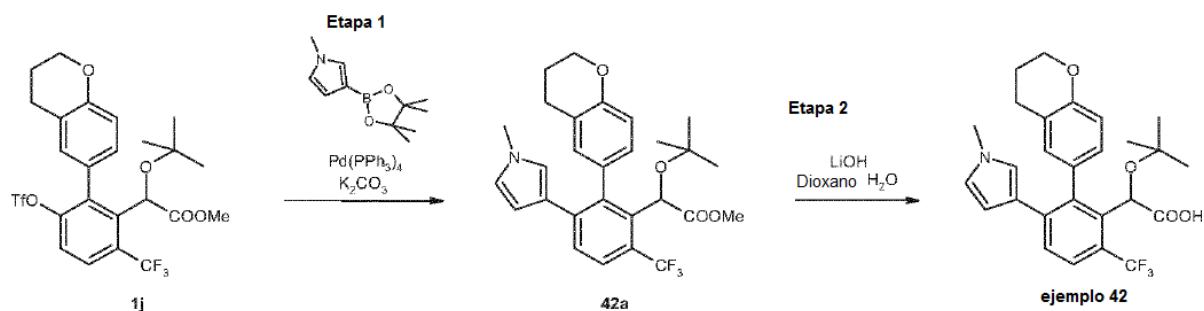
[0290] Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 11, el intermedio 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-(trifluorometano)sulfonyloxi]-6-(trifluorometil)fenil]acetato de metilo (**1j**) (70 mg, 0,122 mmol) se convierte, mediante la reacción con 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridazina (38 mg, 0,184 mmol), después de purificación mediante TLC preparativa (diclorometano/acetato de etilo 50/50), en 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-(piridazin-4-il)-6-(trifluorometil)fenil]acetato de metilo (**41a**) (19 mg, 0,038 mmol, 31%).
 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 0,95 y 0,96 (s, 9H), 1,87-1,93 (m, 1H), 1,99-2,05 (m, 1H), 2,38-2,63 (m, 1H), 2,66-2,81 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 4,12-4,20 (m, 2H), 5,18 (s, 1H), 6,37-6,43 (m, 1H), 6,53 y 6,77 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,14-7,22 (m, 2H), 7,44-7,48 (m, 1H), 7,86 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,87 y 8,93 (dd, J = 1,1 Hz, J = 2,3 Hz, 1H), 9,00 y 9,03 (dd, J = 1,1 Hz, J = 5,3 Hz, 1H).
 MS m/z ([M+H]⁺) 501.

Etapa 2: Preparación del ácido 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-(piridazin-4-il)-6-(trifluorometil)fenil]acético (**ejemplo 41**)

[0291] Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 2, etapa 2, el 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-(piridazin-4-il)-6-(trifluorometil)fenil]acetato de metilo (**41a**) (19 mg, 0,038 mmol) se convierte en el ácido 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-(piridazin-4-il)-6-(trifluorometil)fenil]acético (**ejemplo 41**) (17 mg, 0,035 mmol, 92%) como un sólido amarillo.
 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 0,97 (s, 9H), 1,85-1,95 (m, 1H), 1,96-2,08 (m, 1H), 2,33-2,58 (m, 1H), 2,76-2,80 (m, 1H), 4,12-4,21 (m, 2H), 5,30 y 5,33 (s, 1H), 6,36-6,83 (m, 2H), 7,16-7,26 (m, 1H), 7,49-7,53 (m, 2H), 7,89 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,91 y 8,98 (s, 1H), 9,03 y 9,06 (d, J = 5,3 Hz, 1H).
 MS m/z ([M+H]⁺) 487.

Ejemplo 42: Síntesis del ácido 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-(1-metil-1H-pirrol-3-il)-6-(trifluorometil)fenil]acético

[0292]



Etapa 1: preparación del intermedio 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-(1-metil-1H-pirrol-3-il)-6-(trifluorometil)fenil]acetato de metilo (**42a**)

[0293] Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 11, el intermedio 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-(trifluorometano)sulfonyloxi]-6-(trifluorometil)fenil]acetato de metilo (**1j**) (70 mg, 0,122 mmol) se convierte, por reacción con éster pinacólico del ácido 1-metilpirrol-3-borónico, (38 mg, 0,183 mmol), después de purificación mediante TLC preparativa (ciclohexano/acetato de etilo: 80/20), en 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-(1-metil-1H-pirrol-3-il)-6-(trifluorometil)fenil]acetato de metilo (**42a**) (45 mg, 0,089 mmol, 73%).
 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 0,92 y 0,93 (s, 9H), 1,89-2,04 (m, 2H), 2,46-2,63 (m, 1H), 2,64-2,79 (m, 1H), 3,11 y 3,18 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 4,13-4,20 (m, 2H), 5,17 y 5,21 (s, 1H), 5,82 y 5,88 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 5,99 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 6,42 (s ancho, 1H), 6,52-6,70 (m, 2H), 7,8-7,14 (m, 1H), 7,41-7,47 (m, 1H), 7,72 (d, J = 8,1 Hz, 1H). MS m/z ([M + Na]⁺) 524, ([M+H]⁺) 502.

Etapa 2: Preparación del ácido 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-(1-metil-1H-pirrol-3-il)-6-(trifluorometil)fenil]acético (**ejemplo 42**)

[0294] Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 2, etapa 2, el 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-(1-metil-1H-pirrol-3-il)-6-(trifluorometil)fenil]acetato de metilo (**42a**) (45 mg, 0,089 mmol) se convierte, después de purificación mediante TLC preparativa (diclorometano/metanol: 97/3), en el ácido 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-(1-metil-1H-pirrol-3-il)-6-(trifluorometil)fenil]acético (**ejemplo 42**) (10 mg, 0,020 mmol, 23%) como un sólido blanco.

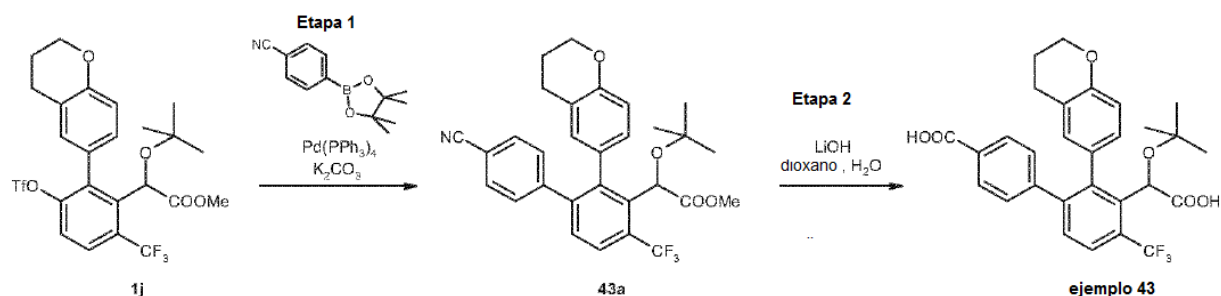
RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 0,94 (s, 9H), 1,90-1,96 (m, 1H), 1,97-2,04 (m, 1H), 2,48-2,60 (m, 1H), 2,70-2,84 (m, 1H), 3,08 y 3,15 (s, 3H), 4,14-4,20 (m, 2H), 5,32 y 5,40 (s, 1H), 5,86-6,02 (m, 2H), 6,40-6,76 (m, 3H), 7,46-7,51 (m, 2H), 7,73 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H).

MS m/z ($[\text{M}+\text{H}]^+$) 488.

MS m/z ($[\text{M}-\text{H}]^-$) 486.

Ejemplo 43: síntesis del ácido 4-{3-[(terc-butoxi)(carboxi)metil]-2-(-2H-1-benzopiran-6-il 3,4-dihidro)-4-(trifluorometil)fenil}benzoico

[0295]



Etapa 1: preparación del intermedio 2-(terc-butoxi)-2-[3-(4-cianofenil)-2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-6-(trifluorometil)fenil]acetato de metilo (**43a**)

[0296] Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 11, el intermedio 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-[(trifluorometano)sulfonyloxi]-6-(trifluorometil)fenil]acetato de metilo (**1j**) (82 mg, 0,143 mmol) se convierte por reacción con ácido (4-cianofenil)borónico (32 mg, 0,218 mmol), después de purificación mediante TLC preparativa (ciclohexano/acetato de etilo 80/20), en 2-(terc-butoxi)-2-[3-(4-cianofenil)-2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-6-(trifluorometil)fenil]acetato de metilo (**43a**) (48 mg, 0,091 mmol, 61%).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 0,93 y 0,94 (s, 9H), 1,88-1,92 (m, 1H), 1,98-2,03 (m, 1H), 2,33-2,56 (m, 1H), 2,66-2,80 (m, 1H), 3,73 (s, 1H), 4,12-4,20 (m, 2H), 5,17 y 5,18 (s, 1H), 6,33-6,40 (m, 1H), 6,49 y 6,72 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,9-7,15 (m, 3H), 7,40 y 7,41 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,44 y 7,46 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,78 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H).

Etapa 2: Preparación del ácido 4-{3-[(terc-butoxi)(carboxi)metil]-2-(-2H-1-benzopiran-6-il,3,4 dihidro)-4-(trifluorometil)fenil}benzoico (**ejemplo 43**)

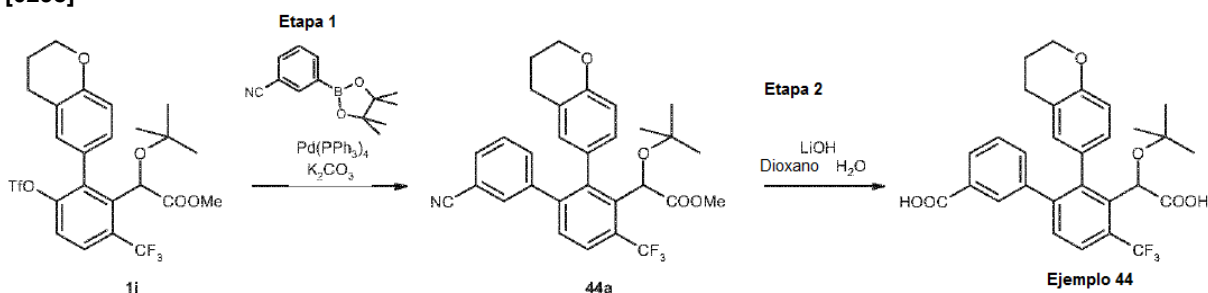
[0297] A una solución de 2-(terc-butoxi)-2-[3-(4-cianofenil)-2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-6-(trifluorometil)fenil]acetato de metilo (**43a**) (48 mg, 0,091 mmol) en dioxano (1,5 ml) y agua (0,75 ml) se añadió hidróxido de litio (18 mg, 0,75 mmol). La mezcla se calentó a 95°C durante 18 horas. Se añadió más hidróxido de litio (18 mg, 0,75 mmol) y la mezcla se calentó a 110°C durante 24 horas. La mezcla se vertió en agua (10 ml) y se acidificó con ácido clorhídrico 1 M hasta pH 2. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (2x5 ml). La fase orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro sódico (10 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío para proporcionar ácido 4-{3-[(terc-butoxi)(carboxi)metil]-2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-4-(trifluorometil)fenil}benzoico (**ejemplo 43**) (39 mg, 0,073 mmol, 81%) como un sólido blanco.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 0,97 (s, 9H), 1,86-1,91 (m, 1H), 1,97-2,05 (m, 1H), 2,30-2,50 (m, 1H), 2,75-2,80 (m, 1H), 4,10-4,20 (m, 2H), 5,33 y 5,37 (s, 1H), 6,37-6,80 (m, 2H), 7,13-7,17 (m, 2H), 7,46-7,50 (m, 2H), 7,80 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,91 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H).

MS m/z ($[\text{M}]-$) 527.

Ejemplo 44: Síntesis del ácido 3-{3-[(terc-butoxi)(carboxi)metil]-2-(-2H-1-benzopiran-6-il 3,4-dihidro)-4-(trifluorometil)fenil}benzoico

[0298]



Etapa 1: preparación del intermedio 2-(terc-butoxi)-2-[3-(3-cianofenil)-2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-6-(trifluorometil)fenil]acetato de metilo (**44a**)

[0299] Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 11, el intermedio 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-[(trifluorometano)sulfonyloxi]-6-(trifluorometil)fenil]acetato de metilo (**1j**) (70 mg, 0,123 mmol) se convierte por reacción con ácido (3-cianofenil)borónico (27 mg, 0,184 mmol), después de purificación mediante TLC preparativa (ciclohexano/acetato de etilo: 60/40), en 2-(terc-butoxi)-2-[3-(3-cianofenil)-2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-6-(trifluorometil)fenil]acetato de metilo (**44a**) (52 mg, 0,099 mmol, 81%).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 0,95 y 0,96 (s, 9H), 1,84-1,96 (m, 1H), 1,96-2,07 (m, 1H), 2,33-2,63 (m, 1H), 2,63-2,87 (m, 1H), 3,73 y 3,74 (s, 3H), 4,9-4,23 (m, 2H), 5,19 (s, 1H), 6,35-6,42 (m, 1H), 6,49 y 6,72 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,7-7,14 (m, 1H), 7,18-7,30 (m, 2H), 7,30-7,48 (m, 3H), 7,79 (d, J = 8,2 Hz, 1H).

MS *m/z* ([M + Na]⁺) 546.

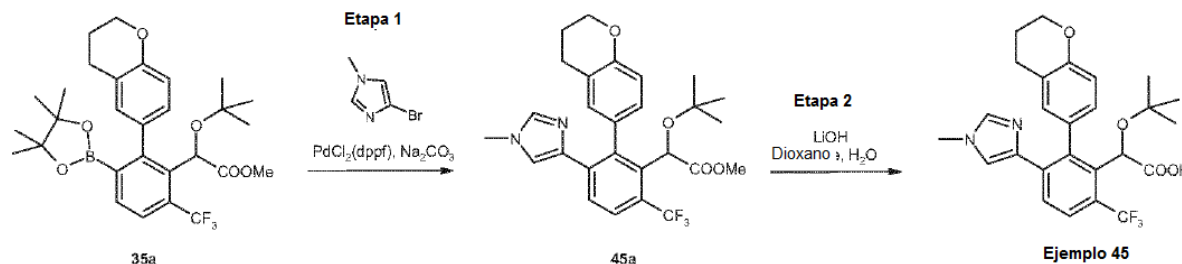
Etapa 2: Preparación del ácido 3-{3-[(terc-butoxi)(carboxi)metil]-2-(2H-1-benzopiran-6-il)-4-(trifluorometil)fenil}benzoico (**ejemplo 44**)

[0300] Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 43, etapa 2, el intermedio 2-(terc-butoxi)-2-[3-(3-cianofenil)-2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-6-(trifluorometil)fenil]acetato de metilo (51 mg, 0,097 mmol) se convierte en ácido 3-{3-[(terc-butoxi)(carboxi)metil]-2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-4-(trifluorometil)fenil}benzoico (**ejemplo 44**) (45 mg, 0,088 mmol, 91%).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 0,99 (s, 9H), 1,80-1,93 (m, 1H), 1,93-2,06 (m, 1H), 2,27-2,63 (m, 1H), 2,72-2,88 (m, 1H), 4,4-4,22 (m, 2H), 5,35 y 5,37 (s, 1H), 6,33-6,84 (m, 2H), 7,14-7,32 (m, 2H), 7,42-7,56 (m, 2H), 7,80 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,83-7,95 (m, 2H).

Ejemplo 45: Síntesis del ácido 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-6-(trifluorometil)fenil]acético

[0301]



Etapa 1-2: Preparación del ácido 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-6-(trifluorometil)fenil]acético (**ejemplo 45**)

[0302] A una solución de 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-6-(trifluorometil)fenil]acetato de metilo (**35a**) (100 mg, 0,182 mmol) en dioxano (1 ml) se añadió 4-bromo-1-metilimidazol (36 µl, 0,36 mmol) y una solución acuosa saturada de carbonato de sodio (1 ml). Esta mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos mientras se pasaba una corriente de argón. Se añadió [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II), complejo con diclorometano (14 mg, 0,018 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 80°C durante 24 horas. Se añadieron más 4-bromo-1-metilimidazol (36 µl, 0,36 mmol) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II), complejo con diclorometano (14 mg, 0,018 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 80°C durante 24 horas. Se añadió agua (10 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (2x10 ml). La fase orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro sódico (10 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío. El residuo bruto se purificó en TLC preparativa (diclorometano/acetato de etilo: 90/10). El residuo (42 mg) se disolvió en una mezcla de dioxano (1,5 ml) y agua (0,75 ml) y se añadió hidróxido de litio (16 mg, 0,67 mmol). La mezcla se calentó a 110°C durante la noche. La mezcla se vertió en agua (5 ml), se acidificó con una solución de ácido clorhídrico 1 M hasta pH 4, seguido de extracción con acetato de etilo (2x5 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro sódico (5 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por trituración en dietil éter (2 ml) para proporcionar el ácido 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-6-(trifluorometil)fenil]acético (**ejemplo 45**) (3 mg, 0,006 mmol, 3%) como un sólido de color blanco).

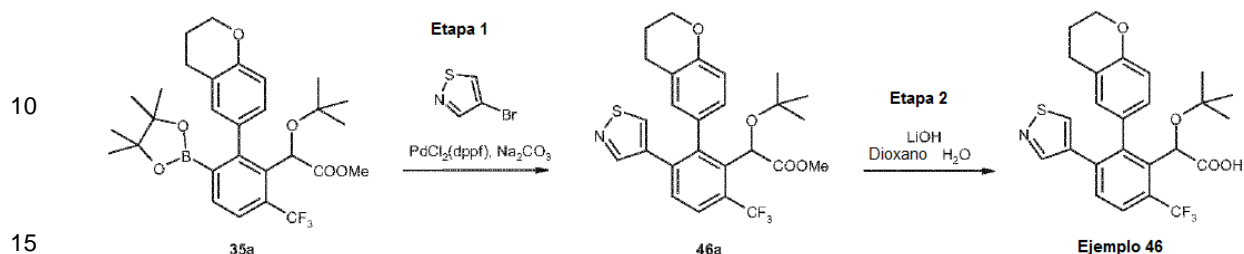
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,00 (s, 9H), 2,2-2,5 (m, 2H), 2,69-2,80 (m, 2H), 3,58 (s, 3H), 4,24-4,27 (m, 2H), 5,20 (s ancho, 1H), 5,52-5,56 (m, 1H), 6,76-6,94 (m, 2H), 7,40-7,44 (m, 1H), 7,81-7,83 (m, 1H), 8,02-8,12 (m, 1H), 8,28-8,30 (m, 1H).

MS *m/z* ([M+H]⁺) 489.

MS *m/z* ([M-H]⁻) 487.

Ejemplo 46: Síntesis del ácido 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-(1,2-tiazol-4-il)-6-(trifluorometil)fenil]acético

5 [0303]

**Etapa 1:** preparación del intermedio 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-(1,2-tiazol-4-il)-6-(trifluorometil)fenil]acetato de metilo (**46a**)

20 [0304] Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 35, etapa 2, el 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-6-(trifluorometil)fenil]acetato de metilo (**35a**) (100 mg, 0,182 mmol) se convierte por reacción con 4-bromoisotiazol (59 mg, 0,36 mmol), después de purificación mediante TLC preparativa (ciclohexano/acetato de acetato 70/30), en 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-(1,2-tiazol-4-il)-6-(trifluorometil)fenil]acetato de metilo (**46a**) (51 mg, 0,100 mmol, 56%).

