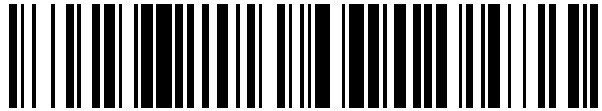


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 673 921**

51 Int. Cl.:

C07D 263/56 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **07.03.2014 PCT/US2014/021790**

87 Fecha y número de publicación internacional: **02.10.2014 WO14159061**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.03.2014 E 14715479 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.04.2018 EP 2970157**

54 Título: **Derivados heterocíclicos benzo-fusionados útiles como agonistas de GPR120**

30 Prioridad:

14.03.2013 US 201361783118 P

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

26.06.2018

73 Titular/es:

**JANSSEN PHARMACEUTICA NV (100.0%)
Turnhoutseweg 30
2340 Beerse, BE**

72 Inventor/es:

**SUI, ZHIHUA y
SUBASINGHE, NALIN L.**

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

Observaciones:

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

ES 2 673 921 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).

Derivados heterocíclicos benzo-fusionados útiles como agonistas de GPR120**Descripción**5 CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención está dirigida a los derivados heterocíclicos benzo-fusionados proporcionados en la reivindicación 1. La invención también está dirigida a composiciones farmacéuticas que contienen estos compuestos y a su uso en el tratamiento de trastornos y afecciones moduladas por GPR120. Más particularmente, los compuestos de la presente invención son agonistas de GPR120, útiles en el tratamiento de enfermedades y trastornos relacionados, como, por ejemplo, diabetes mellitus de Tipo II.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

15 Se está desarrollando en todo el mundo una epidemia de diabetes mellitus con la Organización Mundial de la Salud (OMS) informando de una prevalencia mundial de 177 millones de pacientes con diabetes. Se estima que la incidencia de todas las formas de diabetes asciende aproximadamente al 2,8% de la población mundial. El número de nuevos pacientes diabéticos diagnosticados aumenta en un 4-5% por año. Se prevé que la cantidad total de personas con diabetes en todo el mundo aumente a 366 millones (prevalencia del 4,4%) en el 2030. La diabetes tipo 2 representa aproximadamente el 95% de todos los casos de diabetes. Las complicaciones a largo plazo de la diabetes tipo 2 incluyen aterosclerosis, enfermedad cardíaca, derrame cerebral, enfermedad renal en etapa terminal, retinopatía que conduce a ceguera, daño nervioso, disfunción sexual, infecciones frecuentes y úlceras de pie difíciles de tratar, que a veces dan como resultado la amputación de extremidades inferiores. Los diabéticos tienen el doble de probabilidades de desarrollar enfermedad cardiovascular o tener un derrame cerebral, de 2 a 6 veces más probabilidades de tener ataques isquémicos transitorios, y de 15 a 40 veces más probabilidades de requerir amputación de extremidades inferiores en comparación con la población general. El costo total estimado de la diabetes en 2007 en los US Fue de 174 billones de \$, incluyendo 116 billones de \$ en gastos médicos. Los componentes más importantes de los gastos médicos atribuidos a la diabetes son la atención hospitalaria de pacientes (50% del costo total), medicamentos y suministros para la diabetes (12%), recetas al por menor para tratar las complicaciones de la diabetes (11%) y visitas a consultas médicas (9%). Esto puede estar relacionado con la carencia de eficacia duradera de las terapias farmacológicas actuales para la diabetes tipo 2 (> 50% de los pacientes con tipo 2 no alcanzan el control de glucosa en sangre objetivo con las medicaciones orales actuales después de 5 años de tratamiento). Hay un consenso general de que existe una necesidad considerable para una mayor conciencia, diagnóstico y nuevas terapias de fármacos más efectivos para la diabetes.

El GLP-1 se secreta de células específicas en el colon después de una comida y es un regulador clave de la homeostasis de la glucosa, enlazando el intestino, el cerebro y el páncreas. El GLP-1 potencia la secreción de insulina, reduce la secreción de glucagón y preserva la función de las células β a la vez que mejora la saciedad. Los niveles de GLP-1 posprandial se reducen en los diabéticos tipo 2 y se elevan dramáticamente después de una cirugía de derivación gástrica, contribuyendo a la mejora de la diabetes tipo 2 en estos pacientes. Los enfoques que prolongan la vida media del GLP-1 (JANUVIA (Merck), GALVUS (Novartis)) o activan el receptor GLP-1 (BYETTA (Amylin)) han sido aprobados recientemente para su uso en la diabetes tipo 2.

La hiperinsulinemia en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 es el resultado de la resistencia periférica a la insulina, junto con una secreción de insulina pancreática inadecuada y niveles de glucagón elevados. Hay una fuerte correlación entre la obesidad y la resistencia periférica a la insulina y la hiperinsulinemia. La acumulación de ácidos grasos libres en tejidos sensibles a la insulina distintos de la grasa (es decir, el músculo y el hígado) da como resultado la resistencia a la insulina en el tejido. Adicionalmente, los ácidos grasos libres tienen un efecto directo sobre el páncreas y el colon y además estimulan la secreción de insulina dependiente de glucosa y la liberación de GLP-1 con exposición aguda mientras que la exposición crónica de ácidos grasos libres afecta la secreción de insulina y se vuelve tóxica para las células β . En el hígado, la hiperinsulinemia se ha relacionado per se con la exacerbación de la resistencia a la insulina al aumentar la acumulación de ácidos grasos en el hígado y la producción de glucosa hepática creando un círculo vicioso de la progresión de la enfermedad. Las estrategias terapéuticas actuales solo abordan parcialmente la patología compleja de los ácidos grasos libres en la exacerbación de la diabetes. Los agentes dirigidos tanto a la función del hígado como a la del páncreas, directa o indirectamente a través de la liberación de GLP-1, ya sea individualmente o en combinación con el tratamiento actual, podrían mejorar significativamente el control de la glucosa en sangre a la vez que mantienen la función de las células β . Los agentes que potencian la liberación de GLP-1 también tienen la capacidad de reducir el peso, proporcionando beneficios adicionales.

La GPR120 es un receptor acoplado a proteínas G (GPCR) de la membrana de siete dominios que se expresa predominantemente en el intestino y en el tejido adiposo. La GPR120 funciona como receptor de ácidos grasos libres de cadena larga (FFA). La estimulación de FFA aguda de la GPR120 en líneas celulares que expresan GLP-1 amplifica la liberación de GLP-1. La administración de ácido α -linolénico en el colon de ratones aumenta el GLP-1 y potencia la liberación de insulina después de un desafío de glucosa. Al contrario que los agonistas de

GPR40, la bibliografía existente sugiere que un agonista de GPR120 potenciaría la secreción de insulina y reduciría el glucagón indirectamente a través de la liberación de GLP-1. La GPR120 también se expresa en tejido adiposo, con expresión inducida durante la diferenciación. Se ha demostrado que la inhibición de la expresión de GPR120 en adipocitos 3T3-L1 reduce la diferenciación de adipocitos. El papel del receptor en el tejido adiposo e en las células del gusto de la lengua donde también se ha encontrado sigue sin estar claro.

La GPR120 es una GPCR acoplado a Gq que actúa como un receptor para ácidos grasos de cadena larga. Pertenece a una familia de GPCR de unión a lípidos que incluyen GPR 40, 41, 43. Funcionalmente, el homólogo más cercano de GPR120 es la GPR40. Se han clonado los receptores de GPR120 de rata y ratón clonados y tienen >85% de homología con el receptor humano. La GPR120 señala a través de Gq para elevar los niveles de Ca²⁺ intracelulares, así como activar las cascadas de transducción de señales de MAP quinasa. La activación de GPR120 del flujo de calcio y la activación de PKC es más probable de como los FFA contribuyan a la liberación de GLP-1 en la célula L.

Aunque se sabe relativamente poco sobre la GPR120 debido a la falta de herramientas farmacológicas potentes selectivas o un fenotipo metabólico documentado de ratones knock-out GPR120, el potencial para elevar GLP-1 desde una perspectiva de molécula pequeña es atractivo como un enfoque novedoso para la necesidad médica no satisfecha del tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 y trastornos relacionados. Los efectos beneficiosos de elevar GLP-1 ya están bien validados en la clínica y, además de mejorar la homeostasis de glucosa, ofrecen el potencial de pérdida de peso. Por tanto, se ha teorizado que los agonistas de GPR120 pueden ser complementarios a las terapias para la diabetes existentes que afectan la sensibilidad a la insulina en el hígado y aquellas que preservan la función de las células β.

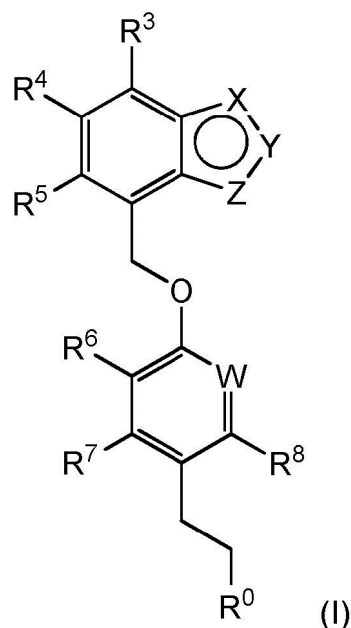
Sigue habiendo una necesidad de agonistas de GPR120 para el tratamiento de trastornos que incluyen, pero no están limitados a, obesidad, diabetes mellitus Tipo II, dislipidemia y similares. La WO 2010/080537 A1 y la WO2011/159297 A1 divulgan compuestos que se dice son agonistas de GPR120. Se dice que estos compuestos son útiles para el tratamiento de enfermedades metabólicas, incluyendo diabetes tipo II y enfermedades asociadas con control glucémico deficiente.

SUMARIO DE LA INVENCION

La presente invención se define en las reivindicaciones añadidas y se dirige a un compuesto seleccionado del grupo que consiste de:

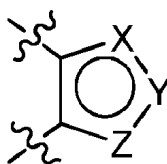
Ácido 3-(2,3-dimetil-4-[[2-metil-5-(trifluorometoxi)-1-benzofuran-7-il]metoxi]fenil)propanoico; y una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Estos compuestos entran dentro del alcance de la fórmula (I):



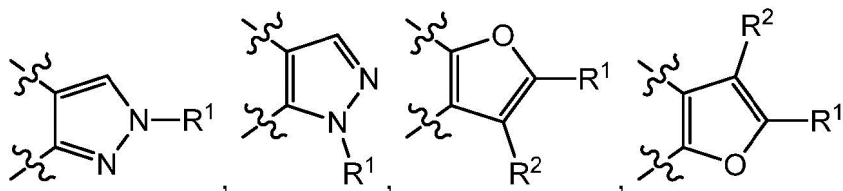
en la que

5



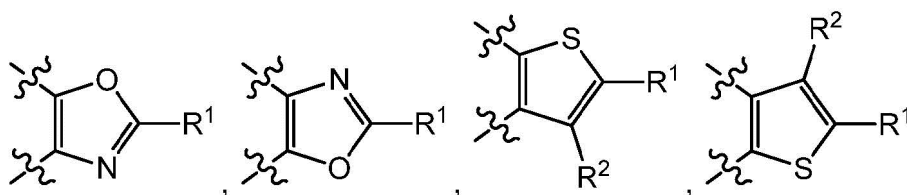
se selecciona del grupo que consiste de

10



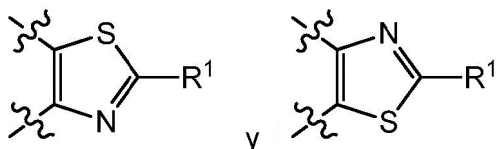
15

20



25

30



35

R¹ se selecciona del grupo que consiste de ciano, alquilo C₁₋₆, -(alquilo C₁₋₄ hidroxil sustituido), alquilo C₁₋₄ cloro sustituido, alquilo C₁₋₄ fluoro sustituido, alqueno C₂₋₄, alqueno C₂₋₄ cloro sustituido, alqueno C₂₋₄ fluoro sustituido, alquino C₂₋₄, -(alquilo C₁₋₄)-O-(alquilo C₁₋₄), -(alquilo C₁₋₄)-SO-(alquilo C₁₋₄), -(alquilo C₁₋₄)-SO₂-(alquilo C₁₋₄), -(alquilo C₁₋₄)-NR^AR^B, -(alquilo C₁₋₄)-NR^A-C(O)-(alquilo C₁₋₄), -(alquilo C₁₋₄)-NR^A-SO₂-(alquilo C₁₋₄), -C(O)OH, -C(O)O-(alquilo C₁₋₄), -C(O)-(alquilo C₁₋₄), -C(O)-NR^AR^B, cicloalquilo C₃₋₈, -(alquilo C₁₋₄)-(cicloalquilo C₃₋₈), arilo y -(alquilo C₁₋₂)-(arilo); en donde **R^A** y **R^B** se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste de hidrógeno y alquilo C₁₋₄;

40

R² se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halógeno y alquilo C₁₋₄;

R³ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, cloro y fluoro;

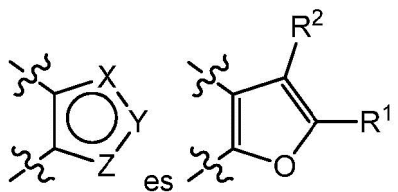
45

R⁴ y **R⁵** se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄ cloro sustituido, alquilo C₁₋₄ fluoro sustituido, alqueno C₂₋₄, alqueno C₂₋₄ cloro sustituido, alqueno C₂₋₄ fluoro sustituido, alquino C₂₋₄, alquino C₂₋₄ cloro sustituido, alquino C₂₋₄ fluoro sustituido, alcoxi C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄ fluoro sustituido, -O-(alquilo C₁₋₄)-O-(alquilo C₁₋₄), -(alquilo C₁₋₄)-O-(alquilo C₁₋₄), -(alquilo C₁₋₄)-SO₂-(alquilo C₁₋₄), -(alqueno C₂₋₄)-SO₂-(alquilo C₁₋₄), -C(O)-NR^CR^D, -O-(arilo) y -O-(alquilo C₁₋₂)-arilo; en donde **R^C** y **R^D** se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste de hidrógeno y alquilo C₁₋₄;

50

con la condición de que por lo menos uno de **R⁴** o **R⁵** se seleccione del grupo que consiste de hidrógeno, cloro y fluoro; alternativamente, en donde

55

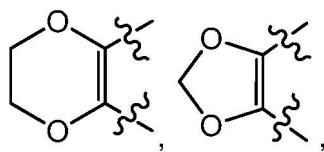


60

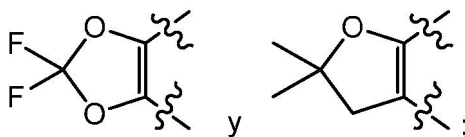
R⁴ y **R⁵** pueden tomarse junto con los átomos de carbono a los que están unidos para formar una estructura de anillo seleccionada del grupo que consiste de

65

5



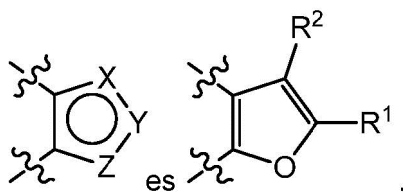
10



15

W se selecciona del grupo que consiste de C(R⁹); en donde R⁹ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, fluoro y bromo; alternativamente, en donde

20



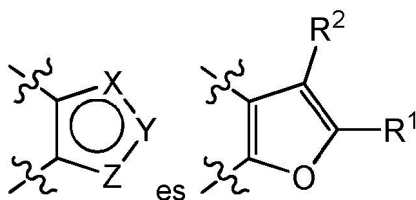
25

W puede ser N;

30

R⁶ y R⁷ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₄ cloro sustituido, alquilo C₁₋₄ fluoro sustituido, alquilo C₁₋₄ bromo sustituido, alcoxi C₁₋₄ y alcoxi C₁₋₄ fluoro sustituido; alternativamente, en donde

35

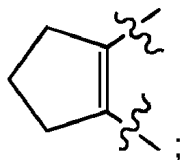


40

45

y W es C(R⁹), R⁶ y R⁷ pueden tomarse junto con los átomos de carbono a los que están unidos para formar

50



55

R⁸ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₄ cloro sustituido, alquilo C₁₋₄ fluoro sustituido, alquilo C₁₋₄ bromo sustituido, alcoxi C₁₋₄ y alcoxi C₁₋₄ fluoro sustituido y -(alquilo C₁₋₄)-C(O)OH; R⁹ se selecciona del grupo que consiste de -CH₂OH y -C(O)OH;

60

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En la presente se divulgan procesos para la preparación de los compuestos de fórmula (I). También se divulga en la presente un producto preparado de acuerdo con el proceso descrito en la presente.

65

En la presente se divulga una composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y el producto preparado de acuerdo con el proceso descrito en la presente. En la presente se divulga una

composición farmacéutica elaborada mezclando el producto preparado de acuerdo con el proceso descrito en la presente y un portador farmacéuticamente aceptable. En la presente se divulga una composición farmacéutica que comprende mezclar el producto preparado de acuerdo con el proceso descrito en la presente y un portador farmacéuticamente aceptable.

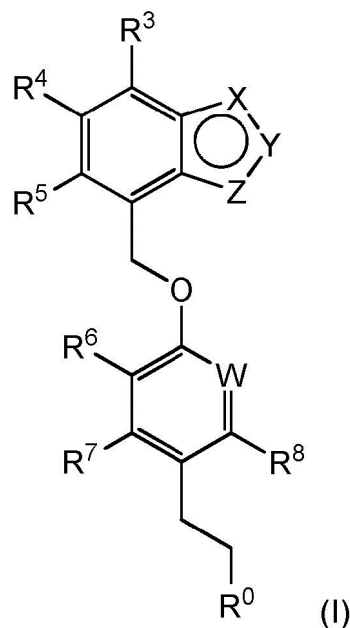
5 Ejemplificantes de la invención son compuestos y composiciones farmacéuticas de los mismos para su uso en métodos para tratar un trastorno modulado por GPR120 (seleccionado del grupo que consiste de obesidad, trastornos relacionados con la obesidad, tolerancia a la glucosa oral alterada, resistencia a la insulina, diabetes mellitus Tipo II, síndrome metabólico, síndrome metabólico X, dislipidemia, LDL elevado, triglicéridos elevados, inflamación inducida por obesidad, osteoporosis y trastornos cardiovasculares relacionados con la obesidad), en done el método comprende administrar a un sujeto con necesidad de ello una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto o composición farmacéutica.

15 En una realización, la presente invención está dirigida a un compuesto de la reivindicación 1 para su uso como medicamento. En otra realización, la presente invención está dirigida a un compuesto de la reivindicación 1 para su uso en el tratamiento de un trastorno modulado por GPR120 (seleccionado del grupo que consiste de obesidad, trastornos relacionados con la obesidad, tolerancia a la glucosa oral alterada, resistencia a la insulina, diabetes mellitus Tipo II, síndrome metabólico, síndrome metabólico X, dislipidemia, LDL elevado, triglicéridos elevados, inflamación inducida por la obesidad, osteoporosis y trastornos cardiovasculares relacionados con la obesidad). En otra realización, la presente invención está dirigida a una composición que comprende un compuesto de la reivindicación 1 para su uso en el tratamiento de un trastorno modulado por GPR120 (seleccionado del grupo que consiste de obesidad, trastornos relacionados con la obesidad, tolerancia a la glucosa oral alterada, resistencia a la insulina, diabetes mellitus Tipo II, síndrome metabólico, síndrome metabólico X, dislipidemia, LDL elevado, triglicéridos elevados, inflamación inducida por la obesidad, osteoporosis y trastornos cardiovasculares relacionados con la obesidad).

Otro ejemplo de la invención es el uso de los compuestos de la reivindicación 1, o composiciones farmacéuticas de los mismos, en la preparación de un medicamento para tratar: (a) obesidad, (b) trastornos relacionados con la obesidad, (c) tolerancia a la glucosa oral alterada, (d) resistencia a la insulina, (e) diabetes mellitus Tipo II, (f) síndrome metabólico, (g) síndrome metabólico X, (h) dislipidemia, (i) LDL elevado, (j) triglicéridos elevados, (k) inflamación inducida por la obesidad, (l) osteoporosis y (m) trastornos cardiovasculares relacionados con la obesidad, en un sujeto con necesidad de ello. En otro ejemplo, la presente invención está dirigida a un compuesto como se describe en la presente para su uso en un método para tratar un trastorno seleccionado del grupo que consiste de obesidad, trastornos relacionados con la obesidad, tolerancia a la glucosa oral alterada, resistencia a la insulina, diabetes mellitus Tipo II, síndrome metabólico, síndrome metabólico X, dislipidemia, LDL elevado, triglicéridos elevados, inflamación inducida por la obesidad, osteoporosis y trastornos cardiovasculares relacionados con la obesidad, en un sujeto con necesidad de ello.

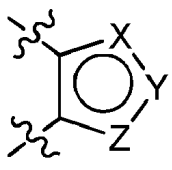
DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

La presente invención se define en las reivindicaciones añadidas y está dirigida a compuestos como se definen en la reivindicación 1. Estos compuestos entran dentro del alcance de la fórmula (I)



en donde

5



10

R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , W y R son como se define en la presente. Los compuestos de la presente invención son agonistas de GPR120 útiles en el tratamiento de trastornos y enfermedades relacionados, incluyendo obesidad, trastornos relacionados con la obesidad, tolerancia a la glucosa oral alterada, resistencia a la insulina, diabetes mellitus Tipo II, síndrome metabólico, síndrome metabólico X, dislipidemia, LDL elevado, triglicéridos elevados, inflamación inducida por la obesidad, osteoporosis y trastornos cardiovasculares relacionados con la obesidad; preferiblemente, obesidad, resistencia a la insulina, diabetes mellitus Tipo II o dislipidemia.

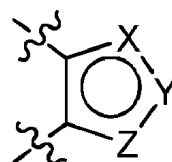
15

Se ha descubierto inesperadamente que los compuestos de fórmula (I) descritos en la presente no inducen la actividad de P450. Más particularmente, se ha descubierto inesperadamente que la sustitución en las posiciones R^4 y/o R^5 , preferiblemente en la posición R^4 , era más eficaz en la consecución de este efecto deseado.

20

En la presente se divulgan compuestos de fórmula (I) en los que

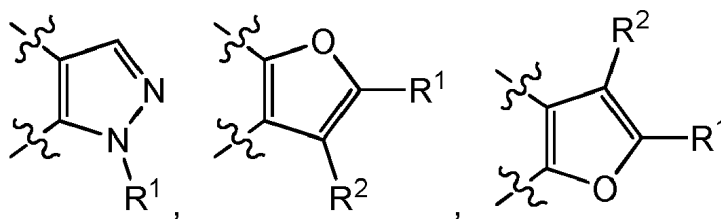
25



30

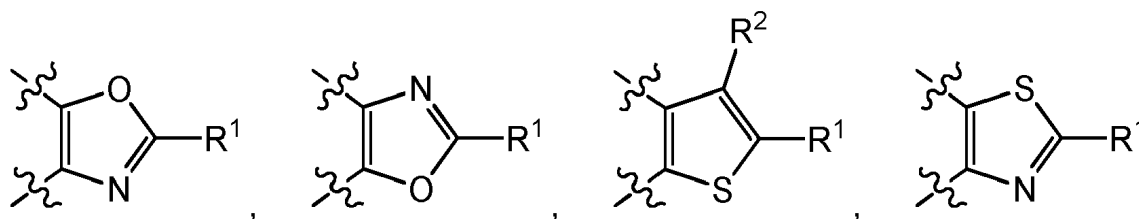
se selecciona del grupo que consiste de

35



40

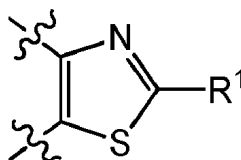
45



50

y

55

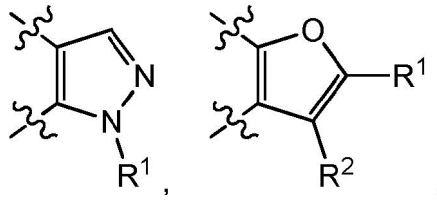


60

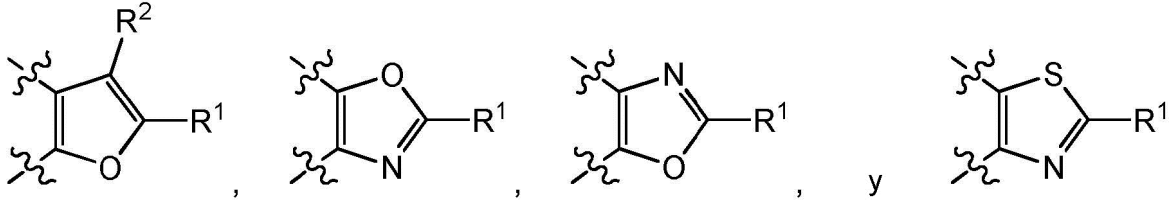
En la presente se divulgan compuestos de fórmula (I) en donde se selecciona del grupo que consiste de

65

5



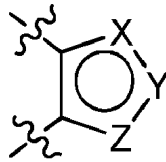
10



15

En la presente se divulgan compuestos de fórmula (I) en los que

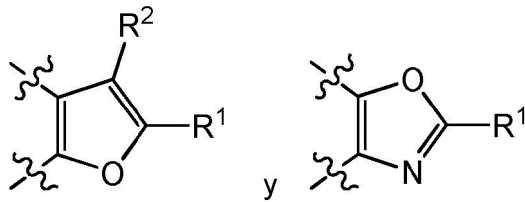
20



25

se selecciona del grupo que consiste de

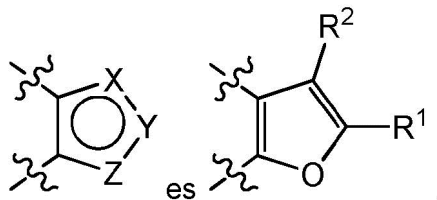
30



35

En los compuestos de la invención,

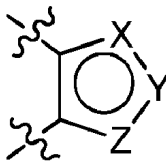
40



45

En la presente divulgan compuestos de fórmula (I) en los que

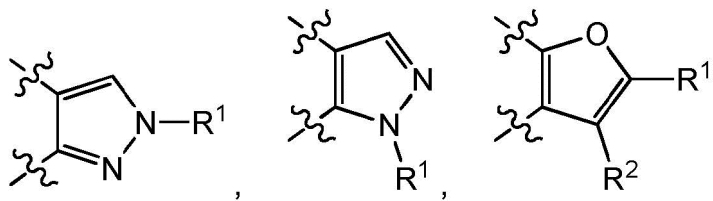
50



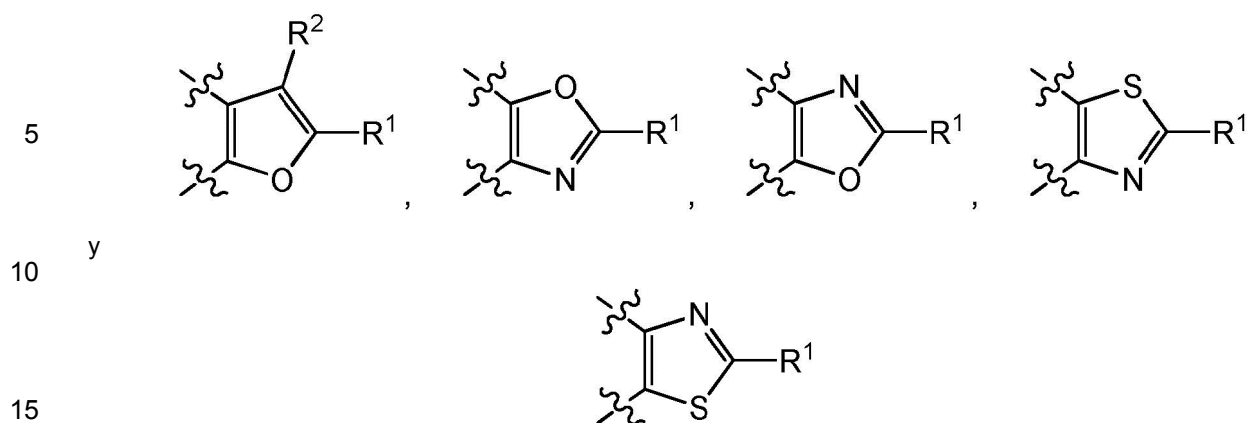
55

se selecciona del grupo que consiste de

60



65



En la presente se divulgan compuestos de fórmula (I) en la que R^1 se selecciona del grupo que consiste de ciano, alquilo C_{1-6} , -(alquilo C_{1-4} hidroxil sustituido), alquilo C_{1-4} fluoro sustituido, alqueno $C_{2,4}$, alqueno $C_{2,4}$ fluoro sustituido, alquino $C_{2,4}$, -(alquilo C_{1-4})-O-(alquilo C_{1-4}), -(alquilo C_{1-4})- $NR^A R^B$, -(alquilo C_{1-4})- NR^A -C(O)-(alquilo C_{1-4}), -(alquilo C_{1-4})- NR^A - SO_2 -(alquilo C_{1-4}), -C(O)OH, -C(O)O-(alquilo C_{1-4}), -C(O)-(alquilo C_{1-4}), -C(O)- $NR^A R^B$, cicloalquilo C_{3-6} , -(alquilo C_{1-4})-(cicloalquilo C_{3-6}), fenilo y -(alquilo C_{1-2})-(fenilo); en donde R^A y R^B se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste de hidrógeno y alquilo C_{1-4} . En la presente se divulgan compuestos de fórmula (I) en la que R^1 se selecciona del grupo que consiste de ciano, alquilo C_{1-4} , -(alquilo C_{1-2} hidroxil sustituido), alquilo C_{1-2} fluoro sustituido, alqueno $C_{2,4}$ fluoro sustituido, -(alquilo C_{1-2})-O-(alquilo C_{1-2}), -(alquilo C_{1-2})- $NR^A R^B$, -(alquilo C_{1-2})- NR^A -C(O)-(alquilo C_{1-2}), -(alquilo C_{1-2})- NR^A - SO_2 -(alquilo C_{1-2}), -C(O)OH, -C(O)-(alquilo C_{1-2}), -C(O)- $NR^A R^B$, cicloalquilo C_{5-6} , -(alquilo C_{1-2})-(cicloalquilo C_{5-6}), fenilo y -(alquilo C_{1-2})-fenilo); en donde R^A y R^B se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste de hidrógeno y metilo.

En la presente se divulgan compuestos de fórmula (I) en la que R^1 se selecciona del grupo que consiste de ciano, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, isopentilo, isobutilo, t-butilo, difluorometilo, trifluorometilo, 2,2-difluoroetilo, 2-fluoro-eten-1-ilo, hidroxil-metilo-, hidroxil-etilo-, metoxi-metilo-, metoxi-etilo-, carboxi-, metil-carbonilo-, aminocarbonilo-, dimetilamino-etilo-, metil-carbonil-amino-etilo-, metil-sulfonil-amino-etilo-, ciclopentilo, ciclopentil-metilo- y bencilo.

En la presente se divulgan compuestos de fórmula (I) en la que R^1 se selecciona del grupo que consiste de ciano, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, isobutilo, difluorometilo, trifluorometilo, 2,2-difluoroetilo, 2-fluoro-eten-1-ilo, hidroxil-etilo, metoxi-metilo- y metoxi-etilo-. En la presente se divulgan compuestos de fórmula (I) en la que R^1 se selecciona del grupo que consiste de metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, 2,2-difluoroetilo, 2-fluoro-eten-1-ilo y metoxi-metilo-. En la presente se divulgan compuestos de fórmula (I) en la que R^1 se selecciona del grupo que consiste de metilo, etilo, n-propilo, 2,2-difluoroetilo y 2-fluoro-eten-1-ilo. En la presente se divulgan compuestos de fórmula (I) en la que R^1 se selecciona del grupo que consiste de metilo, etilo, n-propilo, 2,2-difluoroetilo y 2-fluoro-eten-1-ilo. En los compuestos de la invención, R^1 es metilo.

En la presente se divulgan compuestos de fórmula (I) en la que R^2 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halógeno y alquilo C_{1-4} . En la presente se divulgan compuestos de fórmula (I) en la que R^2 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halógeno y alquilo C_{1-2} .