25 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 0,97 (s, 9H), 1,92-1,98 (m, 1H), 2,1-2,7 (m, 1H), 2,47-2,63 (m, 1H), 2,68-2,82 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 4,17-4,23 (m, 2H), 5,17 y 5,18 (s, 1H), 6,49-6,80 (m, 2H), 7,10-7,15 (m, 1H), 7,52 y 7,53 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,12 (s, 1H).

30 MS *m/z* ([M+H]⁺) 506.

MS *m/z* ([M-H]⁻) 504.

Etapa 2: Preparación del ácido 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-(1,2-tiazol-4-il)-6-(trifluorometil)fenil]acético (**ejemplo 46**)

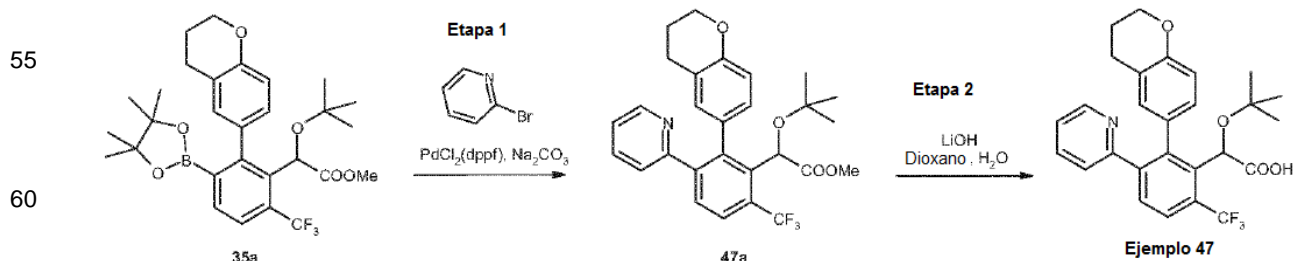
35 [0305] A una solución de 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-(1,2-tiazol-4-il)-6-(trifluorometil)fenil]acetato de metilo (**46a**) (51 mg, 0,100 mmol) en una mezcla de dioxano (1,5 ml) y agua (0,75 ml) se añadió hidróxido de litio (19 mg, 0,81 mmol). La mezcla se calentó a 90°C durante 3 días. Se añadió más hidróxido de litio (19 mg, 0,81 mmol) y la mezcla se agitó a 110°C durante 18 horas. La mezcla se vertió en agua (5 ml), se acidificó con una solución de ácido clorhídrico 1 M hasta pH 2, seguido de extracción con acetato de etilo (2x5 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro sódico (5 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (diclorometano/metanol 97/3) para proporcionar el ácido 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-(1,2-tiazol-4-il)-6-(trifluorometil)fenil]acético (**ejemplo 46**) (22 mg, 0,044 mmol, 44%) como un sólido blanco.

40 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,00 (s, 9H), 1,91-1,97 (m, 1H), 2,1-2,7 (m, 1H), 2,47-2,60 (m, 1H), 2,79-2,83 (m, 1H), 4,17-4,23 (m, 2H), 5,31 y 5,35 (s, 1H), 6,46-6,86 (m, 2H), 7,52 y 7,48 (s ancho, 1H), 7,57 y 7,58 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,8-8,14 (m, 2H).

45 MS *m/z* ([M+H]⁺) 492.

Ejemplo 47: Síntesis del ácido 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-(piridin-2-il)-6-(trifluorometil)fenil]acético

50 [0306]



65 **Etapa 1:** preparación del intermedio 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-(piridin-2-il)-6-(trifluorometil)fenil]acetato de metilo (**47a**)

[0307] Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 35, etapa 2, el 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-6-(trifluorometil)fenil]acetato de metilo (**35a**) (100 mg, 0,182 mmol) se convierte por reacción con 2-bromopiridina (57 mg, 0,36 mmol), después de purificación mediante TLC preparativa (ciclohexano/acetato de etilo 70/30), en 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-(piridin-2-il)-6-(trifluorometil)fenil]acetato de metilo (**47a**) (31 mg, 0,062 mmol, 34%).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 0,91 y 0,92 (s, 9H), 1,83-1,91 (m, 1H), 1,98-2,04 (m, 1H), 2,32-2,56 (m, 1H), 2,67-2,81 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 4,12-4,19 (m, 2H), 5,20 y 5,21 (s, 1H), 6,47-6,80 (m, 3H), 7,06 y 7,08 (dd, 1,0 Hz, J = 4,9 Hz, 1H), 7,17-7,22 (m, 1H), 7,33-7,39 (m, 1H), 7,68 y 7,70 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,55-8,59 (m, 1H). MS *m/z* ([M+H]⁺) 500.

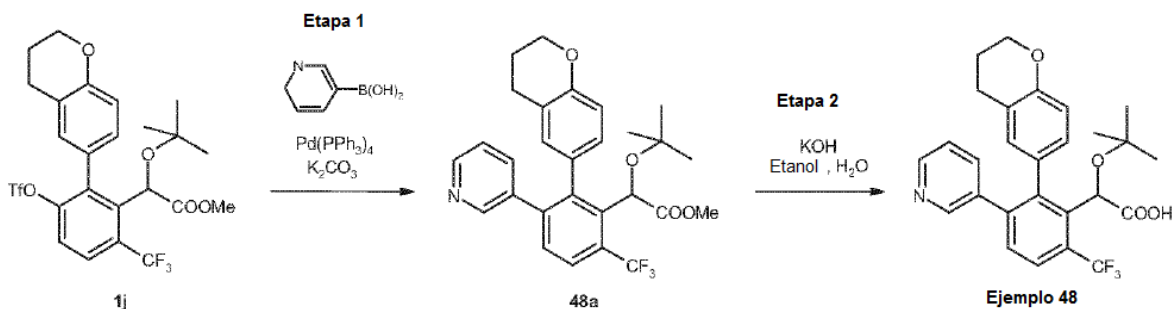
Etapa 2: Preparación del ácido 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-(piridin-2-il)-6-(trifluorometil)fenil]acético (**ejemplo 47**)

[0308] Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 2, etapa 2, el 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-(piridin-2-il)-6-(trifluorometil)fenil]acetato de metilo (**47a**) (31 mg, 0,062 mmol) se convierte en el ácido 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-(piridin-2-il)-6-(trifluorometil)fenil]acético (**ejemplo 47**) (24 mg, 0,049 mmol, 79%) como un sólido blanco.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 0,91 (s, 9H), 1,94 (m, 1H), 1,83-1,88 (m, 1H), 1,96 (s ancho, 1H), 2,26-2,55 (m, 2H), 4,10-4,16 (m, 2H), 5,24-5,29 (m, 1H), 6,40-6,69 (m, 2H), 6,86-7,04 (m, 1H), 7,15 (s ancho, 1H), 7,37-7,53 (m, 2H), 7,64-7,70 (m, 1H), 7,82-7,85 (m, 1H), 8,60-8,62 (m, 1H). MS *m/z* ([M+H]⁺) 486.

Ejemplo 48: Síntesis del ácido 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-(piridin-3-il)-6-(trifluorometil)fenil]acético

[0309]



Etapa 1: preparación del intermedio 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-(piridin-3-il)-6-(trifluorometil)fenil]acetato de metilo (**48a**)

[0310] Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 11, el intermedio 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-[(trifluorometano)sulfonyloxi]-6-(trifluorometil)fenil]acetato de metilo (**1j**) (70 mg, 0,122 mmol) se convierte por reacción con ácido 3-piridinborónico (29 mg, 0,244 mmol) en 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-(piridin-3-il)-6-(trifluorometil)fenil]acetato de metilo (**48a**) (46 mg, 0,092 mmol, 75%) después de purificación mediante TLC preparativa (ciclohexano/acetato de etilo 50/50).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 0,96 (s, 9H), 1,86-1,93 (m, 1H), 1,98-2,04 (m, 1H), 2,38-2,57 (m, 1H), 2,66-2,81 (m, 1H), 3,72 y 3,73 (s, 3H), 4,10-4,19 (m, 2H), 5,18 (s, 1H), 6,39-6,43 (m, 1H), 6,51 y 6,73 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,11-7,23 (m, 2H), 7,38-7,48 (m, 2H), 7,81 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,34-8,43 (m, 2H). MS *m/z* ([M+H]⁺) 500.

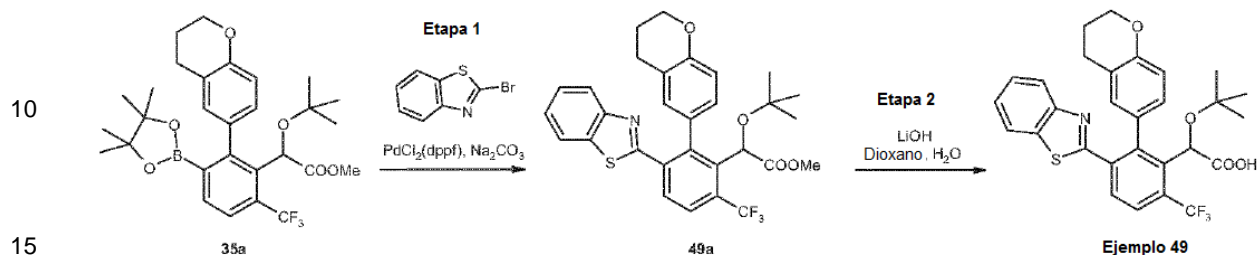
Etapa 2: Preparación del ácido 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-(piridin-3-il)-6-(trifluorometil)fenil]acético (**ejemplo 48**)

[0311] Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 5, etapa 4, el intermedio 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-(piridin-3-il)-6-(trifluorometil)fenil]acetato de metilo (**48a**) (46 mg, 0,092 mmol) se convierte en el ácido 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-(piridin-3-il)-6-(trifluorometil)fenil]acético (**ejemplo 48**) (20 mg, 0,041 mmol, 44%) como un sólido de color amarillo, después de purificación mediante TLC preparativa (diclorometano/metanol 95/5).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 0,97 (s, 9H), 1,86-1,91 (m, 1H), 1,95-2,04 (m, 1H), 2,22-2,55 (m, 1H), 2,75-2,80 (m, 1H), 4,10-4,19 (m, 2H), 5,30 y 5,33 (s, 1H), 6,39-6,78 (m, 2H), 7,9-7,16 (m, 1H), 7,29-7,49 (m, 3H), 7,81 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,38-8,44 (m, 2H). MS *m/z* ([M+H]⁺) 486.

Ejemplo 49: Síntesis del ácido 2-[3-(1,3-benzotiazol-2-il)-2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-6-(trifluorometil)fenil]-2-(terc-butoxi)acético

5 [0312]



Etapa 1: preparación del intermedio 2-[3-(1,3-benzotiazol-2-il)-2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-6-(trifluorometil)fenil]-2-(terc-butoxi)acetato de metilo (**49a**)

[0313] Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 35, etapa 2, el 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-6-(trifluorometil)fenil]acetato de metilo (**35a**) (110 mg, 0,200 mmol) se convierte por reacción con 2-bromobenzotiazol (85 mg, 0,4 mmol), después de purificación mediante TLC preparativa (ciclohexano/acetato de etilo 70/30), en 2-[3-(1,3-benzotiazol-2-il)-2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-6-(trifluorometil)fenil]-2-(terc-butoxi)acetato de metilo (**49a**) (35 mg, 0,063 mmol, 31%).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 0,99 (s, 9H), 1,96 (m, 1 H), 2,07 (m, 1H), 2,61 (m, 1H), 2,78 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 4,22-4,26 (m, 2H), 5,16 y 5,17 (s, 1H), 6,70-6,89 (m, 2H), 7,17 (m, 1H), 7,38-7,50 (m, 2H), 7,73 (m, 1H), 7,85 (m, 1H), 8,04 (m, 1H), 8,28 (m, 1H).

MS *m/z* ([M+H]⁺) 556

Etapa 2: Preparación del ácido 2-[3-(1,3-benzotiazol-2-il)-2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-6-(trifluorometil)fenil]-2-(terc-butoxi)acético (**ejemplo 49**)

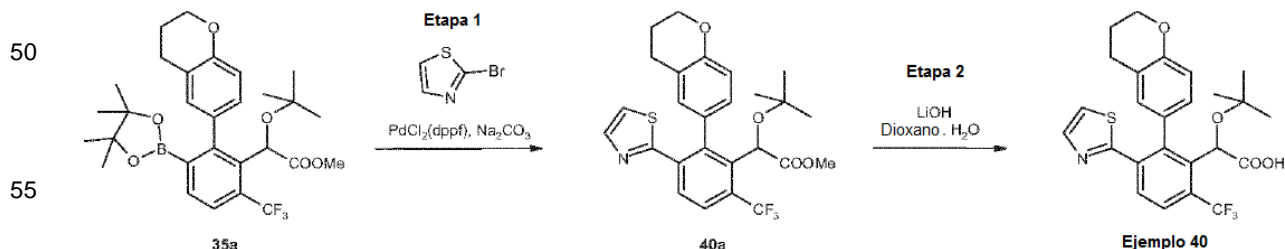
[0314] Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 2, etapa 2, el 2-[3-(1,3-benzotiazol-2-il)-2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-6-(trifluorometil)fenil]-2-(terc-butoxi)acetato de metilo (**49a**) (35 mg, 0,063 mmol) se convierte, después de purificación mediante TLC preparativa (ciclohexano/acetato de etilo/ácido acético: 70/30/0,1) en el ácido 2-[3-(1,3-benzotiazol-2-il)-2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-6-(trifluorometil)fenil]-2-(terc-butoxi)acético (**ejemplo 49**) (24 mg, 0,044 mmol, 70%) como un sólido blanco.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1,03 (s, 9H), 1,94 (m, 1H), 2,5-2,10 (m, 1H), 2,56 (m, 1H), 2,81-2,89 (m, 1H), 4,20-4,29 (m, 2H), 5,31 y 5,41 (s, 1H), 6,68-6,96 (m, 2H), 7,32 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,44-7,47 (m, 1H), 7,55-7,60 (m, 1H), 7,74 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,31 (d, J = 8,4 Hz, 1H).

MS *m/z* ([M+H]⁺) 542.

Ejemplo 50: Síntesis del ácido 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-(1,3-tiazol-2-il)-6-(trifluorometil)fenil]acético

50 [0315]



Etapa 1: Preparación del intermedio 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-(1,3-tiazol-2-il)-6-(trifluorometil)fenil]acetato de metilo (**50a**)

[0316] Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 35, etapa 2, el 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-6-(trifluorometil)fenil]acetato de metilo (**35a**) (120 mg, 0,218 mmol) se convierte por reacción con 2-bromotiazol (72 mg, 0,438 mmol), después de purificación mediante TLC preparativa (ciclohexano/acetato de etilo 70/30) en ácido (3-cianofenil)borónico (27 mg, 0,184 mmol), en 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-

dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-(1,3-tiazol-2-il)-6-(trifluorometil)fenil]acetato de metilo (**40a**) (38 mg, 0,075 mmol, 35%).
 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1,01 (s, 9H), 2,3 a 2,7 (m, 2H), 2,67 (m, 1H), 2,78 (m, 1H), 3,69 (s, 3H), 4,25-4,28 (m, 2H), 5,16 (s, 1H), 6,78-6,88 (m, 2H), 7,12 (m, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,78 (m, 1H), 7,80 (m, 1H), 8,28 (m, 1H).
 MS *m/z* ([M+H]⁺) 506.

Etapa 2: Preparación del ácido 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-(1,3-tiazol-2-il)-6-(trifluorometil)fenil]acético (**ejemplo 50**)

[0317] Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 2, etapa 2, el 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-(1,3-tiazol-2-il)-6-(trifluorometil)fenil]acetato de metilo (**50a**) (38 mg, 0,075 mmol) se convierte en ácido 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-(1,3-tiazol-2-il)-6-(trifluorometil)fenil]acético (ejemplo 50) (20 mg, 0,040 mmol, 54%) como un sólido blanco después de purificación mediante TLC preparativa (ciclohexano/acetato de etilo/ácido acético 70/30/0,1).

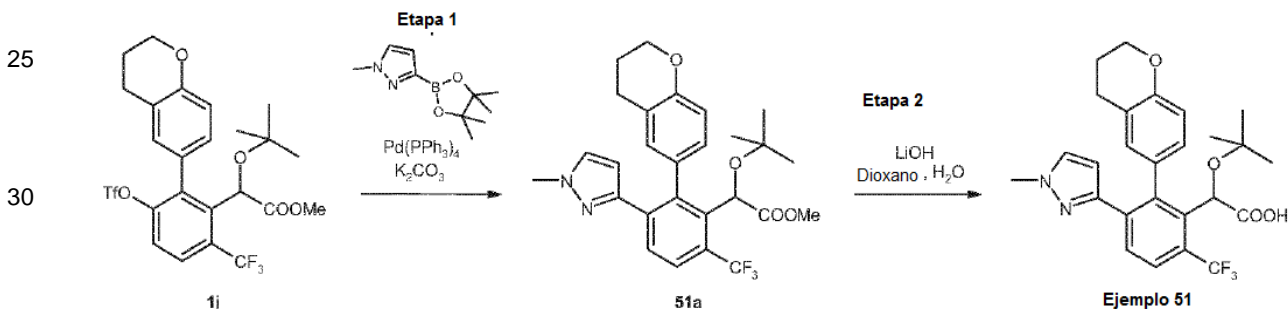
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1,02 (s, 9H), 2,07 (m, 2H), 2,85 (m, 2H), 4,26 (m, 2H), 5,28 (s, 1H), 6,77 (m, 2H), 7,26 (s, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,78-7,82 (m, 2H), 8,29 (m, 1H), 9,53 (s ancho, 1H).

MS *m/z* ([M+H]⁺) 492.

MS *m/z* ([MH]⁻) 490.

Ejemplo 51: Síntesis del ácido 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-6-(trifluorometil)fenil]acético

[0318]



Etapa 1: preparación del intermedio 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-6-(trifluorometil)fenil]acetato de metilo (**51a**)

[0319] Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 11, el intermedio 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-(trifluorometil)fenil]acetato de metilo (**1j**) (100 mg, 0,175 mmol) se convierte por reacción con 1-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (55 mg, 0,264 mmol), después de purificación mediante TLC preparativa (ciclohexano/acetato de etilo 70/30), en 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-6-(trifluorometil)fenil]acetato de metilo (**51a**) (47 mg, 0,093 mmol, 53%).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 0,96 (s, 9H), 1,99-2,04 (m, 2H), 2,63 (m, 1H), 2,76 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 4,20 (m, 2H), 5,15-5,19 (m, 2H), 6,67-6,82 (m, 2H), 7,03 (s, 1H), 7,5 a 7,13 (m, 1H), 7,73 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 8,4 Hz, 1H).

MS *m/z* ([M+H]⁺) 503.