En la presente se divulgan compuestos de fórmula (I) en la que R^2 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, fluoro, bromo y metilo. En la presente se divulgan compuestos de fórmula (I) en la que R^2 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno y metilo. En los compuestos de la presente invención, R^2 es hidrógeno.

En la presente se divulgan compuestos de fórmula (I) en la que R^3 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, cloro y fluoro. En la presente se divulgan compuestos de fórmula (I) en la que R^3 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno y fluoro. En los compuestos de la presente invención, R^3 es hidrógeno.

En la presente se divulgan compuestos de fórmula (I) en la que R^4 y R^5 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C_{1-4} , alquilo C_{1-4} fluoro sustituido, alqueno $C_{2,4}$, alqueno $C_{2,4}$ fluoro sustituido, alquino $C_{2,4}$, alquino $C_{2,4}$ fluoro sustituido, alcoxi C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} fluoro sustituido, -O-(alquilo C_{1-4})-O-(alquilo C_{1-4}), -(alquilo C_{1-4})-O-(alquilo C_{1-4}), -(alquilo C_{1-4})- SO_2 -(alquilo C_{1-4}), -(alqueno $C_{2,4}$)- SO_2 -(alquilo C_{1-4}), -C(O)- $NR^C R^D$, -O-(fenilo) y -O-(alquilo C_{1-2})-(fenilo); en donde R^C y R^D se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste de hidrógeno y alquilo C_{1-4} ; con la condición de que por lo menos uno de R^4 o R^5 se seleccione del grupo que consiste de hidrógeno, cloro y fluoro. En la presente se divulgan compuestos de fórmula (I) en la que R^4 y R^5 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C_{1-4} , alquilo C_{1-2} fluoro sustituido, alquino $C_{2,4}$, alquino $C_{2,4}$ fluoro

sustituido, alcoxi C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄ fluoro sustituido, -O-(alquilo C₁₋₂)-O-(alquilo C₁₋₂), -(alquilo C₁₋₄)-SO₂-(alquilo C₁₋₂), -(alqueno C₂₋₄)-SO₂-(alquilo C₁₋₂), -C(O)-NR^CR^D, -O-(fenilo) y -O-(alquilo C₁₋₂)-(fenilo); en donde **R^C** y **R^D** se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste de hidrógeno y alquilo C₁₋₂; con la condición de que por lo menos uno de **R⁴** o **R⁵** se seleccione del grupo que consiste de hidrógeno, cloro y fluoro.

5 En la presente se divulgan compuestos de fórmula (I) en la que **R⁴** y **R⁵** se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C₁₋₄ cloro sustituido, alquilo C₁₋₄ fluoro sustituido, alqueno C₂₋₄, alqueno C₂₋₄ cloro sustituido, alqueno C₂₋₄ fluoro sustituido, alquino C₂₋₄, alquino C₂₋₄ cloro sustituido, alquino C₂₋₄ fluoro sustituido, alcoxi C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄ fluoro sustituido, -O-(alquilo C₁₋₄)-O-(alquilo C₁₋₄), -(alquilo C₁₋₄)-O-(alquilo C₁₋₄), -(alquilo C₁₋₄)-SO₂-(alquilo C₁₋₄), -C(O)-NR^CR^D, -O-(arilo) y -O-(alquilo C₁₋₂)-arilo; en donde **R^C** y **R^D** se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste de hidrógeno y alquilo C₁₋₄; con la condición de que por lo menos uno de **R⁴** o **R⁵** se seleccione del grupo que consiste de hidrógeno, cloro y fluoro.

15 En la presente se divulgan compuestos de fórmula (I) en la que **R⁴** y **R⁵** se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, cloro, fluoro, bromo, yodo, metilo, etilo, trifluorometilo, 1,1-difluoroetilo, etinilo, prop-1-in-1-il, 3,3,3-trifluoroprop-1-in-1-ilo, metoxi, etoxi, isopropiloxi, isobutiloxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, feniloxi, benciloxi, ciano, dimetilaminocarbonil-, metoxi-etoxi-, 3-(metilsulfonyl)-prop-1-ilo y 3-(metilsulfonyl)-prop-1-in-1-ilo; con la condición de que por lo menos uno de **R⁴** o **R⁵** se seleccione del grupo que consiste de hidrógeno, cloro y fluoro.

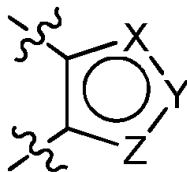
25 En la presente se divulgan compuestos de fórmula (I) en la que **R⁴** se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, cloro, fluoro, bromo, yodo, trifluorometilo, 1,1,-difluoroetilo, etinilo, prop-1-in-1-ilo, 3,3,3-trifluoroprop-1-in-1-ilo, etoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, ciano, dimetilaminocarbonil-, 3-(metilsulfonyl)-prop-1-ilo y 3-(metilsulfonyl)-prop-1-in-1-ilo.

30 En la presente se divulgan compuestos de fórmula (I) en la que **R⁴** se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, cloro, fluoro, bromo, yodo, etinilo, trifluorometilo, etoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, prop-1-in-1-ilo y ciano. En la presente se divulgan compuestos de fórmula (I) en la que **R⁴** se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, cloro, fluoro, bromo, yodo, etinilo, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, prop-1-in-1-ilo y ciano. En la presente se divulgan compuestos de fórmula (I) en la que **R⁴** se selecciona de un grupo que consiste de cloro, bromo, yodo, etinilo, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi y ciano. En los compuestos de la invención, **R⁴** es trifluorometoxi

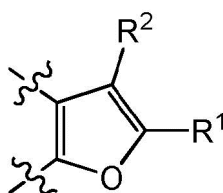
35 En la presente se divulgan compuestos de fórmula (I) en la que **R⁵** se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, fluoro, metilo, etilo, metoxi, etoxi, isopropiloxi, isobutiloxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, difluorometoxi, feniloxi, benciloxi, metoxi-etoxi- y 3-(metilsulfonyl)-prop-1-ilo.

40 En la presente se divulgan compuestos de fórmula (I) en la que **R⁵** se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, fluoro, metilo, etilo, metoxi, etoxi, isopropiloxi, isobutiloxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, difluorometoxi y metoxi-etoxi. En la presente se divulgan compuestos de fórmula (I) en la que **R⁵** se selecciona entre el grupo que consiste de hidrógeno, metilo, etilo, metoxi y difluorometoxi. En los compuestos de la invención, **R⁵** es hidrógeno.

45 En la presente se divulgan compuestos de fórmula (I) en la que



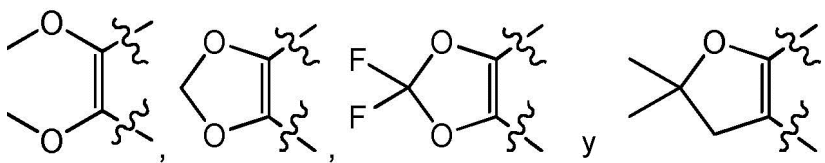
es



60 y en la que **R⁴** y **R⁵** pueden tomarse junto con los átomos de carbono a los que están unidos para formar una estructura de anillo seleccionada del grupo que consiste de

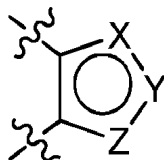
65

5



En la presente se divulgan compuestos de fórmula (I) en la que

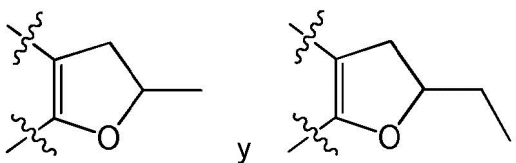
10



15

se selecciona del grupo que consiste de

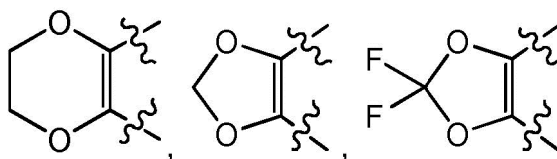
20



25

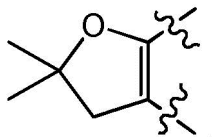
y en la que R^4 y R^5 pueden tomarse junto con los átomos de carbono a los que están unidos para formar una estructura de anillo seleccionada del grupo que consiste de

30



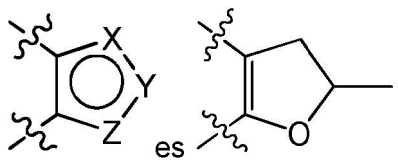
35 y

40



En la presente se divulgan compuestos de fórmula (I) en la que alternativamente, en la que

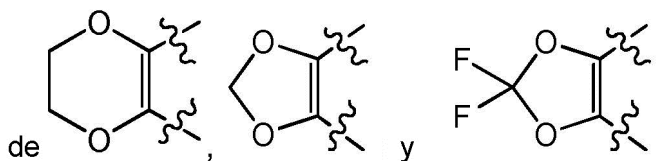
45



50

R^4 y R^5 pueden tomarse junto con los átomos de carbono a los que están unidos para formar una estructura de anillo seleccionada del grupo que consiste de

55

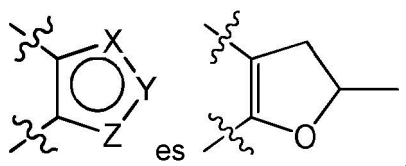


60

En la presente se divulgan compuestos de fórmula (I) en la que alternativamente, en la que

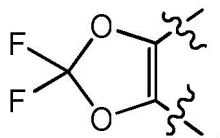
65

5



R^4 y R^5 pueden tomarse junto con los átomos de carbono a los que están unidos para formar

10



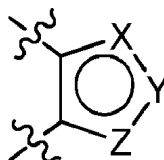
15

En la presente se divulgan compuestos de fórmula (I) en la que **W** se selecciona del grupo que consiste de CH, C(F) y C(Br). En la presente se divulgan compuestos de fórmula (I) en la que **W** se selecciona del grupo que consiste de CH y C(F). En los compuestos de la invención, **W** es CH. En la presente se divulgan compuestos de fórmula (I) en la que **W** es N.

20

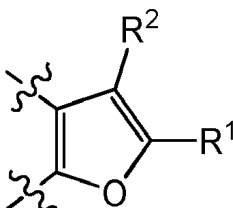
En la presente se divulgan compuestos de fórmula (I) en la que

25



es

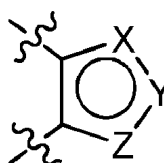
30



35

y en la que **W puede ser N**. En la presente se divulgan compuestos de fórmula (I) en la que

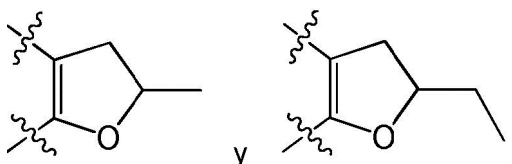
40



45

se selecciona del grupo que consiste de

50



55

y en la que **W puede ser N**.

60

En la presente se divulgan compuestos de fórmula (I) en la que R^6 y R^7 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-4} fluoro sustituido, alcoxi C_{1-4} y alcoxi C_{1-4} fluoro sustituido. En la presente se divulgan compuestos de fórmula (I) en la que R^6 y R^7 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-2} fluoro sustituido y ciano.

65

En la presente se divulgan compuestos de fórmula (I) en la que R^6 y R se seleccionan cada uno independientemente

del grupo que consiste de hidrógeno, fluoro, metilo, n-propilo, isobutilo, isopentilo, trifluorometilo y ciano. En los compuestos de la invención, R^6 y R^7 son cada uno metilo.

5 En la presente se divulgan compuestos de fórmula (I) en la que R^6 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, fluoro, metilo y ciano. En la presente se divulgan compuestos de fórmula (I) en la que R^6 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, fluoro y metilo. En los compuestos de la presente invención, R^6 es metilo.

10 En la presente se divulgan compuestos de fórmula (I) en la que R^7 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, fluoro, metilo, n-propilo, isobutilo, isopentilo y trifluorometilo. En la presente se divulgan compuestos de fórmula (I) en la que R^7 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, fluoro, metilo, n-propilo, isopentilo y trifluorometilo. En la presente se divulgan compuestos de fórmula (I) en la que R^7 se selecciona del grupo que consiste de fluoro, metilo, n-propilo y trifluorometilo. En la presente se divulgan compuestos de fórmula (I) en la que R^7 se selecciona del grupo que consiste de fluoro, metilo y n-propilo. En los compuestos de la presente invención, R^7 es metilo.

15 En la presente se divulgan compuestos de fórmula (I) en la que



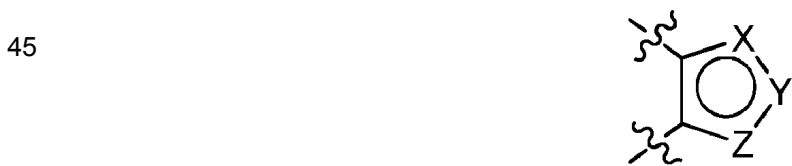
es



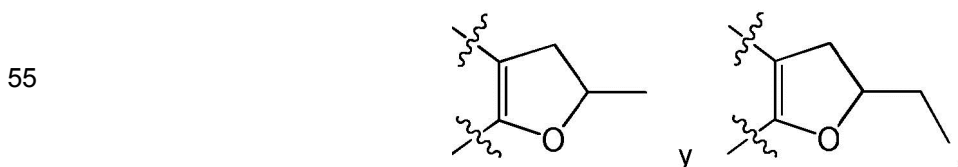
30 en la que W es $C(R^9)$ y en la que R^6 y R^7 pueden ser tomados juntos con los átomos de carbono a los que están unidos para formar



40 En la presente se divulgan compuestos de fórmula (I) en la que



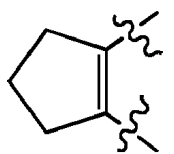
50 se selecciona del grupo que consiste de



60 en la que W es CH y en la que R^6 y R^7 pueden tomarse junto con los átomos de carbono a los que están unidos para formar

65

5



10

En la presente se divulgan compuestos de fórmula (I) en la que R^8 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C_{1-4} , alquilo C_{1-4} fluoro sustituido, alcoxi C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} fluoro sustituido y - (alquilo C_{1-4})-C(O)OH. En la presente se divulgan compuestos de fórmula (I) en la que R^8 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo C_{1-2} y alquilo C_{1-2} fluoro sustituido.

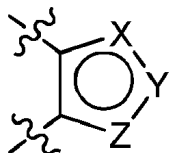
15

En la presente se divulgan compuestos de fórmula (I) en la que R^8 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, metilo y trifluorometilo. En la presente se divulgan compuestos de fórmula (I) en la que R^8 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno y trifluorometilo. En los compuestos de la presente invención, R^8 es hidrógeno.

20

En la presente se divulgan compuestos de fórmula (I) en la que R^0 es $-CH_2OH$. En los compuestos de la presente invención, R^0 es $-C(O)OH$.

25



30

En la presente se divulgan compuestos en los que los sustituyentes seleccionados para una o más de las variables definidas en la presente (es decir,

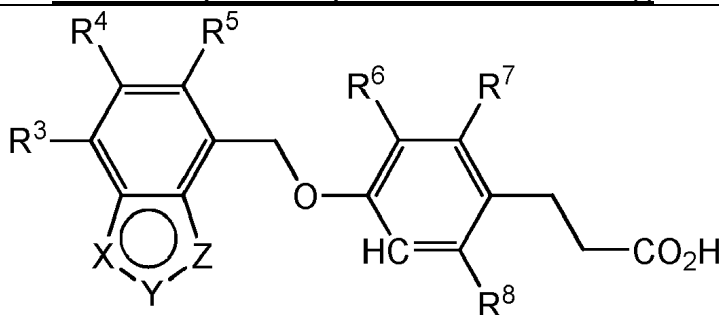
$R^0, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, W$, etc.) se seleccionan independientemente para ser cualquier sustituyente individual o cualquier subconjunto de sustituyentes seleccionados de la lista completa como se define en la presente.

35

La presente invención se refiere al compuesto que tiene El ID N° 36/Ejemplo de Síntesis 99 enumerado a continuación, y sales farmacéuticamente aceptables del mismo. Los compuestos restantes son ejemplos de referencia. A menos que se indique lo contrario, en donde un centro estereogénico está presente en el compuesto enumerado, el compuesto se preparó como una mezcla de estereoisómeros.

Tabla 1: Compuestos Representativos de Fórmula (I)

40



45

50

55

60

65

ID N°		R^3	R^4	R^5	R^6	R^7	R^8
1	4-(2,3-dimetil-benzofurilo)	H	H	H	F	F	H
2	7-(2-metil-benzofurilo)	H	F	H	CH ₃	CH ₃	H
3	7-(2-etil-benzofurilo)	H	F	H	CH ₃	CH ₃	H
4	7-(2-trifluoro-metil-benzofurilo)	H	F	H	CH ₃	CH ₃	H
5	7-(2-metil-3-fluoro-benzofurilo)	H	F	H	CH ₃	CH ₃	H

(continuación)

ID N°		R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸
6	4-(2-metil-benzofurilo)	H	H	H	F	F	H
7	7-(1-metil-indazolilo)	H	Cl	H	CH ₃	CH ₃	H
8	7-(2-metil-indazolilo)	H	Cl	H	CH ₃	CH ₃	H
9	7-(2-isopentil-benzofurilo)	H	F	H	CH ₃	CH ₃	H
10	7-(2-metoxi-etil-benzofurilo)	H	F	H	CH ₃	CH ₃	H
11	7-(2-etil-benzofurilo)	H	Cl	H	CH ₃	CH ₃	H
12	7-(2-etil-benzofurilo)	H	OCF ₃	H	CH ₃	CH ₃	H
13	7-(2-n-propil-benzofurilo)	H	F	H	CH ₃	CH ₃	H
14	7-(2-hidroxi-metil-benzofurilo)	H	F	H	CH ₃	CH ₃	H
15	7-(2-hidroxi-etil-benzofurilo)	H	F	H	CH ₃	CH ₃	H
16	7-(2-etil-benzofurilo)	H	F	H	F	F	H
18	7-(2-ciclopentil-benzofurilo)	H	F	H	CH ₃	CH ₃	H
19	7-(2-ciclopentil-metil-benzofurilo)	H	F	H	CH ₃	CH ₃	H
20	7-(2-bencil-benzofurilo)	H	F	H	CH ₃	CH ₃	H
21	7-(2-metoxi-metil-benzofurilo)	H	F	H	CH ₃	CH ₃	H
22	7-(2-isopropil-benzofurilo)	H	F	H	CH ₃	CH ₃	H
23	7-(2-isobutil-benzofurilo)	H	F	H	CH ₃	CH ₃	H
24	7-(2-metil-carbonil-amino-etil-benzofurilo)	H	F	H	CH ₃	CH ₃	H
25	7-(2-metil-sulfonil-amino-etil-benzofurilo)	H	F	H	CH ₃	CH ₃	H
26	7-(2-dimetil-amino-etil-benzofurilo)	H	F	H	CH ₃	CH ₃	H
27	7-(2-t-butil-benzofurilo)	H	F	H	CH ₃	CH ₃	H
29	7-(2-etil-benzofurilo)	H	-O-etilo	H	CH ₃	CH ₃	H
31	7-(2-n-propil-benzofurilo)	H	Cl	H	CH ₃	CH ₃	H
32	7-(2-difluoro-metil-benzofurilo)	H	F	H	CH ₃	CH ₃	H
35	7-(2-n-propil-benzofurilo)	H	OCF ₃	H	CH ₃	CH ₃	H
36	7-(2-metil-benzofurilo)	H	OCF ₃	H	CH ₃	CH ₃	H
37	7-(2-n-propil-benzofurilo)	H	CF ₃	H	CH ₃	CH ₃	H
38	7-(2-n-propil-benzofurilo)	H	etinilo	H	CH ₃	CH ₃	H
40	7-(2-etil-benzofurilo)	H	Cl	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H
41	7-(2-n-propil-benzofurilo)	H	Cl	H	ciano	CH ₃	H
42	7-(2-amino-carbonil-benzofurilo)	H	F	H	CH ₃	CH ₃	H
43	7-(2-carboxi-benzofurilo)	H	F	H	CH ₃	CH ₃	H
44	7-(2-etil-benzofurilo)	H	Cl	OCH ₃	CH ₃	CH ₃	H
45	7-(2-etil-benzofurilo)	H	Br	H	CH ₃	CH ₃	H

(continuación)

ID N°		R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸
46	7-(2-n-propil-benzofurilo)	H	-C(O)-N(CH ₃) ₂	H	CH ₃	CH ₃	H
47	7-(2-n-propil-benzofurilo)	H	yo	H	CH ₃	CH ₃	H
48	7-(2,3-dimetil-benzofurilo)	H	F	H	CH ₃	CH ₃	H
49	7-(2-ciano-benzofurilo)	H	F	H	CH ₃	CH ₃	H
56	7-(2-metil-carbonil-benzofurilo)	H	F	H	CH ₃	CH ₃	H
57	7-(2-etil-benzofurilo)	H	difluorometoxi	H	CH ₃	CH ₃	H
58	7-(2-n-propil-benzofurilo)	H	prop-1-in-1-ilo	H	CH ₃	CH ₃	H
59	7-(2-n-propil-benzofurilo)	H	Cl	H	F	F	H
60	4-(2,3-dimetil-benzofurilo)	H	H	H	CH ₃	CH ₃	H
61	7-(2-etil-benzofurilo)	H	Cl	etilo	CH ₃	CH ₃	H
62	7-(2-etil-benzofurilo)	H	Cl	etoxi	CH ₃	CH ₃	H
63	7-(2-etil-benzofurilo)	H	Cl	metoxi-etoxi-	CH ₃	CH ₃	H
64	7-(2-etil-benzofurilo)	H	Cl	2,2,2-trifluoroetoxi	CH ₃	CH ₃	H
65	7-(2-etil-benzofurilo)	H	Cl	isopropil-oxi-	CH ₃	CH ₃	H
66	7-(2-etil-benzofurilo)	H	H	etoxi	CH ₃	CH ₃	H
67	7-(2-etil-benzofurilo)	H	Cl	isobutilo-oxi	CH ₃	CH ₃	H
68	7-(2-etil-benzofurilo)	H	Cl	benciloxi-	CH ₃	CH ₃	H
69	7-(2-etil-benzofurilo)	H	Cl	difluorometoxi	CH ₃	CH ₃	H
70	7-(2-etil-benzofurilo)	H	H	difluorometoxi	CH ₃	CH ₃	H
71	7-(2-metil-benzofurilo)	F	OCF ₃	F	CH ₃	CH ₃	H
72	7-(2-n-propil-benzofurilo)	H	3,3,3-trifluoro-prop-1-in-1-ilo	H	CH ₃	CH ₃	H
73	7-(2-etil-benzofurilo)	H	Cl	feniloxi-	CH ₃	CH ₃	H
74	7-(2-metil-benzofurilo)	OCH ₃	OCF ₃	F	F	F	H
75	7-(2-metil-benzofurilo)	F	OCF ₃	F	F	F	H
76	7-(2-metil-benzofurilo)	H	difluorometoxi	H	CH ₃	CH ₃	H
77	7-(2-n-propil-benzofurilo)	H	difluorometoxi	H	CH ₃	CH ₃	H
78	7-(2-metil-benzofurilo)	H	Cl	H	CH ₃	CH ₃	H
79	7-(2-n-propil-benzofurilo)	H	1,1-difluoroetil-	H	CH ₃	CH ₃	H
80	4-(2,3-dimetil-benzofurilo)	H	Cl	H	CH ₃	CH ₃	H
81	4-(2-metil-benzofurilo)	H	Cl	H	CH ₃	CH ₃	H
83	7-(2-metil-benzofurilo)	H	prop-1-in-1-ilo	H	CH ₃	CH ₃	H
84	7-(2-metil-benzoxazolilo)	H	Cl	H	CH ₃	CH ₃	H
85	7-(2-metil-benzofurilo)	H	Cl	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H
87	7-(2-(2,2-difluoro-etil)-benzofurilo)	H	Cl	H	CH ₃	CH ₃	H
88	7-(2-(2-fluoro-eten-1-il)-benzofurilo)	H	Cl	H	CH ₃	CH ₃	H

(continuación)

ID N°		R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸
91	7-(2-metil-benzotienilo)	H	Cl	H	CH ₃	CH ₃	H
94	7-(2-hidroxi-etil-benzofurilo)	H	OCF ₃	H	CH ₃	CH ₃	H
95	4-(2-metil-benzoxazolilo)	H	Cl	H	CH ₃	CH ₃	H
96	7-(2-(2,2-difluoroetil)-benzofurilo)	H	OCF ₃	H	CH ₃	CH ₃	H
97	7-(2-(2-fluoro-eten-1-il)-benzofurilo)	H	OCF ₃	H	CH ₃	CH ₃	H
98	4-(2-metil-benzotiazolilo)	H	Cl	H	CH ₃	CH ₃	H
99	7-(2-metil-benzofurilo)	H	3-(metil-sulfonil)-prop-1-in-1-ilo	H	CH ₃	CH ₃	H
100	7-(2-metil-benzofurilo)	H	3-(metil-sulfonil)-prop-1-ilo	H	CH ₃	CH ₃	H
101	4-(2-metil-benzotienilo)	H	Cl	H	CH ₃	CH ₃	H
104	4-(2-t-butilbenzotiazolilo)	H	Cl	H	CH ₃	CH ₃	H
105	4-(2-etil-benzotiazolilo)	H	F	H	CH ₃	CH ₃	H
106	4-(2-isopropil-benzotiazolilo)	H	Cl	H	CH ₃	CH ₃	H
107	4-(2-t-butilbenzotiazolilo)	H	F	H	CH ₃	CH ₃	H
108	7-(2-metil-benzofurilo)	H	Cl	3-(metil-sulfonil)prop-1-ilo	CH ₃	CH ₃	H
109	4-(2-etil-benzotiazolilo)	H	Cl	H	CH ₃	CH ₃	H
110	4-(2-isobutil-benzotiazolilo)	H	Cl	H	CH ₃	CH ₃	H
111	4-(2-isopropil-benzotiazolilo)	H	F	H	CH ₃	CH ₃	H
112	7-(2-metil-benzofurilo)	H	OCF ₃	H	H	CF ₃	H
115	4-(2-isobutil-benzotiazolilo)	H	F	H	CH ₃	CH ₃	H
117	4-(2-trifluoro-metil-benzotiazolilo)	H	F	H	CH ₃	CH ₃	H
118	4-(2-metil-benzotiazolilo)	H	OCF ₃	H	CH ₃	CH ₃	H
119	4-(2-trifluoro-metil-benzotiazolilo)	H	Cl	H	CH ₃	CH ₃	H
121	7-(2-metil-benzotiazolil)	H	Cl	H	CH ₃	CH ₃	H
122	7-(2-etil-benzofurilo)	H	ciano	H	CH ₃	CH ₃	H

En la Tabla 2 que sigue en la presente, las estructuras de anillo mostradas en las columnas encabezadas "R⁶ y R⁷ tomados en conjunto" y "R⁴ y R⁵ tomados en conjunto" se incorporan a la estructura dibujada en el encabezado de la tabla, en la orientación como se ha dibujado.

Tabla 2: Compuestos Representativos de Fórmula (I)

ID N°		R ⁴	R ⁵	R ⁶ y R ⁷ tomados en conjunto	
52	7-(2-etil-benzofurilo)	OCF ₃	H		
54	7-(2-etil-benzofurilo)	Cl	H		
55	7-(2-metil-benzofurilo)	OCF ₃	H		
ID N°		R ⁴ y R ⁵ tomados en conjunto		R ⁶	R ⁷
30	7-(2-etil-benzofurilo)			CH ₃	CH ₃

(continuación)

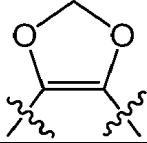
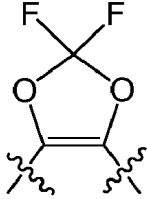
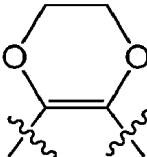
82	7-(2-metil-benzofurilo)		CH ₃	CH ₃
89	7-(2-metil-benzofurilo)		CH ₃	CH ₃
90	7-(2-metil-benzofurilo)		CH ₃	CH ₃

Tabla 3: Compuestos Representativos de Fórmula (I)

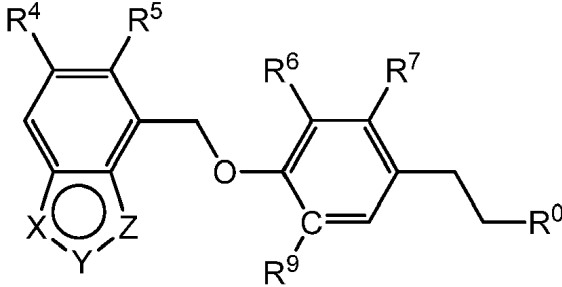
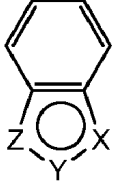
							
ID N°		R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁹	R ⁰
17	7-(2-etil-benzofurilo)	F	H	F	H	F	C(O)OH
50	7-(2-etil-benzofurilo)	OCF ₃	H	H	n-propilo	F	C(O)OH
51	7-(2-etil-benzofurilo)	OCF ₃	H	H	isopentilo	F	C(O)OH
53	7-(2-etil-benzofurilo)	OCF ₃	H	H	isobutilo	F	C(O)OH
86	7-(2-metil-benzofurilo)	Cl	CH ₃	F	H	F	C(O)OH
92	7-(2-metil-benzotienilo)	Cl	H	F	H	F	C(O)OH
93	7-(2-metil-benzotienilo)	Cl	H	F	H	F	CH ₂ OH
102	4-(2-metil-benzotienilo)	Cl	H	F	H	F	C(O)OH
103	4-(2-metil-benzotienilo)	Cl	H	F	H	F	CH ₂ OH
120	4-(2-metil-3-bromo-benzofurilo)	OCF ₃	H	CH ₃	CH ₃	Br	C(O)OH

Tabla 4: Compuestos Representativos de Fórmula (I)

ID N°		R ⁴	R ⁷	R ⁸	R ⁰
28	7-(2-etil-benzofurilo)	F	H	CF ₃	C(O)OH
33	7-(2-etil-benzofurilo)	F	CH ₃	H	C(O)OH
34	7-(2-n-propil-benzofurilo)	Cl	CH ₃	H	C(O)OH
123	7-(2-etil-benzofurilo)	F	H	CH ₃	C(O)OH

La presente invención está dirigida al compuesto que tiene el ID N° 36/Ejemplo de síntesis 99 enumerado a continuación, y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

Tabla 5: compuestos representativos de la presente invención y ejemplos de referencia

ID No.	Nombre del compuesto	Ejemplo de Síntesis No.
1	Ácido 3-{4-[(2,3-dimetil-1-benzofuran-4-il)metoxi]-2,3-difluorofenil}propanoico	86
2	Ácido 3-{4-[(5-Fluoro-2-metil-1-benzofuran-7-il)metoxi]-2,3-dimetilfenil}propanoico	1
3	Ácido 3-{4-[(2-Etil-5-fluoro-1-benzofuran-7-il)metoxi]-2,3-dimetilfenil}propanoico	83
4	Ácido 3-{4-[(5-fluoro-2-(trifluorometil)-1-benzofuran-7-il)metoxi]-2,3-dimetilfenil}propanoico	84
5	Ácido 3-{4-[(3,5-Difluoro-2-metil-1-benzofuran-7-il)metoxi]-2,3-dimetilfenil}propanoico	85
6	Ácido 3-{2,3-Difluoro-4-[(2-metil-1-benzofuran-4-il)metoxi]fenil}propanoico	87
7	Ácido 3-{4-[(5-cloro-1-metil-1H-indazol-7-il)metoxi]-2,3-dimetilfenil}propanoico	81
8	Ácido 3-{4-[(5-cloro-2-metil-2H-indazol-7-il)metoxi]-2,3-dimetilfenil}propanoico	82
9	Ácido 3-{4-[(5-fluoro-2-(3-metilbutil)-1-benzofuran-7-il)metoxi]-2,3-dimetilfenil}propanoico	2
10	Ácido 3-{4-[(5-fluoro-2-(2-metoxietil)-1-benzofuran-7-il)metoxi]-2,3-dimetilfenil}propanoico	3
11	Ácido 3-{4-[(5-cloro-2-etil-1-benzofuran-7-il)metoxi]-2,3-dimetilfenil}propanoico	88
12	Ácido 3-{4-[(2-etil-5-(trifluorometoxi)-1-benzofuran-7-il)metoxi]-2,3-dimetilfenil}propanoico	89
13	Ácido 3-{4-[(5-Fluoro-2-propil-1-benzofuran-7-il)metoxi]-2,3-dimetilfenil}propanoico	4
14	Ácido 3-{4-[(5-fluoro-2-(hidroximetil)-1-benzofuran-7-il)metoxi]-2,3-dimetilfenil}propanoico	5

(continuación)

ID No.	Nombre del compuesto	Ejemplo de Síntesis No.
15	Ácido 3-(4-{{5-fluoro-2-(2-hidroxietil)-1-benzofuran-7-il}metoxi}-2,3-dimetilfenil)propanoico	6
16	Ácido 3-{4-[(2-Etil-5-fluoro-1-benzofuran-7-il)metoxi]-2,3-difluorofenil}propanoico	90
17	Ácido 3-{4-[(2-Etil-5-fluoro-1-benzofuran-7-il)metoxi]-3,5-difluorofenil}propanoico	91
18	Ácido 3-{4-[(2-ciclopentil-5-fluoro-1-benzofuran-7-il)metoxi]-2,3-dimetilfenil}propanoico	7
19	Ácido 3-(4-{{2-(ciclopentilmetil)-5-fluoro-1-benzofuran-7-il}metoxi}-2,3-dimetilfenil)propanoico	8
20	Ácido 3-{4-[(2-bencil-5-fluoro-1-benzofuran-7-il)metoxi]-2,3-dimetilfenil}propanoico	9
21	Ácido 3-(4-{{5-fluoro-2-(metoximetil)-1-benzofuran-7-il}metoxi}-2,3-dimetilfenil)propanoico	10
22	Ácido 3-(4-{{5-fluoro-2-(1-metiletil)-1-benzofuran-7-il}metoxi}-2,3-dimetilfenil)propanoico	11
23	Ácido 3-(4-{{5-fluoro-2-(2-metilpropil)-1-benzofuran-7-il}metoxi}-2,3-dimetilfenil)propanoico	12
24	Ácido 3-[4-{{2-[2-(acetilamino)etil]-5-fluoro-1-benzofuran-7-il}metoxi}-2,3-dimetilfenil]propanoico	13
25	Ácido 3-{4-[(5-fluoro-2-{2-[(metilsulfonil)amino]etil}-1-benzofuran-7-il)metoxi]-2,3-dimetilfenil}propanoico	14
26	Ácido 3-[4-{{2-[2-(dimetilamino)etil]-5-fluoro-1-benzofuran-7-il}metoxi}-2,3-dimetilfenil]propanoico	15
27	Ácido 3-{4-[(2-terc-Butil-5-fluoro-1-benzofuran-7-il)metoxi]-2,3-dimetilfenil}propanoico	16
28	Ácido 3-{6-[(2-Etil-5-fluoro-1-benzofuran-7-il)metoxi]-2-(trifluorometil)piridin-3-il}propanoico	92
29	Ácido 3-{4-[(5-Etoxi-2-etil-1-benzofuran-7-il)metoxi]-2,3-dimetilfenil}propanoico	17
30	Ácido 3-{4-[(6-Etil-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzo[1,2-b:4,5-b']difuran-4-il)metoxi]-2,3-dimetilfenilo}propanoico	93
31	Ácido 3-{4-[(5-cloro-2-propil-1-benzofuran-7-il)metoxi]-2,3-dimetilfenil}propanoico	94
32	Ácido 3-(4-{{2-(Difluorometil)-5-fluoro-1-benzofuran-7-il}metoxi}-2,3-dimetilfenil)propanoico	95
33	Ácido 3-{6-[(2-Etil-5-fluoro-1-benzofuran-7-il)metoxi]-4-metilpiridin-3-il}propanoico	96
34	Ácido 3-{6-(5-cloro-2-propil-1-benzofuran-7-il)metoxi}-4-metilpiridin-3-il}propanoico	97
35	Ácido 3-(2,3-dimetil-4-{{2-propil-5-(trifluorometoxi)-1-benzofuran-7-il}metoxi}fenil)propanoico	98
36	Ácido 3-(2,3-dimetil-4-{{2-metil-5-(trifluorometoxi)-1-benzofuran-7-il}metoxi}fenil)propanoico	99
37	Ácido 3-(2,3-dimetil-4-{{2-propil-5-(trifluorometil)-1-benzofuran-7-il}metoxi}fenil)propanoico	18
38	Ácido 3-{4-[(5-Etinil-2-propil-1-benzofuran-7-il)metoxi]-2,3-dimetilfenil}propanoico	19
40	Ácido 3-{4-[(5-cloro-2-etil-6-metil-1-benzofuran-7-il)metoxi]-2,3-dimetilfenil}propanoico	20
41	Ácido 3-{4-[(5-cloro-2-propil-1-benzofuran-7-il)metoxi]-3-ciano-2-metilfenil}propanoico	100
42	Ácido 3-{4-[(2-Carbamoil-5-fluoro-1-benzofuran-7-il)metoxi]-2,3-dimetilfenil}propanoico	21
43	Ácido 7-[[4-(2-Carboxietil)-2,3-dimetilfenoxi]metil]-5-fluoro-1-benzofuran-2-carboxílico	22
44	Ácido 3-{4-[(5-cloro-2-etil-6-metoxi-1-benzofuran-7-il)metoxi]-2,3-dimetilfenil}propanoico	23

(continuación)

ID No.	Nombre del compuesto	Ejemplo de Síntesis No.
45	Ácido 3-{4-[(5-bromo-2-etil-1-benzofuran-7-il)metoxi]-2,3-dimetilfenil}propanoico	101
46	Ácido 3-(4-[[5-(dimetilcarbamoi)-2-propil-1-benzofuran-7-il]metoxi]-2,3-dimetilfenil)propanoico	24
47	Ácido 3-(4-[(5-iodo-2-propil-1-benzofuran-7-il)metoxi]-2,3-dimetilfenil)propanoico	25
48	Ácido 3-(4-[(5-Fluoro-2,3-dimetil-1-benzofuran-7-il)metoxi]-2,3-dimetilfenil)propanoico	102
49	Ácido 3-(4-[(2-ciano-5-fluoro-1-benzofuran-7-il)metoxi]-2,3-dimetilfenil)propanoico	26
50	Ácido 3-(4-[[2-etil-5-(trifluorometoxi)-1-benzofuran-7-il]metoxi]-5-fluoro-2-propilfenil)propanoico	27
51	Ácido 3-(4-[[2-etil-5-(trifluorometoxi)-1-benzofuran-7-il]metoxi]-5-fluoro-2-(3-metilbutil)fenil)propanoico	28
52	Ácido 3-(7-[[2-etil-5-(trifluorometoxi)-1-benzofuran-7-il]metoxi]-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)propanoico	29
53	Ácido 3-(4-[[2-etil-5-(trifluorometoxi)-1-benzofuran-7-il]metoxi]-5-fluoro-2-(2-metilpropil)fenil)propanoico	30
54	Ácido 3-(7-[(5-cloro-2-etil-1-benzofuran-7-il)metoxi]-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)propanoico	31
55	Ácido 3-(7-[[2-metil-5-(trifluorometoxi)-1-benzofuran-7-il]metoxi]-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)propanoico	103
56	Ácido 3-(4-[(2-Acetil-5-fluoro-1-benzofuran-7-il)metoxi]-2,3-dimetilfenil)propanoico	32
57	Ácido 3-(4-[[5-(difluorometoxi)-2-etil-1-benzofuran-7-il]metoxi]-2,3-dimetilfenil)propanoico	33
58	Ácido 3-(2,3-Dimetil-4-[(2-propil-5-prop-1-in-1-il-1-benzofuran-7-il)metoxi]fenil)propanoico	34
59	Ácido 3-(4-[(5-cloro-2-propil-1-benzofuran-7-il)metoxi]-2,3-difluorofenil)propanoico	104
60	Ácido 3-(4-[(2,3-Dimetil-1-benzofuran-4-il)metoxi]-2,3-dimetilfenil)propanoico	105
61	Ácido 3-(4-[(5-cloro-2,6-dietil-1-benzofuran-7-il)metoxi]-2,3-dimetilfenil)propanoico	35
62	Ácido 3-(4-[(5-cloro-6-etoxi-2-etil-1-benzofuran-7-il)metoxi]-2,3-dimetilfenil)propanoico	36
63	Ácido 3-(4-[[5-cloro-2-etil-6-(2-metoxietoxi)-1-benzofuran-7-il]metoxi]-2,3-dimetilfenil)propanoico	37
64	Ácido 3-(4-[[5-cloro-2-etil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1-benzofuran-7-il]metoxi]-2,3-dimetilfenil)propanoico	38
65	Ácido 3-(4-[[5-cloro-2-etil-6-(1-metiletoxi)-1-benzofuran-7-il]metoxi]-2,3-dimetilfenil)propanoico	39
66	Ácido 3-(4-[(6-etoxi-2-etil-1-benzofuran-7-il)metoxi]-2,3-dimetilfenil)propanoico	40
67	Ácido 3-(4-[[5-cloro-2-etil-6-(2-metilpropoxi)-1-benzofuran-7-il]metoxi]-2,3-dimetilfenil)propanoico	41
68	Ácido 3-(4-[[6-(benciloxi)-5-cloro-2-etil-1-benzofuran-7-il]metoxi]-2,3-dimetilfenil)propanoico	42
69	Ácido 3-(4-[[5-cloro-6-(difluorometoxi)-2-etil-1-benzofuran-7-il]metoxi]-2,3-dimetilfenil)propanoico	43
70	Ácido 3-(4-[[6-(difluorometoxi)-2-etil-1-benzofuran-7-il]metoxi]-2,3-dimetilfenil)propanoico	44
71	Ácido 3-(4-[[4,6-Difluoro-2-metil-5-(trifluorometoxi)-1-benzofuran-7-il]metoxi]-2,3-dimetilfenil)propanoico	106
72	Ácido 3-(2,3-Dimetil-4-[[2-propil-5-(3,3,3-trifluoroprop-1-in-1-il)-1-benzofuran-7-il]metoxi]fenil)propanoico	45
73	Ácido 3-(4-[(5-cloro-2-etil-6-fenoxi-1-benzofuran-7-il)metoxi]-2,3-dimetilfenil)propanoico	46

(continuación)

ID No.	Nombre del compuesto	Ejemplo de Síntesis No.
74	Ácido 3-(2,3-Difluoro-4-[[6-fluoro-4-metoxi-2-metil-5-(trifluorometoxi)-1-benzofuran-7-il]metoxi]fenil)propanoico	107
75	Ácido 3-(4-[[4,6-Difluoro-2-metil-5-(trifluorometoxi)-1-benzofuran-7-il]metoxi]-2,3-difluorofenil)propanoico	108
76	Ácido 3-(4-[[5-(difluorometoxi)-2-metil-1-benzofuran-7-il]metoxi]-2,3-dimetilfenil)propanoico	47
77	Ácido 3-(4-[[5-(difluorometoxi)-2-propil-1-benzofuran-7-il]metoxi]-2,3-dimetilfenil)propanoico	48
78	Ácido 3-(4-[[5-(6-cloro-2-metil-1-benzofuran-7-il)metoxi]-2,3-dimetilfenil]propanoico	49
79	Ácido 3-(4-[[5-(1,1-difluoroetil)-2-propil-1-benzofuran-7-il]metoxi]-2,3-dimetilfenil)propanoico	50
80	Ácido 3-(4-[[6-cloro-2,3-dimetil-1-benzofuran-4-il]metoxi]-2,3-dimetilfenil)propanoico	109
81	Ácido 3-(4-[[6-cloro-2-metil-1-benzofuran-4-il]metoxi]-2,3-dimetilfenil)propanoico	110
82	Ácido 3-(2,3-dimetil-4-[[6-metilfuro[2,3-f][1,3]benzodioxol-4-il]metoxi]fenil)propanoico	51
83	Ácido 3-(2,3-dimetil-4-[[2-metil-5-prop-1-in-1-il-1-benzofuran-7-il]metoxi]fenil)propanoico	52
84	Ácido 3-(4-[[5-cloro-2-metil-1,3-benzoxazol-7-il]metoxi]-2,3-dimetilfenil)propanoico	111
85	Ácido 3-(4-[[5-cloro-2,6-dimetil-1-benzofuran-7-il]metoxi]-2,3-dimetilfenil)propanoico	53
86	Ácido 3-(4-[[5-Cloro-2,6-dimetil-1-benzofuran-7-il]metoxi]-3,5-difluorofenil)propanoico	54
87	Ácido 3-(4-[[5-cloro-2-(2,2-difluoroetil)-1-benzofuran-7-il]metoxi]-2,3-dimetilfenil)propanoico	112
88	Ácido 3-(4-[[5-cloro-2-(2-fluorovinil)benzofuran-7-il]metoxi]-2,3-dimetilfenil)propanoico	77
89	Ácido 3-(4-[[2,2-Difluoro-6-metilfuro[2,3-f][1,3]benzodioxol-4-il]metoxi]-2,3-dimetilfenil)propanoico	55
90	Ácido 3-(2,3-dimetil-4-[[7-metil-2,3-dihidrofuro[2,3-g][1,4]benzodioxin-5-il]metoxi]fenil)propanoico	56
91	Ácido 3-(4-[[5-cloro-2-metil-1-benzotiofen-7-il]metoxi]-2,3-dimetilfenil)propanoico	57
92	Ácido 3-(4-[[5-cloro-2-metil-1-benzotiofen-7-il]metoxi]-3,5-difluorofenil)propanoico	58
93	3-(4-[[5-Cloro-2-metil-1-benzotiofen-7-il]metoxi]-3,5-difluorofenil)propan-1-ol	59
94	Ácido 3-(4-[[2-(2-hidroxietil)-5-(trifluorometoxi)-1-benzofuran-7-il]metoxi]-2,3-dimetilfenil)propanoico	113
95	Ácido 3-(4-[[6-cloro-2-metil-1,3-benzoxazol-4-il]metoxi]-2,3-dimetilfenil)propanoico	114
96	Ácido 3-(4-[[2-(2,2-difluoroetil)-5-(trifluorometoxi)-1-benzofuran-7-il]metoxi]-2,3-dimetilfenil)propanoico	115
97	Ácido 3-(4-[[2-(2-Fluoroetenil)-5-(trifluorometoxi)-1-benzofuran-7-il]metoxi]-2,3-dimetilfenil)propanoico	116
98	Ácido 3-(4-[[6-cloro-2-metil-1,3-benzotiazol-4-il]metoxi]-2,3-dimetilfenil)propanoico	117
99	Ácido 3-(2,3-Dimetil-4-[[2-metil-5-[3-(metilsulfonil)prop-1-in-1-il]-1-benzofuran-7-il]metoxi]fenil)propanoico	60
100	Ácido 3-(2,3-Dimetil-4-[[2-metil-5-[3-(metilsulfonil)propil]-1-benzofuran-7-il]metoxi]fenil)propanoico	61
101	Ácido 3-(4-[[6-cloro-2-metil-1-benzotiofen-4-il]metoxi]-2,3-dimetilfenil)propanoico	62
102	Ácido 3-(4-[[6-cloro-2-metil-1-benzotiofen-4-il]metoxi]-3,5-difluorofenil)propanoico	63

(continuación)

ID No.	Nombre del compuesto	Ejemplo de Síntesis No.
5 103	3-{4-[(6-Cloro-2-metil-1-benzotiofen-4-il)metoxi]-3,5-difluorofenil}propan-1-ol	64
104	Ácido 3-{4-[(2-terc-butil-6-cloro-1,3-benzotiazol-4-il)metoxi]-2,3-dimetilfenil}propanoico	65
10 105	Ácido 3-{4-[(2-Etil-6-fluoro-1,3-benzotiazol-4-il)metoxi]-2,3-dimetilfenil}propanoico	66
106	Ácido 3-{4-[[6-cloro-2-(1-metiletil)-1,3-benzotiazol-4-il]metoxi]-2,3-dimetilfenil}propanoico	67
107	Ácido 3-{4-[(2-terc-butil-6-fluoro-1,3-benzotiazol-4-il)metoxi]-2,3-dimetilfenil}propanoico	68
15 108	Ácido 3-{4-[[5-cloro-2-metil-6-[3-(metilsulfonyl)propil]-1-benzofuran-7-il]metoxi]-2,3-dimetilfenil}propanoico	69
109	Ácido 3-{4-[(6-cloro-2-etil-1,3-benzotiazol-4-il)metoxi]-2,3-dimetilfenil}propanoico	70
20 110	Ácido 3-{4-[[6-cloro-2-(2-metilpropil)-1,3-benzotiazol-4-il]metoxi]-2,3-dimetilfenil}propanoico	71
111	Ácido 3-{4-[[6-fluoro-2-(1-metiletil)-1,3-benzotiazol-4-il]metoxi]-2,3-dimetilfenil}propanoico	72
112	Ácido 3-{4-[[2-metil-5-(trifluorometoxi)-1-benzofuran-7-il]metoxi]-2-(trifluorometil)fenil}propanoico	73
25 115	Ácido 3-{4-[[6-fluoro-2-(2-metilpropil)-1,3-benzotiazol-4-il]metoxi]-2,3-dimetilfenil}propanoico	76
117	Ácido 3-{4-[[6-fluoro-2-(trifluorometil)-1,3-benzotiazol-4-il]metoxi]-2,3-dimetilfenil}propanoico	78
30 118	Ácido 3-(2,3-dimetil-4-[[2-metil-6-(trifluorometoxi)-1,3-benzotiazol-4-il]metoxi]fenil)propanoico	118
119	Ácido 3-{4-[[6-cloro-2-(trifluorometil)-1,3-benzotiazol-4-il]metoxi]-2,3-dimetilfenil}propanoico	79
35 120	Ácido 3-(5-bromo-4-[[3-bromo-2-metil-5-(trifluorometoxi)-1-benzofuran-7-il]metoxi]-2,3-dimetilfenil)propanoico	119
121	Ácido 3-{4-[(5-cloro-2-metil-1,3-benzotiazol-7-il)metoxi]-2,3-dimetilfenil}propanoico	80
122	Ácido 3-(6-[(2-etil-5-fluorobenzofuran-7-il)metoxi]-2-metilpiridin-3-il)propanoico	75
40 123	Ácido 3-{4-[(5-ciano-2-etilbenzofuran-7-il)metoxi]-2,3-dimetilfenil}propanoico	74

La presente invención está dirigida a ácido 3-(2,3-dimetil-4-[[2-metil-5-(trifluorometoxi)-1-benzofuran-7-il]metoxi]fenil)propanoico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Los siguientes compuestos de fórmula (I) se seleccionaron del grupo que consiste de ácido 3-{4-[(5-cloro-2-etil-1-benzofuran-7-il)metoxi]-2,3-dimetilfenil}propanoico; ácido 3-(7-[[2-metil-5-(trifluorometoxi)-1-benzofuran-7-il]metoxi]-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)propanoico; ácido 3-{4-[(5-cloro-2-metil-1-benzofuran-7-il)metoxi]-2,3-dimetilfenil}propanoico; ácido 3-{4-[(5-cloro-2,6-dimetil-1-benzofuran-7-il)metoxi]-2,3-dimetilfenil}propanoico; ácido 3-(4-[[2-(2-fluoroetil)-5-(trifluorometoxi)-1-benzofuran-7-il]metoxi]-2,3-dimetilfenil)propanoico; ácido 3-{4-[[6-cloro-2-metil-1,3-benzotiazol-4-il]metoxi]-2,3-dimetilfenil}propanoico; y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, como se divulga en la presente.

En una realización, la presente invención está dirigida a un compuesto como se define en la reivindicación 1 que tiene una EC₅₀ medida de acuerdo con el procedimiento de β-arrestina A enseñado en el Ejemplo Biológico 1, que sigue en la presente o menos de aproximadamente 1,0 mM, preferiblemente menos de aproximadamente 0,500 mM, más preferiblemente menos de aproximadamente 0,200 mM, más preferiblemente menos de aproximadamente 0,100 mM, más preferiblemente menos de aproximadamente 0,050 mM.

En una realización, la presente invención está dirigida a un compuesto como se define en la reivindicación 1 que tiene una EC₅₀ medida de acuerdo con el procedimiento de Calcio A enseñado en el Ejemplo Biológico 2, que sigue en la presente o menos de aproximadamente 1,0 mM, preferiblemente menos de aproximadamente 0,500 mM, más preferiblemente menos de aproximadamente 0,200 mM, más preferiblemente menos de aproximadamente 0,100 mM, más preferiblemente menos de aproximadamente 0,050 mM.

DEFINICIONES

65

Como se usa en la presente, "**halógeno**" significará cloro, bromo, flúor y yodo.

Como se usa en la presente, el término "**alquilo**", ya sea usado solo o como parte de un grupo sustituyente, incluye cadenas lineales y ramificadas. Por ejemplo, los radicales alquilo incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, t-butilo, n-pentilo y similares. A menos que se indique lo contrario, el término "**alquilo C_{x-y}**" en donde X e Y son números enteros incluirá una composición de cadena lineal y ramificada de entre X e Y átomos de carbono. Por ejemplo, "alquilo C₁₋₄" incluirá una composición de cadena lineal y ramificada de entre 1 y 4 átomos de carbono, que incluye metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo y t-butilo.

Un experto en la técnica reconocerá que el término "**-(alquilo C₁₋₄)-**" denotará cualquier cadena de carbono alquilo C₁₋₄ como se define en la presente, en donde dicha cadena alquilo C₁₋₄ es divalente y está unida adicionalmente a través de dos puntos de unión, preferiblemente a través de dos átomos de carbono terminales.

Como se usa en la presente, a menos que se indique lo contrario, el término "**alquilo C₁₋₄ fluoro sustituido**" significará cualquier grupo alquilo C₁₋₄ como se ha definido anteriormente sustituido con por lo menos un átomo de fluoro, preferiblemente sustituido con de uno a tres átomos de fluoro. Los ejemplos adecuados incluyen, pero no están limitados a -CF₃, -CH₂-CF₃, -CF₂-CF₂-CF₂-CF₃, -CF₂-CF₃, y similares.

Como se usa en la presente, a menos que se indique lo contrario, el término "**alquilo C₁₋₄ cloro sustituido**" significará cualquier grupo alquilo C₁₋₄ como se ha definido anteriormente sustituido con por lo menos un átomo de cloro, preferiblemente sustituido con de uno a tres átomos de cloro. Los ejemplos adecuados incluyen, pero no están limitados a -CCl₃, -CH₂-CCl₃, -CCl₂-CCl₂-CCl₂-CCl₃, -CCl₂-CCl₃, y similares.

Como se usa en la presente, a menos que se indique lo contrario, el término "**alquilo C₁₋₄ bromo sustituido**" significará cualquier grupo alquilo C₁₋₄ como se ha definido anteriormente sustituido con por lo menos un átomo de bromo, preferiblemente sustituido con de uno a tres átomos de bromo. Los ejemplos adecuados incluyen, pero no están limitados a -CH₂Br, -CH₂-CBr₃, -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂Br, -CH(Br)-CH₃, y similares.

Como se usa en la presente, a menos que se indique lo contrario, el término "**alquilo C₁₋₄ hidroxil sustituido**" significa grupo alquilo C₁₋₄ como se ha definido anteriormente sustituido con por lo menos un grupo hidroxil. En una realización, el grupo alquilo C₁₋₄ está sustituido con un grupo hidroxil. En otra realización, el grupo alquilo C₁₋₄ está sustituido con un grupo hidroxil en el carbono terminal. Los ejemplos adecuados incluyen, pero no están limitados a, -CH₂(OH), -CH₂-CH₂-OH, -CH₂-CH(OH)-CH₃, -CH₂-CH₂-CH₂-OH, y similares.

Como se usa en la presente, el término "**alqueno**", ya sea usado solo o como parte de un grupo sustituyente, incluye cadenas de carbono lineales y ramificadas que contienen por lo menos un enlace doble, preferiblemente un enlace doble. A menos que se indique lo contrario, el término "**alqueno C_{x-y}**" en donde X e Y son números enteros incluirá una composición de cadena lineal y ramificada que contiene por lo menos un enlace doble de entre X e Y átomos de carbono. Por ejemplo, "alqueno C₂₋₄" incluirá una composición de cadena lineal y ramificada de entre 2 y 4 átomos de carbono que contiene por lo menos un enlace doble, incluyendo, por ejemplo, -CH=CH₂, -CH₂-CH=CH₂, -CH=CH-CH₃, -CH₂-CH₂-CH=CH₂, -CH₂-CH=CH-CH₃, -CH=CH-CH₂-CH₃, y similares.

Como se usa en la presente, a menos que se indique lo contrario, el término "**alqueno C₂₋₄ fluoro sustituido**" significará cualquier grupo alqueno C₂₋₄ como se ha definido anteriormente sustituido con por lo menos un átomo de fluoro, preferiblemente sustituido con uno a tres átomos de fluoro. Los ejemplos adecuados incluyen, pero no están limitados a, 2-fluoro-eteno y similares.

Como se usa en la presente, a menos que se indique lo contrario, el término "**alqueno C₂₋₄ cloro sustituido**" se refiere a cualquier grupo alqueno C₂₋₄ como se ha definido anteriormente sustituido con por lo menos un átomo de cloro, preferiblemente sustituido con de uno a tres átomos de cloro. Los ejemplos adecuados incluyen, pero no están limitados a, 2-cloro-eteno y similares.

Como se usa en la presente, el término "**alquino**", ya sea usado solo o como parte de un grupo sustituyente, incluye cadenas de carbono lineales y ramificadas que contienen por lo menos un enlace triple, preferiblemente un enlace triple. A menos que se indique lo contrario, el término "**alquino C_{x-y}**" en donde X e Y son números enteros incluirán una composición de lineal y ramificada que contiene por lo menos un enlace triple entre los átomos de carbono de X e Y. Por ejemplo, "alquino C₂₋₄" una composición de cadena lineal y ramificada de entre 2 y 4 átomos de carbono que contiene por lo menos un enlace triple, incluyendo por ejemplo, -CCH₂, -CH₂-CCH₂, -CC-CH₃, -CH₂-CH₂-CCH, -CH₂-CC-CH₃, -CC-CH₂-CH₃, y similares.

Como se usa en la presente, a menos que se indique lo contrario, el término "**alquino C₂₋₄ fluoro sustituido**" se refiere a cualquier grupo alquino C₂₋₄ como se ha definido anteriormente sustituido con por lo menos un átomo de fluoro, preferiblemente sustituido con de uno a tres átomos de fluoro. Los ejemplos adecuados incluyen, pero no están limitados a, 3-fluoro-prop-1-ino, y similares.

Como se usa en la presente, a menos que se indique lo contrario, el término "**alquinilo C₂₋₄ cloro sustituido**" se refiere a cualquier grupo alquinilo C₂₋₄ como se ha definido anteriormente sustituido con por lo menos un átomo de cloro, preferiblemente sustituido con de uno a tres átomos de cloro. Los ejemplos adecuados incluyen, pero no están limitados a, 3-cloro-prop-1-in-1-ilo, y similares.

Como se usa en la presente, a menos que se indique lo contrario, "**alcoxi**" indicará un radical éter de oxígeno de los grupos alquilo de cadena lineal o ramificada descritos anteriormente. Por ejemplo, metoxi, etoxi, n-propoxi, sec-butoxi, t-butoxi, n-hexiloxi y similares. A menos que se indique lo contrario, el término "**alcoxi C_{X-Y}**" en donde X e Y son números enteros incluirá un radical éter de oxígeno como se ha descrito anteriormente de entre X e Y átomos de carbono. Por ejemplo, "alcoxi C₁₋₄" incluirá radicales éter de oxígeno de entre 1 y 4 átomos de carbono, incluyendo metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi y t-butoxi.

Un experto en la técnica reconocerá que el término "**-(alcoxi C₁₋₄)-**" indicará cualquier radical éter de oxígeno de entre 1 y 4 átomos de carbono como se define en la presente, en donde dicho alcoxi C₁₋₄ es divalente y está unido adicionalmente a través de dos puntos de unión, preferiblemente a través de dos átomos de carbono terminales.

Como se usa en la presente, a menos que se indique lo contrario, el término "**alcoxi C₁₋₄ fluoro sustituido**" significará cualquier grupo alcoxi C₁₋₄ como se ha definido anteriormente sustituido con por lo menos un átomo de fluoro, preferiblemente sustituido con de uno a tres átomos de fluoro. Los ejemplos adecuados incluyen pero no están limitados a -O-CF₃, -O-CH₂-CF₃, -O-CF₂-CF₂-CF₂-CF₃, -O-CF₂-CF₃, y similares.

Como se usa en la presente, a menos que se indique lo contrario, el término "**cicloalquilo C₃₋₈**" significará cualquier sistema de anillo saturado, monocíclico de 3-8 miembros estable, por ejemplo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo.

Como se usa en la presente, a menos que se indique lo contrario, "**arilo**" se referirá a grupos aromáticos carbocíclicos no sustituidos como fenilo, naftilo, fluorenilo y similares. En una realización, el grupo arilo es fenilo o naftilo, preferiblemente fenilo.

Cuando un grupo particular está "**sustituido**" (por ejemplo, alquilo C₁₋₄, alqueno C₂₋₄, alquinilo C₂₋₄, cicloalquilo C₅₋₆, arilo, etc.), ese grupo puede tener uno o más sustituyentes, preferiblemente de uno a cinco sustituyentes, más preferiblemente de uno a tres sustituyentes, más preferiblemente de uno a dos sustituyentes, independientemente seleccionados de la lista de sustituyentes.

Con referencia a los sustituyentes, el término "**independientemente**" significa que cuando es posible más de uno de dichos sustituyentes, tales sustituyentes pueden ser los mismos o diferentes entre sí.

Como se usa en la presente, la notación "*" indicará la presencia de un centro estereogénico.

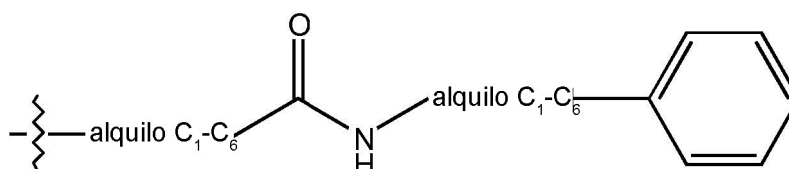
Cuando los compuestos de acuerdo con esta invención tienen por lo menos un **centro quiral**, en consecuencia pueden existir como enantiómeros. Cuando los compuestos poseen dos o más centros quirales, pueden existir adicionalmente como diastereómeros. Debe entenderse que todos estos isómeros y mezclas de los mismos están abarcados dentro del alcance de la presente invención. Preferiblemente, en donde el compuesto está presente como un enantiómero, el enantiómero está presente en un exceso enantiomérico mayor que o igual a aproximadamente el 80%, más preferiblemente, en un exceso enantiomérico mayor que o igual a aproximadamente el 90%, más preferiblemente todavía, en un exceso enantiomérico mayor que o igual a aproximadamente el 95%, más preferiblemente todavía, a un exceso enantiomérico mayor que o igual a aproximadamente el 98%, lo más preferible, a un exceso enantiomérico mayor que o igual a aproximadamente el 99%. De manera similar, en donde el compuesto está presente como un diastereómero, el diastereómero está presente en un exceso diastereomérico mayor que o igual a aproximadamente el 80%, más preferiblemente en un exceso diastereomérico mayor que o igual a aproximadamente el 90%, más preferiblemente todavía, en un exceso diastereomérico mayor que o igual a aproximadamente el 95%, más preferiblemente todavía, en un exceso diastereomérico mayor que o igual a aproximadamente el 98%, más preferiblemente, en un exceso diastereomérico mayor que o igual a aproximadamente el 99%.