Etapa 2: Preparación del ácido 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-6-(trifluorometil)fenil]acético (**ejemplo 51**)

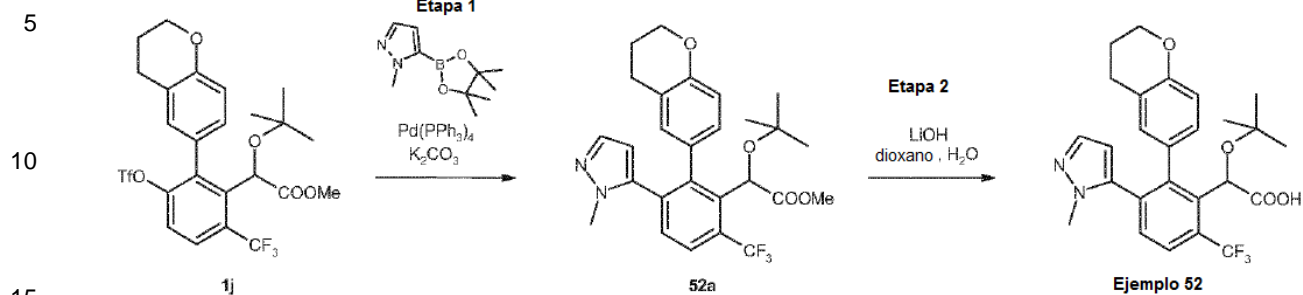
[0320] Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 2, etapa 2, el 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-6-(trifluorometil)fenil]acetato de metilo (47 mg, 0,093 mmol) se convierte, después de purificación mediante TLC preparativa (ciclohexano/acetato de etilo/ácido acético 50/50/0,1), en el ácido 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-6-(trifluorometil)fenil]acético (**ejemplo 51**) (43 mg, 0,088 mmol, 95%) como un sólido blanco.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 0,96 (s, 9H), 1,95-2,06 (m, 2H), 2,60 (m, 1H), 2,83 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 4,11-4,25 (m, 2H), 5,16 y 5,19 (s, 1H), 5,30 (m, 1H), 6,65-6,88 (m, 2H), 7,04 (m, 1H), 7,47 (s ancho, 1H), 7,73 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,99 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 9,50 (s ancho, 1H)

EM *m/z* ([M+H]⁺) 489.

MS *m/z* ([MH]⁻) 487.

Ejemplo 52: Síntesis del ácido 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-6-

(trifluorometil)fenil]acético**[0321]**

Etapa 1: preparación del intermedio 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-6-(trifluorometil)fenil]acetato de metilo (**52a**)

20 **[0322]** Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 11, el intermedio 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-[(trifluorometano)sulfoniloxi]-6-(trifluorometil)fenil]acetato de metilo (**1j**) (100 mg, 0,175 mmol) se convierte por reacción con 1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (44 mg, 0,210 mmol), después de purificación mediante TLC preparativa (ciclohexano/acetato de etilo 60/40), en 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-6-(trifluorometil)fenil]acetato de metilo (**52a**) (41 mg, 0,082 mmol, 47%).

25 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 0,94 y 0,95 (s, 9H), 1,95 (m, 2H), 2,55 (m, 1H), 2,70 (m, 1H), 3,43 y 3,46 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 4,14 (m, 2H), 5,16 y 5,18 (s, 1H), 5,98 (m, 1H), 6,49-6,72 (m, 2H), 7,3-7,10 (m, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,41 (m, 1H), 7,78 (d, J = 8,1 Hz, 1H).

MS *m/z* ([M+H]⁺) 503.

30 **Etapa 2:** Preparación del ácido 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-6-(trifluorometil)fenil]acético (**ejemplo 52**)

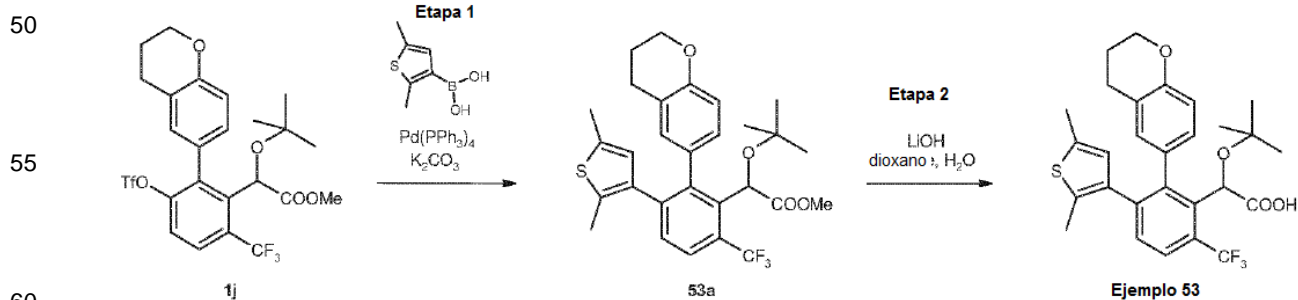
35 **[0323]** Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 2, etapa 2, el 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-6-(trifluorometil)fenil]acetato de metilo (**52a**) (41 mg, 0,082 mmol) se convierte, después de purificación mediante TLC preparativa (ciclohexano/acetato de etilo/ácido acético 50/50/0,1), en el ácido 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-6-(trifluorometil)fenil]acético (**ejemplo 52**) (33 mg, 0,067 mmol, 83%) como un sólido blanco.

40 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 0,98 (s, 9H), 1,99 (m, 2H), 2,25 (m, 1H), 2,74 (m, 1H), 3,42 y 3,45 (s, 3H), 4,17 (m, 2H), 5,30 y 5,36 (s, 1H), 6,01 (m, 1H), 6,49-6,75 (m, 2H), 7,32 (s, 1H), 7,47 (m, 2H), 7,79 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 9,59 (s ancho, 1H).

MS *m/z* ([M+H]⁺) 489.

MS *m/z* ([M-H]⁻) 487.

45 **Ejemplo 53:** Síntesis del ácido 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-(2,5-dimetil-tiofen-3-il)-6-(trifluorometil)fenil]acético

[0324]

Etapa 1: preparación del intermedio 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-(2,5-dimetil-tiofen-3-il)-6-(trifluorometil)fenil]acetato de metilo (**53a**)

65 **[0325]** Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 11, el intermedio 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-[(trifluorometano)sulfoniloxi]-6-(trifluorometil)fenil]acetato de metilo (**1j**) (200 mg, 0,350 mmol) se

convierte por reacción con ácido (2,5-dimetil-3-tienil)borónico (66 mg, 0,420 mmol), después de purificación mediante TLC preparativa (ciclohexano/acetato de etilo 85/15), en 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-(2,5-dimetil-tiofen-3-il)-6-(trifluorometil)fenil]acetato de metilo (**53a**) (154 mg, 0,289 mmol, 82%) como un aceite amarillo.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 0,94 (s, 9H), 1,84-2,12 (m, 5H), 2,24 (s, 3H), 2,38-2,80 (m, 2H), 3,73 (s, 3H), 4,3-4,26 (m, 2H), 5,17 y 5,20 (s, 1H), 6,07 y 6,11 (s, 1H), 6,40-6,71 (m, 2H), 6,97-7,10 (m, 1H), 7,28-7,37 (m, 1H), 7,69 (d, J = 8,1 Hz, 1H).

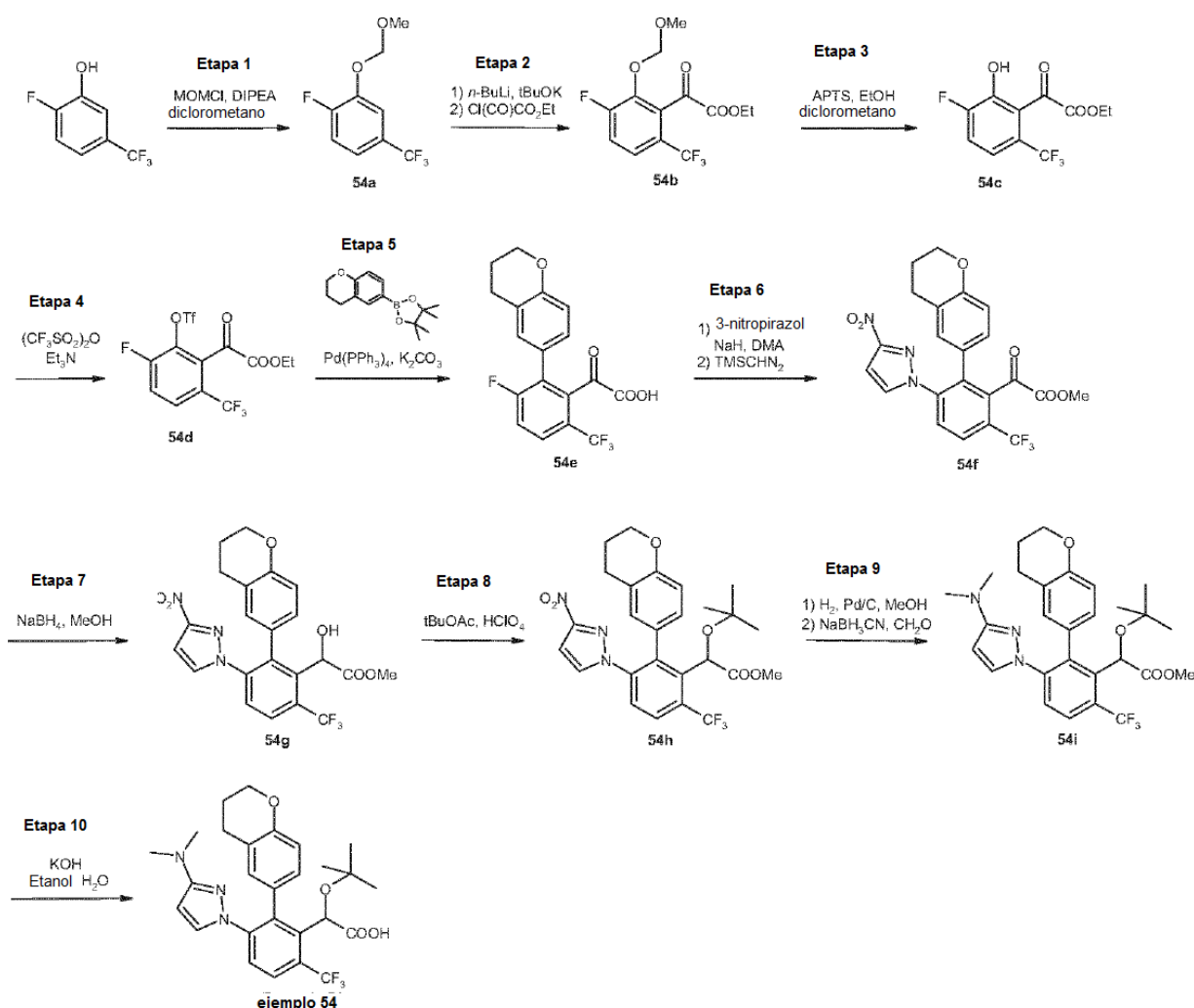
Etapa 2: Preparación del ácido 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-(2,5-dimetil-tiofen-3-il)-6-(trifluorometil)fenil]acético (**ejemplo 53**)

[0326] Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 2, etapa 2, el 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-(2,5-dimetil-tiofen-3-il)-6-(trifluorometil)fenil]acetato de metilo (**53a**) (50 mg, 0,094 mmol) se convierte en el ácido 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-(2,5-dimetil-tiofen-3-il)-6-(trifluorometil)fenil]acético (**ejemplo 53**) (46 mg, 0,088 mmol, 94%) como un sólido blanco.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 0,94 (s, 9H), 1,83-2,04 (m, 2H), 2,05 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,39-2,86 (m, 2H), 4,05-4,26 (m, 2H), 5,31 y 5,38 (s, 1H), 6,10 y 6,12 (s, 1H), 6,35-6,80 (m, 2H), 7,37-7,48 (m, 2H), 7,70 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 9,57 (s ancho, 1H). MS *m/z* ([M-H]⁻) 517.

Ejemplo 54: Síntesis del ácido 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-[3-(dimetilamino)-1H-pirazol-1-il]-6-(trifluorometil)fenil]acético

[0327]



Etapa 1: Preparación del intermedio 1-fluoro-2-(metoximetoxi)-4-(trifluorometil)benceno (**54a**)

[0328] A una solución de 2-fluoro-5-(trifluorometil)fenol (2,0 g, 11,1 mmol) en diclorometano anhidro (20 ml) en atmósfera de nitrógeno a 0°C se añadieron sucesivamente diisopropiletamina (3,87 ml, 22,2 mmol) y clorometil metil

éter (1,26 ml, 16,6 mmol). La mezcla se agitó a 0°C durante 45 minutos antes de añadir agua (20 ml). Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (30 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución de hidróxido de sodio 2 M (20 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron al vacío para proporcionar 1-fluoro-2-(metoximetoxi)-4-(trifluorometil)benceno (**54a**) (2,49 g, 11,1 mmol, 100%) como un aceite ligeramente amarillo.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 3,53 (s, 3H), 5,25 (s, 2H), 7,16-7,20 (m, 1H), 7,24-7,27 (m, 1H), 7,46 (dd, J = 1,8 Hz, J = 7,4 Hz, 1H).

Etapa 2: Preparación del intermedio 2-[3-fluoro-2-(metoximetoxi)-6-(trifluorometil)fenil]-2-oxoacetato de etilo (**54b**)

[0329] En una atmósfera de nitrógeno, se añadieron una solución 1,6 M de n-butil litio en hexanos (3,5 ml, 5,6 mmol) y una solución de terc-butóxido de potasio 1 M en tetrahidrofurano (5,6 ml, 5,6 mmol) a tetrahidrofurano anhidro (30 ml) a -78°C. La mezcla se agitó durante 15 minutos antes de añadir gota a gota una solución de 1-fluoro-2-(metoximetoxi)-4-(trifluorometil)benceno (**54a**) (1,0 g, 4,46 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml). La mezcla se agitó a -78°C durante 2 horas y se añadió a través de canulación a una solución de cloruro de etil oxalilo (1,4 ml, 9,0 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) a -78°C. La mezcla se agitó a -78°C durante 45 minutos y se añadió agua (50 ml). Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2x30 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio (30 ml), solución acuosa saturada de cloruro sódico (30 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo 90/10) para proporcionar 2-[3-fluoro-2-(metoximetoxi)-6-(trifluorometil)fenil]-2-oxoacetato de etilo (**54b**) (840 mg, 2,59 mmol, 58%) como un aceite amarillo.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1,36 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 3,45 (s, 3H), 4,38 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 5,16 (s, 2H), 7,28-7,34 (m, 1H), 7,43 (dd, J = 4,4 Hz, J = 8,8 Hz, 1H).

Etapa 3: Preparación de del intermedio 2-[3-fluoro-2-hidroxi-6-(trifluorometil)fenil]-2-oxoacetato de etilo (**54c**)

[0330] Una solución de 2-[3-fluoro-2-(metoximetoxi)-6-(trifluorometil)fenil]-2-oxoacetato de etilo (**54b**) (500 mg, 1,54 mmol) y ácido p-toluenosulfónico (59 mg, 0,31 mmol) en diclorometano (7,5 ml) y etanol (1,5 ml) se calentó a 50°C durante la noche. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo 60/40) para proporcionar 2-[3-fluoro-2-hidroxi-6-(trifluorometil)fenil]-2-oxoacetato de etilo (**54c**) (394 mg, 1,40 mmol, 91%) como un aceite amarillo.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1,38 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 4,38 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 6,91 (d, J = 2,7 Hz), 7,26-7,35 (m, 2H).

Etapa 4: Preparación del intermedio 2-[3-fluoro-2-[(trifluorometano)sulfonilo]fenil]-2-oxoacetato de etilo (**54d**)

[0331] A una solución de 2-[3-fluoro-2-hidroxi-6-(trifluorometil)fenil]-2-oxoacetato de etilo (**54c**) (394 mg, 1,41 mmol) en diclorometano anhidro (5 ml) en atmósfera de nitrógeno a -78°C se añadieron sucesivamente trietilamina (0,24 ml, 1,69 mmol) y anhídrido triflico (0,26 ml, 1,55 mmol). La mezcla se agitó a -78°C durante 45 minutos antes de añadir agua (10 ml). Se separaron las capas. La fase acuosa se extrajo con diclorometano (10 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio (10 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron al vacío a 2-[3-fluoro-2-[(trifluorometano)sulfonilo]fenil]-2-oxoacetato de etilo (**54d**) (548 mg, 1,32 mmol, 94%) como un aceite de color amarillo que se usó sin purificación adicional.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1,37 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 4,42 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 7,55 (t, J = 8,7 Hz), 7,78 (dd, J = 4,5 Hz, J = 8,7 Hz, 1H).

Etapa 5: Preparación del intermedio ácido 2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-fluoro-6-(trifluorometil)fenil]-2-oxoacético (**54e**)

[0332] Se calentó a 85°C durante la noche una solución desgasificada de 2-[3-fluoro-2-[(trifluorometano)sulfonilo]fenil]-2-oxoacetato de etilo (**54d**) (2,00 g, 4,88 mmol), carbonato de potasio (2,68 g, 19,4 mmol), 6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)cromano (1,64 g, 6,31 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina) paladio (0,56 g, 0,49 mmol) en dioxano (40 ml) y agua (10 ml). El dioxano se evaporó al vacío. Se añadió dietil éter (20 ml) y las capas se separaron. La fase orgánica se lavó con una solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio (10 ml). Las fases acuosas combinadas se acidificaron con ácido clorhídrico al 37% hasta pH 2, a continuación se extrajo con dietil éter (2x20 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en tolueno (30 ml) y se concentró al vacío. La operación se repitió dos veces para proporcionar el ácido 2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-fluoro-6-(trifluorometil)fenil]-2-oxoacético (**54e**) (0,736 mg, 2,0 mmol, 41%) como un aceite que cristalizó.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,98-2,05 (m, 2H), 2,76 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 4,19-4,22 (m, 2H), 4,35 (s ancho, 1H), 6,80 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,90-6,94 (m, 2H), 7,28-7,39 (m, 2H), 7,72 (dd, J = 4,5 Hz, J = 8,7 Hz, 1H).
MS m/z ([MH]⁻) 367.

Etapa 6: Preparación del intermedio 2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-(3-nitro-1H-pirazol-1-il)-6-(trifluorometil)fenil]-2-oxoacetato de metilo (**54f**)

[0333] A una solución del ácido 2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopirán-6-il)-3-fluoro-6-(trifluorometil)fenil]-2-oxoacético (**54e**) (100 mg, 0,27 mmol) y 3-nitro-1H-pirazol (61 mg, 0,54 mmol) en dimetilacetamida anhidra (2 ml) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno, se le añadió hidruro de sodio al 60% en aceite (33 mg, 0,81 mmol). La mezcla se calentó a 150°C durante la noche. La mezcla se vertió en agua (10 ml), se acidificó con ácido clorhídrico 1 M hasta pH 2 y se extrajo con acetato de etilo (2x10 ml). La fase orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro sódico (10 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en metanol (2 ml) y ciclohexano (4 ml) y se añadió una solución 2 M de trimetilsilildiazometano en dietil éter (0,9 ml, 1,8 mmol). La mezcla se agitó a 0°C durante 30 minutos y se añadieron unas gotas de ácido acético. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se disolvió en acetato de etilo (10 ml) y se lavó con una solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio (10 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo 70/30) para proporcionar 2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopirán-6-il)-3-(3-nitro-1H-pirazol-1-il)-6-(trifluorometil)fenil]-2-oxoacetato de metilo (**54f**) (69 mg, 0,145 mmol, 53%).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1,95-2,04 (m, 2H), 2,60-2,75 (m, 2H), 3,57 (s, 3H), 4,19 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 6,71 (s, 2H), 6,73 (s, 1H), 6,78 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 8,4 Hz, 1H).