Además, algunas de las formas cristalinas para los compuestos de la presente invención pueden existir como polimorfos y como tales se pretende que estén incluidos en la presente invención. Adicionalmente, algunos de los compuestos de la presente invención pueden formar solvatos con agua (es decir, hidratos) o solventes orgánicos comunes, y dichos solvatos también se pretende que estén abarcados dentro del alcance de esta invención.

Además, se pretende que dentro del alcance de la presente invención, cualquier elemento, en particular cuando se menciona en relación con un compuesto de fórmula (I), comprenderá todos los isótopos y mezclas isotópicas de dicho elemento, ya sean de origen natural o producidas sintéticamente, ya sea con abundancia natural o en una forma isotópicamente enriquecida. Por ejemplo, una referencia al hidrógeno incluye dentro de su

alcanse ^1H , ^2H (D) y ^3H (T). De manera similar, las referencias al carbono y al oxígeno incluyen dentro de su alcance respectivamente ^{12}C , ^{13}C y ^{14}C y ^{16}O y ^{18}O . Los isótopos pueden ser radiactivos o no radiactivos. Los compuestos radiomarcados de fórmula (I) pueden comprender un isótopo radiactivo seleccionado del grupo de ^3H , ^{11}C , ^{18}F , ^{122}I , ^{123}I , ^{125}I , ^{131}I , ^{75}Br , ^{76}Br , ^{77}Br y ^{82}Br . Preferiblemente, el isótopo radiactivo se selecciona del grupo de ^3H , ^{11}C y ^{18}F .

Bajo la nomenclatura estándar usada a lo largo de esta divulgación, se describe primero la porción terminal de la cadena lateral designada, seguido por la funcionalidad adyacente hacia el punto de unión. Por tanto, por ejemplo, un sustituyente " fenilalquil $\text{C}_1\text{-C}_6$ aminocarbonilalquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ se refiere a un grupo de la fórmula



Las abreviaturas usadas en la especificación, particularmente los Esquemas y los Ejemplos, son las siguientes:

20	AcOH =	Ácido acético
	ADDP =	1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina
	AIBN =	Azobisisobutironitrilo
	BrettPhos =	paladio 2-(diciclohexilfosfino)3,6-
25	[(COD)Pd(CH ₂ TMS) ₂]	dimetoxi-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenilo
	Bu ₃ P =	Tributilfosfina
	BuLi =	Butil litio
	n-BuLi =	n-butil litio
	Sec-BuLi =	sec-Butil litio
30	t-BuLi =	terc-butil litio
	Cu(OAc) ₂ =	Acetato de cobre
	DAST en [C ₈ min][PF ₆] =	Trifluoruro de dietilaminoazufre en hexafluorofosfato de 1-metil-3-octilimidazolio
	DCE =	Dicloroetano
	DCE =	Dicloroetano
35	DCM =	Diclorometano
	DEA =	dietilamina
	DEAD =	Dietilazodicarboxilato
	DIBAL o DIBAL-H =	Hidruro de diisobutilaluminio
	DIAD =	Diisopropilazodicarboxilato
40	DIBAL o DIBAL-H =	Hidruro de diisobutilaluminio
	DIPEA o DIEA =	Diisopropiletilamina
	DMA =	Adipato de dimetilo
	DMAP =	4-N,N-dimetilaminopiridina
	DME =	Dimetil éter
45	DMF =	N,N-dimetilformamida
	DMP =	peryodinano de Dess-Martin
	DMSO =	Dimetilsulfóxido
	dppf =	1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno
	Et ₂ NH =	Dietilamina
50	Et ₂ O =	Éter dietílico
	Et ₃ N o TEA =	Trietilamina
	EtOAc =	Acetato de etilo
	EtOH =	Etanol
	EtOMesilato o =	Metanosulfonato de etilo
55	EtOMs EtOTriflato o EtOTf =	Trifluorometanosulfonato de etilo
	hep =	heptano
	HPLC =	Cromatografía líquida de alta presión
	LAH =	Hidruro de litio aluminio
	LDA =	Diisopropilamida de litio
60	LDL =	Lipoproteínas de baja densidad
	Li(Bu ^t O) ₃ AlH =	Hidruro de litio tri-terc-butoxialuminio
	mCPBA o m-CPBA =	ácido meta-cloroperoxibenzoico
	Me =	Metilo (es decir, -CH ₃)
	MeOH =	Metanol
65	Mesilo =	Metilsulfonilo

	MOM =	Metoxi metil éter
	MsCl =	Cloruro de Mesilo
	MsOH =	Ácido metano sulfónico
	MTBE =	Metil t-butil éter
5	NAHMDS =	Bis(trimetilsilil)amida de sodio
	NBS =	N-Bromosuccinimida
	n-BuLi =	n-Butil Litio
	NCS =	N-Clorosuccinimida
	NMP =	N-metil-2-pirrolidinona
10	Pd/C =	Catalizador de paladio sobre carbono
	Pd ₂ (dba) ₃ =	Tris (dibencilideno acetona) dipaladio (0)
	Pd(dppe)Cl ₂ =	Dicloruro de paladio 1,2-bis(difenilfosfino)etano
	Pd(dppf)Cl ₂ =	[1,1'-Bis (difenilfosfino) ferroceno]dicloropaladio (II)
	Pd ₂ (OAc) ₂ =	Acetato de paladio (II)
15	Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂ o =	Bis(trifenilfosfina)paladio (II)
	PdCl ₂ (Ph ₃ P) ₂ =	cloruro
	Pd(PPh ₃) ₄ =	Tetrakis(trifenilfosfina) paladio (0)
	PE =	éter de petróleo
	PPA =	Fenilpropanolamina
20	PPh ₃ =	Trifenilfosfina
	P(o-tol) ₃ o P(o-tolil) ₃ =	Tri(o-tolil)fosfina
	Sal de Rochelle =	Tartrato de potasio y sodio
	sec-BuLi =	Sec -Butilo litio
	TBAF =	Fluoruro de Tetra-n-butilamonio
25	TBDMS =	Terc-butildimetilsililo
	TBDMSCl =	Cloruro de terc-butildimetilsililo
	t-BuNO ₂ =	Terc-Butilnitrito
	TEA =	Trietilamina
	TF ₂ O =	Anhídrido triflórico
30	TFA =	Ácido trifluoroacético
	THF =	Tetrahidrofurano
	THP =	Tetrahidropirano
	TLC =	Cromatografía de capa fina
	TMEDA =	Tetrametiletildiamina
35	TMS =	Trimetilsilil
	Tosilo =	p -Toluenesulfonilo
	TsOH o p-TsOH =	Ácido tolueno sulfónico

40 Para los propósitos de la presente invención, el término "**modulado por el receptor GPR120**" se usa para referirse al estado de ser afectado por la modulación del receptor GPR120, que incluye, pero no está limitado a, el estado de ser mediado por el receptor GPR120.

45 Como se usa en la presente, a menos que se indique lo contrario, el término "**trastorno modulado por el receptor GPR120**" significará cualquier enfermedad, trastorno o afección caracterizada porque por lo menos uno de sus síntomas característicos se mejora o elimina después del tratamiento con un agonista del receptor GPR120. Los ejemplos adecuados incluyen, pero no están limitados a, obesidad, trastornos relacionados con la obesidad, tolerancia a la glucosa oral alterada, resistencia a la insulina, diabetes mellitus Tipo II, síndrome metabólico, síndrome metabólico X, dislipidemia, LDL elevado, triglicéridos elevados, inflamación inducida por la obesidad, osteoporosis y trastornos cardiovasculares relacionados con la obesidad; preferiblemente, obesidad, resistencia a la insulina, diabetes mellitus Tipo II, dislipidemia o síndrome metabólico X; más preferiblemente, diabetes mellitus Tipo II o dislipidemia.

55 Como se usa en la presente, a menos que se indique lo contrario, el término "**trastornos cardiovasculares relacionados con la obesidad**" significará cualquier enfermedad, trastorno o afección cardiovascular en la que la obesidad o diabetes (preferiblemente, Diabetes tipo II) tiene un papel en el inicio o la exacerbación de dicho trastorno o afección. Los ejemplos adecuados incluyen, pero no están limitados a, hipertensión, aterosclerosis y fibrosis cardíaca.

60 Como se usa en la presente, a menos que se indique lo contrario, los términos "**tratar**", "**tratamiento**" y similares incluirán el manejo y cuidado de un sujeto o paciente (preferiblemente mamífero, más preferiblemente humano) con el propósito de combatir una enfermedad, afección, o trastorno e incluye la administración de un compuesto de la presente invención para prevenir la aparición de los síntomas o complicaciones, aliviar los síntomas o complicaciones (incluyendo, para reducir la frecuencia o gravedad de uno o más síntomas), o eliminar la enfermedad, afección o trastorno.

65

Como se usa en la presente, a menos que se indique lo contrario, el término "**prevención**" incluirá (a) el retraso o la evitación del desarrollo de síntomas adicionales; y/o (b) retraso o evitación del desarrollo del trastorno o afección a lo largo de una vía de desarrollo conocida.

5 Un experto en la técnica reconocerá que cuando la presente invención se dirige a métodos de prevención, un sujeto que lo necesita (es decir, un sujeto que necesita prevención) incluirá cualquier sujeto o paciente (preferiblemente un mamífero, más preferiblemente un humano) que haya experimentado o mostrado por lo menos un síntoma del trastorno, enfermedad o afección a ser prevenida. Un sujeto que lo necesita puede ser
10 adicionalmente un sujeto (preferiblemente un mamífero, más preferiblemente un humano) que no haya mostrado ningún síntoma del trastorno, enfermedad o afección a ser prevenida, pero que se haya considerado por un médico, practicante clínico u otra profesión médica que estar en riesgo de desarrollar dicho desorden, enfermedad o condición. Por ejemplo, el sujeto puede considerarse en riesgo de desarrollar un trastorno, enfermedad o afección (y por lo tanto con necesidad de prevención o tratamiento preventivo) como consecuencia del historial médico del sujeto, incluyendo, pero no limitado a, historial familiar, pre-disposición, trastornos o afecciones co-existentes
15 (comórbidas), pruebas genéticas, y similares.

El término "**sujeto**", como se usa en la presente, se refiere a un animal, preferiblemente un mamífero, más preferiblemente un humano, que ha sido objeto de tratamiento, observación o experimento. Preferiblemente, el sujeto ha experimentado y/o mostrado por lo menos un síntoma de la enfermedad o trastorno a tratar y/o prevenir.

20 El término "**cantidad terapéuticamente eficaz**" como se usa en la presente, significa la cantidad de compuesto activo o agente farmacéutico que provoca la respuesta biológica o medicinal en un sistema tisular, animal o humano que se está buscando por un investigador, veterinario, médico u otro practicante clínico, que incluye el alivio de los síntomas de la enfermedad o trastorno que se está tratando.

25 Como se usa en la presente, el término "**composición**" se pretende que abarque un producto que comprende los ingredientes especificados en las cantidades especificadas, así como cualquier producto que resulte, directa o indirectamente, de combinaciones de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas.

30 Como se proporciona más extensamente en esta descripción escrita, términos como "**reaccionar**" y "**reaccionado**" se usan en la presente en referencia a una entidad química que es cualquiera de: (a) la forma realmente enumerada de dicha entidad química, y (b) cualquiera de las formas de dicha entidad química en el medio en el que el compuesto se considera cuando se nombra.

35 Un experto en la técnica reconocerá que, cuando no se especifique lo contrario, los pasos de la reacción se realizan bajo condiciones adecuadas, de acuerdo con métodos conocidos, para proporcionar el producto deseado. Un experto en la técnica reconocerá además que, en la especificación y las reivindicaciones como se presentan en la presente, en donde un reactivo o clase/tipo de reactivo/ (por ejemplo, base, solvente, etc.) se enumera en más de un paso de un proceso, los reactivos individuales se seleccionan independientemente para cada
40 paso de la reacción y pueden ser iguales o diferentes entre sí. Por ejemplo, donde dos pasos de un proceso enumeran una base orgánica o inorgánica como un reactivo, la base orgánica o inorgánica seleccionada para el primer paso puede ser la misma o diferente que la base orgánica o inorgánica del segundo paso. Además, un experto en la técnica reconocerá que cuando un paso de la reacción de la presente invención puede llevarse a cabo en una variedad de solventes o sistemas de solventes, dicho paso de la reacción también puede llevarse a cabo en una mezcla de los solventes o sistemas de solventes adecuados.

45 Para proporcionar una descripción más concisa, algunas de las expresiones cuantitativas proporcionadas en la presente no están calificadas con el término "**aproximadamente**". Se entiende que, ya se use el término "aproximadamente" explícitamente o no, cada cantidad proporcionada en la presente se pretende que se refiera al valor proporcionado real, y también se pretende que se refiera a la aproximación a dicho valor proporcionado que se inferiría razonablemente en base a la técnica, incluyendo aproximaciones debidas a las condiciones experimentales y/o de medición para dicho valor proporcionado.

50 Para proporcionar una descripción más concisa, algunas de las expresiones cuantitativas de la presente memoria se enumeran como un intervalo de aproximadamente la cantidad X a aproximadamente la cantidad Y. Se entiende que cuando se recita un intervalo, el intervalo no se limita a los límites superior e inferior enumerados, sino que incluye el intervalo completo desde aproximadamente la cantidad X hasta aproximadamente la cantidad Y, o cualquier cantidad o intervalo en el mismo.

55 Ejemplos de solventes, bases, temperaturas de reacción y otros parámetros y componentes de reacción adecuados se proporcionan en las descripciones detalladas que siguen en la presente. Un experto en la técnica reconocerá que la enumeración de dichos ejemplos no se pretende, y no debe interpretarse, que limite en modo alguno la invención expuesta en las reivindicaciones que siguen a continuación. Un experto en la técnica reconocerá además que cuando un paso de la reacción de la presente invención puede llevarse a cabo en una variedad de solventes o sistemas de solventes, dicho paso de la reacción también puede llevarse a cabo en una mezcla de los
60
65

solventes o sistemas solventes adecuados.

Como se usa en la presente, a menos que se indique lo contrario, el término "**solvente aprótico**" significará cualquier solvente que no produzca un protón. Los ejemplos adecuados incluyen, pero no están limitados a, DMF, 1,4-dioxano, THF, acetonitrilo, piridina, dicloroetano, diclorometano, MTBE, tolueno, acetona y similares.

Como se usa en la presente, a menos que se indique lo contrario, el término "**grupo saliente**" significará un átomo o grupo cargado o no cargado que sale durante una reacción de sustitución o desplazamiento. Los ejemplos adecuados incluyen, pero no están limitados a, Br, Cl, I, mesilato, tosilato y similares.

Durante cualquiera de los procesos para la preparación de los compuestos de la presente invención, puede ser necesario y/o deseable proteger grupos sensibles o reactivos en cualquiera de las moléculas implicadas. Esto se puede lograr por medio de grupos protectores convencionales, tales como los descritos en Protective Groups in Organic Chemistry, ed. J.F.W. McOmie, Plenum Press, 1973 ; y T.W. Greene & PGM Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 1991. Los grupos protectores se pueden eliminar en una etapa posterior conveniente usando métodos conocidos de la técnica.

Como se usa en la presente, a menos que se indique lo contrario, la expresión "**grupo protector de nitrógeno**" significará un grupo que puede unirse a un átomo de nitrógeno para proteger dicho átomo de nitrógeno de la participación en una reacción y que puede ser fácilmente eliminado después de la reacción. Los grupos protectores de nitrógeno adecuados incluyen, pero no están limitados a carbamatos - grupos de la fórmula -C(O)OR en la que R es por ejemplo metilo, etilo, t-butilo, bencilo, feniletilo, CH₂=CH-CH₂-, y similares; amidas - grupos de la fórmula -C(O)-R' en la que R' es, por ejemplo, metilo, fenilo, trifluorometilo y similares; derivados de N-sulfonilo - grupos de la fórmula -SO₂-R" en la que R" es, por ejemplo, toluilo, fenilo, trifluorometilo, 2,2,5,7,8-pentametilcroman-6-il-, 2,3,6-trimetil-4-metoxibenceno, y similares. Otros grupos protectores de nitrógeno adecuados se pueden encontrar en textos como T.W. Greene y P.G.M Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis. John Wiley & Sons, 1991.

Como se usa en la presente, a menos que se indique lo contrario, la expresión "**grupo protector de oxígeno**" significará un grupo que puede unirse a un átomo de oxígeno para proteger dicho átomo de oxígeno de la participación en una reacción y que puede ser fácilmente eliminado después de la reacción. Los grupos protectores de oxígeno adecuados incluyen, pero no están limitados a, acetilo, benzilo, t-butil-dimetilsililo, trimetilsililo (TMS), MOM, THP y similares. Otros grupos protectores de oxígeno adecuados se pueden encontrar en textos como T.W. Greene & P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 1991.

Cuando los procesos para la preparación de los compuestos de acuerdo con la invención producen una mezcla de estereoisómeros, estos isómeros pueden separarse mediante técnicas convencionales como cromatografía preparativa. Los compuestos pueden prepararse en forma racémica, o los enantiómeros individuales pueden prepararse o por síntesis enantioespecífica o por resolución. Los compuestos pueden, por ejemplo, resolverse en sus enantiómeros componentes mediante técnicas estándar, como la formación de parejas diastereoméricas por formación de sales con un ácido ópticamente activo, como ácido (-)-di-p-toluoil-D-tartárico y/o ácido (+)-di-p-toluoil-L-tartárico seguido de cristalización fraccionada y regeneración de la base libre. Los compuestos también pueden resolverse mediante la formación de ésteres diastereoméricos o amidas, seguido por separación cromatográfica y eliminación del auxiliar quiral. Alternativamente, los compuestos pueden resolverse usando una columna de HPLC quiral.

Adicionalmente, puede usarse HPLC quiral frente a un estándar para determinar el porcentaje de exceso enantiomérico (%ee). El exceso enantiomérico se puede calcular de la siguiente manera

$$[(R\text{moles}-S\text{moles})/(R\text{moles}+S\text{moles})] \times 100\%$$

donde Rmoles y Smoles son las fracciones molares R y S en la mezcla tal que Rmoles + Smoles = 1. El exceso enantiomérico puede calcularse alternativamente a partir de las rotaciones específicas del enantiómero deseado y la mezcla preparada de la siguiente manera:

$$ee = ([\alpha\text{-obs}] / [\alpha\text{-max}]) \times 100.$$

La presente divulgación incluye dentro de su alcance **profármacos** de los compuestos de esta invención. En general, tales profármacos serán derivados funcionales de los compuestos que son fácilmente convertibles *in vivo* en el compuesto requerido. Por tanto, en los métodos de tratamiento de la presente invención, el término "administrar" abarcará el tratamiento de los diversos trastornos descritos con el compuesto específicamente divulgado o con un compuesto que puede no divulgarse específicamente, pero que se convierte en el compuesto especificado *in vivo* después de la administración al paciente. Los procedimientos convencionales para la selección y preparación de derivados de profármacos adecuados se describen, por ejemplo, en "Design of Prodrugs", ed. H.

Bundgaard, Elsevier, 1985.

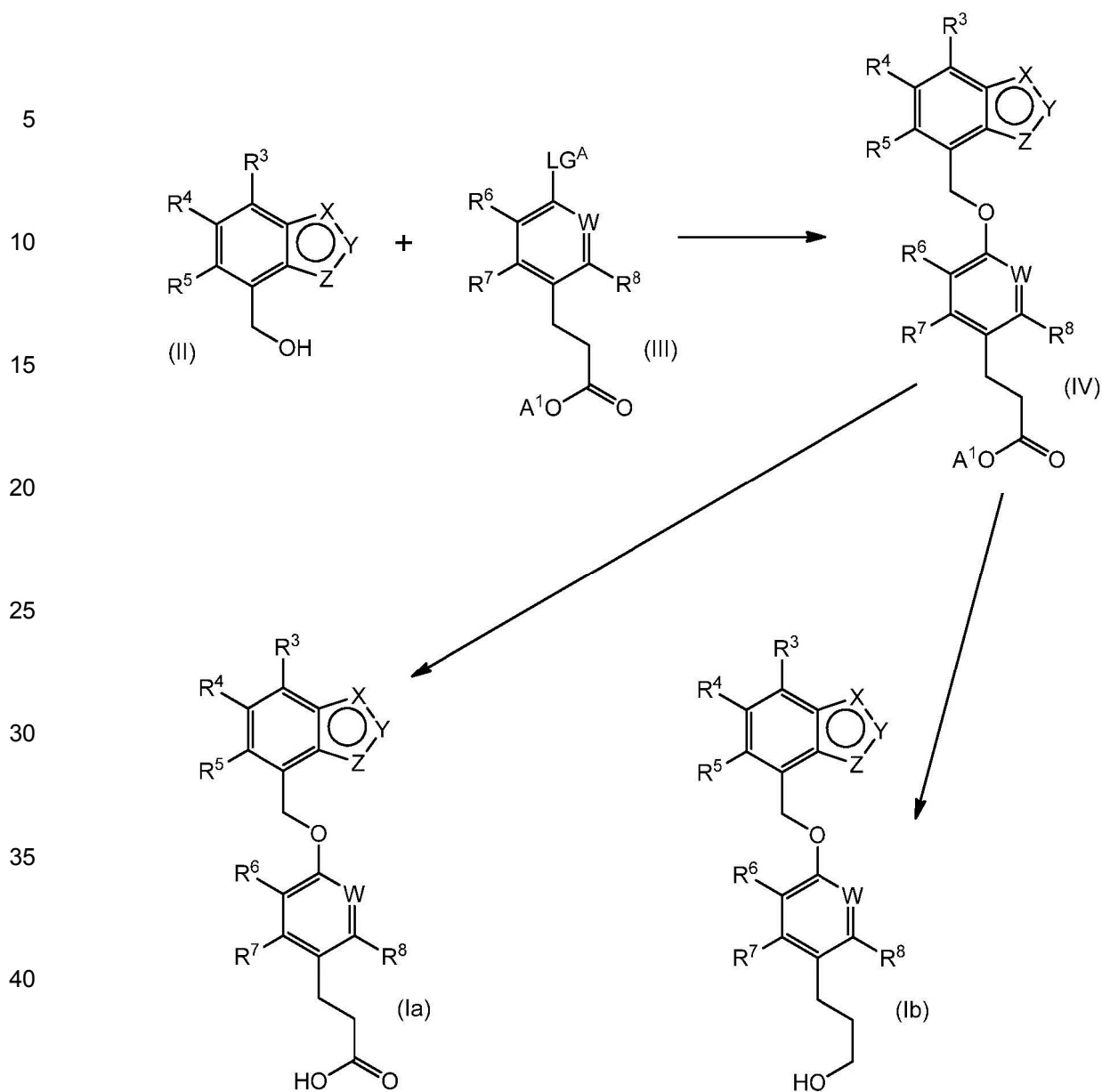
Para uso en medicina, las sales de los compuestos de esta invención se refieren a "**sales farmacéuticamente aceptables**" no tóxicas. Otras sales pueden, sin embargo, ser útiles en la preparación de compuestos de acuerdo con esta invención o de sus sales farmacéuticamente aceptables. Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos incluyen sales de adición de ácido que pueden formarse, por ejemplo, mezclando una solución del compuesto con una solución de un ácido farmacéuticamente aceptable como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido succínico, ácido acético, ácido benzoico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido carbónico o ácido fosfórico. Además, cuando los compuestos de la invención llevan una fracción ácida, las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden incluir sales de metales alcalinos, por ejemplo, sales de sodio o potasio; sales de metales alcalinotérreos, por ejemplo, sales de calcio o magnesio; y sales formadas con ligandos orgánicos adecuados, por ejemplo, sales de amonio cuaternario. Por tanto, las sales farmacéuticamente aceptables representativas incluyen, pero no están limitadas a, las siguientes: acetato, benzenosulfonato, benzoato, bicarbonato, bisulfato, bitartrato, borato, bromuro, edetato de calcio, camsilato, carbonato, cloruro, clavulanato, citrato, diclorhidrato, edetato, edisilato, estolato, esilato, fumarato, gluceptato, gluconato, glutamato, glicililarnosanilato, hexilresorcinato, hidrabamina, bromhidrato, clorhidrato, hidroxinaftoato, yoduro, isotionato, lactato, lactobionato, laurato, malato, maleato, mandelato, mesilato, metilbromuro, metilnitrito, metilsulfato, mucato, napsilato, nitrato, N-metilglucamina, sal de amonio, oleato, pamoato (embonato), palmitato, pantotenato, fosfato/difosfato, poligalacturonato, salicilato, estearato, sulfato, subacetato, succinato, tanato, tartrato, teoclato, tosilato, trietioduro y valerato,

Los ácidos representativos que pueden usarse en la preparación de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no están limitados a, los siguientes: ácidos que incluyen ácido acético, ácido 2,2-dicloroacético, aminoácidos acilados, ácido adípico, ácido alginico, ácido ascórbico, ácido L-aspártico, ácido benzenosulfónico, ácido benzoico, ácido 4-acetamidobenzoico, ácido (+)-canfórico, ácido canforsulfónico, ácido (+)-(1S)-alcanfor-10-sulfónico, ácido cáprico, ácido caprónico, ácido caprílico, ácido cinámico, ácido cítrico, ácido ciclámico, ácido dodecilsulfúrico, ácido etano-1,2-disulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 2-hidroxi-etanosulfónico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido galactárico, ácido gentísico, ácido glucoheptonico, ácido D-glucónico, Ácido D-glucorónico, ácido L-glutámico, ácido α -oxo-glutárico, ácido glicólico, ácido hipúrico, ácido bromhídrico, ácido clorhídrico, ácido (+)-L-láctico, ácido (\pm)-DL-láctico, ácido lactobiónico, ácido maleico, ácido (-)-L-málico, ácido malónico, ácido (\pm)-DL-mandélico, ácido metanosulfónico, ácido naftaleno-2-sulfónico, ácido naftaleno-1,5-disulfónico, ácido 1-hidroxi-2-naftoico, ácido nicotínico, ácido nítrico, ácido oleico, ácido orótico, ácido oxálico, ácido palmítico, ácido pamoico, ácido fosfórico, ácido L-piroglutámico, ácido salicílico, ácido 4-amino-salicílico, ácido sebáico, ácido esteárico, ácido succínico, ácido sulfúrico, ácido tánico, ácido (+)-L-tartárico, ácido tiocianico, ácido p-toluenosulfónico y ácido undecilénico.

Las bases representativas que pueden usarse en la preparación de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no están limitadas a, las siguientes: bases que incluyen amoníaco, L-arginina, benetamina, benzetamina, hidróxido de calcio, colina, deanol, dietanolamina, dietilamina, 2-(dietilamino)-etanol, etanolamina, etilendiamina, N-metil-glucamina, hidrabamina, 1H-imidazol, L-lisina, hidróxido de magnesio, 4-(2-hidroxi-etil)-morfolina, piperazina, hidróxido de potasio, 1-(2-hidroxi-etil)-pirrolidina, amina secundaria, hidróxido de sodio, trietanolamina, trometamina e hidróxido de zinc.

MÉTODOS SINTÉTICOS GENERALES

Los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse de acuerdo con el proceso descrito en el Esquema 1, a continuación.



Esquema 1

50 Por consiguiente, un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (II), un compuesto preparado por métodos conocidos o preparado como se describe en la presente a continuación, se hace reaccionar con un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (III), en la que LG^A es un grupo saliente adecuadamente seleccionado como OH, y similares, y en la que A¹ es un alquilo C₁₋₄ adecuadamente seleccionado, como metilo, etilo, t-butilo y similares, un compuesto conocido o compuesto preparado por métodos conocidos, en presencia de un sistema de acoplamiento adecuadamente seleccionado como DEAD/PPh₃, ADDP/Bu₃P, DIAD/PPh₃, y similares; en un solvente orgánico adecuadamente seleccionado como THF, 1,4-dioxano, CH₂Cl₂, tolueno y similares; para producir el compuesto correspondiente de fórmula (IV).

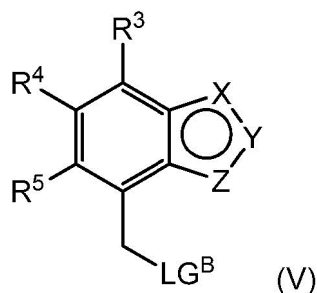
60 Alternativamente, un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (II), un compuesto preparado por métodos conocidos o preparado como se describe en la presente a continuación, se hace reaccionar con compuestos de fórmula (III), en la que LG^A es un grupo saliente adecuadamente seleccionado como F, Cl, Br, mesilo, y similares, un compuesto conocido o compuesto preparado por métodos conocidos; en presencia de una base adecuadamente seleccionada como NaH, y similares; en un solvente adecuadamente seleccionado como DMF, DMSO, NMP y similares; para producir el compuesto correspondiente de fórmula (IV).

65

Un experto en la técnica reconocerá que los compuestos de fórmula (IV) pueden prepararse alternativamente haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (V) adecuadamente sustituido

5

10



15

20

en la que LG^B es un grupo saliente adecuadamente seleccionado como Cl, Br, I, mesilo, tosilo y similares, un compuesto conocido o compuesto preparado por métodos conocidos, con un compuesto de fórmula (III) adecuadamente sustituido, en la que LG^A es un grupo saliente adecuadamente seleccionado como OH y similares, un compuesto conocido o compuesto preparado por métodos conocidos; en presencia de una base adecuadamente seleccionada como carbonato de potasio, carbonato de cesio, TEA, DIEA, y similares; en un solvente adecuadamente seleccionado como DMF, THF, DCM y similares; para producir el compuesto correspondiente de fórmula (IV).

25

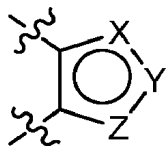
El compuesto de fórmula (IV) se hace reaccionar con una base adecuadamente seleccionada como NaOH, LiOH, KOH, y similares; o cuando A^1 es t-butilo con un ácido adecuadamente seleccionado como TFA, y similares; para producir el compuesto correspondiente de fórmula (Ia), un compuesto de fórmula (I) en la que R^0 es C(O)OH.

30

Alternativamente, el compuesto de fórmula (IV) se hace reaccionar con un agente reductor adecuadamente seleccionado como LAH, DIBAL y similares; para producir el compuesto correspondiente de fórmula (Ib), un compuesto de fórmula (I) en la que R^0 es CH_2OH .

Compuestos de fórmula (II) en la que

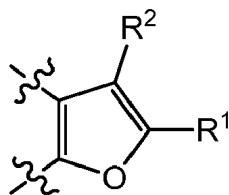
35



40

es

45

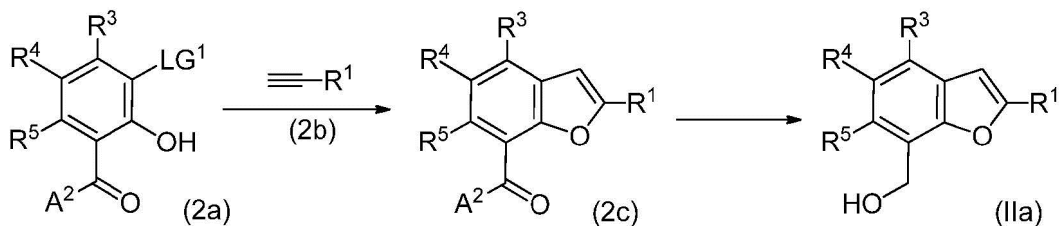


50

y en la que R^2 es hidrógeno, pueden prepararse de acuerdo con el proceso descrito en el Esquema 2, a continuación.

55

60



Esquema 2

65

Por consiguiente, un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (2a), en la que LG^1 es un grupo

saliente adecuadamente seleccionado como Br, I, $-\text{OSO}_2\text{CF}_3$, y similares, y en la que A^2 es hidrógeno o un alcoxi C_{1-4} adecuadamente seleccionado como metoxi, etoxi y similares, un compuesto conocido o compuesto preparado por métodos conocidos, se hace reaccionar con un compuesto de fórmula (2b) adecuadamente sustituido, un compuesto conocido o compuesto preparado por métodos conocidos; en presencia de un agente de acoplamiento adecuadamente seleccionado como $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, $\text{Pd}(\text{dppe})\text{Cl}_2$ y similares; en presencia de CuI ; en presencia de una base orgánica adecuadamente seleccionada como TEA, Et_2NH , y similares; en un solvente orgánico adecuadamente seleccionado como DMF, TEA, Et_2NH , y similares; para producir el compuesto correspondiente de fórmula (2c).