Etapa 7: Preparación del intermedio 2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopirán-6-il)-3-(3-nitro-1H-pirazol-1-il)-6-(trifluorometil)fenil]-2-hidroxiacetato de metilo (**54g**)

[0334] A una solución de 2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopirán-6-il)-3-(3-nitro-1H-pirazol-1-il)-6-(trifluorometil)fenil]-2-oxoacetato de metilo (**54f**) (69 mg, 0,145 mmol) en metanol anhidro (4 ml) a 0°C se añadió borohidruro de sodio (12 mg, 0,29 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos antes de añadir agua (2 ml). El metanol se evaporó al vacío. La solución resultante se extrajo con acetato de etilo (2x5 ml). La fase orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro sódico (5 ml) y se secó sobre sulfato de sodio para proporcionar 2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopirán-6-il)-3-(3-nitro-1H-pirazol-1-il)-6-(trifluorometil)fenil]-2-hidroxiacetato de metilo (**54g**) (66 mg, 0,138 mmol, 95%).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,93-2,06 (m, 2H), 2,52-2,65 (m, 1H), 2,68-2,82 (m, 1H), 3,52 y 3,55 (s, 3H), 4,17-4,23 (m, 2H), 5,45 (s, 1H), 6,52-6,78 (m, 3H), 6,99-7,01 (m, 1H), 7,14-7,16 (m, 1H), 7,78 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 8,0 Hz, 1H).

MS *m/z* ([M+H]⁺) 478.

Etapa 8: Preparación del intermedio 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopirán-6-il)-3-(3-nitro-1H-pirazol-1-il)-6-(trifluorometil)fenil]acetato de metilo (**54h**)

[0335] Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 8, el intermedio 2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopirán-6-il)-3-(3-nitro-1H-pirazol-1-il)-6-(trifluorometil)fenil]-2-hidroxiacetato de metilo (**54g**) (66 mg, 0,138 mmol) se convierte, después de purificación mediante TLC preparativa (ciclohexano/acetato de etilo 70/30) en el intermedio 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopirán-6-il)-3-(3-nitro-1H-pirazol-1-il)-6-(trifluorometil)fenil] acetato de metilo (**54h**) (32 mg, 0,060 mmol, 43%) como un aceite incoloro.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 0,93 y 0,94 (s, 9H), 1,91-2,06 (m, 2H), 2,47-2,64 (m, 1H), 2,68-2,81 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 4,17-4,22 (m, 2H), 5,16 y 5,17 (s, 1H), 6,58-6,82 (m, 3H), 6,98 y 7,00 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,13-7,18 (m, 1H), 7,71 y 7,73 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,87 y 7,88 (d, J = 8,5 Hz, 1H).

Etapa 9: Preparación del intermedio 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopirán-6-il)-3-[3-(dimetilamino)-1H-pirazol-1-il]-6-(trifluorometil)fenil]acetato de metilo (**54i**)

[0336] Una suspensión de 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopirán-6-il)-3-(3-nitro-1H-pirazol-1-il)-6-(trifluorometil)fenil]acetato de metilo (**54g**) (32 mg, 0,060 mmol) y paladio sobre carbono (8 mg) en metanol (3 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se filtró a través de Millipore y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en metanol (1 ml) y tetrahidrofurano (1 ml). A la mezcla se le añadió formaldehído acuoso al 37% (47 µl, 0,60 mmol) y cianoborohidruro de sodio (19 mg, 0,30 mmol) manteniendo el pH en 5 con la adición de ácido acético. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora antes de añadir una solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio (5 ml). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2x5 ml). La fase orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro sódico (5 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (ciclohexano/acetato de etilo: 60/40) para proporcionar 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopirán-6-il)-3-[3-(dimetilamino)-1H-pirazol-1-il]-6-(trifluorometil)fenil]acetato de metilo (**54i**) (20 mg, 0,037 mmol, 62%) como un aceite incoloro.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 0,93 y 0,94 (s, 9H), 1,94-2,07 (m, 2H), 2,62 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 2,69-2,82 (m, 1H), 2,86 y 2,87 (s, 6H), 3,71 (s, 3H), 4,19-4,24 (m, 2H), 5,15 (s, 1H), 5,52 y 5,53 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 6,59 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 6,70-6,84 (m, 2H), 7,14-7,18 (m, 1H), 7,75 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,81 y 7,82 (d, J = 8,5 Hz, 1H).

MS *m/z* ([M+H]⁺) 532.

Etapa 10: Preparación del ácido 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopirán-6-il)-3-[3-(dimetilamino)-1H-pirazol-1-il]-6-(trifluorometil)fenil]acético (**ejemplo 54**)

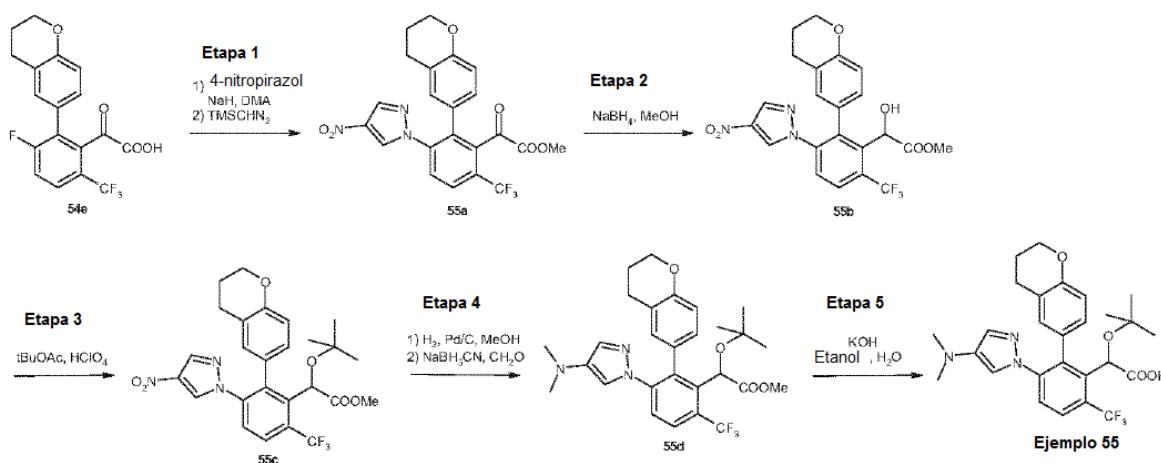
[0337] Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 5, etapa 4, el 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-[3-(dimetilamino)-1H-pirazol-1-il]-6-(trifluorometil)fenil]acetato de metilo (**54i**) (20 mg, 0,037 mmol) se convierte en el ácido 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-[3-(dimetilamino)-1H-pirazol-1-il]-6-(trifluorometil)fenil]acético (**ejemplo 54**) (9 mg, 0,017 mmol, 47%) como un sólido blanco.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 0,94 (s, 9H), 1,95-2,06 (m, 2H), 2,61-2,63 (m, 1H), 2,82-2,89 (m, 7H), 4,19-4,25 (m, 2H), 5,28 y 5,30 (s, 1 H), 5,55-5,57 (m, 1H), 6,58-6,91 (m, 3H), 7,53 (s ancho, 1 H), 7,77 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 8,6 Hz, 1H).

MS *m/z* ([M+H]⁺) 518.

Ejemplo 55: Síntesis del ácido 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-[4-(dimetilamino)-1H-pirazol-1-il]-6-(trifluorometil)fenil]acético

[0338]



Etapa 1: preparación del intermedio 2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-(4-nitro-1H-pirazol-1-il)-6-(trifluorometil)fenil]-2-oxoacetato de metilo (**55a**)

[0339] A una solución de ácido 2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-fluoro-6-(trifluorometil)fenil]-2-oxoacético (**54e**) (150 mg, 0,41 mmol) y 4-nitro-1H-pirazol (92 mg, 0,81 mmol) en dimetilacetamida anhidra (2 ml) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno, se le añadió hidruro de sodio al 60% en aceite (49 mg, 1,22 mmol). La mezcla se calentó a 70°C durante 1 hora y después a 110°C durante 2 horas. La mezcla se vertió en agua (10 ml) y se lavó con acetato de etilo (10 ml). La fase acuosa se acidificó con ácido clorhídrico 1 M hasta pH 2 y se extrajo con acetato de etilo (2x10 ml). La fase orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro sódico (10 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en metanol (2 ml) y ciclohexano (4 ml) y se añadió una solución 2 M de trimetilsilildiazometano en dietil éter (0,5 ml, 1 mmol). La mezcla se agitó a 0°C durante 30 minutos y se añadieron unas gotas de ácido acético. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se disolvió en acetato de etilo (10 ml) y se lavó con una solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio (10 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo: 75/25) para proporcionar 2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-(4-nitro-1H-pirazol-1-il)-6-(trifluorometil)fenil]-2-oxoacetato de metilo (**55a**) (104 mg, 0,218 mmol, 53%) como un sólido de color blanco.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1,96-2,02 (m, 2H), 2,70 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 3,58 (s, 3H), 4,18-4,22 (m, 2H), 6,65-6,74 (m, 3H), 6,70-6,78 (m, 3H), 7,73 (s, 1H), 7,88-7,95 (m, 2H), 8,18 (s, 1H).

MS *m/z* ([M+H]⁺) 476.

MS *m/z* ([M-H]⁻) 474.

Etapa 2: Preparación del intermedio 2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-(4-nitro-1H-pirazol-1-il)-6-(trifluorometil)fenil]-2-hidroxiacetato de metilo (**55b**)

[0340] Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 54, etapa 7, el intermedio 2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-(4-nitro-1H-pirazol-1-il)-6-(trifluorometil)fenil]-2-oxoacetato de metilo (**55a**) (104 mg, 0,219 mmol) se convierte en el 2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-(4-nitro-1H-pirazol-1-il)-6-(trifluorometil)fenil]-2-hidroxiacetato de metilo (**55b**) (100 mg, 0,209 mmol, 96%) como un sólido blanco.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1,93-2,07 (m, 2H), 2,62 y 2,78 (t, J = 6,4 Hz), 3,53 y 3,58 (s, 3H), 4,17-4,23 (m, 2H), 5,46 (s, 1H), 6,47-6,53 (m, 1H), 6,64 y 6,80 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,9-7,15 (m, 1H), 7,64 y 7,65 (s, 1H), 7,75 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,08 y 8,09 (s, 1H).

Etapa 3: Preparación del intermedio 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-(4-nitro-1H-pirazol-1-il)-

6-(trifluorometil)fenil]acetato de metilo (**55c**)

[0341] Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 8, el intermedio 2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-(4-nitro-1H-pirazol-1-il)-6-(trifluorometil)fenil]-2-hidroxiacetato de metilo (**55b**) (100 mg, 0,209 mmol) se convierte, después de purificación mediante TLC preparativa (ciclohexano/acetato de etilo 75/25), en el intermedio 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-(4-nitro-1H-pirazol-1-il)-6-(trifluorometil)fenil]acetato de metilo (**55c**) (44 mg, 0,082 mmol, 39%) como un aceite incoloro.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 0,96 y 0,97 (s, 9H), 1,91-2,08 (m, 2H), 2,49-2,87 (m, 2H), 3,73 (s, 3H), 4,17-4,23 (m, 2H), 5,18 (s, 1H), 6,54-6,58 (m, 1H), 6,65 y 6,84 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,14-7,17 (m, 1H), 7,63 y 7,66 (s, 1H), 7,69 y 7,71 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,10 y 8,12 (s, 1H).

Etapa 4: Preparación del intermedio 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-[4-(dimetilamino)-1H-pirazol-1-il]-6-(trifluorometil)fenil]acetato de metilo (**55d**)

[0342] Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 54, etapa 9, el intermedio 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-(4-nitro-1H-pirazol-1-il)-6-(trifluorometil)fenil]acetato de metilo (**55c**) (44 mg, 0,082 mmol) se convierte, después de purificación mediante TLC preparativa (diclorometano/metanol 97/3) en 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-[4-(dimetilamino)-1H-pirazol-1-il]-6-(trifluorometil)fenil]acetato de metilo (**55d**) (23 mg, 0,043 mmol, 52%)

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 0,93 y 0,95 (s, 9H), 1,93-2,05 (m, 2H), 2,47 y 2,48 (s, 6H), 2,52-2,64 (m, 1H), 2,74-2,77 (m, 1H), 3,72 y 3,73 (s, 3H), 4,15-4,22 (m, 2H), 5,21 (s, 1H), 6,24 y 6,29 (s, 1H), 6,54-6,62 (m, 1H), 6,67 y 6,82 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,13-7,20 (m, 1H), 7,25 y 7,27 (s, 1H), 7,71 y 7,72 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,78 y 7,79 (d, J = 8,5 Hz, 1H). MS *m/z* ([M+H]⁺) 532.

Etapa 5: Preparación del ácido 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-[4-(dimetilamino)-1H-pirazol-1-il]-6-(trifluorometil)fenil]acético (**ejemplo 55**)

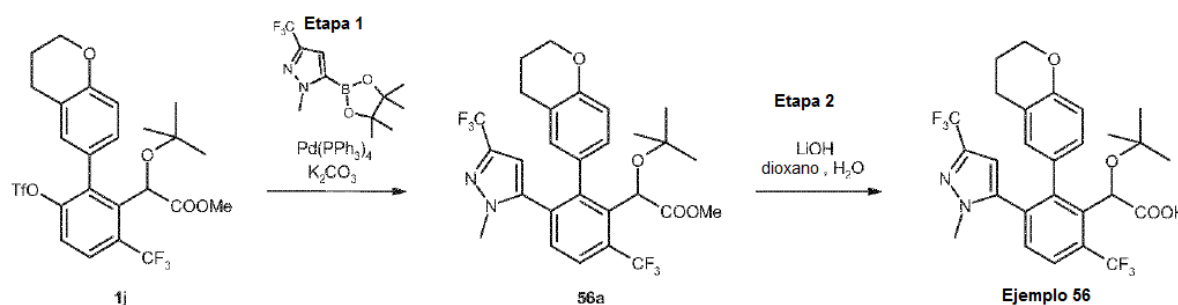
[0343] Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 5, etapa 4, el 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-[4-(dimetilamino)-1H-pirazol-1-il]-6-(trifluorometil)fenil]acetato de metilo (**55d**) (23 mg, 0,043 mmol) se convierte en el ácido 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-[4-(dimetilamino)-1H-pirazol-1-il]-6-(trifluorometil)fenil]acético (**ejemplo 55**) (18 mg, 0,034 mmol, 81%) como un sólido blanco.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 0,96 (s, 9H), 1,94-2,03 (m, 2H), 2,47 y 2,49 (s, 6H), 2,52-2,60 (m, 1H), 2,74-2,78 (m, 1H), 4,13-4,22 (m, 2H), 5,33 y 5,37 (s, 1H), 6,25 y 6,32 (s, 1H), 6,52-6,89 (m, 2H), 7,28 y 7,30 (s, 1H), 7,51-7,56 (m, 1H), 7,74-7,82 (m, 2H).

MS *m/z* ([M+H]⁺) 518.

Ejemplo 56: Síntesis del ácido 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-[1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il]-6-(trifluorometil)fenil]acético

[0344]



Etapa 1: preparación del intermedio 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-[1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il]-6-(trifluorometil)fenil]acetato de metilo (**56a**)

[0345] Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 11, el intermedio 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-[(trifluorometano)sulfonyloxi]-6-(trifluorometil)fenil]acetato de metilo (**1j**) (100 mg, 0,175 mmol) se convierte por reacción con ácido (1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)borónico (41 mg, 0,210 mmol), después de purificación mediante TLC preparativa (ciclohexano/acetato de etilo 25/75), en 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-[1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il]-6-(trifluorometil)fenil]acetato de metilo (**56a**) (39 mg, 0,068 mmol, 39%) como un aceite incoloro.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 0,93 (s, 9H), 1,86-2,07 (m, 2H), 2,42-2,82 (m, 2H), 3,42 y 3,47 (s, 3H), 3,73 y 3,74 (s, 3H), 4,10-4,23 (m, 2H), 5,17 y 5,21 (s, 1H), 6,25 y 6,29 (s, 1H), 6,45-6,76 (m, 2H), 7,1-7,12 (m, 1H), 7,40-7,45 (m, 1H), 7,79 (d, J = 8,1 Hz, 1H).

Etapa 2: Preparación del ácido 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-[1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il]-6-(trifluorometil)fenil]acético (**ejemplo 56**)

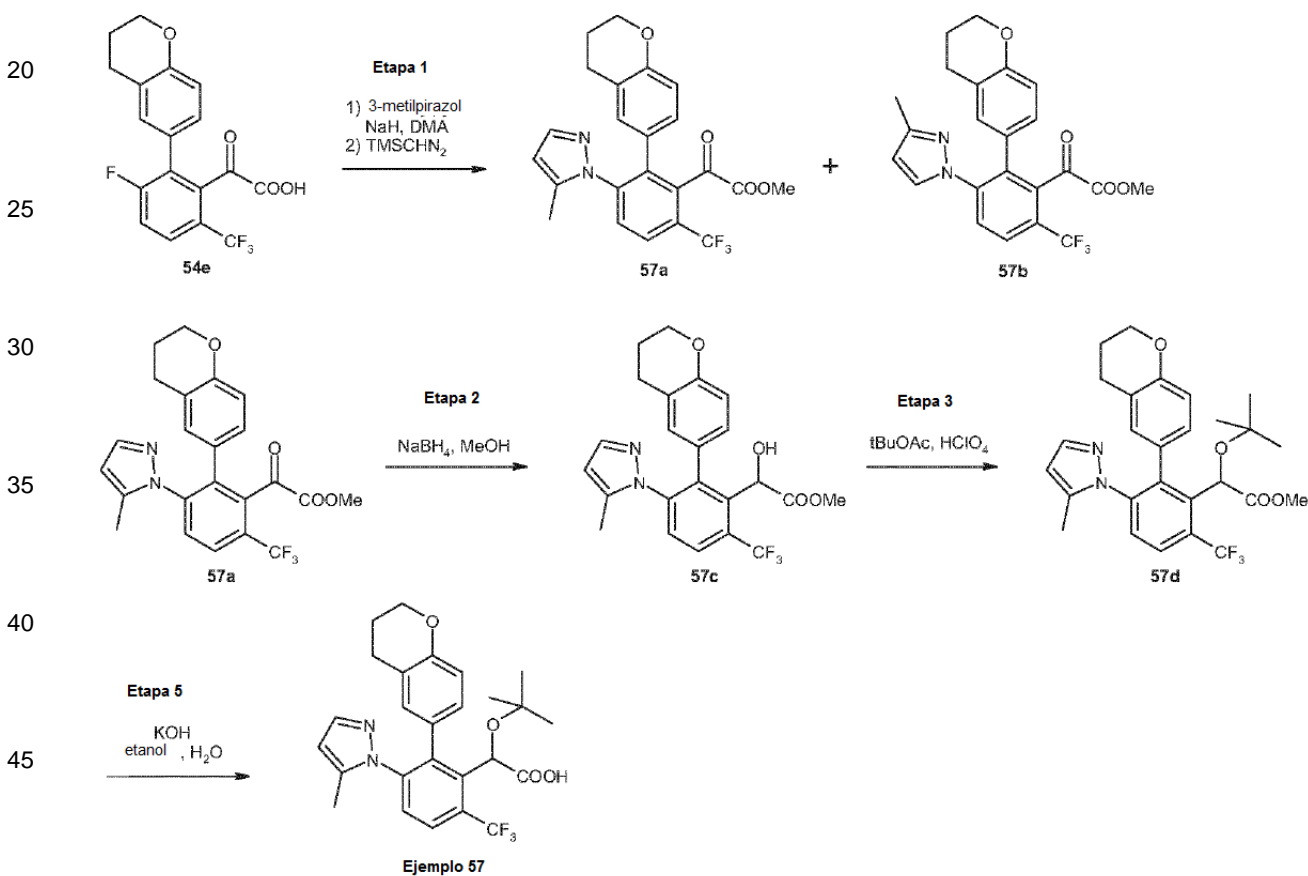
5 **[0346]** Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 2, etapa 12, el intermedio 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-[1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il]-6-(trifluorometil)fenil]acetato de metilo (**56a**) (39 mg, 0,068 mmol) se convierte, después de purificación mediante TLC (ciclohexano/acetato de etilo preparativa/ácido acético 70/30/0,1), en ácido 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-[1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il]-6-(trifluorometil)fenil]acético (**ejemplo 56**) (24 mg, 0,043 mmol, 63%) como un sólido beige.