Un experto en la técnica reconocerá además en la preparación de los compuestos de fórmula (2c), los grupos sustituyentes R^4 y/o R^5 deseados pueden alternativamente haciendo reaccionar un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (2c) en la que R^4 y/o R^5 es CH_3O , con un agente des-metilante adecuadamente seleccionado como BBr_3 , y similares; y el compuesto resultante se alquila con, por ejemplo, clorodifluorometano; para producir el compuesto correspondiente de fórmula (2c) en la que R^4 y/o R^5 es $-\text{OCF}_2\text{H}$; o haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (2c) adecuadamente sustituido en la que R^4 y/o R^5 es CH_3O , con bromoetano; para producir el compuesto correspondiente de fórmula (2c) en la que R^4 y/o R^5 es $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$; o haciendo reaccionar un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (2c) en la que R^4 y/o R^5 es CH_3O , con, por ejemplo, 1-bromo-2-metoxietano; para producir el compuesto correspondiente de fórmula (2c) en la que R^4 y/o R^5 es $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$; o haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (2c) adecuadamente sustituido en donde R^4 y/o R^5 es CH_3O , con, por ejemplo, trifluorometil trifluorometanosulfonato; para producir el compuesto correspondiente de fórmula (2c) en la que R^4 y/o R^5 es $-\text{OCH}_2\text{CF}_3$; o haciendo reaccionar un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (2c) en la que R^4 y/o R^5 es CH_3O , con por ejemplo, 2-bromopropano; para producir el compuesto correspondiente de fórmula (2c) en la que R^4 y/o R^5 es $-\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$; o haciendo reaccionar un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (2c) en la que R^4 y/o R^5 es CH_3O , con por ejemplo, 1-bromo-2-metilpropano; para producir el compuesto correspondiente de fórmula (2c) en la que R^4 y/o R^5 es $-\text{OCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$; o haciendo reaccionar un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (2c) en la que R^4 y/o R^5 es CH_3O , con, por ejemplo, triflato de 2-(trimetilsilil)fenilo; para producir el compuesto correspondiente de fórmula (2c) en la que R^4 y/o R^5 es $-\text{O}$ -fenilo.

Alternativamente, un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (2c) en la que R^4 y/o R^5 es CH_3O se hace reaccionar con un agente desmetilado adecuadamente seleccionado, como por ejemplo BBr_3 y el producto resultante se hace reaccionar con por ejemplo, anhídrido triflico; y el producto resultante se hace reaccionar con un ácido borónico adecuadamente sustituido, en condiciones de acoplamiento de Suzuki (por ejemplo, en presencia de un catalizador adecuadamente seleccionado, como $\text{Pd}(\text{Ph}_3)_4$, y similares; en presencia de una base adecuadamente seleccionada como K_3PO_4 , y similares, en un solvente adecuadamente seleccionado como THF, y similares, para producir el compuesto correspondiente de fórmula (2c) en la que R^4 y/o R^5 es CH_3 .

Alternativamente, un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (2c) en la que R^4 y/o R^5 es CH_3O se hace reaccionar con un agente desmetilado adecuadamente seleccionado como por ejemplo BBr_3 ; y el producto resultante se hace reaccionar con por ejemplo, anhídrido triflico; y el producto resultante se hace reaccionar con por ejemplo, dietilzinc, en presencia de un catalizador adecuadamente seleccionado, como $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$, y similares; en un solvente adecuadamente seleccionado como THF y similares; para producir el compuesto correspondiente de fórmula (2c) en la que R^4 y/o R^5 es CH_2CH_3 ;

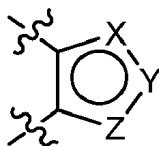
Alternativamente, un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (2c) en la que R^4 y/o R^5 es Cl puede hacerse reaccionar con por ejemplo, LiAlH_4 , y similares; en un solvente adecuadamente seleccionado como THF, y similares; para producir el compuesto correspondiente de fórmula (2c) en la que R^4 y/o R^5 es H .

Alternativamente, un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (2c) en la que R^4 y/o R^5 es yodo puede hacerse reaccionar con, por ejemplo un propil-1-ilo adecuadamente sustituido como 3-(metilsulfanil)prop-1-ino, en presencia de CuI , en presencia de un catalizador adecuadamente seleccionado, como $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$, y similares; en presencia de una base adecuadamente seleccionada como TEA, y similares; en un solvente adecuadamente seleccionado como acetonitrilo, DMF y similares; a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 70°C a aproximadamente 90°C ; para producir el compuesto correspondiente de fórmula (2c) en la que R^4 y/o R^5 es $\text{CH}_3\text{SCH}_2\text{CC}-$.

El compuesto de fórmula (2c) se hace reaccionar para producir el compuesto correspondiente de fórmula (IIa). Más particularmente, en la que A^2 es hidrógeno, el compuesto de fórmula (2c) se hace reaccionar con un agente reductor adecuadamente seleccionado como NaBH_4 , LAH y similares; en un solvente orgánico adecuadamente seleccionado como THF, MeOH, tolueno y similares; para producir el compuesto correspondiente de fórmula (IIa). Alternativamente, en la que A^2 es un alcoxi C_{1-4} adecuadamente seleccionado, el compuesto de fórmula (2c) se hace reaccionar con un agente reductor adecuadamente seleccionado como DIBAL, LAH, LiBH_4 y similares; en un solvente orgánico adecuadamente seleccionado como THF, tolueno, CH_2Cl_2 , y similares; a una temperatura adecuada (determinada por la elección del agente reductor y fácilmente determinada por un experto en la técnica); para producir el compuesto correspondiente de fórmula (IIa).

Compuestos de fórmula (II) en la que

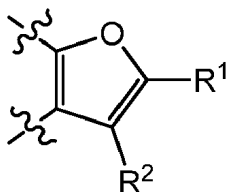
5



10

es

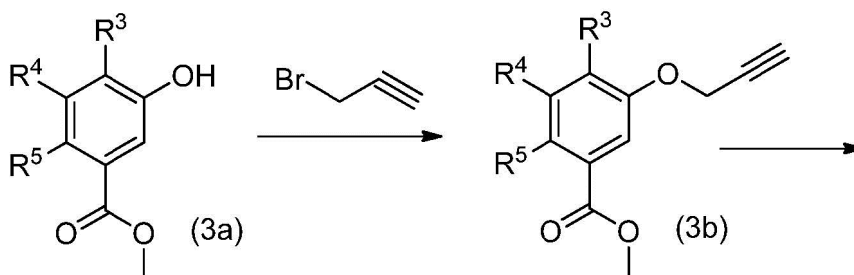
15



20

y en la que, por ejemplo, R¹ es metilo y R² es hidrógeno, pueden prepararse de acuerdo con el proceso descrito en el Esquema 3, a continuación.

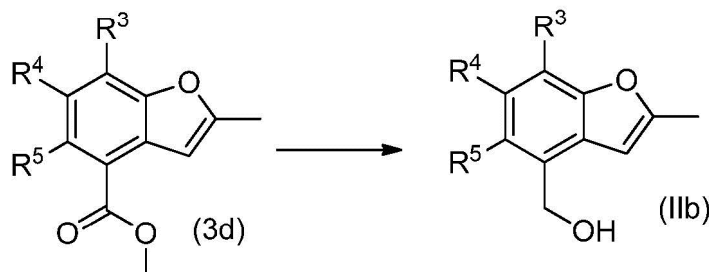
25



30

35

40



45

Esquema 3

Por consiguiente, un compuesto de fórmula (3a) adecuadamente sustituido, un compuesto conocido o compuesto preparado por métodos conocidos, se hace reaccionar con alquiniobromuro, un compuesto conocido; en presencia de una base inorgánica adecuadamente seleccionada, como K₂CO₃, Cs₂CO₃, NaH, y similares; en un solvente orgánico adecuadamente seleccionado como DMF, THF, CH₃CN y similares; para producir el compuesto correspondiente de fórmula (3b).

50

55

El compuesto de fórmula (3b) se somete a reflujo (a aproximadamente 217° C) en N,N-dietilnilina, en presencia de cantidades catalíticas de CsF para producir el compuesto correspondiente de fórmula (3c).

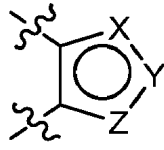
El compuesto de fórmula (3c) se hace reaccionar con un agente reductor adecuadamente seleccionado, como DIBAL, LAH, LiBH₄ y similares; en un solvente orgánico adecuadamente seleccionado como THF, tolueno, CH₂Cl₂, y similares; para producir el compuesto correspondiente de fórmula (IIb).

60

Un experto en la técnica reconocerá que los compuestos de fórmula (I) en la que

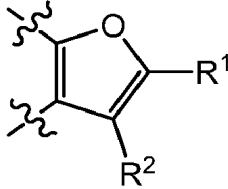
65

5



es

10



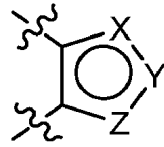
15

y en la que R¹ es distinto de metilo y/o en la que R² es distinto de hidrógeno, puede prepararse de manera similar de acuerdo con el proceso descrito en el Esquema 3 anterior sustituyendo un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula Br-CC(R²) por el bromuro de alquililo.

20

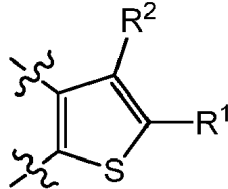
Compuestos de fórmula (II) en la que

25



es

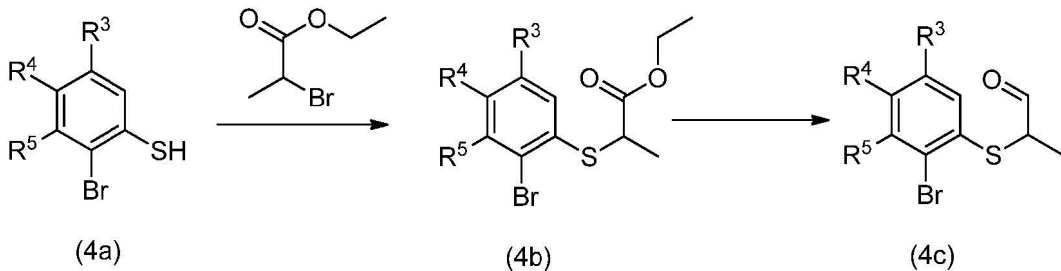
35



40

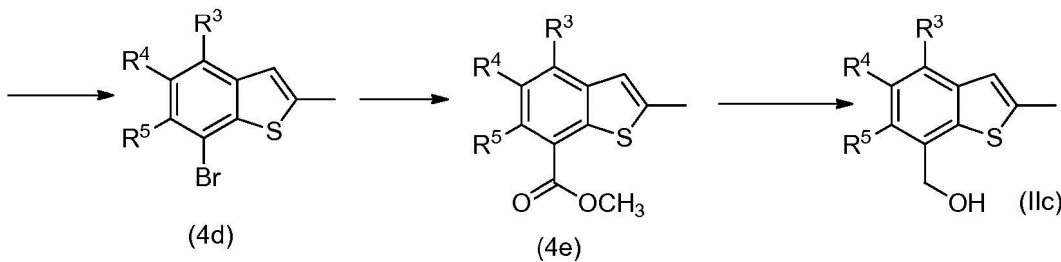
y en la que R¹ es metilo y en la que R² es hidrógeno, pueden prepararse de acuerdo con el proceso descrito en el Esquema 4, a continuación.

45



50

55



60

Esquema 4

65

Por consiguiente, un compuesto de fórmula (4a) adecuadamente sustituido, un compuesto conocido o compuesto preparado por métodos conocidos, se hace reaccionar con 2-bromopropanoato de etilo, un compuesto conocido; en presencia de una base adecuadamente seleccionada como K_2CO_3 , Cs_2CO_3 , NaH, DIPEA y similares; en un solvente orgánico adecuadamente seleccionado como THF, DMF, acetona, CH_3CN y similares; para producir el compuesto correspondiente de fórmula (4b).

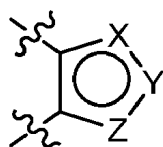
El compuesto de fórmula (4b) se hace reaccionar con un agente reductor adecuadamente seleccionado, como DIBAL, LAH, $LiBH_4$ y similares; en un solvente orgánico adecuadamente seleccionado como THF, Et_2O , CH_2Cl_2 y similares; para producir el compuesto correspondiente de fórmula (4c).

El compuesto de fórmula (4c) se mezcla con PPA y se calienta a $150^\circ C$ para producir el compuesto correspondiente de fórmula (4d).

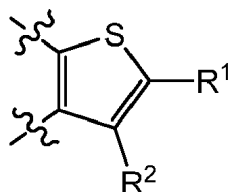
El compuesto de fórmula (4d) se hace reaccionar con monóxido de carbono; en presencia de un catalizador adecuadamente seleccionado, como $Pd(dppf)Cl_2$, $Pd(OAc)_2/1,1'$ -bis(difenilfosfino)ferroceno, y similares; en metanol a $60^\circ C$ durante 18 h para dar el compuesto correspondiente de fórmula (4e).

El compuesto de fórmula (4e) se hace reaccionar con un agente reductor adecuadamente seleccionado, como LAH, $LiBH_4$, DIBAL, y similares; en un solvente orgánico adecuadamente seleccionado como THF, CH_2Cl_2 , tolueno y similares; para producir el compuesto correspondiente de fórmula (IIc).

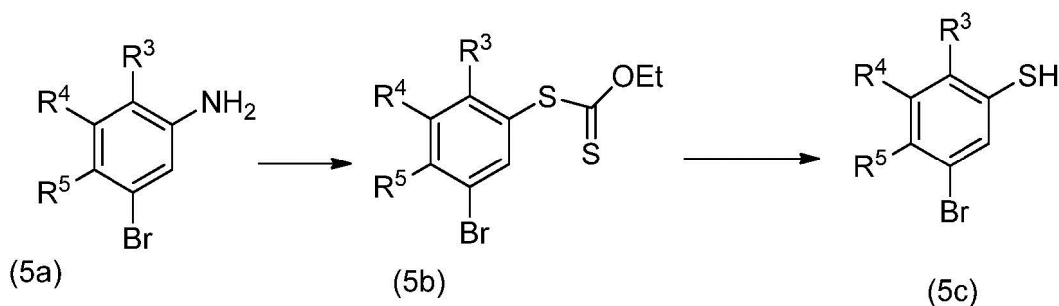
Compuestos de fórmula (II) en la que

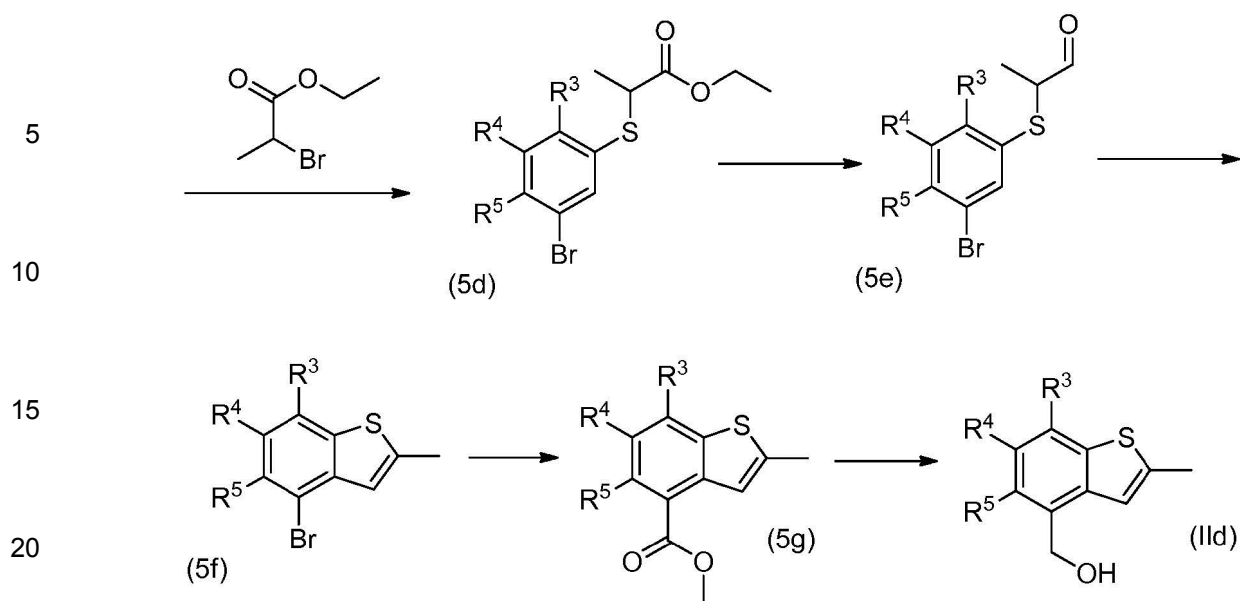


es



y en la que R^1 es metilo y R^2 es hidrógeno pueden prepararse de acuerdo con el proceso descrito en el Esquema 5, a continuación.





Esquema 5

25

30

Por consiguiente, se hace reaccionar un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (5a), un compuesto conocido o un compuesto preparado por métodos conocidos, con NaNO_2 y $\text{HCl}_{(\text{ac.})}$ para formar la sal de diazonio que se hace reaccionar luego con $\text{KSC}(=\text{S})\text{OCH}_2\text{CH}_3$, un compuesto conocido; puro; para producir el compuesto correspondiente de fórmula (5b); que luego se hace reaccionar con una base adecuadamente seleccionada como KOH , NaOH y similares; para producir el compuesto correspondiente de fórmula (5c).

35

El compuesto de fórmula (5c) se hace reaccionar con 2-bromopropanoato de etilo, un compuesto conocido; en presencia de una base adecuadamente seleccionada como K_2CO_3 , Cs_2CO_3 , NaH , DIPEA , y similares; en un solvente orgánico adecuadamente seleccionado como THF, DMF, acetona, CH_3CN y similares; para producir el compuesto correspondiente de fórmula (5d).

40

El compuesto de fórmula (5d) se hace reaccionar con un agente reductor adecuadamente seleccionado como DIBAL, LiBH_4 , LAH y similares; en un solvente orgánico adecuadamente seleccionado como THF, CH_2Cl_2 , tolueno, y similares; preferiblemente a una temperatura en el intervalo de aproximadamente -78°C a aproximadamente 20°C , por ejemplo, a aproximadamente -78°C ((según se determina por la elección del agente reductor y se determina fácilmente por un experto en la técnica); para producir el compuesto correspondiente de fórmula (5e).

45

El compuesto de fórmula (5e) se mezcla con PPA, un compuesto conocido, y se calienta a aproximadamente 150°C ; para producir el compuesto correspondiente de fórmula (5f).

50

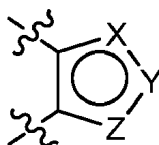
El compuesto de fórmula (5f) se hace reaccionar con monóxido de carbono en presencia de un catalizador adecuadamente seleccionado, como $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$, $\text{Pd}(\text{OAc})_2/1,1'$ -bis(difenilfosfino)ferroceno, y similares; en presencia de una base orgánica adecuadamente seleccionada como TEA, en un solvente orgánico como metanol a 60°C durante 18 h; para producir el compuesto correspondiente de fórmula (5g).

55

El compuesto de fórmula (5g) se hace reaccionar con un agente reductor adecuadamente seleccionado, como DIBAL, LAH, LiBH_4 , y similares; en un solvente orgánico adecuadamente seleccionado como THF, CH_2Cl_2 , tolueno, y similares; preferiblemente a una temperatura en el intervalo de aproximadamente -78°C a aproximadamente 30°C , por ejemplo, a aproximadamente -78°C ; para producir el compuesto correspondiente de fórmula (IId).

Un experto en la técnica reconocerá que los compuestos de fórmula (I) en la que

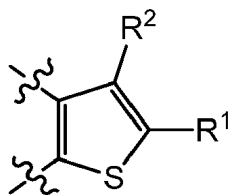
60



65

en la que es

5



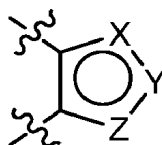
10

y en la que R² es hidrógeno y en la que R¹ es distinto de metilo pueden prepararse de manera similar de acuerdo con el proceso descrito en el Esquema 4 o el Esquema 5 anterior sustituyendo un compuesto adecuadamente sustituido de la fórmula Br-CH(R¹)-CO₂CH₂CH₃ por el 2-bromopropanoato de etilo.

15

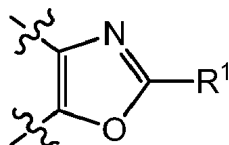
Compuestos de fórmula (I) en la que

20



es

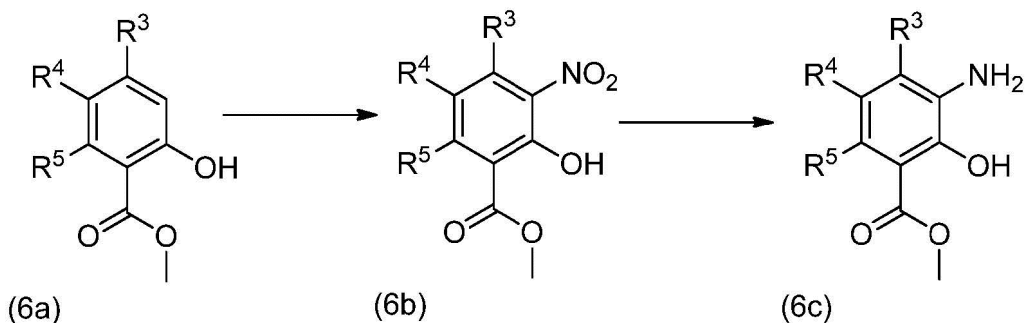
25



30

y en la que R¹ es, por ejemplo, alquilo, alquilo sustituido con halógeno, éster de alquilo, fenilo o bencilo, pueden prepararse de acuerdo con el procedimiento descrito en el Esquema 6, a continuación.

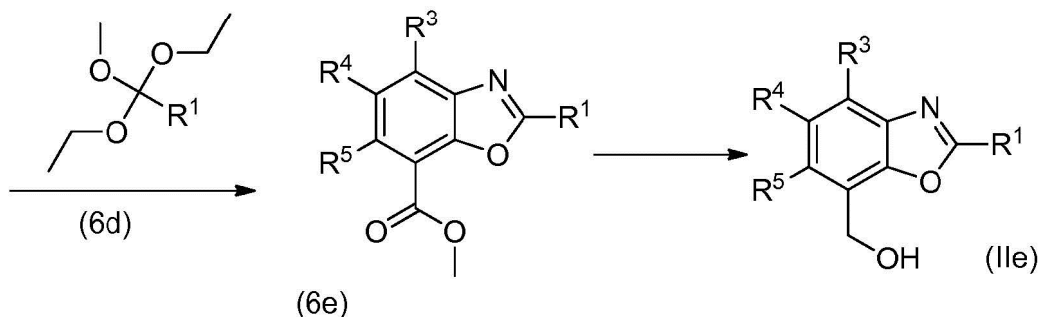
35



40

45

50



55

Esquema 6

60

Por consiguiente, un compuesto de fórmula (6a) adecuadamente sustituido, un compuesto conocido o compuesto preparado por métodos conocidos, se hace reaccionar con un agente nitrante adecuadamente seleccionado como HNO₃/H₂SO₄, KNO₃/H₂SO₄, para producir el compuesto correspondiente de fórmula (6b).

65

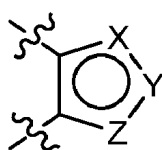
El compuesto de fórmula (6b) se hace reaccionar con un agente reductor adecuadamente seleccionado,

como Fe, SnCl₂, TiCl₃; en un solvente orgánico adecuadamente seleccionado como AcOH, EtOAc, THF y similares; para producir el compuesto correspondiente de fórmula (6c).

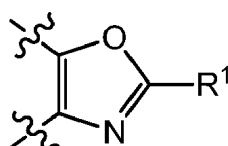
5 El compuesto de fórmula (6c) se hace reaccionar con un compuesto de fórmula (6d) adecuadamente sustituido, un compuesto conocido o compuesto preparado por métodos conocidos; en presencia de un ácido adecuadamente seleccionado como pTsOH, y similares; preferiblemente a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 100° C a aproximadamente 120° C, por ejemplo a aproximadamente 100° C; para producir el compuesto correspondiente de fórmula (6e).

10 El compuesto de fórmula (6e) se hace reaccionar con un agente reductor adecuadamente seleccionado, como DIBAL, LAH, LiBH₄, y similares; en un solvente orgánico adecuadamente seleccionado como THF, tolueno, CH₂Cl₂, y similares; preferiblemente a una temperatura en el intervalo de aproximadamente -78° C a aproximadamente 30° C, por ejemplo, a aproximadamente -78° C; para producir el compuesto correspondiente de fórmula (IIe).

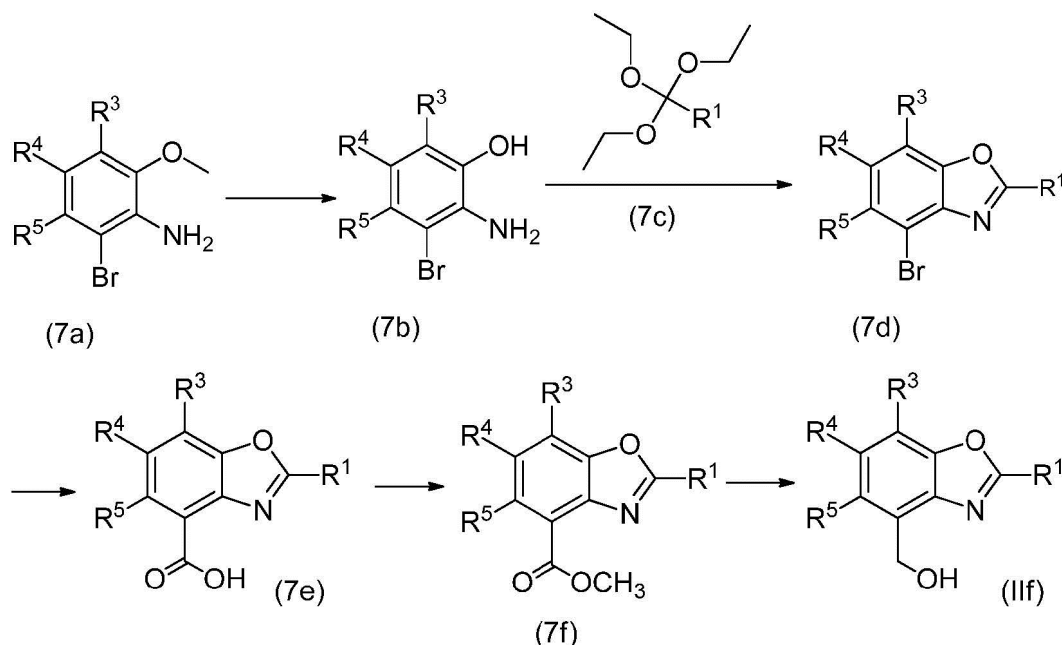
15 Compuestos de fórmula (I) en la que



es



35 pueden prepararse de acuerdo con el proceso descrito en el Esquema 7, a continuación.



Esquema 7

60 Por consiguiente, un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (7a), un compuesto conocido o compuesto preparado por métodos conocidos, se hace reaccionar con, por ejemplo, BBr₃, en un solvente orgánico adecuadamente seleccionado como CH₂Cl₂, y similares, aproximadamente temperatura ambiente; para producir el compuesto correspondiente de fórmula (7b).

65 El compuesto de fórmula (7b) se hace reaccionar con un compuesto de fórmula (7c) adecuadamente

sustituido, un compuesto conocido o compuesto preparado por métodos conocidos; en presencia de un ácido adecuadamente seleccionado como pTsOH, ácido sulfúrico, MsOH, y similares; preferiblemente a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 80° C a aproximadamente 120° C, por ejemplo a aproximadamente 100° C; para producir el compuesto correspondiente de fórmula (7d).

5 El compuesto de fórmula (7d) se hace reaccionar con monóxido de carbono en presencia de un catalizador adecuadamente seleccionado, como Pd(dppf)Cl₂, Pd(OAc)₂/1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno, y similares; en presencia de una base inorgánica convenientemente seleccionada, como K₂CO₃ en DMF a 80° C durante 18 h para producir el compuesto correspondiente de fórmula (7e).

10 El compuesto de fórmula (7e) se hace reaccionar con, por ejemplo, TMS-diazometano, un compuesto conocido; en un solvente adecuadamente seleccionado como metanol, etanol y similares; para producir el compuesto correspondiente de fórmula (7f).

15 El compuesto de fórmula (7f) se hace reaccionar con un agente reductor adecuadamente seleccionado, como DIBAL, LAH, LiBH₄, y similares; en un solvente orgánico adecuadamente seleccionado como THF, CH₂Cl₂, tolueno, y similares; preferiblemente a una temperatura en el intervalo de aproximadamente -78° C a aproximadamente 30° C, por ejemplo, a aproximadamente -78° C; para producir el compuesto correspondiente de fórmula (If).

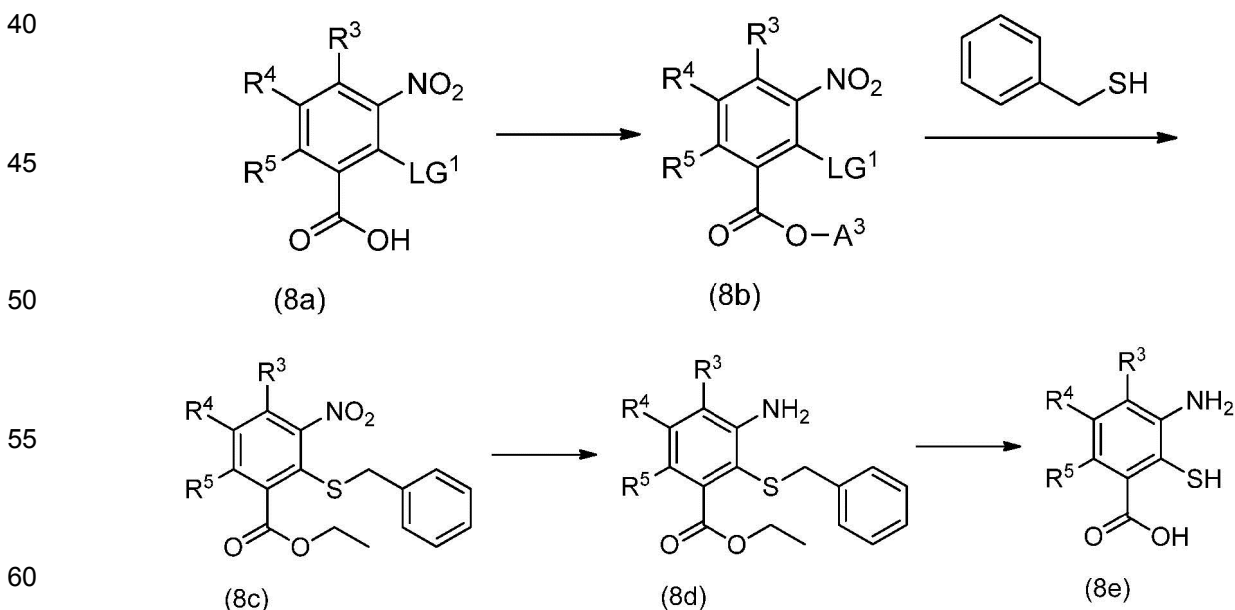
20 Compuestos de fórmula (I) en la que



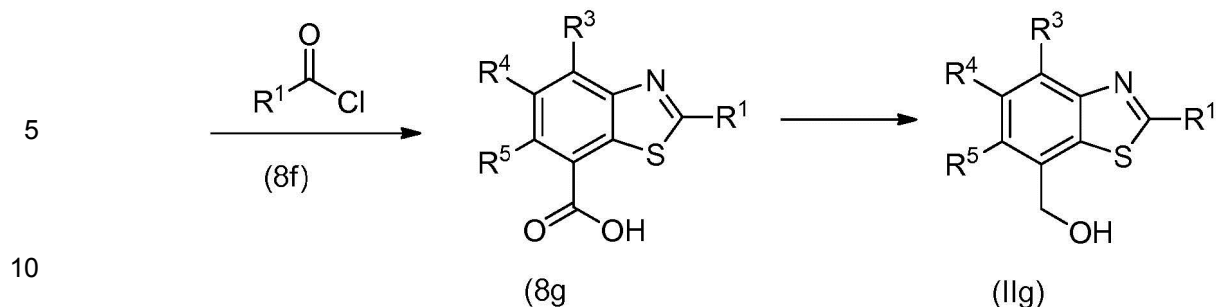
30 es



40 pueden prepararse de acuerdo con el proceso descrito en el Esquema 8, a continuación.



65



Esquema 8

15 Por consiguiente, un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (8a), un compuesto conocido o compuesto preparado por métodos conocidos, se hace reaccionar (para producir el éster correspondiente) con un agente alquilante adecuadamente seleccionado como sulfato de dietilo, sulfato de dimetilo y similares; en presencia de una base inorgánica adecuadamente seleccionada, como K_2CO_3 , Na_2CO_3 , Cs_2CO_3 , y similares; en un solvente orgánico adecuadamente seleccionado como acetona, CH_3CN , y similares; preferiblemente a una temperatura en el intervalo de aproximadamente $20^\circ C$ a aproximadamente $80^\circ C$, por ejemplo a aproximadamente $55^\circ C$; para producir el compuesto correspondiente de fórmula (8b) en la que A^3 es un alquilo adecuadamente seleccionado, preferiblemente alquilo C_{1-4} , como metilo, etilo, t-butilo y similares. Alternativamente, el compuesto de fórmula (8a) se hace reaccionar con, por ejemplo, diazometano en metanol o se hace reaccionar con HCl en un alcohol adecuadamente seleccionado de fórmula A^3OH , en la que A^3 es metilo o etilo; para producir el compuesto correspondiente de fórmula (8b), en la que A^3 es el alquilo correspondiente.

20

25

El compuesto de fórmula (8b) se hace reaccionar con fenilmetanotiol, un compuesto conocido o compuesto preparado por métodos conocidos; en presencia de una base inorgánica adecuadamente seleccionada, como K_2CO_3 , Cs_2CO_3 , y similares; en un solvente orgánico adecuadamente seleccionado como DMF, NMP, DMA y similares; preferiblemente a una temperatura de aproximadamente $90^\circ C$; para producir el compuesto correspondiente de fórmula (8c).

30

El compuesto de fórmula (8c) se hace reaccionar con un agente reductor adecuadamente seleccionado, como Fe, $SnCl_2$, $TiCl_2$, y similares; en presencia de un solvente adecuadamente seleccionado como etanol, THF, AcOH, y similares; preferiblemente a una temperatura en el intervalo de aproximadamente $20^\circ C$ a aproximadamente $80^\circ C$, por ejemplo a aproximadamente $60^\circ C$; para producir el compuesto correspondiente de fórmula (8d).

35

El compuesto de fórmula (8d) se hace reaccionar con, por ejemplo, $AlCl_3$, en un solvente adecuadamente seleccionado como tolueno, benceno, y similares; preferiblemente a una temperatura elevada en el intervalo de aproximadamente $30^\circ C$ a aproximadamente $80^\circ C$, por ejemplo a una temperatura de aproximadamente $30^\circ C$; para producir el compuesto correspondiente de fórmula (8e).

40

El compuesto de fórmula (8e) se hace reaccionar con un compuesto de fórmula (8f) adecuadamente sustituido, un compuesto conocido o compuesto preparado por métodos conocidos; en un solvente adecuadamente seleccionado como NMP, DMF y similares; preferiblemente a una temperatura elevada en el intervalo de aproximadamente $150^\circ C$ a aproximadamente $170^\circ C$, por ejemplo a una temperatura de aproximadamente $160^\circ C$; para producir el compuesto correspondiente de fórmula (8g).

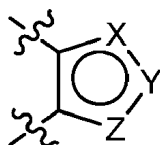
45

El compuesto de fórmula (8g) se hace reaccionar con un agente reductor adecuadamente seleccionado, como $LiAlH_4$, $BH_3 \cdot THF$ y similares; en un solvente orgánico adecuadamente seleccionado como éter dietílico, THF y similares; preferiblemente a una temperatura en el intervalo de aproximadamente $0^\circ C$ a aproximadamente $22^\circ C$, por ejemplo, a aproximadamente $0^\circ C$; para producir el compuesto correspondiente de fórmula (IIg).

50

Compuestos de fórmula (I) en la que

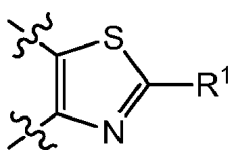
55



es

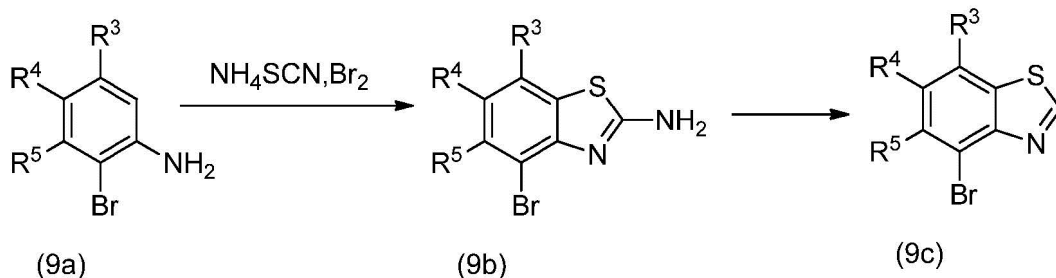
65

5



pueden prepararse de acuerdo con el proceso descrito en el Esquema 9, a continuación.

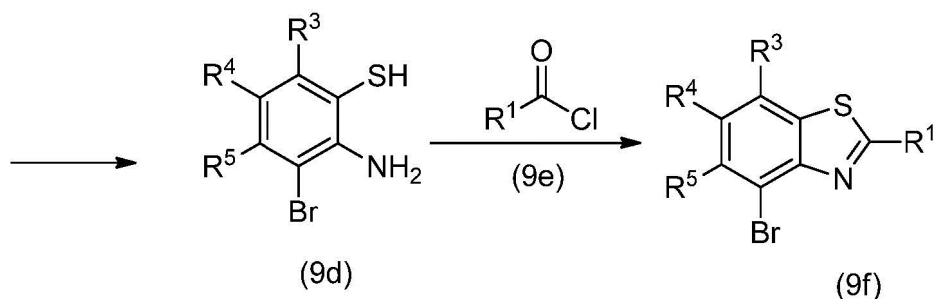
10



15

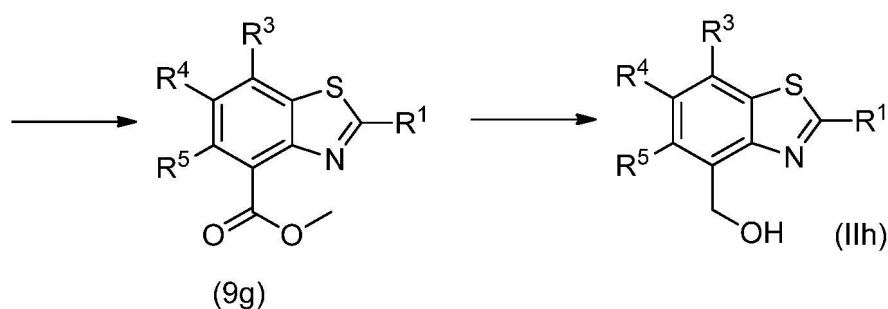
20

25



30

35



40

Esquema 9

45

50

Por consiguiente, un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (9a), un compuesto conocido o compuesto preparado por métodos conocidos, se hace reaccionar con NH_4SCN y Br_2 , compuestos conocidos; en un solvente adecuadamente seleccionado como ácido acético y similares; preferiblemente a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 0°C a aproximadamente temperatura ambiente, por ejemplo a aproximadamente 0°C ; para producir el compuesto correspondiente de fórmula (9b).

55

El compuesto de fórmula (9b) se hace reaccionar con un nitrito adecuadamente seleccionado como $t\text{-BuNO}_2$, nitrito de isoamilo, y similares; en un solvente orgánico adecuadamente seleccionado como 1,4-dioxano, THF, DMF y similares; preferiblemente a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 50°C a aproximadamente 80°C , por ejemplo, a aproximadamente 60°C ; para producir el compuesto correspondiente de fórmula (9c).

60

El compuesto de fórmula (9c) se hace reaccionar con por ejemplo N_2H_4 ; en un solvente adecuadamente seleccionado como etanol, y similares; preferiblemente a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 70°C a aproximadamente 100°C , por ejemplo a aproximadamente 80°C ; para producir el compuesto correspondiente de fórmula (9d).

65

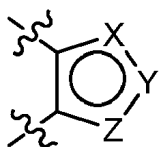
El compuesto de fórmula (9d) se hace reaccionar con un compuesto de fórmula (9e) adecuadamente sustituido, un compuesto conocido o compuesto preparado por métodos conocidos; en un solvente adecuadamente seleccionado como NMP, y similares; preferiblemente a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 120°C

a aproximadamente 140° C, por ejemplo a aproximadamente 130° C; para producir el compuesto correspondiente de fórmula (9f).

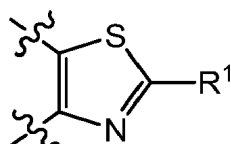
El compuesto de fórmula (9f) se hace reaccionar con monóxido de carbono en presencia de un catalizador adecuadamente seleccionado, como Pd(dppf)Cl₂, Pd(OAc)₂/1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno, y similares; en presencia de una base inorgánica adecuadamente seleccionada, como K₂CO₃, Cs₂CO₃, y similares; en un solvente adecuadamente seleccionado como DMF, DMSO y similares; preferiblemente a una temperatura en el intervalo de aproximadamente temperatura ambiente a aproximadamente 100° C, por ejemplo a aproximadamente 80° C; para producir el compuesto correspondiente de fórmula (9g).

El compuesto de fórmula (9g) se hace reaccionar con un agente reductor adecuadamente seleccionado como LAH, DIBAL, y similares; en un solvente orgánico adecuadamente seleccionado como THF, DCM, tolueno y similares; preferiblemente a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 0° C a aproximadamente 22° C, por ejemplo a aproximadamente 0° C; para producir el compuesto correspondiente de fórmula (IIh).

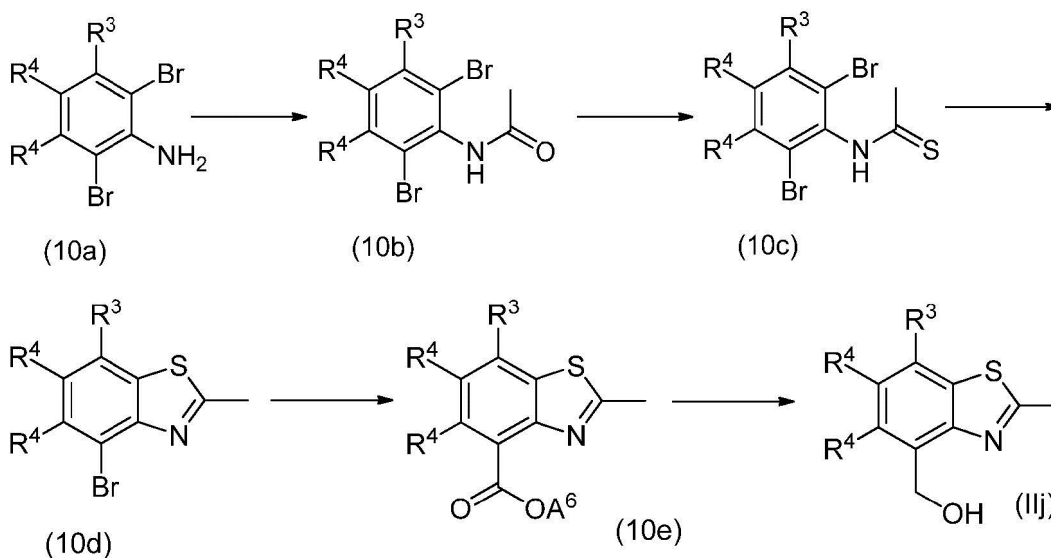
Compuestos de fórmula (I) en la que



es



y en la que R¹ es por ejemplo, metilo, pueden prepararse alternativamente de acuerdo con el proceso descrito en el Esquema 10, a continuación.



Esquema 10

Por consiguiente, un compuesto de fórmula (10a) adecuadamente sustituido, un compuesto conocido o compuesto preparado por métodos conocidos, se hace reaccionar con anhídrido acético en ácido acético a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 80° C a aproximadamente 100° C, por ejemplo a aproximadamente 90° C; para producir el compuesto correspondiente de fórmula (10b).

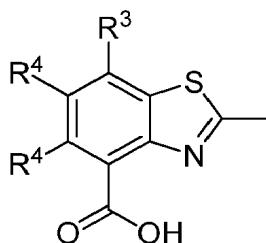
El compuesto de fórmula (10b) se hace reaccionar con 2,4-bis(4-metoxifenil)-1,3,2,4-ditiadifosfetano 2,4-disulfuro, un compuesto conocido; en un solvente orgánico adecuadamente seleccionado como tolueno, benceno y similares; preferiblemente a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 80° C a aproximadamente 120° C,

por ejemplo a aproximadamente 81° C; para producir el compuesto correspondiente de fórmula (10c).

El compuesto de fórmula (10c) se hace reaccionar con 3,4,7,8-tetrametil-1,10-fenantrolina, un compuesto conocido; en presencia de CuI; en presencia de Cs₂CO₃; en un solvente orgánico adecuadamente seleccionado como DME, 1,4-dioxano y similares; preferiblemente a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 70 ° C a aproximadamente 100 ° C, por ejemplo a aproximadamente 81 ° C; para producir el compuesto correspondiente de fórmula (10d).

El compuesto de fórmula (10d) se hace reaccionar con monóxido de carbono en presencia de un catalizador adecuadamente seleccionado, como Pd(dppf)Cl₂, y similares; en presencia de una base adecuadamente seleccionada como TEA, DIPEA, y similares; en un alcohol adecuadamente seleccionado de fórmula A⁶OH, en la que A⁶ es alquilo C₁₋₄, preferiblemente metilo o etilo (es decir, un alcohol de alquilo C₁₋₄, preferiblemente metanol o etanol) y similares; preferiblemente a una temperatura de aproximadamente 60° C; para producir el compuesto correspondiente de fórmula (10e).

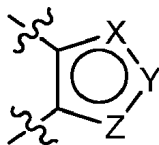
Alternativamente, el compuesto de fórmula (10d) se hace reaccionar con monóxido de carbono en presencia de un catalizador adecuadamente seleccionado, como Pd(dppf)Cl₂, Pd(OAc)₂/1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno, y similares; en presencia de una base inorgánica adecuadamente seleccionada, como K₂CO₃, y similares; en un solvente adecuadamente seleccionado como DMF, y similares; a una temperatura de, por ejemplo, 80° C; para producir el ácido carboxílico correspondiente, un compuesto de fórmula (10f)



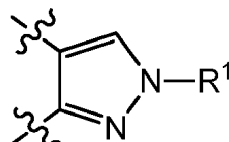
cuyo compuesto de fórmula (10f) se esterifica por reacción con por ejemplo, TMS-diazometano, un compuesto conocido; en un solvente adecuadamente seleccionado como metanol, etanol y similares; para producir el compuesto correspondiente de fórmula (10e) en la que A⁶ es metilo.

El compuesto de la fórmula (10e) se hace reaccionar con un agente reductor adecuadamente seleccionado, como DIBAL, LAH, LiBH₄, y similares; en un solvente orgánico adecuadamente seleccionado como CH₂Cl₂, THF, tolueno, y similares; preferiblemente a una temperatura en el intervalo de aproximadamente -78° C a aproximadamente 22° C, por ejemplo, a aproximadamente -78° C; para producir el compuesto correspondiente de fórmula (II).

Compuestos de fórmula (I) en la que

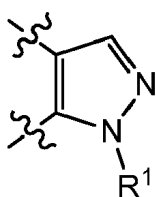


es



y/o

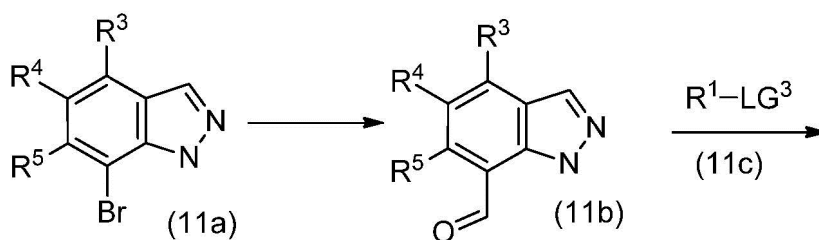
5



10 pueden prepararse como se describe en el Esquema 11, a continuación.

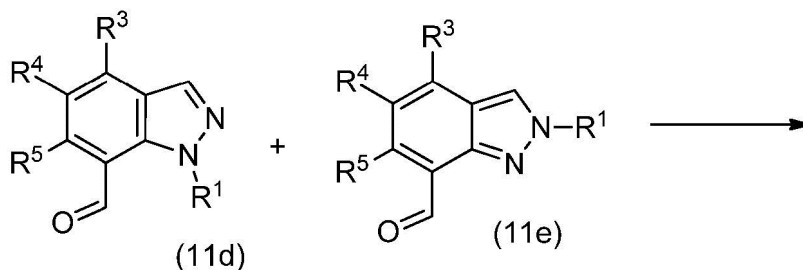
10

15



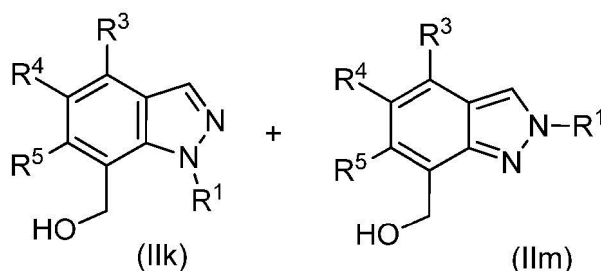
20

25



30

35



40

Esquema 11

45

50

Por consiguiente, un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (11a), un compuesto conocido o compuesto preparado por métodos conocidos, se hace reaccionar con una base adecuadamente seleccionada como NaH, fenil litio y similares; en un solvente orgánico adecuadamente seleccionado como THF, éter dietílico y similares; y luego se hace reaccionar con una base adecuadamente seleccionada como t-BuLi, n-BuLi, sec-BuLi y similares, y luego con DMF; en un solvente orgánico adecuadamente seleccionado como THF, 1,4-dioxano y similares; para producir el compuesto correspondiente de fórmula (11b). Alternativamente, el compuesto de fórmula (11a) se hace reaccionar con dos o más equivalentes de por ejemplo, n-BuLi y DMF en, por ejemplo, THF, para producir el compuesto correspondiente (11b).

55

El compuesto de fórmula (11b) se hace reaccionar con un compuesto adecuadamente seleccionado de la fórmula (11c), en la que LG³ es un grupo saliente adecuadamente seleccionado como Br, I, y similares, un compuesto conocido o un compuesto preparado por métodos conocidos, de acuerdo con métodos conocidos, para producir una mezcla del compuesto correspondiente de fórmula (11d) y el compuesto de fórmula (11e). Por ejemplo, en la que R¹ es alquilo, el compuesto de fórmula (11b) se hace reaccionar con un agente alquilante adecuadamente seleccionado, como CH₃I, EtOtriflato, EtOmesilato, y similares.

60

La mezcla del compuesto de la fórmula (11d) y el compuesto de fórmula (11e) se hace reaccionar con un reductor adecuadamente seleccionado como Li(Bu^oO)₃AlH, NaBH₄, y similares; en un solvente orgánico adecuadamente seleccionado como THF, metanol y similares; para producir una mezcla del compuesto correspondiente de fórmula (11k) y el compuesto de fórmula (11l).

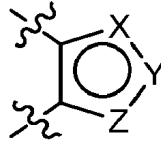
65

La mezcla del compuesto de fórmula (11k) y el compuesto de fórmula (11l) se separa opcionalmente de

acuerdo con métodos conocidos, por ejemplo mediante HPLC de fase inversa.

Compuestos de fórmula (II) en la que

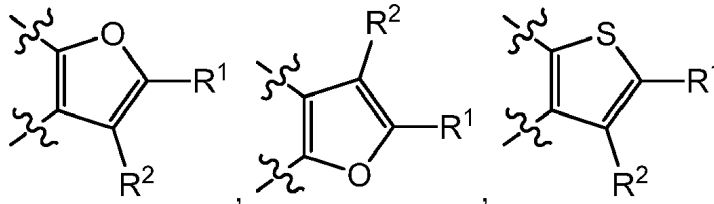
5



10

se selecciona del grupo que consiste de

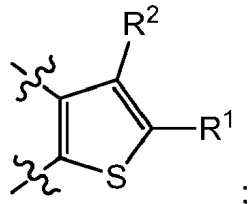
15



20

y

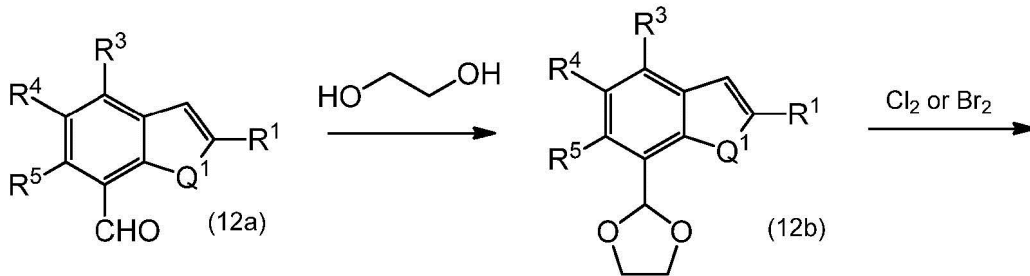
25



30

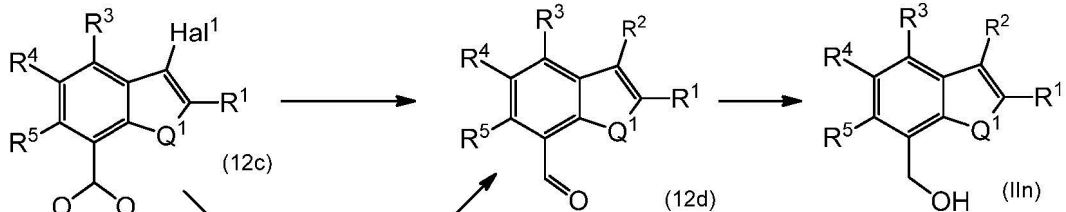
y en la que R² es distinto de hidrógeno, pueden prepararse como se describe en el Esquema 12, a continuación.

35



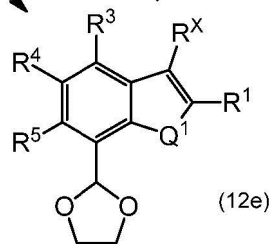
40

45



50

55



60

Esquema 12

65

Por consiguiente, un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (12a), en la que Q¹ se selecciona del grupo que consiste de O y S, un compuesto conocido o un compuesto preparado por métodos conocidos, se hace reaccionar con etano-1,2-diol, un compuesto conocido; en presencia de p-TsOH, MsOH, y similares; en presencia de ortoformiato de trietilo, un compuesto conocido; en un solvente adecuadamente seleccionado como tolueno, ortoformiato de trietilo y similares; para producir el compuesto correspondiente de fórmula (12b).

El compuesto de fórmula (12b) se hace reaccionar, de acuerdo con métodos conocidos, para producir el compuesto correspondiente de fórmula (12c) en la que Hal¹ es cloro o bromo. Por ejemplo, en la que Hal¹ es cloro, el compuesto de fórmula (12b) puede hacerse reaccionar con Cl₂, en presencia de ácido acético. Alternativamente, en la que Hal¹ es bromo, el compuesto de fórmula (12b) puede hacerse reaccionar con Br₂, en presencia de acetato de sodio, y similares; en un solvente como cloroformo, ácido acético y similares; preferiblemente a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 0° C a aproximadamente temperatura ambiente.

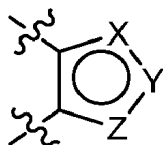
El compuesto de fórmula (12c) se hace reaccionar con, por ejemplo, HCl en agua a temperatura ambiente para producir el compuesto correspondiente de fórmula (12d).

Alternativamente, el compuesto de fórmula (12c) se hace reaccionar luego opcionalmente además (a través de uno o más pasos), de acuerdo con métodos conocidos, para producir el compuesto correspondiente de fórmula (12e) en la que R^X se selecciona del grupo que consiste de halógeno, alquilo C₁₋₄, alqueniilo C₂₋₄ y alquinilo C₂₋₄. Por ejemplo, el compuesto de fórmula (12c) puede hacerse reaccionar con un agente fluorado adecuadamente seleccionado, como CsF, en presencia de, por ejemplo, un catalizador de paladio 2-(díciclohexilfosfina)3,6-dimetoxi-2',4',6'-trisisopropil-1,1'-bifenilo (BrettPhos [(COD)Pd(CH₂TMS)₂]), en un solvente como tolueno, para producir el compuesto correspondiente de fórmula (12e) en la que R² es fluoro. Alternativamente, el compuesto de fórmula (12c) puede hacerse reaccionar con un yoduro de alquilo adecuadamente seleccionado como CH₃I de acuerdo con métodos conocidos, para producir el compuesto correspondiente de fórmula (12e) en la que R² es alquilo C₁₋₄. Alternativamente, el compuesto de la fórmula (12c) puede hacerse reaccionar con un bromuro de alqueniilo-zinc adecuadamente seleccionado, como CH₂=CH-ZnBr, y similares en presencia de CH₃MgBr, Ni acetilacetato, 4,5-bis(difenilfosfina)-9,9-dimetilxanteno, en THF a aproximadamente 50° C o con un alquinilo adecuadamente seleccionado como CCH-CH₃, y similares, en presencia de TEA, C:CuI, C: PdCl₂(PPh₃)₂, en DMF a aproximadamente 80° C; para producir el compuesto correspondiente de fórmula (12e) en la que R^X es el alqueniilo C₂₋₄ o alquinilo C₂₋₄ correspondiente.

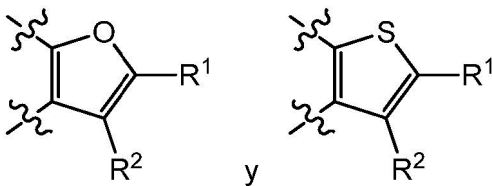
El compuesto de fórmula de fórmula (12e) se hace reaccionar para producir el compuesto correspondiente de fórmula (12d). Por ejemplo, el compuesto de fórmula (12e) se hace reaccionar con H⁺ en agua a temperatura ambiente; para producir el compuesto correspondiente de fórmula (12d). Un experto en la técnica reconocerá que en donde el compuesto de fórmula (12e) R^X es alqueniilo C₂₋₄ o alquinilo C₂₋₄, hacer reaccionar el compuesto de fórmula (12e) con H₂(g) en presencia de una catalizador adecuadamente seleccionado como Pd/C y similares; para producir la conversión del 1,3-dioxolan-2-ilo a hidroximetilo (eliminar prot por anillo abierto) y la reducción del alqueniilo C₂₋₄ o alquinilo C₂₋₄ en el correspondiente alquilo C₂₋₄.

El compuesto de fórmula (12d) se hace reaccionar con un agente reductor adecuadamente seleccionado, como Li(Bu^tO)₃AlH, NaBH₄, y similares; en un solvente adecuadamente seleccionado como metanol, THF y similares; para producir el compuesto correspondiente de fórmula (IIa).

Compuestos de fórmula (II) en la que



se selecciona del grupo que consiste de

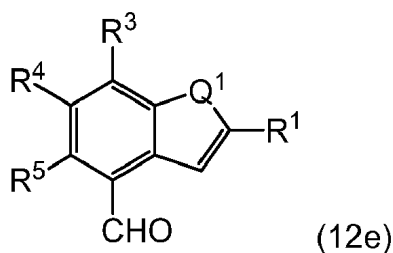


y en la que R² es distinto de hidrógeno, pueden prepararse de manera similar de acuerdo con los procedimientos

descritos en el Esquema 12 anterior, seleccionando y sustituyendo un compuesto de fórmula (12e) adecuadamente sustituido

5

10

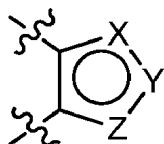


15

en la que Q¹ se selecciona del grupo que consiste de O y S para el compuesto de fórmula (12a) y haciendo reaccionar como se describe en el mismo.

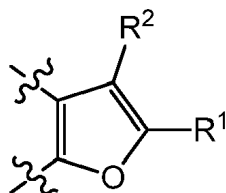
Compuestos de fórmula (II) en la que

20



25 es

30

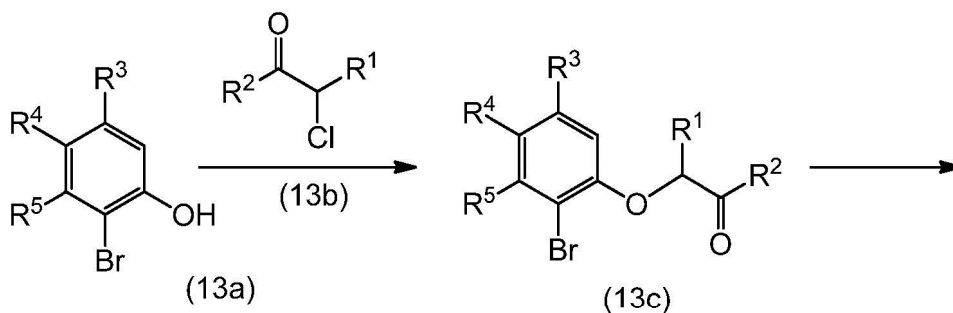


35

y en la que R² es distinto de hidrógeno pueden prepararse alternativamente de acuerdo con el procedimiento que se describe en el Esquema 13, a continuación.

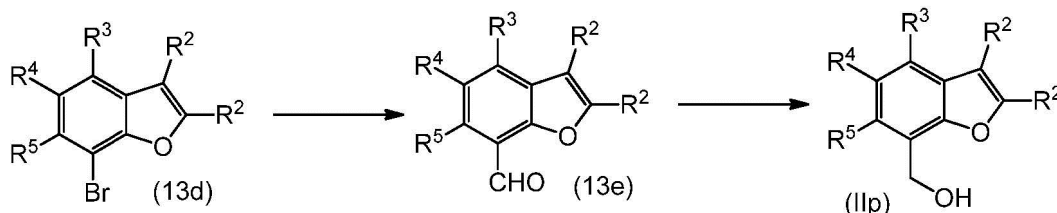
40

45



50

55



Esquema 13

60

Por consiguiente, un compuesto de fórmula (13a) adecuadamente sustituido, un compuesto conocido o compuesto preparado por métodos conocidos, se hace reaccionar con un compuesto de fórmula (13b) adecuadamente sustituido, un compuesto conocido o compuesto preparado por métodos conocidos; en presencia de una base inorgánica adecuadamente seleccionada como K₂CO₃, Cs₂CO₃, y similares; en presencia de un catalizador adecuadamente seleccionado como KI, y similares; en un solvente adecuadamente seleccionado como acetona,

65

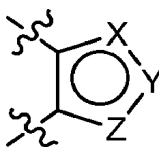
DMF, acetonitrilo y similares; preferiblemente a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 60° C a aproximadamente 120° C, por ejemplo a aproximadamente la temperatura de reflujo (aproximadamente 70° C); para producir el compuesto correspondiente de fórmula (13c).

5 El compuesto de fórmula (13c) se hace reaccionar con un ácido adecuadamente seleccionado como H₂SO₄, TFA, canfosulfónico y similares; puro; preferiblemente a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 22° C a aproximadamente 40° C (por ejemplo a aproximadamente 30° C); para producir el compuesto correspondiente de fórmula (13d).