10 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 0,97 (s, 9H), 1,83-2,18 (m, 2H), 2,34-2,90 (m, 2H), 3,41 y 3,46 (s, 3H), 4,5-4,31 (m, 2H), 5,30 y 5,38 (s, 1H), 6,27-6,85 (m, 3H), 7,40-7,50 (m, 2H), 7,81 (d, J = 8,1 Hz, 1H).

MS *m/z* ([M-H]⁻) 557.

15 **Ejemplo 57:** Síntesis del ácido 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-(5-metil-1H-pirazol-1-il)-6-(trifluorometil)fenil]acético

[0347]



Etapa 1: preparación del intermedio 2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-(5-metil-1H-pirazol-1-il)-6-(trifluorometil)fenil]-2-oxoacetato de metilo (**57a**) y 2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-6-(trifluorometil)fenil]-2-oxoacetato de metilo (**57b**)

55 **[0348]** A una solución de ácido 2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-fluoro-6-(trifluorometil)fenil]-2-oxoacético (**54e**) (150 mg, 0,41 mmol) y 3-metilpirazol (66 µl, 0,81 mmol) en dimetilacetamida anhidra (2 ml) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno, se añadió hidruro de sodio al 60% en aceite (49 mg, 1,22 mmol). La mezcla se calentó a 70°C durante 5 horas y después se vertió en agua (10 ml). La mezcla se acidificó con ácido clorhídrico 1 M hasta pH 2 y se extrajo con dietil éter (2x10 ml). La fase orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro sódico (10 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en metanol (2 ml) y ciclohexano (4 ml) y se añadió una solución 2 M de trimetilsilildiazometano en dietil éter (0,5 ml, 1 mmol). La mezcla se agitó a 0°C durante 30 minutos y se añadieron unas gotas de ácido acético. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se disolvió en acetato de etilo (10 ml) y se lavó con una solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio (10 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (ciclohexano/acetato de etilo 75/25) para proporcionar 2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-(5-metil-1H-pirazol-1-il)-6-(trifluorometil)fenil]-2-oxoacetato de metilo (**57a**) (30 mg, 0,067 mmol, 16%) como un aceite incoloro

y 2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-6-(trifluorometil)fenil]-2-oxoacetato de metilo (**57b**) (90 mg, 0,20 mmol, 49 %) como un aceite incoloro.

(**57b**) RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,96-1,99 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,65-2,71 (m, 2H), 3,53 (s, 3H), 4,17-4,19 (m, 2H), 5,94 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,70 (s, 2H), 6,73 (s, 1H), 6,80 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 8,8 Hz, 1H).

MS *m/z* ([M+H]⁺) 445.

(**57a**) RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,79 (s, 3H), 1,90-1,96 (m, 2H), 2,61 (sa, 2H), 3,48 (s, 3H), 4,12-4,15 (m, 2H), 5,93 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 6,58-6,65 (m, 3H), 7,48 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 8,4 Hz, 1H).

MS *m/z* ([M+H]⁺) 445.

Etapa 2: Preparación del intermedio 2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-(5-metil-1H-pirazol-1-il)-6-(trifluorometil)fenil]-2-hidroxiacetato de metilo (**57c**)

[0349] Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 54, etapa 7, el intermedio 2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-(5-metil-1H-pirazol-1-il)-6-(trifluorometil)fenil]-2-oxoacetato de metilo (**54a**) (30 mg, 0,067 mmol) se convierte en el 2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-(5-metil-1H-pirazol-1-il)-6-(trifluorometil)fenil]-2-hidroxiacetato de metilo (**57c**) (25 mg, 0,056 mmol, 83%) como un sólido blanco.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1,86 (s, 3H), 1,90-1,99 (m, 2H), 2,26 (s, 3H), 2,53-2,77 (m, 2H), 3,32 (s ancho, 1H), 3,49 y 3,51 (s, 3H), 4,10-4,17 (m, 2H), 5,43 y 5,44 (s, 1H), 5,83-5,84 (m, 1H), 6,51-6,63 (m, 2H), 7,5-7,7 (m, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,15 (m, 1H), 7,48 y 7,49 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 8,3 Hz, 1H).

MS *m/z* ([M+H]⁺) 447.

MS *m/z* ([M-H]⁻) 445.

Etapa 3: Preparación del intermedio 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-(5-metil-1H-pirazol-1-il)-6-(trifluorometil)fenil]acetato de metilo (**57d**)

[0350] Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 8, el intermedio 2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-(5-metil-1H-pirazol-1-il)-6-(trifluorometil)fenil]-2-hidroxiacetato de metilo (**57c**) (25 mg, 0,56 mmol) se convierte, después de purificación mediante TLC preparativa (ciclohexano/acetato de etilo 60/40), en 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-(5-metil-1H-pirazol-1-il)-6-(trifluorometil)fenil]acetato de metilo (**57d**) (11 mg, 0,022 mmol, 39%) como un aceite incoloro.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 0,91 y 0,93 (s, 9H), 1,81-2,01 (m, 5H), 2,46-2,63 (m, 1H), 2,64-2,73 (m, 1H), 3,74 y 3,75 (s, 3H), 4,12-4,18 (m, 2H), 5,17 y 5,20 (s, 1H), 5,84 y 5,87 (s, 1H), 6,53-6,69 (m, 2H), 7,6-7,11 (m, 1H), 7,38 y 7,40 (s, 1H), 7,46 y 7,49 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,82 y 7,83 (d, J = 8,3 Hz, 1H).

MS *m/z* ([M+H]⁺) 503.

MS *m/z* ([M-H]⁻) 501.

Etapa 4: Preparación del ácido 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-(5-metil-1H-pirazol-1-il)-6-(trifluorometil)fenil]acético (**ejemplo 57**)

[0351] Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 5, etapa 4, el intermedio 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-(5-metil-1H-pirazol-1-il)-6-(trifluorometil)fenil]acetato de metilo (**57d**) (11 mg, 0,022 mmol) se convierte en ácido 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-(5-metil-1H-pirazol-1-il)-6-(trifluorometil)fenil]acético (**ejemplo 57**) (10 mg, 0,020 mmol, 91%) como un sólido blanco.

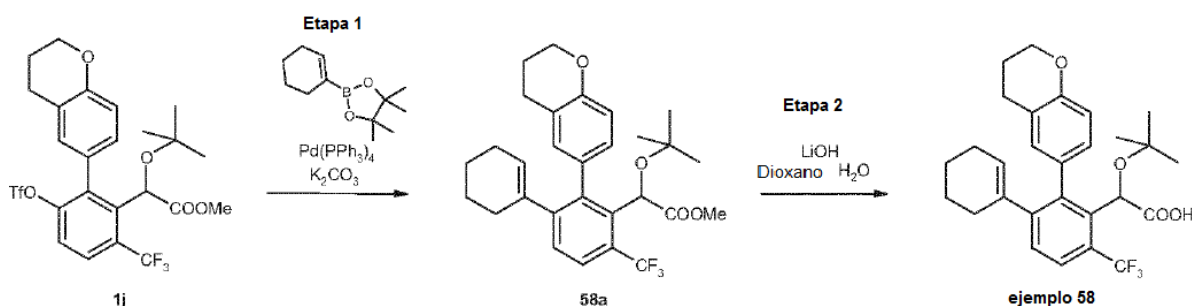
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 0,94 (s, 9H), 1,80-1,99 (m, 5H), 2,46-2,76 (m, 2H), 4,13-4,18 (m, 2H), 5,28 y 5,36 (s, 1H), 5,85 y 5,88 (s, 1H), 6,53-6,73 (m, 2H), 7,43-7,56 (m, 3H), 7,85 (d, J = 8,3 Hz, 1H).

MS *m/z* ([M+H]⁺) 489.

MS *m/z* ([M-H]⁻) 487.

Ejemplo 58: Síntesis del ácido 2-(terc-butoxi)-2-[3-(ciclohex-1-en-1-il)-2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-6-(trifluorometil)fenil]acético

[0352]



Etapa 1: preparación del intermedio 2-(terc-butoxi)-2-[3-(ciclohex-1-en-1-il)-2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-6-(trifluorometil)fenil]acetato de metilo (**58a**)

[0353] Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 11, el intermedio 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-[(trifluorometano)sulfonyloxi]-6-(trifluorometil)fenil]acetato de metilo (**1j**) (100 mg, 0,175 mmol) se convierte por reacción con éster pinacólico del ácido (1-ciclohexen-1-il)-borónico (44 mg, 0,210 mmol), después de purificación mediante TLC preparativa (ciclohexano/acetato de etilo 90/10) en 2-(terc-butoxi)-2-[3-(ciclohex-1-en-1-il)-2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-6-(trifluorometil)fenil]acetato de metilo (**58a**) (58 mg, 0,115 mmol, 66%) como un aceite incoloro.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 0,93 y 0,94 (s, 9H), 1,21-1,80 (m, 6H), 1,92-2,08 (m, 4H), 2,65-2,80 (m, 2H), 3,70 (s, 3H), 4,22 (t, J = 5,02 Hz, 2H), 5,15 y 5,18 (s, 1H), 5,46-5,55 (m, 1H), 6,72-6,89 (m, 2H), 6,98-7,08 (m, 1H), 7,22 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 8,1 Hz, 1H).
MS *m/z* ([*m* + Na]⁺) 525.

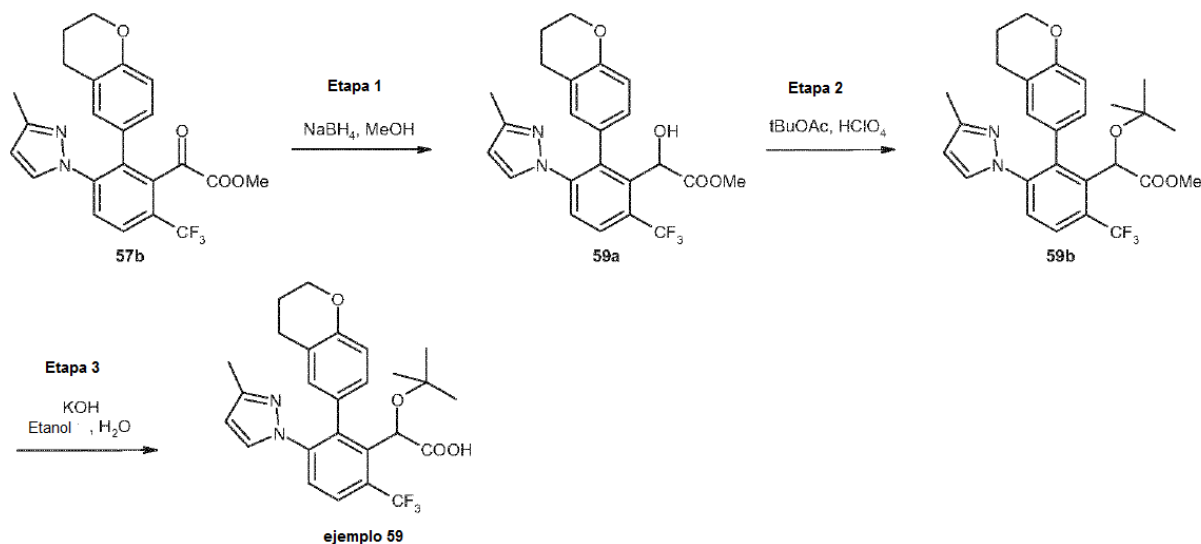
Etapa 2: Preparación del ácido 2-(terc-butoxi)-2-[3-(ciclohex-1-en-1-il)-2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-6-(trifluorometil)fenil]acético (**ejemplo 58**)

[0354] Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 2, etapa 12, el intermedio 2-(terc-butoxi)-2-[3-(ciclohex-1-en-1-il)-2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-6-(trifluorometil)fenil]acetato de metilo (**58a**) (57 mg, 0,113 mmol) se convierte, después de purificación mediante TLC preparativa (ciclohexano/acetato de etilo/ácido acético 20/80/0,1), en el ácido 2-(terc-butoxi)-2-[3-(ciclohex-1-en-1-il)-2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-6-(trifluorometil)fenil]acético (**ejemplo 58**) (30 mg, 0,061 mmol, 54%) como un sólido blanco.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 0,95 (s, 9H), 1,17-1,78 (m, 6H), 1,92-2,08 (m, 4H), 2,69-2,82 (m, 2H), 4,23 (t, J = 5,1 Hz, 2H), 5,30 y 5,36 (s, 1H), 5,52 (s, 1H), 6,70-6,88 (m, 2H), 7,29-7,86 (m, 2H), 7,62 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 9,59 (s ancho, 1H).
MS *m/z* ([*M*-H]⁻) 487.

Ejemplo 59: Síntesis del ácido 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-6-(trifluorometil)fenil]acético

[0355]



Etapa 1: preparación del intermedio 2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-6-(trifluorometil)fenil]-2-hidroxiacetato de metilo (**59a**)

[0356] Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 54, etapa 7, el intermedio 2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-6-(trifluorometil)fenil]-2-oxoacetato de metilo (**57b**) (90 mg, 0,20 mmol) se convierte en el 2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-6-(trifluorometil)fenil]-2-hidroxiacetato de metilo (**59a**) (90 mg, 0,20 mmol, 100%) como un sólido blanco.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1,93-2,07 (m, 2H), 2,26 (s, 3H), 2,58-2,62 (m, 1H), 2,63-2,85 (m, 1H), 3,21 (s ancho, 1H), 3,50 y 3,53 (s, 3H), 4,17-4,23 (m, 2H), 5,43 y 5,44 (s, 1H), 5,86-5,87 (m, 1H), 6,50-6,79 (m, 3H), 7,12-7,15 (m, 1H), 7,77-7,83 (m, 2H). MS *m/z* ([*M*+H]⁺) 447.

Etapa 2: Preparación del intermedio 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-(3-metil-1 H-pirazol-1-il)-6-(trifluorometil)fenil]acetato de metilo (**59b**)

[0357] Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 8, el intermedio 2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-6-(trifluorometil)fenil]-2-hidroxiacetato de metilo (**59a**) (90 mg, 0,20 mmol) se convierte, después de purificación mediante TLC preparativa (ciclohexano/acetato de etilo 80/20) en 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-6-(trifluorometil)fenil]acetato de metilo (**59b**) (48 mg, 0,095 mmol, 45%) como un aceite incoloro.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 0,91 y 0,92 (s, 9H), 1,92-1,97 (m, 1H), 2,00-2,06 (m, 1H), 2,27 y 2,28 (s, 3H), 2,49-2,64 (m, 1H), 2,68-2,83 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 4,16-4,22 (m, 2H), 5,15 y 5,16 (s, 1H), 5,85 y 5,87 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,57-6,81 (m, 3H), 7,13-7,18 (m, 1H), 7,72 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 8,6 Hz, 1H).

MS *m/z* ([M+H]⁺) 503.

Etapla 3: Preparación del ácido 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-6-(trifluorometil)fenil]acético (**ejemplo 59**)

[0358] Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 5, etapa 4, el intermedio 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-6-(trifluorometil)fenil]acetato de metilo (**59b**) (45 mg, 0,089 mmol) se convierte en ácido 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-6-(trifluorometil)fenil]acético (**ejemplo 59**) (30 mg, 0,061 mmol, 68%) como un sólido blanco.

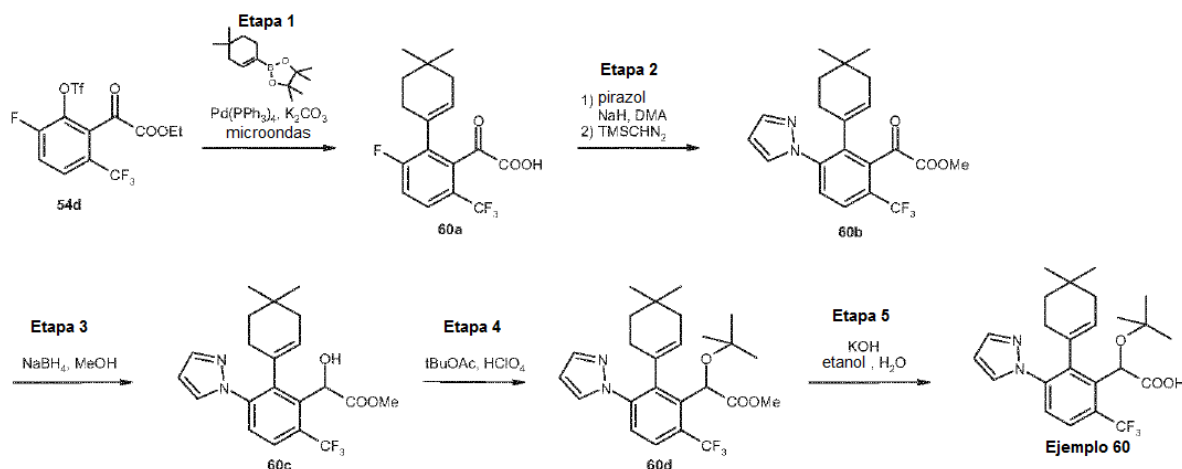
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 0,94 (s, 9H), 1,92-1,99 (m, 1H), 2,00-2,07 (m, 1H), 2,29 y 2,30 (s, 3H), 2,52-2,60 (m, 1H), 2,82-2,85 (m, 1H), 4,18-4,24 (m, 2H), 5,29 y 5,33 (s, 1H), 5,88 y 5,90 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,56-6,89 (m, 3H), 7,54-7,57 (m, 1H), 7,78-7,83 (m, 2H).

MS *m/z* ([M+H]⁺) 489.

MS *m/z* ([M-H]⁻) 487.

Ejemplo 60: Síntesis del ácido 2-(terc-butoxi)-2-[2-(4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)-3-(1H-pirazol-1-il)-6-(trifluorometil)fenil]acético

[0359]



Etapla 1: Preparación del intermedio ácido 2-[2-(4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)-3-fluoro-6-(trifluorometil)fenil]-2-oxoacético (**60a**)

[0360] Una solución desgasificada de 2-(3-fluoro-2-[(trifluorometano)sulfonyloxi]-6-(trifluorometil)fenil)-2-oxoacetato de etilo (**54d**) (100 mg, 0,24 mmol), carbonato de sodio (77 mg, 0,73 mmol), 2-(4,4-dimetil-1-ciclohexen-1-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (74 mg, 0,32 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina) paladio (28 mg, 0,02 mmol) en tetrahidrofurano (1,7 ml) y agua (0,3 ml) se irradió a 60°C durante 1 hora. La mezcla se vertió en agua (5 ml) y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con una solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio (5 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo 90/10) para proporcionar el ácido 2-[2-(4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)-3-fluoro-6-(trifluorometil)fenil]-2-oxoacético (**60a**) (64 mg, 0,17 mmol, 71%) como un aceite incoloro.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 0,94 (s, 6H), 1,33-1,43 (m, 5H), 1,88-1,91 (m, 2H), 2,24-2,29 (m, 2H), 4,31 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 5,55-5,58 (m, 1 H), 7,23 (t, J = 8,7 Hz, 1 H), 7,63 (dd, J = 4,8 Hz, J = 8,7 Hz, 1 H).

Etapla 2: Preparación del intermedio 2-[2-(4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)-3-(1H-pirazol-1-il)-6-(trifluorometil)fenil]-2-oxoacetato de metilo (**60b**)

[0361] Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 57, etapa 1, el intermedio ácido 2-[2-(4,4-dimetilciclohex-1-en-

1-*il*)-3-fluoro-6-(trifluorometil)fenil]-2 oxoacético (**60a**) (311 mg, 0.84 mmol) se convierte por reacción con pirazol (114 mg, 1,67 mmol), después de purificación por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo 80/20), en 2-[2-(4,4-dimetilciclohex-1-en-1-*il*)-3-(1H-pirazol-1-*il*)-6-(trifluorometil)fenil]-2-oxoacetato de metilo (**60b**) (177 mg, 0,43 mmol, 52%) como un aceite incoloro.

5 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 0,84 (s, 6H), 1,13-1,32 (m, 3H), 1,71-1,93 (m, 3H), 3,86 (s, 3H), 5,74-5,76 (m, 1 H), 6,44-6,46 (m, 1 H), 7,72-7,76 (m, 4H).
MS *m/z* ([M+H]⁺) 407.

10 **Etapa 3:** Preparación del intermedio 2-[2-(4,4-dimetilciclohex-1-en-1-*il*)-3-(1H-pirazol-1-*il*)-6-(trifluorometil)fenil]-2-hidroxiacetato de metilo (**60c**)

[0362] Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 54, etapa 7, el intermedio 2-[2-(4,4-dimetilciclohex-1-en-1-*il*)-3-(1H-pirazol-1-*il*)-6-(trifluorometil)fenil]-2-oxoacetato de metilo (177 mg, 0,44 mmol) (**60b**) (90 mg, 0,20 mmol) se convierte en el 2-[2-(4,4-dimetilciclohex-1-en-1-*il*)-3-(1H-pirazol-1-*il*)-6-(trifluorometil)fenil]-2-hidroxiacetato de metilo (**60c**) (178 mg, 0,44 mmol, 100%) como un aceite incoloro.

15 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 0,72 (s, 3H), 0,93 (s, 3H), 1,14-1,19 (m, 1H), 1,30-1,35 (m, 1H), 1,55-2,17 (m, 4H), 3,74 y 3,76 (s, 3H), 5,41 y 5,95 (s ancho, 1H), 5,61 (s, 1H), 6,39 (s, 1H), 7,53-7,56 (m, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,67-7,69 (m, 1H), 7,74-7,76 (m, 1 H).

MS *m/z* ([M+H]⁺) 409.

20 MS *m/z* ([M-H]⁻) 407.

Etapa 4: Preparación del intermedio 2-(terc-butoxi)-2-[2-(4,4-dimetilciclohex-1-en-1-*il*)-3-(1H-pirazol-1-*il*)-6-(trifluorometil)fenil]acetato de metilo (**60d**)

25 [0363] Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 8, el intermedio 2-[2-(4,4-dimetilciclohex-1-en-1-*il*)-3-(1H-pirazol-1-*il*)-6-(trifluorometil)fenil]-2-hidroxiacetato de metilo (**60c**) (178 mg, 0,44 mmol) se convierte, después de purificación por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo 90/10), en 2-(terc-butoxi)-2-[2-(4,4-dimetilciclohex-1-en-1-*il*)-3-(1H-pirazol-1-*il*)-6-(trifluorometil)fenil]acetato de metilo (**60d**) (69 mg, 0,148 mmol, 34%) como un aceite incoloro.

30 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 0,79 y 0,84 (s, 3H), 0,95 y 0,97 (s, 3H), 1,12-1,40 (m, 12H), 1,79 (s, 1H), 1,92-1,94 (m, 1H), 2,21-2,27 (m, 1H), 3,67 y 3,73 (s, 3H), 5,32 y 5,80 y 5,88 (s ancho, 1 H), 6,37 y 6,39 y 6,42 (t, J = 2,1 Hz, 1 H), 7,48-7,54 (m, 1 H), 7,61-7,76 (m, 3H).

MS *m/z* ([M+H]⁺) 465.

35 **Etapa 4:** Preparación del ácido 2-(terc-butoxi)-2-[2-(4,4-dimetilciclohex-1-en-1-*il*)-3-(1H-pirazol-1-*il*)-6-(trifluorometil)fenil]acético (**ejemplo 60**)

[0364] Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 5, etapa 4, el intermedio 2-(terc-butoxi)-2-[2-(4,4-dimetilciclohex-1-en-1-*il*)-3-(1H-pirazol-1-*il*)-6-(trifluorometil)fenil]acetato de metilo (**60d**) (69 mg, 0,15 mmol) se convierte en el ácido 2-(terc-butoxi)-2-[2-(4,4-dimetilciclohex-1-en-1-*il*)-3-(1H-pirazol-1-*il*)-6-(trifluorometil)fenil]acético (**ejemplo 60**) (50 mg, 0,11 mmol, 74%) como un sólido blanco.

40 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 0,78 y 0,85 (s, 3H), 0,94 (s, 3H), 1,13-1,30 (m, 11 H), 1,40-1,50 (m, 1 H), 1,79-2,01 (m, 3H), 5,51-5,59 y 6,31-5,35 (m, 2H), 6,39 y 6,42 y 6,42 (t, J = 2,1 Hz, 1 H), 7,54-7,71 (m, 3H), 7,75 y 7,76 (d, J = 8,5 Hz, 1 H). MS *m/z* ([M+H]⁺) 451.

45 MS *m/z* ([M-H]⁻) 449.

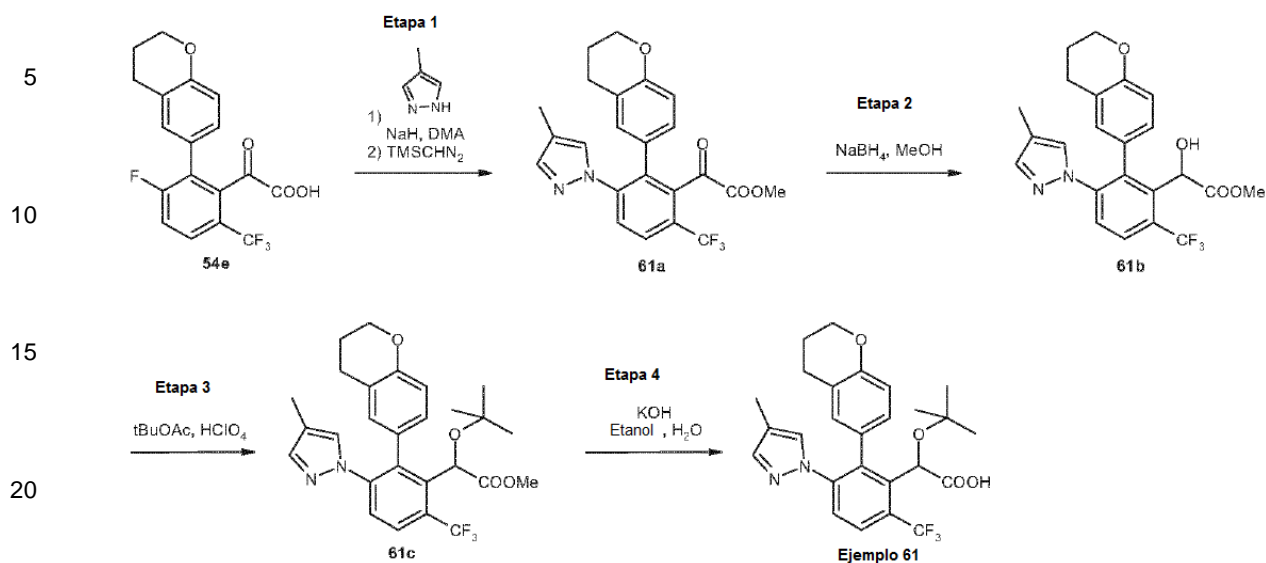
Ejemplo 61: Síntesis del ácido 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-*il*)-3-(4-metil-1H-pirazol-1-*il*)-6-(trifluorometil)fenil]acético

50 [0365]

55

60

65



Etapa 1: preparación del intermedio 2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-(4-metil-1H-pirazol-1-il)-6-(trifluorometil)fenil]-2-oxoacetato de metilo (**61 a**)

[0366] Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 57, etapa 1, el intermedio ácido 2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-fluoro-6-(trifluorometil)fenil]-2-oxoacético (**54e**) (150 mg, 0,39 mmol) se convierte por reacción con 4-metilpirazol (65 μ l, 0,78 mmol), después de purificación por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo 80/20), en 2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-(4-metil-1H-pirazol-1-il)-6-(trifluorometil)fenil]-2-oxoacetato de metilo (**61a**) (116 mg, 0,26 mmol, 66%) como un aceite incoloro.
 RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1,92 (s, 3H), 1,96-2,02 (m, 2H), 2,66-2,73 (m, 2H), 3,53 (s, 3H), 4,17-4,20 (m, 2H), 6,69-6,72 (m, 4H), 7,43 (s, 1 H), 7,80 (d, $J = 8,4$ Hz, 1 H), 7,92 (d, $J = 8,4$ Hz, 1 H).
 MS m/z ($[\text{M}+\text{H}]^+$) 445.

Etapa 2: Preparación del intermedio 2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-(4-metil-1H-pirazol-1-il)-6-(trifluorometil)fenil]-2-hidroxiacetato de metilo (**61 b**)

[0367] Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 54, etapa 7, el intermedio 2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-(4-metil-1H-pirazol-1-il)-6-(trifluorometil)fenil]-2-oxoacetato de metilo (**61a**) (116 mg, 0,26 mmol) se convierte, después de la recrystalización en ciclohexano, en 2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-(4-metil-1H-pirazol-1-il)-6-(trifluorometil)fenil]-2-hidroxiacetato de metilo (**61 b**) (32 mg, 0,07 mmol, 27%) como un sólido blanco.
 RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1,89 (s, 3H), 1,93-2,06 (m, 2H), 2,57-2,61 (m, 2H), 2,74-2,78 (m, 1H), 3,51 y 3,54 (s, 3H), 4,17-4,23 (m, 2H), 5,44 y 5,45 (s, 1H), 6,51-6,97 (m, 3H), 7,12-7,16 (m, 1H), 7,35 (s, 1 H), 7,74 (d, $J = 8,7$ Hz, 1 H), 7,22 (d, $J = 8,7$ Hz, 1 H).
 MS m/z ($[\text{M}+\text{H}]^+$) 447.
 MS m/z ($[\text{M}-\text{H}]^-$) 445.

Etapa 3: Preparación del intermedio 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-(4-metil-1H-pirazol-1-il)-6-(trifluorometil)fenil]acetato de metilo (**61c**)

[0368] Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 8, el intermedio 2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-(4-metil-1H-pirazol-1-il)-6-(trifluorometil)fenil]-2-hidroxiacetato de metilo (**61 b**) (32 mg, 0,07 mmol) (178 mg, 0,44 mmol) se convierte, después de purificación mediante TLC preparativa (ciclohexano/acetato de etilo 70/30), en 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-(4-metil-1H-pirazol-1-il)-6-(trifluorometil)fenil]acetato de metilo (**61c**) (20 mg, 0,039 mmol, 55%) como un aceite incoloro.
 RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 0,93 y 0,94 (s, 9H), 1,89 y 1,90 (s, 3H), 1,90-2,07 (m, 2H), 2,47-2,66 (m, 1H), 2,67-2,86 (m, 1H), 3,73 y 3,74 (s, 3H), 4,16-4,23 (m, 2H), 5,16 y 5,18 (s, 1H), 6,52-6,82 (m, 3H), 7,12-7,19 (m, 1H), 7,35 y 7,36 (s, 1 H), 7,67 y 7,68 (d, $J = 8,6$ Hz, 1 H), 7,77 y 7,80 (d, $J = 8,6$ Hz, 1 H).
 MS m/z ($[\text{M}+\text{H}]^+$) 503.

Etapa 4: Preparación del ácido 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-(4-metil-1H-pirazol-1-il)-6-(trifluorometil)fenil]acético (**ejemplo 61**)

[0369] Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 5, etapa 4, el intermedio 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-(4-metil-1H-pirazol-1-il)-6-(trifluorometil)fenil]acetato de metilo (**61c**) (20 mg, 0,039 mmol) se convierte en el ácido 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-(4-metil-1H-pirazol-1-il)-6-(trifluorometil)fenil]acético (**ejemplo 61**) (12 mg, 0,024 mmol, 63%) como un sólido blanco.

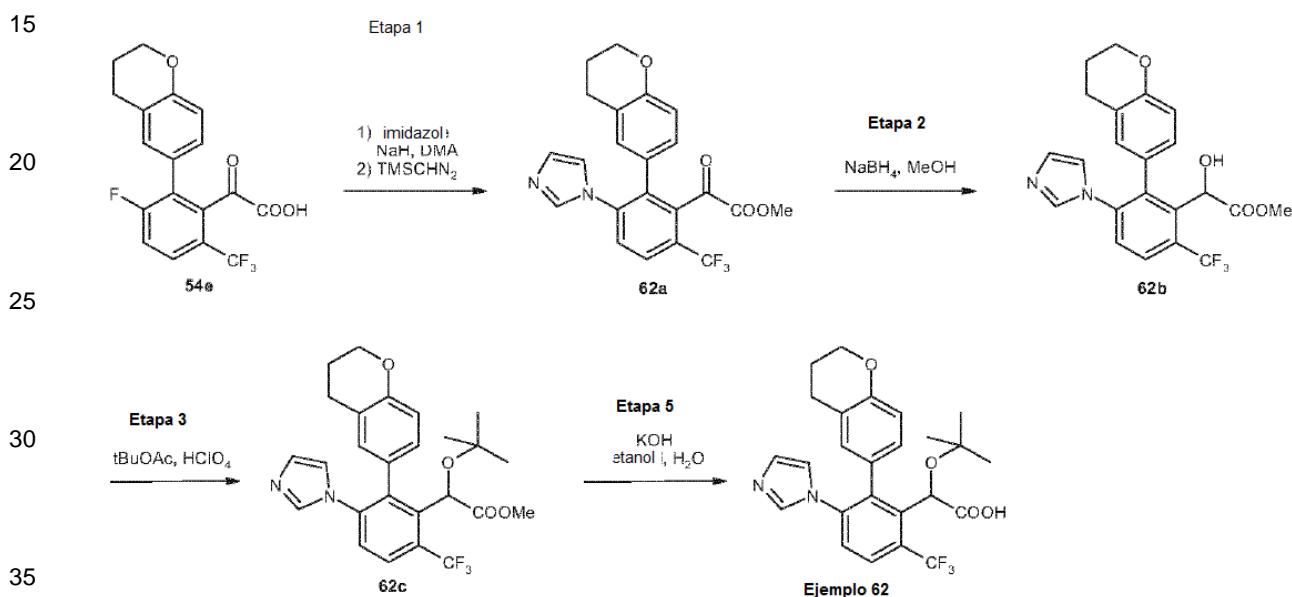
5 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 0,94 (s, 9H), 1,88-2,07 (m, 5H), 2,47-2,66 (m, 1 H), 2,79-2,83 (m, 1H), 4,16-4,24 (m, 2H), 5,29 y 5,35 (s, 1H), 6,51-6,89 (m, 3H), 7,38 y 7,39 (s, 1H), 7,51-7,55 (m, 1H), 7,71-7,83 (m, 2H).

MS *m/z* ([M+H]⁺) 489.

MS *m/z* ([2M-H]⁻) 975.

10 **Ejemplo 62:** Síntesis del ácido 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-(1H-imidazol-1-il)-6-(trifluorometil)fenil]acético

[0370]



Etapa 1: preparación del intermedio 2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-(1H-imidazol-1-il)-6-(trifluorometil)fenil]-2-oxoacetato de metilo (**62a**)

40 [0371] A una solución de ácido 2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-fluoro-6-(trifluorometil)fenil]-2-oxoacético (**54a**) (117 mg, 0,32 mmol) e imidazol (43 mg, 0,64 mmol) en dimetilacetamida anhidra (2 ml) a 0°C bajo atmósfera de nitrógeno, se añadió hidruro de sodio al 60% en aceite (51 mg, 1,27 mmol). La mezcla se calentó a 110°C durante 3

45 horas. A temperatura ambiente, se añadieron 5 gotas de agua a la mezcla. A continuación, la mezcla se diluyó con acetato de etilo, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en tolueno y se concentró al vacío. El procedimiento se llevó a cabo dos veces. El residuo se disolvió en metanol (5 ml) y se añadió una solución 2 M de trimetilsilildiazometano en dietil éter (1 ml, 2 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (100% de acetato de etilo) para proporcionar 2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-(1H-imidazol-1-il)-6-(trifluorometil)fenil]-2-oxoacetato de metilo (**62a**) (57 mg, 0,13 mmol, 41%) como un aceite incoloro.

50 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,91-1,98 (m, 2H), 2,62-2,70 (m, 2H), 3,55 (s, 3H), 4,14-4,17 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 6,60-6,67 (m, 3H), 6,82 (s, 1 H), 6,99 (s, 1 H), 7,35 (s, 1 H), 7,59 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,84 (d, J = 8,4 Hz, 1 H).

Etapa 2: Preparación del intermedio 2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-(1H-imidazol-1-il)-6-(trifluorometil)fenil]-2-hidroxiacetato de metilo (**62b**)

55 [0372] Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 54, etapa 7, el intermedio 2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-(1H-imidazol-1-il)-6-(trifluorometil)fenil]-2-oxoacetato de metilo (**62a**) (56 mg, 0,13 mmol) se convierte, después de purificación mediante TLC preparativa (diclorometano/metanol 95/5), en 2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-(1H-imidazol-1-il)-6-(trifluorometil)fenil]-2-hidroxiacetato de metilo (**62b**) (40 mg, 0,095 mmol, 71%) como un aceite incoloro.