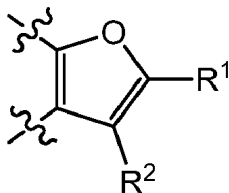
10 El compuesto de fórmula (13d) se hace reaccionar con una base adecuadamente seleccionada como n-BuLi, cloruro de isopropilmagnesio y similares; en presencia de por ejemplo, DMF, y similares; en un solvente adecuadamente seleccionado como THF, éter dietílico y similares; para producir el compuesto correspondiente de fórmula (13e).

15 El compuesto de la fórmula (13e) se hace reaccionar con un agente reductor adecuadamente seleccionado, como NaBH₄, DIBAL, y similares; en un solvente adecuadamente seleccionado como metanol, THF, DCM y similares; para producir el compuesto correspondiente de fórmula (IIp).

20 Compuestos de fórmula (II) en la que



es



35 y en la que R² es distinto de hidrógeno pueden prepararse alternativamente de acuerdo con el procedimiento que se describe en el Esquema 14, a continuación.

40

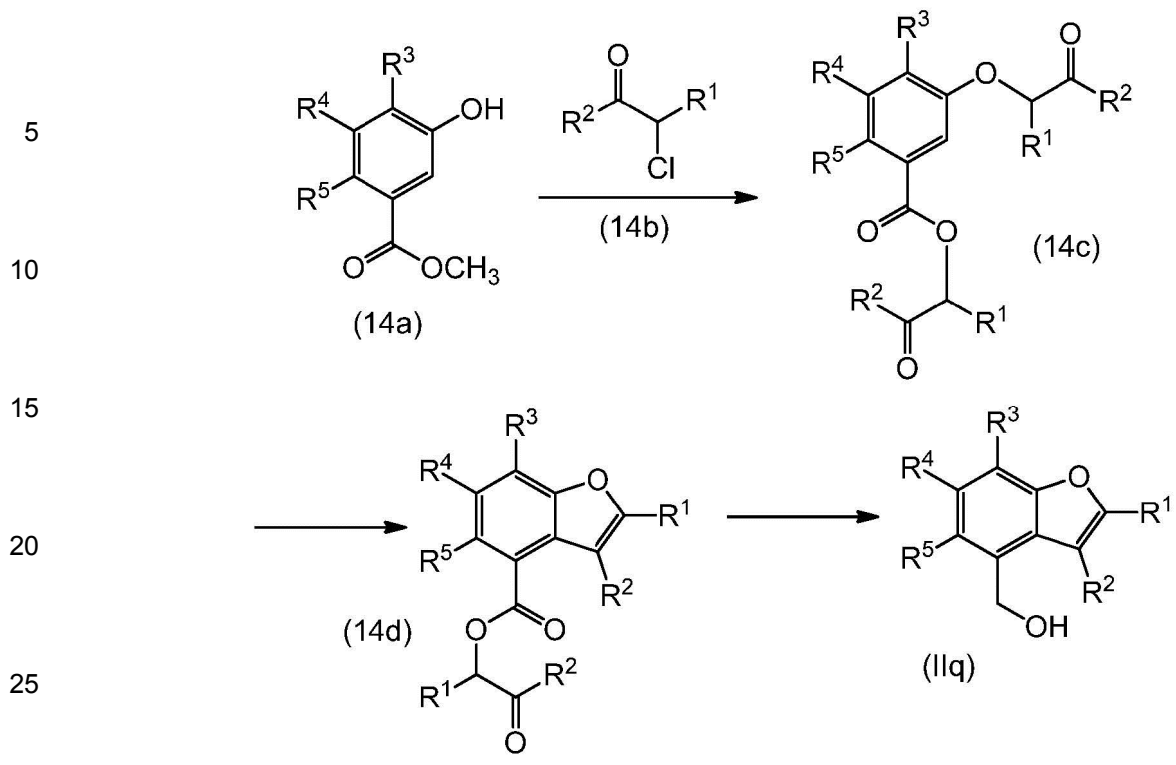
45

50

55

60

65



Esquema 14

30

35

Por consiguiente, un compuesto de fórmula (14a) adecuadamente sustituido, un compuesto conocido o compuesto preparado por métodos conocidos, se hace reaccionar con un compuesto de fórmula (14b) adecuadamente sustituido, un compuesto conocido o compuesto preparado por métodos conocidos, en presencia de una base inorgánica adecuadamente seleccionada como K_2CO_3 , Cs_2CO_3 , y similares; en presencia de un catalizador adecuadamente seleccionado como KI, y similares; en un solvente adecuadamente seleccionado como acetona, DMF, acetonitrilo y similares; preferiblemente a una temperatura en el intervalo de aproximadamente $60^\circ C$ a aproximadamente $120^\circ C$, por ejemplo a aproximadamente la temperatura de reflujo (aproximadamente $70^\circ C$); para producir el compuesto correspondiente de fórmula (14c).

40

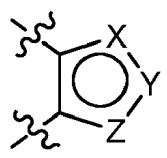
El compuesto de fórmula (14c) se hace reaccionar con un ácido adecuadamente seleccionado como H_2SO_4 , TFA, canfosulfónico, y similares; puro; preferiblemente a una temperatura en el intervalo de aproximadamente $22^\circ C$ a aproximadamente $40^\circ C$ (por ejemplo a aproximadamente $30^\circ C$); para producir el compuesto correspondiente de fórmula (14d).

45

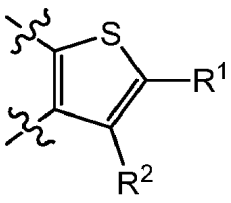
El compuesto de la fórmula (14d) se hace reaccionar con un agente reductor adecuadamente seleccionado, como DIBAL, $LiBH_4$, y similares; en un solvente adecuadamente seleccionado como DCM, metanol y similares; para producir el compuesto correspondiente de fórmula (IIq).

50

Un experto en la técnica reconocerá que los compuestos de fórmula (II) en la que

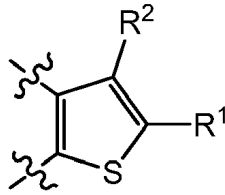


se selecciona del grupo que consiste de



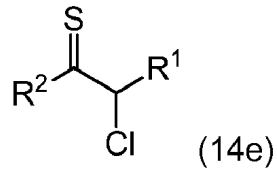
y

5



10 pueden prepararse de manera similar de acuerdo con los procedimientos descritos en los Esquemas 13 y 14 anteriores, seleccionando y sustituyendo un compuesto de fórmula (14e) adecuadamente sustituido

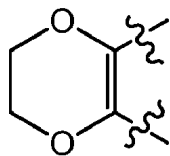
15



20 por el compuesto de fórmula (14b), en el mismo.

Los compuestos de fórmula (II) en la que R⁴ y R⁵ se toman junto con los átomos de carbono a los que están unidos para formar

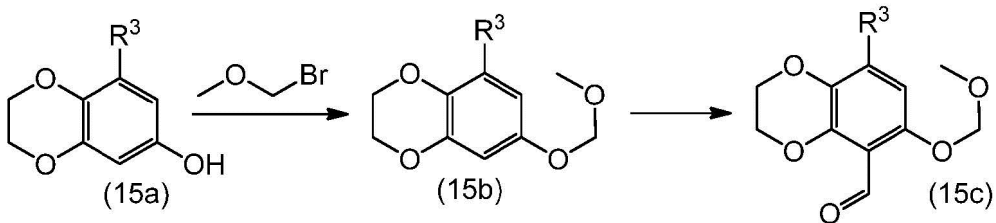
25



30

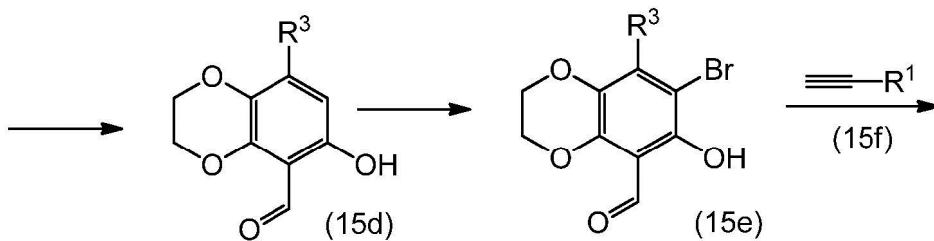
pueden prepararse de acuerdo con el procedimiento descrito en el Esquema 15, a continuación.

35



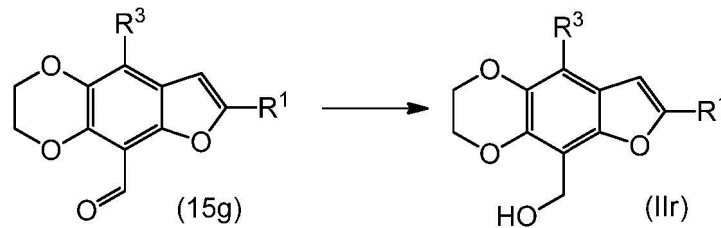
40

45



50

55



60

Esquema 15

65 Por consiguiente, un compuesto de fórmula (15a) adecuadamente sustituido se hace reaccionar con bromo(metoxi)metano, un compuesto conocido; en presencia de una base adecuadamente seleccionada como NaH,

C₂CO₃, y similares; en un solvente adecuadamente seleccionado como THF, DMF y similares; para producir el compuesto correspondiente de fórmula (15b).

5 El compuesto de fórmula (15b) se hace reaccionar con una base adecuadamente seleccionada como n-BuLi, y similares; en presencia de DMF, y similares; en un solvente adecuadamente seleccionado como THF, éter dietílico y similares; para producir el compuesto correspondiente de fórmula (15c).

10 El compuesto de fórmula (15c) se hace reaccionar con un ácido adecuadamente seleccionado como TFA, HCl, y similares; en un solvente adecuadamente seleccionado como DCM, éter dietílico y similares; para producir el compuesto correspondiente de fórmula (15d).

15 El compuesto de fórmula (15d) se hace reaccionar con un agente de bromación adecuadamente seleccionado como Br₂, NBS y similares; en un solvente adecuadamente seleccionado como cloroformo, DCM y similares; para producir el compuesto correspondiente de fórmula (15e).

20 El compuesto de fórmula (15e) se hace reaccionar con un compuesto de fórmula (15f) adecuadamente sustituido, un compuesto conocido o compuesto preparado por métodos conocidos; en presencia de un agente de acoplamiento adecuadamente seleccionado como Pd(PPh₃)₂Cl₂, Pd(PPh₃)₄, Pd(dppe)Cl₂, y similares; en presencia de CuI; en presencia de una base orgánica adecuadamente seleccionada como TEA, DIPEA y similares; puro o en un solvente adecuadamente seleccionado como DMF, y similares; para producir el compuesto correspondiente de fórmula (15g).

25 El compuesto de fórmula (15 g) se hace reaccionar con un agente reductor adecuadamente seleccionado, como LAH, NaBH₄, y similares; en un solvente adecuadamente seleccionado como THF, metanol y similares; para producir el compuesto correspondiente de fórmula (IIr).

Los compuestos de fórmula (II) en la que R⁴ y R⁵ se toman junto con los átomos de carbono a los que están unidos para formar



35 pueden prepararse de manera similar de acuerdo con el procedimiento descrito en el Esquema 15 anterior, seleccionando y sustituyendo un compuesto de fórmula (15h) adecuadamente sustituido

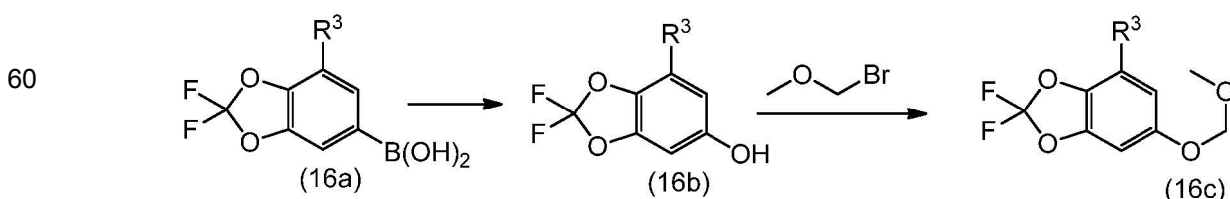


45 por el compuesto de fórmula (15b) y que se hace reaccionar como se describe el mismo.

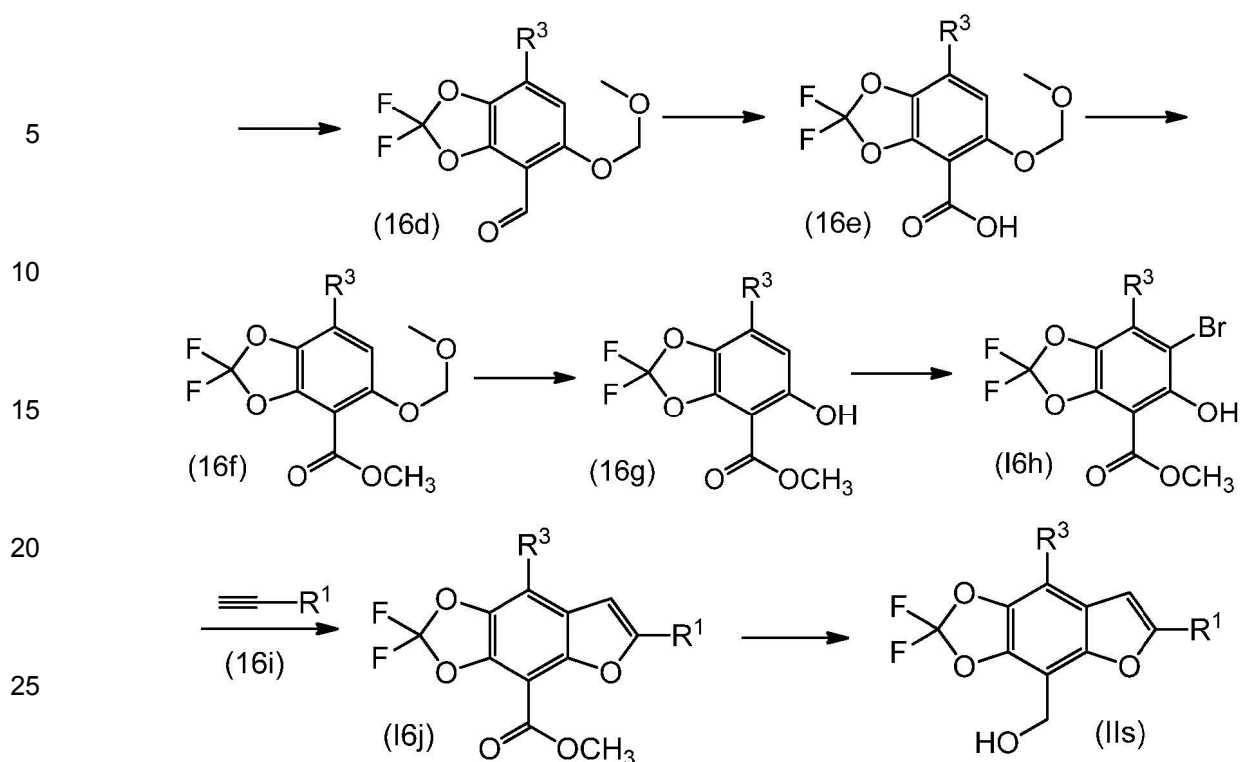
50 Los compuestos de fórmula (II) en la que R⁴ y R⁵ se toman junto con los átomos de carbono a los que están unidos para formar



puede prepararse de acuerdo con el procedimiento descrito en el Esquema 16, a continuación.



65



Esquema 16

30 Por consiguiente, un compuesto de fórmula (16a) adecuadamente sustituido, un compuesto conocido o compuesto preparado por métodos conocidos, se hace reaccionar con un agente oxidante adecuadamente seleccionado como H_2O_2 , y similares; en un solvente adecuadamente seleccionado como éter dietílico, THF, DCM y similares; para producir el compuesto correspondiente de fórmula (16b).

35 El compuesto de fórmula (16b) se hace reaccionar con bromo(metoxi)metano, un compuesto conocido; en presencia de una base adecuadamente seleccionada como NaH, Cs_2CO_3 , y similares; en un solvente adecuadamente seleccionado como THD, DMF y similares; para producir el compuesto correspondiente de fórmula (16c).

40 El compuesto de fórmula (16c) se hace reaccionar con una base adecuadamente seleccionada como n-BuLi, y similares; en presencia de por ejemplo, DMF, y similares; en un solvente adecuadamente seleccionado como THF, éter dietílico y similares; para producir el compuesto correspondiente de fórmula (16d).

45 El compuesto de la fórmula (16d) se hace reaccionar con un agente oxidante adecuadamente seleccionado como Ag_2O , mCPBA, hipoclorito de sodio, y similares; en un solvente adecuadamente seleccionado como NaOH acuoso, hidróxido de potasio acuoso y similares; para producir el compuesto correspondiente de fórmula (16e).

50 El compuesto de fórmula (16e) se hace reaccionar con TMS diazometano, un compuesto conocido; en un solvente adecuadamente seleccionado como metanol, etanol y similares; para producir el compuesto correspondiente de fórmula (16f).

55 El compuesto de fórmula (16f) se hace reaccionar con un ácido adecuadamente seleccionado como TFA, HCl, y similares; en un solvente adecuadamente seleccionado como DCM, éter dietílico, THF y similares; para producir el compuesto correspondiente de fórmula (16g).

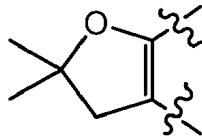
60 El compuesto de fórmula (16g) se hace reaccionar con un agente de bromación adecuadamente seleccionado como Br_2 , NBS, y similares; en un solvente adecuadamente seleccionado como cloroformo, DCM y similares; para producir el compuesto correspondiente de fórmula (16h).

65 El compuesto de fórmula (16h) se hace reaccionar con un compuesto de fórmula (16i) adecuadamente sustituido, un compuesto conocido o compuesto preparado por métodos conocidos; en presencia de un agente de acoplamiento adecuadamente seleccionado como $Pd(PPh_3)_2Cl_2$, $Pd(PPh_3)_4$, $Pd(dppe)Cl_2$, y similares; en presencia de CuI; en presencia de una base orgánica adecuadamente seleccionada como DIPEA, TEA, y similares; puro o en un solvente adecuadamente seleccionado como DMF, y similares; para producir el compuesto correspondiente de

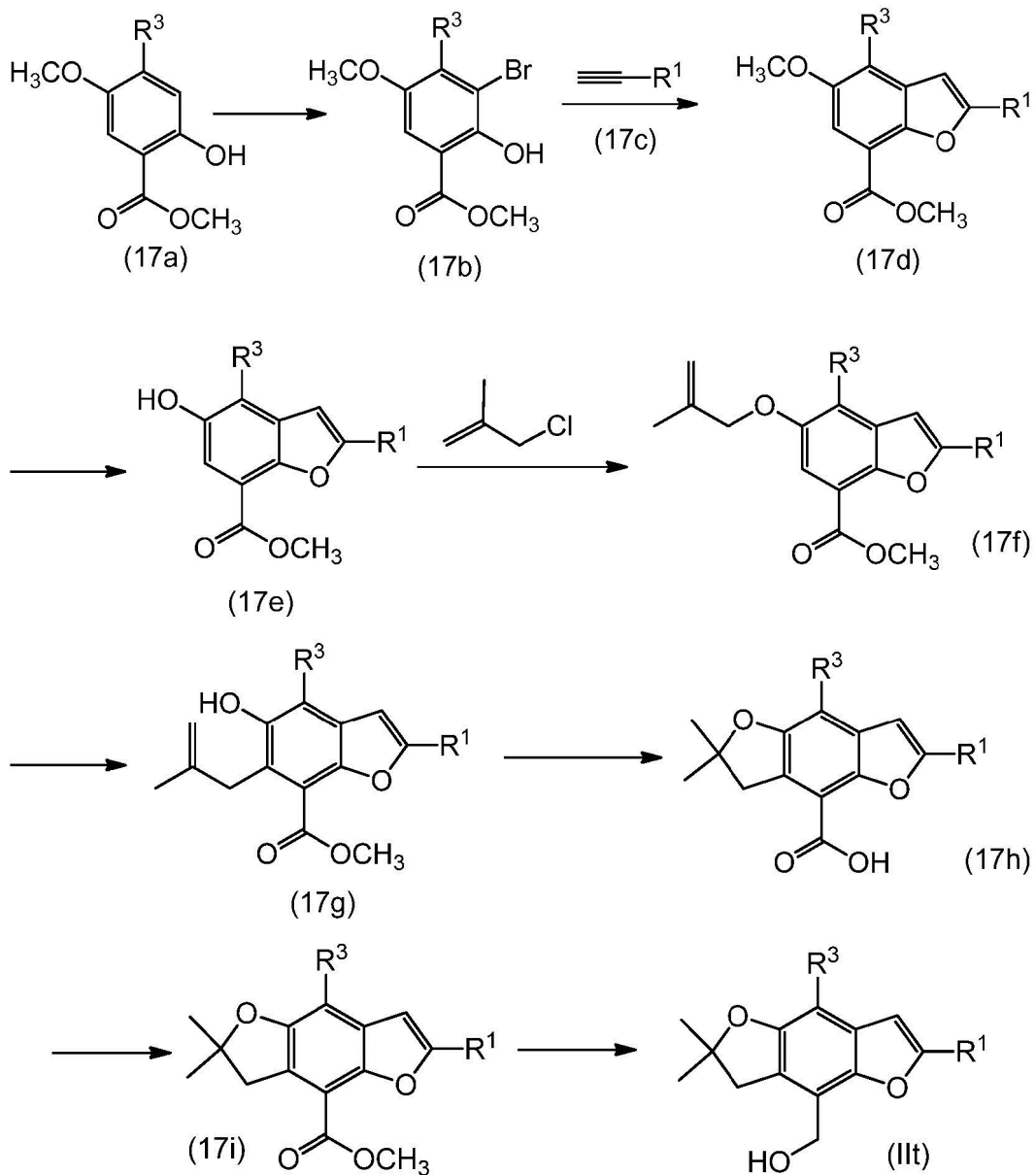
fórmula (16j).

El compuesto de fórmula (16j) se hace reaccionar con un agente reductor adecuadamente seleccionado, como LAH, NaBH₄, y similares; en un solvente adecuadamente seleccionado como THF, metanol y similares; para producir el compuesto correspondiente de fórmula (II_s).

Los compuestos de fórmula (II) en la que R⁴ y R⁵ se toman junto con los átomos de carbono a los que están unidos para formar



pueden prepararse de acuerdo con el procedimiento descrito en el Esquema 17, a continuación.



Esquema 17

Por consiguiente, un compuesto de fórmula (17a) adecuadamente sustituido, un compuesto conocido o

compuesto preparado por métodos conocidos se hace reaccionar con un agente de bromación adecuadamente seleccionado como Br₂, NBS y similares; en un solvente adecuadamente seleccionado como cloroformo, DCM, y similares; para producir el compuesto correspondiente de fórmula (17b).

5 El compuesto de fórmula (17b) se hace reaccionar con un compuesto de fórmula (17c) adecuadamente sustituido, un compuesto conocido o compuesto preparado por métodos conocidos; en presencia de un agente de acoplamiento adecuadamente seleccionado como Pd(PPh₃)₂Cl₂, Pd(PPh₃)₄, Pd(dppe)Cl₂, y similares; en presencia de CuI; en presencia de una base orgánica adecuadamente seleccionada como TEA, DIPEA, y similares; puro o en un solvente adecuadamente seleccionado como DMF, y similares; para producir el compuesto correspondiente de fórmula (17d).

10 El compuesto de la fórmula (17d) se hace reaccionar con un ácido de Lewis adecuadamente seleccionado como BBr₃, y similares; en un solvente adecuadamente seleccionado como DCM, DCE, y similares; para producir el compuesto correspondiente de fórmula (17e).

15 El compuesto de fórmula (17e) se hace reaccionar con 3-cloro-2-metilprop-1-eno, un compuesto conocido; en presencia de una base adecuadamente seleccionada como K₂CO₃, Cs₂CO₃, y similares; en un solvente adecuadamente seleccionado como DMF, acetona, y similares; para producir el compuesto correspondiente de fórmula (17f).

20 El compuesto de fórmula (17e) se calienta a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 180° C a aproximadamente 200° C, por ejemplo a aproximadamente 192° C; y manteniéndolo a esa temperatura para efectuar un reordenamiento; para producir el compuesto correspondiente de fórmula (17f).

25 El compuesto de fórmula (17f) se hace reaccionar con un ácido orgánico adecuadamente seleccionado como ácido fórmico acuoso, ácido acético, TFA y similares; puro o en un solvente adecuadamente seleccionado como DCM, y similares; para producir el compuesto correspondiente de fórmula (17g).

30 El compuesto de fórmula (17g) se hace reaccionar con TMS diazometano, un compuesto conocido; en un solvente adecuadamente seleccionado como metanol, etanol y similares; para producir el compuesto correspondiente de fórmula (17h).

35 El compuesto de fórmula (17h) se hace reaccionar con un agente reductor adecuadamente seleccionado como DIBAL, LAH, y similares; en un solvente adecuadamente seleccionado como DCM, THF, y similares; para producir el compuesto correspondiente de fórmula (II).

Compuestos de fórmula (II) en la que



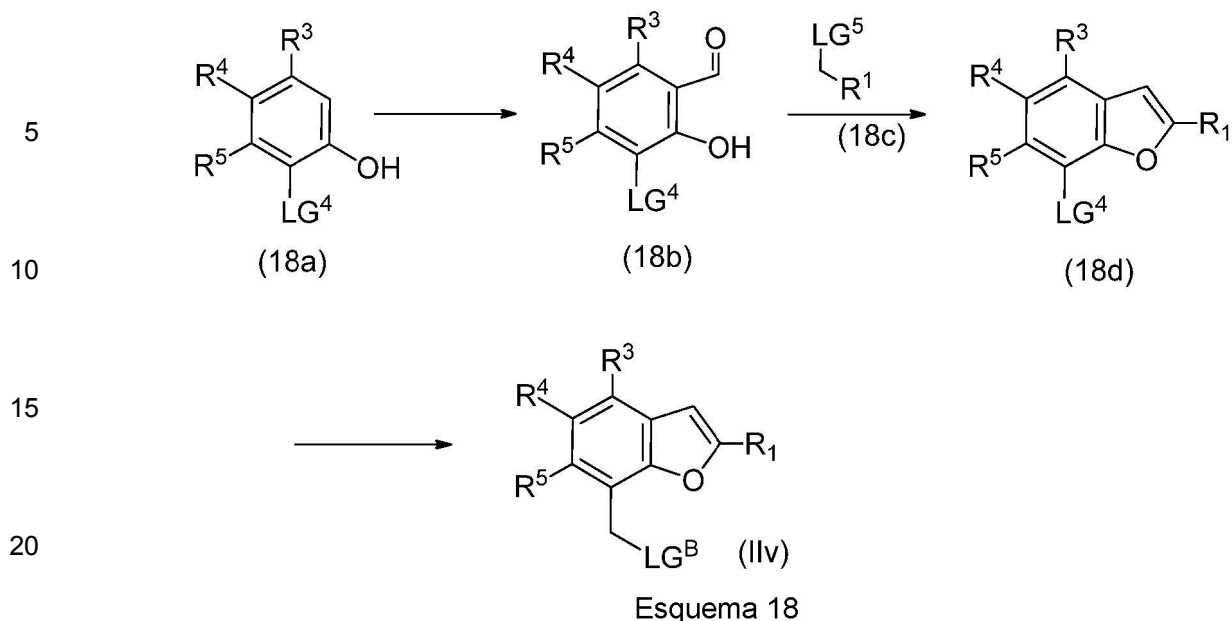
45 es



55 en la que R² es hidrógeno y en la que R¹ se selecciona del grupo que consiste de -CN, -C(O)O-(alquilo C₁₋₄) y -C(O)-(alquilo C₁₋₄) pueden prepararse de acuerdo con el proceso descrito en el Esquema 18, a continuación.

60

65

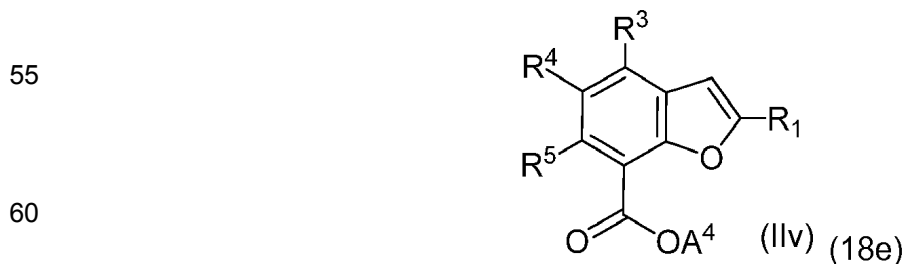


25 Por consiguiente, un compuesto de fórmula (18a) adecuadamente sustituido, en la que LG^4 es un grupo adecuadamente seleccionado como CH_3 , Br, I, y similares, un compuesto conocido o compuesto preparado por métodos conocidos; se hace reaccionar con por ejemplo, hexametilentetramina; en presencia de un ácido adecuadamente seleccionado como TFA, y similares; puro; a una temperatura en el intervalo de aproximadamente temperatura ambiente a aproximadamente $100^\circ C$, por ejemplo, a aproximadamente $80^\circ C$; para producir el compuesto correspondiente de fórmula (18b).

30 El compuesto de fórmula (18b) se hace reaccionar con un compuesto de fórmula (18c) adecuadamente sustituido, en la que LG^5 es un grupo saliente adecuadamente seleccionado como Cl, Br, I, OSO_2CF_3 , y similares, y en la que R^1 se selecciona del grupo que consiste de $-CN$, $-C(O)O$ -(alquilo C_{1-4}) y $-C(O)$ -(alquilo C_{1-4}), un compuesto conocido o un compuesto preparado por métodos conocidos, en presencia de una base adecuadamente seleccionada, como carbonato de potasio, Cs_2CO_3 y similares; en un solvente orgánico adecuadamente seleccionado como acetonitrilo, acetona, DMF y similares; para producir el compuesto correspondiente de fórmula (18d).

40 El compuesto de fórmula (18d) se hace reaccionar para producir el compuesto correspondiente de fórmula (IIv), en la que LG^B es un grupo saliente adecuadamente seleccionado como Br, OH, y similares. En la que LG^4 es metilo, el compuesto de fórmula (18d) se hace reaccionar con un agente de bromación adecuadamente seleccionado como NBS, y similares; en presencia de por ejemplo, AIBN, y similares; en un solvente adecuadamente seleccionado como DCM, CCl_4 , y similares; a una temperatura en el intervalo de aproximadamente $50^\circ C$ a aproximadamente $80^\circ C$; para producir el compuesto correspondiente de fórmula (IIv), en la que LG^B es Br.

45 Alternativamente, en la que LG^4 es bromo o yodo, el compuesto de fórmula (18d) se hace reaccionar con monóxido de carbono; en presencia de un catalizador adecuadamente seleccionado, como $Pd(dppf)Cl_2$, y similares; en presencia de una base adecuadamente seleccionada como TEA, DIPEA, y similares; en un alcohol adecuadamente seleccionado de la fórmula A^4OH , en la que A^4 se selecciona del grupo que consiste de alquilo C_{1-4} , preferiblemente metilo o etilo; a por ejemplo, aproximadamente $60^\circ C$; para producir el éster correspondiente, un compuesto de fórmula (18e)

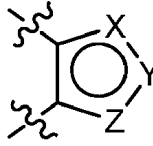


65 que luego se hace reaccionar con un agente reductor adecuadamente seleccionado como DIBAL, LAH, $LiBH_4$, y similares; en un solvente orgánico adecuadamente seleccionado como CH_2Cl_2 , THF, tolueno, y

similares; preferiblemente a una temperatura en el intervalo de aproximadamente -78° C a aproximadamente 22° C, por ejemplo, a aproximadamente -78° C; para producir el compuesto correspondiente de fórmula (Iv) en la que LG^B es OH.