60 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,92-2,03 (m, 2H), 2,56-2,60 (m, 1 H), 2,63-2,78 (m, 1 H), 3,54 y 3,57 (s, 3H), 4,14-4,20 (m, 2H), 5,44 y 5,45 (s, 1H), 6,45-6,74 (m, 3H), 6,89-6,91 (m, 1 H), 7,5-7,7 (m, 1 H), 7,28 (s, 1 H), 7,46 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,85 (d, J = 8,4 Hz, 1 H).

65 MS *m/z* ([M+H]⁺) 433.

Etapa 3: Preparación del intermedio 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-(1H-imidazol-1-il)-6-(trifluorometil)fenil]acetato de metilo (**62c**)

[0373] Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 8, el intermedio 2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-(1H-imidazol-1-il)-6-(trifluorometil)fenil]-2-hidroxiacetato de metilo (**62b**) (40 mg, 0.09 mmol) se convierte, después de purificación mediante TLC preparativa (ciclohexano/acetato de etilo 80/20), en 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-(1H-imidazol-1-il)-6-(trifluorometil)fenil]acetato de metilo (**62c**) (16 mg, 0.032 mmol, 35%) como un aceite incoloro.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 0,95 y 0,96 (s, 9H), 1,92-2,04 (m, 2H), 2,50-2,60 (m, 1H), 2,65-2,79 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 4,15-4,20 (m, 2H), 5,17 (s, 1H), 6,45-6,78 (m, 3H), 6,91 y 6,93 (s, 1 H), 7,5-7,11 (m, 1 H), 7,25-7,31 (m, 1 H), 7,41 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,82 (d, J = 8,4 Hz, 1 H).

MS *m/z* ([M+H]⁺) 489.

Etapa 4: Preparación del ácido 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-(1H-imidazol-1-il)-6-(trifluorometil)fenil]acético (**ejemplo 62**)

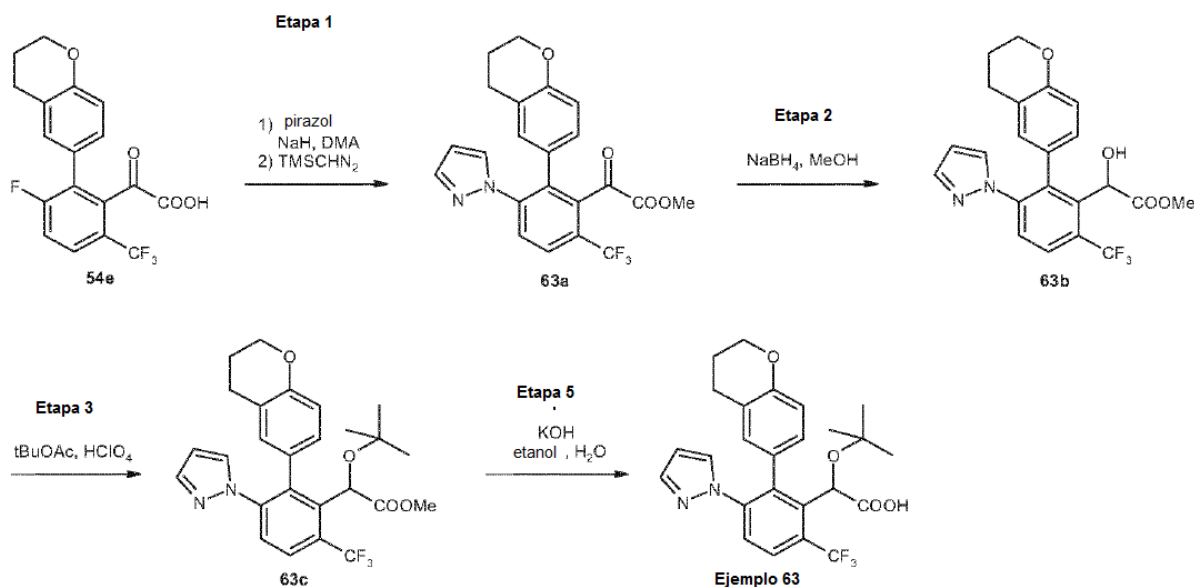
[0374] Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 5, etapa 4, el intermedio 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-(1H-imidazol-1-il)-6-(trifluorometil)fenil]acetato de metilo (**62c**) (16 mg, 0.032 mmol) se convierte en ácido 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-(1H-imidazol-1-il)-6-(trifluorometil)fenil]acético (**ejemplo 62**) (11 mg, 0.023 mmol, 68%) como un blanco sólido.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 0,98 (s, 9H), 1,92-2,05 (m, 2H), 2,53-2,57 (m, 1 H), 2,75-2,79 (m, 1 H), 4,14-4,21 (m, 2H), 5,26 y 5,29 (s, 1 H), 6,45-6,82 (m, 3H), 6,94 y 6,95 (s, 1 H), 7,42-7,47 (m, 3H), 7,84 (d, J = 8,4 Hz, 1 H).

MS *m/z* ([M+H]⁺) 475.

Ejemplo 63: Síntesis del ácido 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-(1H-pirazol-1-il)-6-(trifluorometil)fenil]acético

[0375]



Etapa 1: preparación del intermedio 2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-(1H-pirazol-1-il)-6-(trifluorometil)fenil]-2-oxoacetato de metilo (**63a**)

[0376] Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 62, etapa 1, el intermedio ácido 2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-fluoro-6-(trifluorometil)fenil]-2-oxoacético (**54e**) (50 mg, 0.14 mmol) se convierte por reacción con pirazol (18 mg, 0.27 mmol), después de purificación por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo 70/30) en 2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-(1H-pirazol-1-il)-6-(trifluorometil)fenil]-2-oxoacetato de metilo (**63a**) (33 mg, 0.076 mmol, 57%) como un aceite incoloro.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,94-2,03 (m, 2H), 2,61-2,72 (m, 2H), 3,54 (s, 3H), 4,16-4,19 (m, 2H), 6,16-6,17 (m, 1 H), 6,68 (s, 2H), 6,71 (s, 1 H), 6,97 (d, J = 2,5 Hz, 1 H), 7,63 (d, J = 1,4 Hz, 1 H), 7,82 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,95 (d, J = 8,5 Hz, 1 H).

MS *m/z* ([M+H]⁺) 431.

Etapa 2: Preparación del intermedio 2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-(1H-pirazol-1-il)-6-(trifluorometil)fenil]-2-

hidroxiacetato de metilo (**63b**)

[0377] Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 54, etapa 7, el intermedio 2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-(1H-pirazol-1-il)-6-(trifluorometil)fenil]-2-oxoacetato de metilo (**63a**) (33 mg, 0,076 mmol) se convierte en el 2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-(1H-pirazol-1-il)-6-(trifluorometil)fenil]-2-hidroxiacetato de metilo (**63b**) (30 mg, 0,07 mmol, 91%) como un aceite incoloro.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1,90-2,06 (m, 2H), 2,49-2,66 (m, 1 H), 2,67-2,84 (m, 1 H), 3,50 y 3,53 (s, 3H), 4,14-4,22 (m, 2H), 5,44 y 5,45 (s, 1H), 6,7-6,10 (m, 1H), 6,49-6,53 (m, 1 H), 6,61 y 6,76 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 6,88 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 7,13-7,17 (m, 1 H), 7,54 (d, J = 1,7 Hz, 1 H), 7,76 (d, J = 8,6 Hz, 1 H), 7,84 (d, J = 8,6 Hz, 1 H).

MS *m/z* ([M+H]⁺) 433.

Etapa 3: Preparación del intermedio 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-(1H-pirazol-1-il)-6-(trifluorometil)fenil]acetato de metilo (**63c**)

[0378] Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 8, el intermedio 2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-(1H-pirazol-1-il)-6-(trifluorometil)fenil]-2-hidroxiacetato de metilo (**63b**) (30 mg, 0,07 mmol) se convierte, después de purificación mediante TLC preparativa (ciclohexano/acetato de etilo 70/30), en 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-(1H-pirazol-1-il)-6-(trifluorometil)fenil]acetato de metilo (**63c**) (20 mg, 0,04 mmol, 58%) como un aceite incoloro.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 0,93 y 0,94 (s, 9H), 1,90-2,07 (m, 2H), 2,45-2,64 (m, 1H), 2,67-2,84 (m, 1H), 3,73 y 3,74 (s, 3H), 4,16-4,23 (m, 2H), 5,17 y 5,18 (s, 1 H), 6,8-6,11 (m, 1 H), 6,52-6,58 (m, 1 H), 6,62 y 6,80 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 6,87 y 6,90 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,14-7,20 (m, 1H), 7,55-7,56 (m, 1H), 7,72 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,83 (d, J = 8,5 Hz, 1 H).

MS *m/z* ([M+H]⁺) 489.

Etapa 4: Preparación del ácido 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-(1H-pirazol-1-il)-6-(trifluorometil)fenil]acético (**ejemplo 63**)

[0379] Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 5, etapa 4, el intermedio 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-(1H-pirazol-1-il)-6-(trifluorometil)fenil]acetato de metilo (**63c**) (20 mg, 0,04 mmol) se convierte en ácido 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-(1H-pirazol-1-il)-6-(trifluorometil)fenil]acético (**ejemplo 63**) (12 mg, 0,025 mmol, 63%) como un blanco sólido.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 0,95 (s, 9H), 1,90-1,96 (m, 1 H), 2,00-2,07 (m, 1 H), 2,46-2,59 (m, 1H), 2,79-2,84 (m, 1H), 4,16-4,23 (m, 2H), 5,30 y 5,34 (s, 1H), 6,9-6,12 (m, 1 H), 6,50-6,90 (m, 3H), 7,52-7,58 (m, 2H), 7,77 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,84 (d, J = 8,5 Hz, 1 H).

MS *m/z* ([M+H]⁺) 475.

MS *m/z* ([M-H]⁻) 473.

Actividad antiviral

[0380] La actividad antiviral, particularmente contra el VIH, de los compuestos según la presente invención se evalúa mediante el protocolo descrito a continuación.

Preparación del stock de virus de la cepa NL4-3 de VIH-1 (Adachi et al, J Virol, 1986, 59 (2): 284-91).

[0381] El virus se preparó como se describe en López et al (López et al, Proc Natl Acad Sci USA, 2006, 103 (40): 14947-52, mediante la transfección de 2 x 10⁶ células 293T (CRL-1573, ATCC) con las modificaciones siguientes: 6 µg del clon molecular de ADN proviral NL4-3 se mezclaron con reactivo de transfección Fugene 6 de Roche, y se utilizaron según las instrucciones del fabricante. Cuarenta y ocho horas después, se recogieron los sobrenadantes de las células transfectadas, se filtraron a través de filtros con un tamaño de poro de 0,45 micras, se cuantificaron para el antígeno de VIH-1 p24 usando un ensayo de mA b antígeno de para VIH Innostest (Ingen) según las instrucciones del fabricante, y se usaron en los experimentos de infección.

Preparación de los compuestos:

[0382] Las diluciones en serie de los compuestos a ensayar se prepararon en medio RPMI completo a partir de soluciones madre 10 mM en DMSO, y se distribuyeron en un volumen de 20 µl en una placa de cultivo tisular de 96 pocillos Falcon 353072 Microtest™, a fin de obtener una concentración final en DMSO del 0,5% en cada pocillo, después de la adición de las células infectadas. Los pocillos de control contenían también una concentración final del 0,5% en DMSO pero no el compuesto.

Infección de células:

[0383] Se contaron células MT4 (del NIH AIDS Research and Reference Reagent Program) en medio completo RPMI (10X10⁶ células por pocillo en 24 pocillos Falcon 353047 Multiwell™) y se infectaron durante 2 horas a 37°C, a una

5 multiplicidad de infección (moi) de 0,0001 a 0,00001. Las células se centrifugaron a continuación 3 min a 3.000 rpm, y se lavaron dos veces en 1 ml de PBS para eliminar los virus que no han entrado en las células. Las células infectadas se resuspendieron en RPMI completo a $1,25 \times 10^6$ células/ml, y 80 μ l de las células infectadas se distribuyeron en cada pocillo que contenía compuestos a ensayar o pocillos de control. Las placas se incubaron a continuación a 37°C. durante 5 días.

10 **[0384]** Ensayo utilizado para medir la inhibición de la replicación del VIH por los compuestos (según Gregg S. Jones et al, Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 2009, 53 (3): 1194-1203).

Después de 5 días de incubación, se añadieron 50 μ l de reactivo CellTiter-Glo (Promega Biosciences, Inc., Madison WI, EE.UU.) a cada pocillo. La lisis celular se llevó a cabo a temperatura ambiente durante 10 min, 150 μ l de los lisados fueron transferidos a 96 pocillos Packard Optiplate y la luminiscencia se leyó en un Fluoroskan (Thermo Scientific).

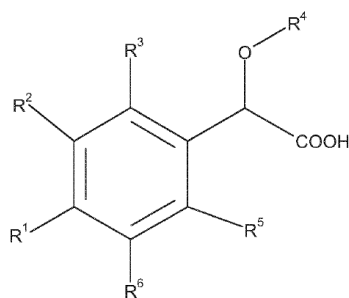
15 **[0385]** La EC50, o concentración efectiva 50, es la concentración de compuesto que conduce al 50% de citoprotección en un ensayo de viabilidad Cell-Titer-Glo® basado en células MT4 infectadas con virus NL4-3 (tabla 1).

Tabla 1

Número de ejemplo	EC50 (μ M)	Número de ejemplo	EC50 (μ M)
1	0,26	17	0,25
2	0,25	19	0,33
3	0,40	20	0,15
4	0,12	21	0,17
5	0,76	22	0,32
6	0,26	23	0,19
7	0,30	24	0,29
8	0,24	25	0,22
9	0,36	26	0,44
10	0,48	27	0,079
11	0,91	28	0,078
12	0,42	29	0,43
13	0,83	30	0,067
14	0,78	31	0,26
15	0,15	32	0,085
16	0,94	37	0,31
38	0,13	39	0,33

REIVINDICACIONES

1. Compuesto según la fórmula (I):



en la que:

- R¹ y R⁶, idénticos o diferentes, representan independientemente un átomo de hidrógeno; -CN; -OH; -CF₃; un átomo de halógeno; un alquilo C₁-C₃ lineal o ramificado o heteroalquilo C₁-C₃lineal o ramificado;
 - R², no sustituido o sustituido por al menos un T¹, representa un carbociclo de 5, 6 ó 7 miembros parcial o totalmente insaturado o aromático; un heterociclo de 5, 6 ó 7 miembros parcial o totalmente insaturado o aromático; un carbociclo de 5, 6 ó 7 miembros parcial o totalmente insaturado o aromático condensado con un carbociclo de 5, 6 ó 7 miembros saturado, parcial o totalmente insaturado o aromático; un carbociclo de 5, 6 ó 7 miembros parcial o totalmente insaturado o aromático condensado con un heterociclo de 5, 6 ó 7 miembros saturado, parcial o totalmente insaturado o aromático; un heterociclo de 5, 6 ó 7 miembros parcial o totalmente insaturado o aromático condensado con un carbociclo de 5, 6 ó 7 miembros saturado, parcial o totalmente insaturado o aromático; un heterociclo de 5, 6 ó 7 miembros parcial o totalmente insaturado o aromático condensado con un heterociclo de 5, 6 ó 7 miembros saturado, parcial o totalmente insaturado o aromático;
 - R³, no sustituido o sustituido por al menos un T², representa un grupo arilo; un arilo condensado con un carbociclo de 5, 6 ó 7 miembros saturado, parcial o totalmente insaturado o aromático; un arilo condensado con un heterociclo de 5, 6 ó 7 miembros saturado, parcial o totalmente insaturado o aromático; un arilo condensado con un heterociclo de 4, 5, 6 ó 7 miembros saturado, parcial o totalmente insaturado o aromático y además condensado con un heterociclo de 4, 5, 6 ó 7 miembros saturado, parcial o totalmente insaturado o aromático; un heteroarilo; un heteroarilo condensado con un carbociclo de 5, 6 ó 7 miembros saturado, parcial o totalmente insaturado o aromático; un heteroarilo condensado con un heterociclo de 5, 6 ó 7 miembros saturado, parcial o totalmente insaturado o aromático; un cicloalqueno C₅-C₇; un cicloalqueno C₅-C₇ condensado con un heterociclo de 4, 5, 6 ó 7 miembros saturado, parcial o totalmente insaturado o aromático; o un heterociclo de 5, 6 ó 7 miembros saturado, parcial o totalmente insaturado o aromático;
 - R⁴ representa un alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado; un fluoroalquilo C₁-C₆ lineal o ramificado o un cicloalquilo C₃-C₆;
 - R⁵ representa un átomo de halógeno; -CF₃; un alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado; un alqueno C₂-C₆ lineal o ramificado; un alquino C₂-C₆ lineal o ramificado; un fluoroalquilo lineal o ramificado; un cicloalquilo C₃-C₆; -CH₂OH; o -CH₂-O-CH₃;
 - T¹ representa independientemente un átomo de hidrógeno; un átomo de halógeno; un alquilo; -(X)_x-alquilo C₁-C₆; un fluoroalquilo lineal o ramificado; un fluoroalquilo -OC₁-C₃ lineal o ramificado; -(X)_x-cicloalquilo C₃-C₆; -(X)_x-(CT⁵T⁶)_y-cicloalquilo C₃-C₆; -(X)_x-(CT⁵T⁶)_y-arilo; -(X)_x-(CT⁵T⁶)_yCN; -(X)_x-(CT⁵T⁶)_yOT³; -(X)_x-(CT⁵T⁶)_yST³; -(X)_x-(CT⁵T⁶)_yS(O)T³; -(X)_x-(CT⁵T⁶)_yS(O)₂T³; -(X)_x-(CT⁵T⁶)_yNT³T⁴; -(X)_x-(CT⁵T⁶)_yC(O)T³; -(X)_x-(CT⁵T⁶)_yC(O)OT³; -(X)_x-(CT⁵T⁶)_yC(O)NT³T⁴; -(X)_x-(CT⁵T⁶)_yNT³C(O)NT³T⁴; -(X)_x-(CT⁵T⁶)_yNT³C(O)T⁴; -(X)_x-(CT⁵T⁶)_yNT³C(O)OT⁴; -(X)_x-(CT⁵T⁶)_yOC(O)NT³T⁴; -(X)_x-(CT⁵T⁶)_yS(O)₂NT³T⁴ o -(X)_x-(CT⁵T⁶)_yNT³S(O)₂T⁴;
 - T² representa independientemente un átomo de hidrógeno; un átomo de halógeno; un alquilo -OC₁-C₃ lineal o ramificado; un fluoroalquilo C₁-C₃ lineal o ramificado; un fluoroalquilo -OC₁-C₃ lineal o ramificado; un alquilo C₁-C₃ lineal o ramificado; o -CN; opcionalmente dos T² geminales forman con el átomo de carbono al que están unidos, un cicloalquilo C₃-C₇;
 - X representa independientemente un átomo de oxígeno; un átomo de azufre; NT³; S=O o S(O)₂;
 - T³ y T⁴, idénticos o diferentes, representan independientemente un átomo de hidrógeno; un alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado o un cicloalquilo C₃-C₆; opcionalmente T³, T⁴ y el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterocicloalquilo C₄-C₆;
 - T⁵ y T⁶, idénticos o diferentes, representan independientemente un átomo de hidrógeno; un átomo de flúor o un alquilo C₁-C₃ lineal o ramificado o un cicloalquilo C₃-C₆; opcionalmente T⁵, T⁶ y el átomo de carbono al que están unidos forman un ciclopropilo;
 - x representa independientemente 0 o 1;
 - y representa independientemente 0, 1, 2 o 3;
- y un racemato, enantiómero, atropisómero, diastereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. Compuesto, según la reivindicación 1, en el que:

- R¹ y R⁶ representan un átomo de hidrógeno;

- 5 • R², no sustituido o sustituido por al menos un T¹, representa un carbociclo de 5, 6 ó 7 miembros parcial o totalmente insaturado o aromático; un heterociclo de 5, 6 ó 7 miembros parcial o totalmente insaturado o aromático; un carbociclo de 5, 6 ó 7 miembros parcial o totalmente insaturado o aromático condensado con un carbociclo de 5, 6 ó 7 miembros saturado, parcial o totalmente insaturado o aromático; un carbociclo de 5, 6 ó 7 miembros parcial o totalmente insaturado o aromático condensado con un heterociclo de 5, 6 ó 7 miembros saturado, parcial o totalmente insaturado o aromático; un heterociclo de 5, 6 ó 7 miembros parcial o totalmente insaturado o aromático condensado con un carbociclo de 5, 6 ó 7 miembros saturado, parcial o totalmente insaturado o aromático; un heterociclo de 5, 6 ó 7 miembros saturado, parcial o totalmente insaturado o aromático; un heterociclo de 5, 6 ó 7 miembros saturado, parcial o totalmente insaturado o aromático condensado con un heterociclo de 5, 6 ó 7 miembros saturado, parcial o totalmente insaturado o aromático;
- 10 • R³, no sustituido o sustituido por al menos un T², representa un grupo arilo; un arilo condensado con un carbociclo de 5, 6 ó 7 miembros saturado, parcial o totalmente insaturado o aromático; un arilo condensado con un heterociclo de 5, 6 ó 7 miembros saturado, parcial o totalmente insaturado o aromático; un arilo condensado con un heterociclo de 4, 5, 6 ó 7 miembros saturado, parcial o totalmente insaturado o aromático y además condensado con un heterociclo de 4, 5, 6 ó 7 miembros saturado, parcial o totalmente insaturado o aromático; un heteroarilo; un heteroarilo condensado con un carbociclo de 5, 6 ó 7 miembros saturado, parcial o totalmente insaturado o aromático; un heteroarilo condensado con un heterociclo de 5, 6 ó 7 miembros saturado, parcial o totalmente insaturado o aromático; un cicloalqueno C₅-C₇; un cicloalqueno C₅-C₇ condensado con un heterociclo de 4, 5, 6 ó 7 miembros saturado, parcial o totalmente insaturado o aromático; o un heterociclo de 5, 6 ó 7 miembros saturado, parcial o totalmente insaturado o aromático;
- 20 • R⁴ representa un alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado; un fluoroalquilo C₁-C₆ lineal o ramificado o un cicloalquilo C₃-C₆;
- 25 • R⁵ representa un átomo de halógeno; un alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado; un fluoroalquilo lineal o ramificado; un cicloalquilo C₃-C₆ o -CH₂OH;
- T¹ representa independientemente un átomo de hidrógeno; un átomo de halógeno; un alquilo; -(X)_x-alquilo C₁-C₆; un fluoroalquilo lineal o ramificado; un fluoroalquilo -OC₁-C₃ lineal o ramificado; -(X)_x-cicloalquilo C₃-C₆; -(X)_x-(CT⁵T⁶)_y-cicloalquilo C₃-C₆; -(X)_x-(CT⁵T⁶)_y-arilo; -(X)_x-(CT⁵T⁶)_yCN; -(X)_x-(CT⁵T⁶)_yOT³; -(X)_x-(CT⁵T⁶)_yST³; -(X)_x-(CT⁵T⁶)_yS(O)T³; -(X)_x-(CT⁵T⁶)_yS(O)₂T³; -(X)_x-(CT⁵T⁶)_yNT³T⁴; -(X)_x-(CT⁵T⁶)_yC(O)T³; -(X)_x-(CT⁵T⁶)_yC(O)OT³; -(X)_x-(CT⁵T⁶)_yC(O)NT³T⁴; -(X)_x-(CT⁵T⁶)_yNT³C(O)NT³T⁴; -(X)_x-(CT⁵T⁶)_yNT³C(O)T⁴; -(X)_x-(CT⁵T⁶)_yNT³C(O)OT⁴; -(X)_x-(CT⁵T⁶)_yOC(O)NT³T⁴; -(X)_x-(CT⁵T⁶)_yS(O)₂NT³T⁴ o -(X)_x-(CT⁵T⁶)_yNT³S(O)₂T⁴;
- 30 • T² representa independientemente un átomo de hidrógeno; un átomo de halógeno; alquilo -OC₁-C₃ lineal o ramificado; un fluoroalquilo C₁-C₃ lineal o ramificado; un fluoroalquilo -OC₁-C₃ lineal o ramificado; un alquilo C₁-C₃ lineal o ramificado; o -CN; opcionalmente dos T² geminales forman con el átomo de carbono al que están unidos, un cicloalquilo C₃-C₇;
- X representa independientemente un átomo de oxígeno; un átomo de azufre; NT³; S=O o S(O)₂;
- 35 • T³ y T⁴, idénticos o diferentes, representan independientemente un átomo de hidrógeno; un alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado; o un cicloalquilo C₃-C₆; opcionalmente T³, T⁴ y el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterocicloalquilo C₄-C₆;
- T⁵ y T⁶, idénticos o diferentes, representan independientemente un átomo de hidrógeno; un átomo de flúor o un alquilo C₁-C₃ lineal o ramificado o un cicloalquilo C₃-C₆; opcionalmente T⁵, T⁶ y el átomo de carbono al que están unidos forman un ciclopropilo;
- 40 • x representa independientemente 0 o 1;
- y representa independientemente 0, 1, 2 o 3.

3. Compuesto, según la reivindicación 1 ó 2, en el que R⁴ representa tBu.

- 45 4. Compuesto, según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que:
- R² representa un carbociclo de 5, 6 ó 7 miembros parcial o totalmente insaturado o aromático; un heterociclo de 5, 6 ó 7 miembros parcial o totalmente insaturado o aromático; un heterociclo de 5, 6 ó 7 miembros parcial o totalmente insaturado o aromático condensado con un heterociclo de 5, 6 ó 7 miembros saturado, parcial o totalmente insaturado o aromático; o un heterociclo de 5, 6 ó 7 miembros saturado, parcial o totalmente insaturado o aromático condensado con un carbociclo de 5, 6 ó 7 miembros saturado, parcial o totalmente insaturado o aromático;
- 50 • T¹ representa independientemente un átomo de hidrógeno; un átomo de halógeno; -CH₃; -CH₂CH₃; -(CH₂)₂CH₃; -CH(CH₃)₂; -CH₂CF₃; -OCH₃; -NH₂; -N(CH₃)₂; -CH₂F; -CHF₂; -CF₃; -OCH₂F; -OCHF₂; -OCF₃; -(X)_x-cicloalquilo C₃-C₆; -(X)_x-(CT⁵T⁶)_y-cicloalquilo C₃-C₆; -(X)_x-(CT⁵T⁶)_y-arilo; -(X)_x-(CT⁵T⁶)_yCN; -(X)_x-(CT⁵T⁶)_yOT³; -(X)_x-(CT⁵T⁶)_yST³; -(X)_x-(CT⁵T⁶)_yS(O)T³; -(X)_x-(CT⁵T⁶)_yS(O)₂T³; -(X)_x-(CT⁵T⁶)_yNT³T⁴; -(X)_x-(CT⁵T⁶)_yC(O)T³; -(X)_x-(CT⁵T⁶)_yC(O)OT³; -(X)_x-(CT⁵T⁶)_yC(O)NT³T⁴; -(X)_x-(CT⁵T⁶)_yNT³C(O)NT³T⁴; -(X)_x-(CT⁵T⁶)_yNT³C(O)T⁴; -(X)_x-(CT⁵T⁶)_yNT³C(O)OT⁴; -(X)_x-(CT⁵T⁶)_yOC(O)NT³T⁴; -(X)_x-(CT⁵T⁶)_yS(O)₂NT³T⁴ o -(X)_x-(CT⁵T⁶)_yNT³S(O)₂T⁴;
- 55 • X representa independientemente un átomo de oxígeno; un átomo de azufre; NT³; S=O o S(O)₂;
- T³ y T⁴, idénticos o diferentes, representan independientemente un átomo de hidrógeno; un alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado o un cicloalquilo C₃-C₆;
- 60 • T⁵ y T⁶, idénticos o diferentes, representan independientemente un átomo de hidrógeno; un átomo de flúor o metilo;
- x representa independientemente 0 o 1;
- y representa independientemente 0, 1, 2 o 3.

- 5. Compuesto, según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R⁵ representa un alquilo C₁-C₃ lineal o ramificado; un fluoroalquilo C₁-C₃ lineal o ramificado; un átomo de halógeno; un cicloalquilo C₃-C₆ o -CH₂OH.

6. Compuesto, según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R², no sustituido o sustituido por al menos un T¹, representa un heterociclo de 5, 6 ó 7 miembros parcial o totalmente insaturado o aromático; un heterociclo de 5, 6 ó 7 miembros parcial o totalmente insaturado o aromático condensado con un heterociclo de 5, 6 ó 7 miembros saturado, parcial o totalmente insaturado o aromático; o un heterociclo de 5, 6 ó 7 miembros parcial o totalmente insaturado o aromático condensado con un carbociclo de 5, 6 ó 7 miembros saturado, parcial o totalmente insaturado o aromático.
7. Compuesto, según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R³, no sustituido o sustituido por al menos un T², representa un arilo condensado con un heterociclo de 5, 6 ó 7 miembros saturado, parcial o totalmente insaturado o aromático; o un cicloalqueno C₅-C₇.
8. Compuesto, según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que
- T¹ representa independientemente un átomo de hidrógeno; un átomo de halógeno; un alquilo; -(X)_x-alquilo C₁-C₆; un fluoroalquilo lineal o ramificado; -(X)_x-cicloalquilo C₃-C₆; -(X)_x-(CT⁵T⁶)_y-cicloalquilo C₃-C₆; -(X)_x-(CT⁵T⁶)_yOT³; -(X)_x-(CT⁵T⁶)_y-arilo; -(X)_x-(CT⁵T⁶)_yNT³T⁴; -(X)_x-(CT⁵T⁶)_yC(O)OT³; -(X)_x-(CT⁵T⁶)_yC(O)NT³T⁴; o -(X)_x-(CT⁵T⁶)_yNT³C(O)T⁴;
 - T² representa independientemente un átomo de hidrógeno; un átomo de halógeno; un fluoroalquilo C₁-C₃ lineal o ramificado; o un alquilo C₁-C₃ lineal o ramificado;
 - X representa un átomo de oxígeno;
 - T³ y T⁴, idénticos o diferentes, representan independientemente un átomo de hidrógeno; o un alquilo C₁-C₆ ramificado o lineal;
 - x representa independientemente 0 o 1;
 - y representa independientemente 0, 1, 2 o 3.
9. Compuesto, según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, seleccionado del grupo que consiste en:
- ácido 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-fenil-6-(trifluorometil)fenil]acético;
 - ácido 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-(4-metoxifenil)-6-(trifluorometil)fenil]acético;
 - ácido 2-(terc-butoxi)-2-[3-(4-carbamoiifenil)-2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-6-(trifluorometil)fenil]acético;
 - ácido 2-(terc-butoxi)-2-[3-(3-carbamoiifenil)-2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-6-(trifluorometil)fenil]acético;
 - ácido 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-[4-(metilcarbamoi)fenil]-6-(trifluorometil)fenil]acético;
 - ácido 2-[3-(4-aminofenil)-2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-6-(trifluorometil)fenil]-2-(terc-butoxi)acético;
 - ácido 2-(terc-butoxi)-2-[3-(4-acetamidofenil)-2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-6-(trifluorometil)fenil]acético;
 - ácido 2-[3-(3-aminofenil)-2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-6-(trifluorometil)fenil]-2-(terc-butoxi)acético;
 - ácido 2-(terc-butoxi)-2-[3-(3-acetamidofenil)-2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-6-(trifluorometil)fenil]acético;
 - ácido 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-(3-propilfenil)-6-(trifluorometil)fenil]acético;
 - ácido 4-{3-[(terc-butoxi)(carboxi)metil]-2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-4-(trifluorometil)fenil}benzoico;
 - ácido 3-{3-[(terc-butoxi)(carboxi)metil]-2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-4-(trifluorometil)fenil}benzoico;
 - ácido 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-(6-propilpiridin-2-il)-6-(trifluorometil)fenil]acético;
 - ácido 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-(4-propilpiridin-2-il)-6-(trifluorometil)fenil]acético;
 - ácido 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-(piridin-2-il)-6-(trifluorometil)fenil]acético;
 - ácido 2-(terc-butoxi)-2-[2-(4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)-3-(piridin-4-il)-6-(trifluorometil)fenil]acético;
 - ácido 2-{3-[2-(benciloxi)piridin-4-il]-2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-6-(trifluorometil)fenil]-2-(terc-butoxi)acético;
 - ácido 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-(3-fluoropiridin-4-il)-6-(trifluorometil)fenil]acético;
 - ácido 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-(2-propilpiridin-4-il)-6-(trifluorometil)fenil]acético;
 - ácido 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-(piridin-4-il)-6-(trifluorometil)fenil]acético;
 - ácido 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-(piridin-3-il)-6-(trifluorometil)fenil]acético;
 - ácido 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-(pirimidin-4-il)-6-(trifluorometil)fenil]acético;
 - ácido 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-(piridazin-4-il)-6-(trifluorometil)fenil]acético;
 - ácido 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-(tiofen-2-il)-6-(trifluorometil)fenil]acético;
 - ácido 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-6-(trifluorometil)fenil]acético;
 - ácido 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-[4-(dimetilamino)-1H-pirazol-1-il]-6-(trifluorometil)fenil]acético;
 - ácido 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-6-(trifluorometil)fenil]acético;
 - ácido 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-6-(trifluorometil)fenil]acético;
 - ácido 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)-6-(trifluorometil)fenil]acético;
 - ácido 2-[3-(4-bromo-1H-pirazol-1-il)-2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-6-(trifluorometil)fenil]-2-(terc-butoxi)acético;
 - ácido 2-[3-(4-cloro-1H-pirazol-1-il)-2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-6-(trifluorometil)fenil]-2-(terc-butoxi)acético;
 - ácido 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-(4-metil-1H-pirazol-1-il)-6-(trifluorometil)fenil]acético;
 - ácido 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-[3-(dimetilamino)-1H-pirazol-1-il]-6-(trifluorometil)fenil]acético;
 - ácido 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-[1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il]-6-(trifluorometil)fenil]acético;
 - ácido 2-(terc-butoxi)-2-[3-(ciclohex-1-en-1-il)-2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-6-(trifluorometil)fenil]acético;
 - ácido 2-(terc-butoxi)-2-[2-(4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)-3-(1H-pirazol-4-il)-6-(trifluorometil)fenil]acético;
 - ácido 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-(1H-pirazol-1-il)-6-(trifluorometil)fenil]acético;
 - ácido 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-(1H-imidazol-1-il)-6-(trifluorometil)fenil]acético;
 - ácido 2-[3-(1,3-benzotiazol-2-il)-2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-6-(trifluorometil)fenil]-2-(terc-butoxi)acético;

- 5 - ácido 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-(1,3-tiazol-2-il)-6-(trifluorometil)fenil]acético;
 - ácido 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-(1,2-tiazol-4-il)-6-(trifluorometil)fenil]acético;
 - ácido 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-6-(trifluorometil)fenil]acético;
 - ácido 2-(terc-butoxi)-2-[2-(4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-(trifluorometil)fenil]acético;
 - ácido 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-(trifluorometil)fenil]acético;
 - ácido 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-(pirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-6-(trifluorometil)fenil]acético;
 - ácido 2-(terc-butoxi)-2-{2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-[1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-4-il]-6-(trifluorometil)fenil]acético;
- 10 - ácido 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-(1-metil-1H-pirrol-3-il)-6-(trifluorometil)fenil]acético;
 - ácido 2-(terc-butoxi)-2-[3-(ciclopent-1-en-1-il)-2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-6-(trifluorometil)fenil]acético;
 - ácido 2-(terc-butoxi)-2-{3-[1-(ciclobutilmetil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-il]-2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-6-(trifluorometil)fenil]acético;
- 15 - ácido 2-(terc-butoxi)-2-{3-[1-(ciclobutilmetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il]-2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-6-(trifluorometil)fenil]acético;
 - ácido 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-(1-metil-1H-piridin-2-ona-5-il)-6-(trifluorometil)fenil]acético;
 - ácido 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-(6-oxo-1-propil-1,6-dihidropiridin-3-il)-6-(trifluorometil)fenil]acético;
- 20 - ácido 2-[3-(1-bencil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-6-(trifluorometil)fenil]-2-(terc-butoxi)acético;
 - ácido 2-(terc-butoxi)-2-{3-[1-(ciclopropilmetil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]-2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-6-(trifluorometil)fenil]acético;
 - ácido 2-(terc-butoxi)-2-{3-[1-(ciclobutilmetil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]-2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-6-(trifluorometil)fenil]acético;
- 25 - ácido 2-(terc-butoxi)-2-{3-[1-(2-ciclopropiletil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]-2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-6-(trifluorometil)fenil]acético;
 - ácido 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-[1-(2-metilpropil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]-6-(trifluorometil)fenil]acético;
- 30 - ácido 2-(terc-butoxi)-2-[3-(1-ciclobutilmetil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-6-metilfenil]acético;
 - ácido 2-(terc-butoxi)-2-[3-(1-ciclobutilmetil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-6-metil-2-[5-metil-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)]fenil]acético;
 - ácido 2-(terc-butoxi)-2-[3-(1-ciclopropil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-6-(trifluorometil)fenil]acético.
- 35 - ácido 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-(1-etil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-6-(trifluorometil)fenil]acético;
 - ácido 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-(5-metil-1H-pirazol-1-il)-6-(trifluorometil)fenil]acético.
- 40 10. Compuesto, según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, para utilizar como medicina.
11. Compuesto, según la reivindicación 10, para utilizar en la prevención o el tratamiento de una infección viral, preferiblemente para utilizar en la prevención o el tratamiento de una infección retroviral, más preferiblemente, para utilizar en la prevención o el tratamiento del VIH.
- 45 12. Composición farmacéutica que comprende un compuesto, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, como principio activo y al menos un portador farmacéuticamente aceptable.
- 50 13. Composición farmacéutica, según la reivindicación 12, que comprende además un agente antiviral adicional.
14. Composición farmacéutica, según la reivindicación 12 o 13, para utilizar en la prevención o el tratamiento de una infección viral.
- 55 15. Composición farmacéutica, según las reivindicaciones 12 a 14, para utilizar en la prevención o el tratamiento de una infección retroviral, preferiblemente para utilizar en el tratamiento de una infección por VIH en un mamífero que está infectado o tiene un riesgo de ser infectado por el VIH.