5 Compuestos de fórmula (I) en la que

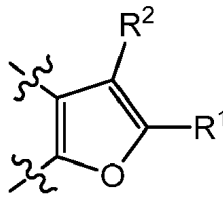
10



es

15

20



25

y en la que R¹ se selecciona del grupo que consiste de -(alquilo C₁₋₄)-NR^AR^B, -(alquilo C₁₋₄)-NR^A-C(O)-(alquilo C₁₋₄), -(alquilo C₁₋₄)-NR^A-SO₂-(alquilo C₁₋₄) pueden prepararse alternativamente de acuerdo con el procedimiento descrito en el Esquema 19, a continuación.

30

35

40

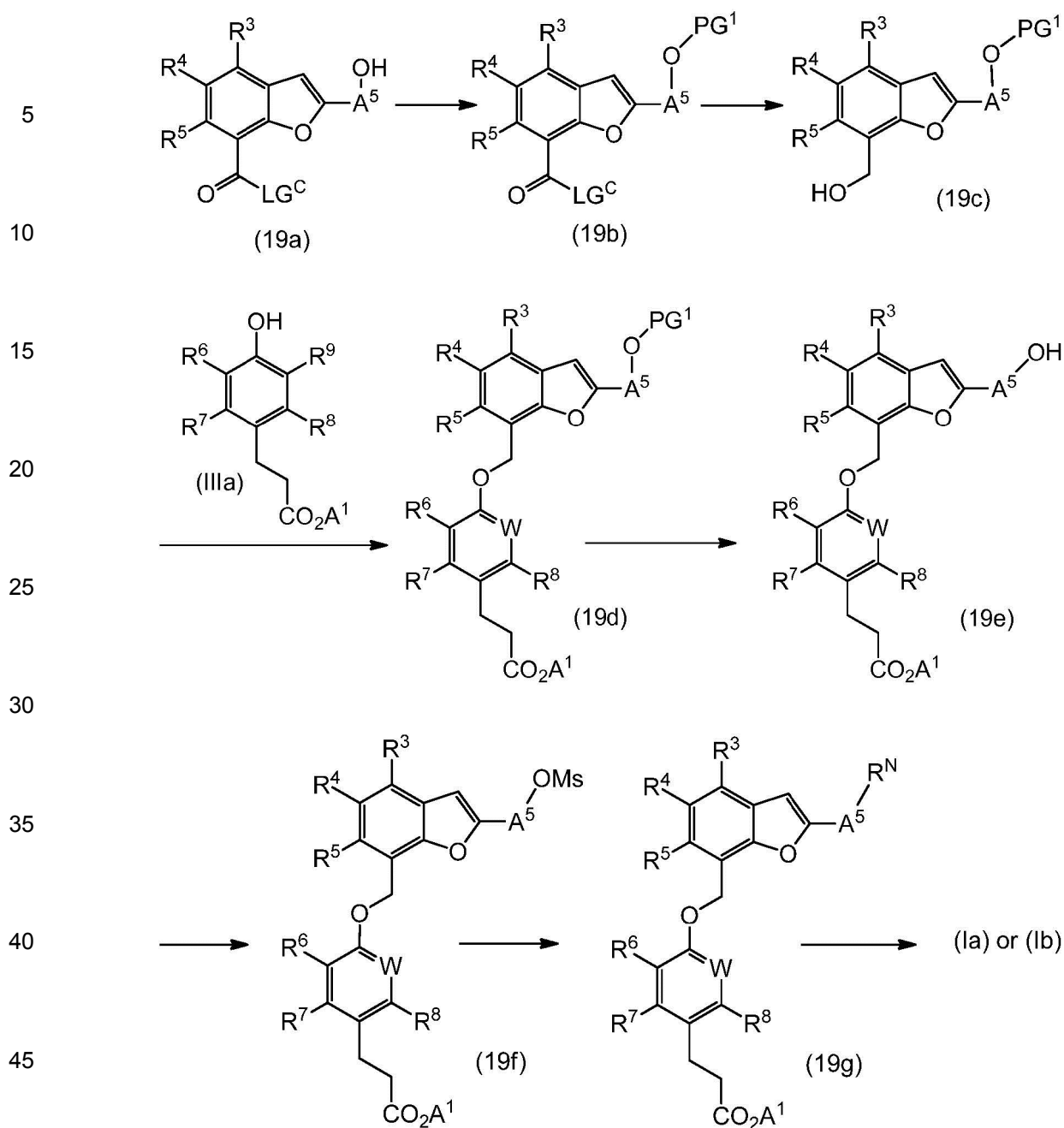
45

50

55

60

65



Esquema 19

Por consiguiente, un compuesto de fórmula (19a) adecuadamente sustituido, en la que A^5 es un grupo - (alquilo C_{1-4})-, y en la que LG^C es OH o un alcoxi C_{1-4} adecuadamente seleccionado como metoxi, etoxi y similares, preparado por ejemplo, como se describe en el Esquema 2 anterior, se protege de acuerdo con métodos conocidos, para producir el compuesto de fórmula (19b) correspondiente en la que PG^1 es el grupo protector de oxígeno correspondiente. Por ejemplo, el compuesto de fórmula (19a) puede hacerse reaccionar con TBDMSCl en THF; para producir el compuesto correspondiente de fórmula (19b), en la que PG^1 es TBDMS.

El compuesto de fórmula (19b) se hace reaccionar con un agente reductor adecuadamente seleccionado, como LAH, $NaBH_4$, y similares; en un solvente adecuadamente seleccionado como THF, MeOH, tolueno, y similares; para producir el compuesto correspondiente de fórmula (19c).

El compuesto de fórmula (19c) se hace reaccionar con un compuesto de fórmula (IIIa) adecuadamente sustituido, como se describe en el Esquema 1 anterior, por ejemplo, en presencia de un sistema de acoplamiento adecuadamente seleccionado como, por ejemplo, una mezcla de PPh_3 y DEAD, en un solvente adecuadamente

seleccionado como THF; para producir el compuesto correspondiente de fórmula (19d).

El compuesto de fórmula (19d) se desprotege de acuerdo con métodos conocidos, por ejemplo, en donde el grupo protector es TBDMS, mediante reacción con TBAF en THF; para producir el compuesto correspondiente de fórmula (19e).

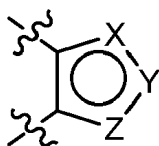
El compuesto de fórmula (19e) se hace reaccionar con por ejemplo cloruro de mesilo, en presencia de una base orgánica adecuadamente seleccionada como TEA, y similares, en un solvente adecuadamente seleccionado como DCM, y similares; para producir el compuesto correspondiente de fórmula (19f).

El compuesto de fórmula (19f) se hace reaccionar luego en uno o más pasos, de acuerdo con métodos conocidos, para funcionalizar adicionalmente el grupo sustituyente R^1 . Por ejemplo, el compuesto de fórmula (19f) puede hacerse reaccionar con una amina adecuadamente sustituida de la fórmula $NR^A R^B$, en presencia de una base adecuadamente seleccionada como K_2CO_3 , y similares, en un solvente adecuadamente seleccionado como DMF, y similares; para producir el compuesto correspondiente de fórmula (19g) en la que R^N es $NR^A R^B$. Alternativamente, el compuesto de fórmula (19f) puede hacerse reaccionar con NaN_3 , en un solvente adecuadamente seleccionado como DMF, y similares; y luego se hace reaccionar adicionalmente con un agente reductor adecuadamente seleccionado como hidrógeno en presencia de un catalizador adecuadamente seleccionado como Pd/C, y similares, en un solvente adecuadamente seleccionado como metanol, y similares; para producir el compuesto correspondiente de fórmula (19g) en la que R^N es NH_2 .

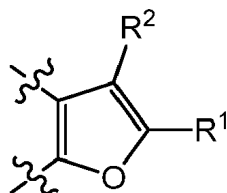
Un experto en la técnica reconocerá que el compuesto de fórmula (19g) en la que R^N es NH_2 se puede hacer reaccionar adicionalmente de acuerdo con métodos conocidos para funcionalizar la amina terminal, por ejemplo, haciéndolo reaccionar con un cloruro de ácido adecuadamente sustituido o un cloruro de sulfonilo adecuadamente sustituido, para producir el compuesto correspondiente de fórmula (19g) en la que R^N es $-NH-C(O)-$ (alquilo C_{1-4}) o $-NH-SO_2-$ (alquilo C_{1-4}), respectivamente.

Un experto en la técnica reconocerá además que el compuesto de fórmula (19g) corresponde al compuesto de fórmula (IV) como se ha descrito en el Esquema 1 anterior, y puede hacerse reaccionar como se ha descrito en el Esquema 1 anterior, para producir el compuesto correspondiente de fórmula (Ia) o fórmula (Ib).

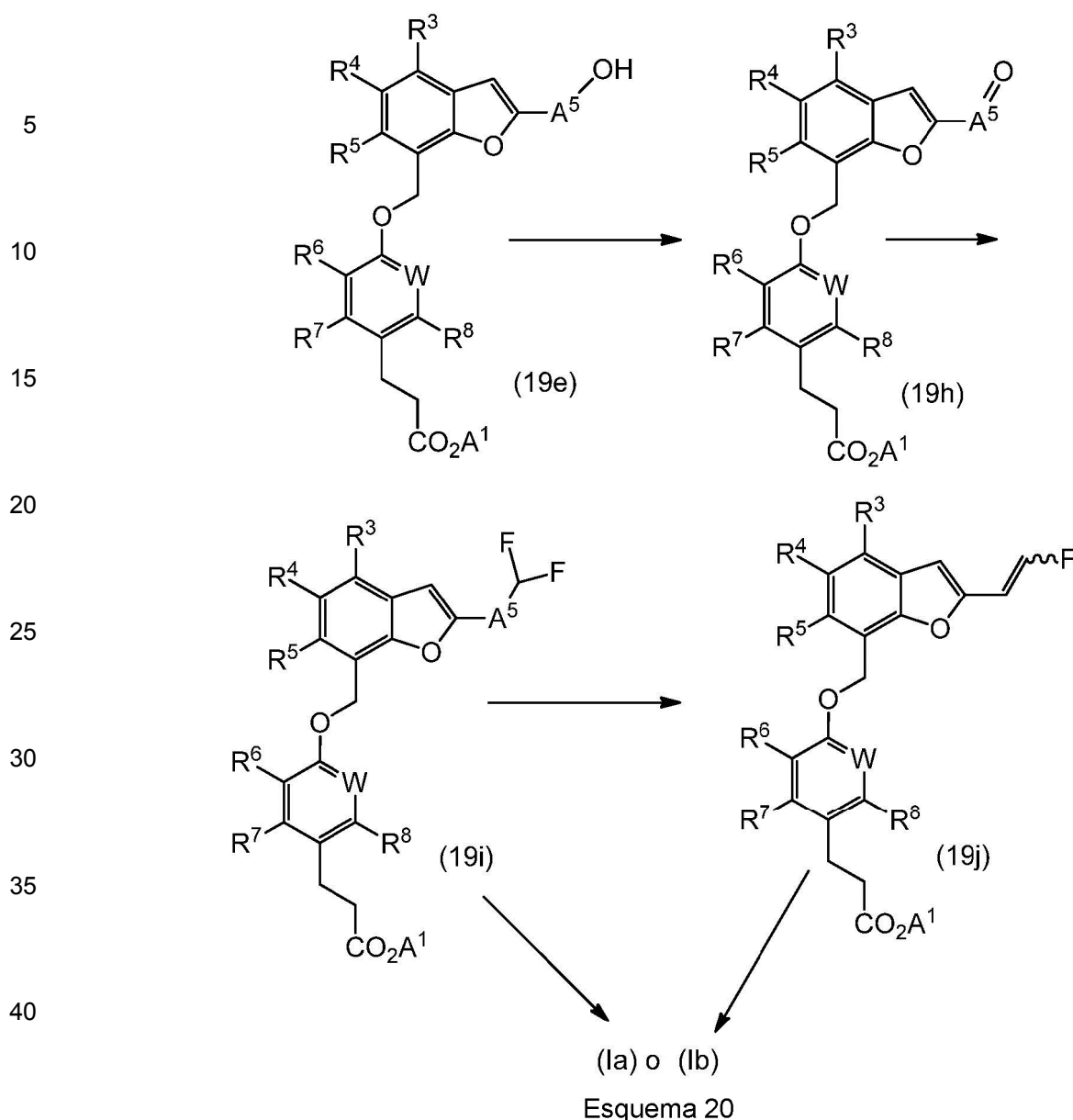
Compuestos de fórmula (I) en la que



es



y en la que R^1 es, por ejemplo, $-(alquilo C_{1-4})-CF_2H$ o $-CHCHF$ pueden prepararse de acuerdo con el procedimiento descrito en el Esquema 20, a continuación.



Por consiguiente, un compuesto de fórmula (19e) adecuadamente sustituido, en la que el grupo hidroxilo está unido al A⁵-(alquilo C₁₋₄) en un átomo de carbono terminal, preparado por ejemplo como se describe en el Esquema 19 anterior, se hace reaccionar con un agente oxidado adecuadamente seleccionado como periodinano de Dess-Martin (1,1,1-triacetoxi-1,1-dihidro-1,2-benziodoxol-3(1H)-ona), clorocromato de piridinio y similares; en un solvente adecuadamente seleccionado como THF, DCM, y similares; para producir el compuesto correspondiente de fórmula (19h) (en la que -A⁵=O representa el aldehído correspondiente).

El compuesto de fórmula (19h) se hace reaccionar con un reactivo de fluoración adecuadamente seleccionado como trifluoruro de dietilaminoazufre, trifluoruro de bis(2-metoxietil)aminosulfuro y similares; en un solvente adecuadamente seleccionado como THF, DCM, y similares; a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 0° C a aproximadamente temperatura ambiente; proporcionando el compuesto correspondiente de fórmula (19i).

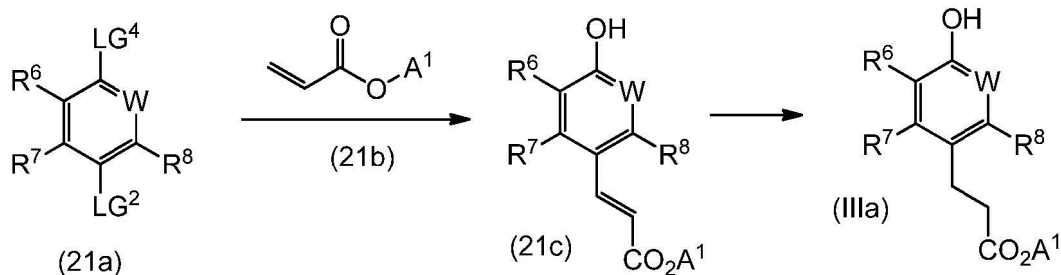
Un experto en la técnica reconocerá además que el compuesto de fórmula (19i) corresponde al compuesto de fórmula (IV) como se describe en el Esquema 1 anterior, y puede hacerse reaccionar como se describe en el Esquema 1 anterior, para producir el compuesto correspondiente de fórmula (la) o fórmula (lb).

Alternativamente, en donde el compuesto de fórmula (19i) A² es -CH₂-, el compuesto de fórmula (19i) puede hacerse reaccionar con una base adecuadamente seleccionada como metóxido de sodio, hidróxido de sodio, y similares; en un solvente adecuadamente seleccionado como THF, metanol y similares; por ejemplo, a temperatura

ambiente; para producir el compuesto correspondiente de fórmula (19j).

Un experto en la técnica reconocerá además que el compuesto de fórmula (19j) corresponde al compuesto de fórmula (IV) como se describe en el Esquema 1 anterior, y puede hacerse reaccionar como se describe en el Esquema 1 anterior, para producir el compuesto correspondiente de fórmula (Ia) o fórmula (Ib).

Los compuestos de fórmula (III) en la que se pueden preparar de acuerdo con el procedimiento descrito en el Esquema 21.

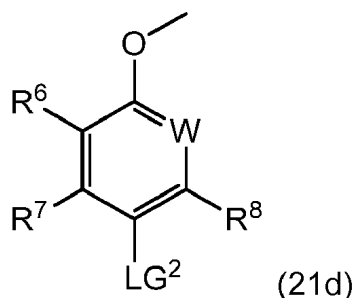


Esquema 21

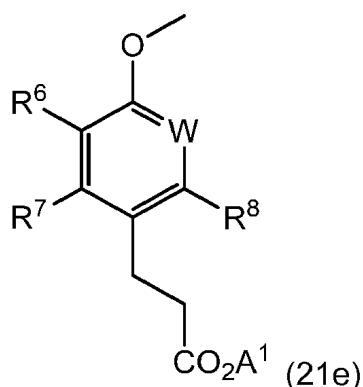
Por consiguiente, un compuesto de fórmula (21a) adecuadamente sustituido, en la que LG² es un grupo saliente adecuadamente seleccionado como bromo, yodo, triflato y similares, y en la que LG⁴ es OH (cuando W es C(R⁹)) o halógeno (cuando W es N), un compuesto conocido o compuesto preparado por métodos conocidos, se hace reaccionar con un compuesto de fórmula (21b) adecuadamente sustituido, en la que A¹ es un alquilo C₁₋₄ adecuadamente seleccionado, como metilo, etilo, t-butilo, y similares, un compuesto conocido o compuesto preparado por métodos conocidos; en presencia de un catalizador adecuadamente seleccionado como PdCl₂, Pd(OAc)₂, y similares; en presencia de un ligando adecuadamente seleccionado como P(o-tolilo)₃, PPh₃, y similares; en presencia de una base adecuadamente seleccionada como DIPEA, TEA, y similares; en un solvente adecuadamente seleccionado como DMF, NMP, y similares; preferiblemente a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 110° C a aproximadamente 140° C, por ejemplo, a aproximadamente 120° C; para producir el compuesto correspondiente de fórmula (21c).

El compuesto de la fórmula (21c) se hace reaccionar con un agente reductor adecuadamente seleccionado como gas H₂; en presencia de un catalizador adecuadamente seleccionado como Pd/C, y similares; en un solvente adecuadamente seleccionado como metanol, acetato de etilo y similares; para producir el compuesto correspondiente de fórmula (IIIa).

Un experto en la técnica reconocerá que los compuestos de fórmula (III) pueden prepararse alternativamente de acuerdo con el procedimiento descrito en el Esquema 19 anterior, seleccionando y sustituyendo un compuesto de fórmula (21d) adecuadamente sustituido

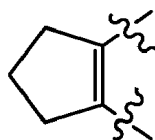


por el compuesto de fórmula (21a) y haciendo reaccionar dicho compuesto, como se describe en el mismo; para producir el compuesto correspondiente de fórmula (21e)

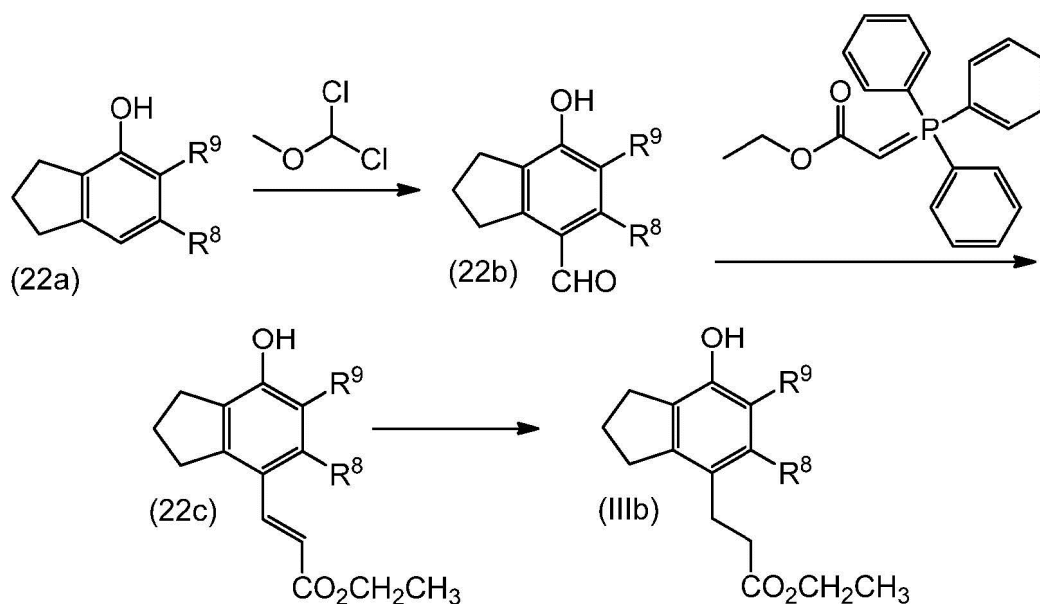


dicho compuesto se hace reaccionar luego con un ácido de Lewis adecuadamente seleccionado como BBr₃, y similares; en un solvente adecuadamente seleccionado como DCM, DCE y similares; para producir el compuesto correspondiente de fórmula (III).

Los compuestos de fórmula (III) en la que W es C(R⁹) y en la que R⁶ y R⁷ son como se definen en la presente, por ejemplo, en la que R⁶ y R⁷ se toman junto con los átomos de carbono a los que están unidos para formar



30 pueden prepararse de acuerdo con el procedimiento descrito en el Esquema 22, a continuación.



Esquema 20

Por consiguiente, un compuesto de fórmula (22a) adecuadamente sustituido, un compuesto conocido o compuesto preparado por métodos conocidos, se hace reaccionar con diclorometiléter, un compuesto conocido; en presencia de un ácido de Lewis adecuadamente seleccionado como TiCl₄, y similares; en un solvente adecuadamente seleccionado como DCM, DCE y similares; para producir el compuesto correspondiente de fórmula (22b).

El compuesto de fórmula (22b) se hace reaccionar con etil(trifenilfosforanilideno)acetato, un compuesto conocido; en presencia de una base adecuadamente seleccionada como NaH, NaHMDS, y similares; en un solvente adecuadamente seleccionado como THF, DCM y similares; para producir el compuesto correspondiente de fórmula

(22c).

El compuesto de la fórmula (22c) se hace reaccionar con un agente reductor adecuadamente seleccionado, como gas H_2 ; en presencia de un catalizador adecuadamente seleccionado como Pd/C, y similares; en un solvente adecuadamente seleccionado como metanol, acetato de etilo y similares; para producir el compuesto correspondiente de fórmula (IIIb).

Un experto en la técnica reconocerá además que el grupo sustituyente R^4 , puede alternativamente incorporarse en el compuesto de fórmula (I) haciendo reaccionar un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (IV) en la que R^4 es, por ejemplo yodo, de acuerdo con métodos conocidos. Por ejemplo,

(a) un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (IV) en la que R^4 es yodo se puede hacer reaccionar con, por ejemplo 2,2-difluoro-2-(fluorosulfonyl)acetato de metilo, en presencia de CuI, NMP/DMP a alrededor de $100^\circ C$, luego se hace reaccionar con una base, por ejemplo, LiOH, en una mezcla de THF y agua; para producir el compuesto correspondiente de fórmula (IV) en la que R^4 es CF_3 ; alternativamente,

(b) un compuesto de fórmula (IV) adecuadamente sustituido en la que R^4 es yodo puede hacerse reaccionar con, por ejemplo, una amina adecuadamente sustituida de fórmula $HNR^C R^D$, un compuesto conocido, en presencia de un catalizador como $Pd(PPh)_3)_2Cl_2$, en presencia de CO(g), en un solvente como DMF; luego se hace reaccionar con una base, por ejemplo, LiOH, en una mezcla de THF y agua; para producir el compuesto correspondiente de fórmula (IV) en la que R^4 es la amida sustituida correspondiente $(-C(O)-NR^C R^D)$; alternativamente,

(c) un compuesto de fórmula (IV) adecuadamente sustituido en la que R^4 es yodo puede hacerse reaccionar con, por ejemplo, anhídrido acético, en presencia de $Pd_2(dba)_3$, DIPEA y LiCl, en DMF, a aproximadamente $150^\circ C$ bajo microondas; para producir el compuesto correspondiente de fórmula (IV) en la que R^4 es $-C(O)CH_3$; que puede hacerse reaccionar opcionalmente además con, por ejemplo, DAST en $[C_{8min}] [PF_6]$, un compuesto conocido, durante la noche a aproximadamente $55^\circ C$; luego hacerse reaccionar con una base, por ejemplo, LiOH, en una mezcla de THF y agua; para producir el compuesto correspondiente de fórmula (IV) en la que R^4 es $-CF_2(CH_3)_2$, alternativamente

(d) un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (IV) en la que R^4 es yodo puede hacerse reaccionar con, por ejemplo 2-bromo-3,3,3-trifluoroprop-1-eno, un compuesto conocido, en presencia de DIPEA, n-BuLi, $ZnCl_2 \cdot TMEDA$, $Pd(PPh_3)_4$, a aproximadamente $80^\circ C$, durante la noche, para producir el compuesto correspondiente de fórmula (IV) en la que R^4 es $-CC-CF_3$; alternativamente,

(e) un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (IV) en la que R^4 es yodo puede hacerse reaccionar con, por ejemplo un grupo etino sustituido con fluoro, cloro o TMS, en presencia de CuI, $Pd(PPh_3)_2Cl_2$, TEA, en por ejemplo, acetonitrilo, durante la noche a aproximadamente de $70^\circ C$ a aproximadamente $90^\circ C$; luego se hace reaccionar con una base, por ejemplo, LiOH, en una mezcla de THF y agua; para producir el compuesto correspondiente de fórmula (IV) en la que R^4 es el etinilo sustituido con fluoro, cloro o TMS correspondiente; que puede hacerse reaccionar adicionalmente con por ejemplo, TBAF, en THF a aproximadamente $30^\circ C$, luego con una base, por ejemplo, LiOH, en una mezcla de THF y agua; para producir el compuesto correspondiente de fórmula (IV) en la que R^4 es etinilo.

Un experto en la técnica reconocerá además que el grupo sustituyente R^4 puede incorporarse alternativamente en el compuesto de fórmula (I) haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (IV) adecuadamente sustituido en la que R^4 es, por ejemplo, CH_3SCH_2CC- , de acuerdo con métodos conocidos. Por ejemplo,

(a) un compuesto de fórmula (IV) adecuadamente sustituido en la que R^4 es para CH_3SCH_2CC- puede hacerse reaccionar con un agente oxidante adecuadamente seleccionado como mCPBA, peroxisulfato de potasio, peróxido de hidrógeno, y similares; en un solvente adecuadamente seleccionado como DCM, agua/metanol, y similares; para producir el compuesto de fórmula (IV) correspondiente en la que R^4 es $CH_3SO_2CH_2CC-$; alternativamente,

(b) un compuesto de fórmula (IV) adecuadamente sustituido en la que R^4 es CH_3SCH_2CC- puede hacerse reaccionar con un agente reductor adecuadamente seleccionado, como hidrógeno; en presencia de un catalizador adecuadamente seleccionado como Pd/C, y similares; para producir el compuesto correspondiente de fórmula (IV) en la que R^4 es $CH_3SCH_2CH_2CH_2-$; dicho compuesto luego se hace reaccionar con un agente oxidante adecuadamente seleccionado como mCPBA, peroxisulfato de potasio, peróxido de hidrógeno y similares; en un solvente adecuadamente seleccionado como DCM, agua/metanol, y similares; para producir el compuesto correspondiente de fórmula (IV) en la que R^4 es $CH_3SO_2CH_2CH_2CH_2-$.

Un experto en la técnica reconocerá además que las transformaciones descritas anteriormente pueden aplicarse alternativamente a los compuestos de fórmula (IV) en la que R^5 es yodo, para producir los compuestos correspondientes de fórmula (IV), en la que el grupo R^5 se funcionaliza como se ha descrito.

COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS

La presente invención comprende adicionalmente composiciones farmacéuticas que contienen un

compuesto de la reivindicación 1 con un portador farmacéuticamente aceptable. Las composiciones farmacéuticas que contienen un compuesto de la reivindicación 1 como ingrediente activo pueden prepararse mezclando a fondo el compuesto o compuestos con un portador farmacéutico de acuerdo con técnicas de composición farmacéutica convencionales. El portador puede tomar una amplia variedad de formas dependiendo de la vía de administración deseada (por ejemplo, oral, parenteral). Así, para preparaciones orales líquidas como suspensiones, elixires y soluciones, los portadores y aditivos adecuados incluyen agua, glicoles, aceites, alcoholes, agentes aromatizantes, conservantes, estabilizadores, agentes colorantes y similares; para preparaciones orales sólidas, como polvos, cápsulas y comprimidos, los portadores y aditivos adecuados incluyen almidones, azúcares, diluyentes, agentes de granulación, lubricantes, aglutinantes, agentes disgregantes y similares. Las preparaciones orales sólidas también pueden recubrirse con sustancias como azúcares o recubrirse entéricamente para modular el sitio principal de absorción. Para la administración parenteral, el portador consistirá generalmente de agua estéril y se pueden añadir otros ingredientes para aumentar la solubilidad o la conservación. Las suspensiones o soluciones inyectables también pueden prepararse utilizando portadores acuosos junto con los aditivos apropiados.

Para preparar las composiciones farmacéuticas de esta invención, uno o más compuestos de la presente invención como el ingrediente activo se mezclan a fondo con un portador farmacéutico de acuerdo con técnicas de composición farmacéutica convencionales, tal portador puede tomar una amplia variedad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para la administración, por ejemplo, oral o parenteral como intramuscular. Al preparar las composiciones en forma de dosificación oral, puede emplearse cualquiera de los medios farmacéuticos habituales. Por tanto, para preparaciones orales líquidas, como por ejemplo, suspensiones, elixires y soluciones, los portadores y aditivos adecuados incluyen agua, glicoles, aceites, alcoholes, agentes aromatizantes, conservantes, agentes colorantes y similares; para preparaciones orales sólidas como, por ejemplo, polvos, cápsulas, comprimidos oblongos, cápsulas de gel y comprimidos, los portadores y aditivos adecuados incluyen almidones, azúcares, diluyentes, agentes de granulación, lubricantes, aglutinantes, agentes disgregantes y similares. Debido a su facilidad de administración, los comprimidos y las cápsulas representan la forma unitaria de dosificación oral más ventajosa, en cuyo caso se emplean obviamente portadores farmacéuticos sólidos. Si se desea, los comprimidos pueden recubrirse con azúcar o recubrirse entéricamente mediante técnicas estándar. Para los parenterales, el portador comprenderá generalmente agua estéril, aunque también pueden incluirse otros ingredientes, por ejemplo, para propósitos como ayudar a la solubilidad o para la conservación. También pueden prepararse suspensiones inyectables, en cuyo caso se pueden emplear portadores líquidos, agentes de suspensión y similares apropiados. Las composiciones farmacéuticas de la presente contendrán, por unidad de dosificación, por ejemplo, comprimido, cápsula, polvo, inyección, cucharadita y similares, una cantidad del ingrediente activo necesaria para administrar una dosis efectiva como se ha descrito con anterioridad. Las composiciones farmacéuticas de la presente contendrán, por unidad de dosificación unitaria, por ejemplo, comprimido, cápsula, polvo, inyección, supositorio, cucharadita y similares, de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 1000 mg o cualquier cantidad o intervalo en el mismo, y pueden administrarse a una dosificación de aproximadamente 0,01 mg/kg/día a aproximadamente 300 mg/kg/día, o cualquier cantidad o intervalo en el mismo, preferiblemente de aproximadamente 0,1 mg/kg/día a aproximadamente 100 mg/kg/día, o cualquier cantidad o intervalo en el mismo, preferiblemente de aproximadamente 0,5 mg/kg/día a aproximadamente 50 mg/kg/día, preferiblemente de aproximadamente 1,0 mg/kg/día a aproximadamente 25 mg/kg/día, o cualquier cantidad o intervalo en el mismo. Las dosificaciones, sin embargo, pueden variarse dependiendo de los requisitos de los pacientes, la gravedad de la condición que se está tratando y el compuesto que se está empleando. Puede emplearse el uso de o administración diaria o dosificación post-periódica.

Preferiblemente, estas composiciones están en formas de dosificación unitaria como comprimidos, píldoras, cápsulas, polvos, gránulos, soluciones o suspensiones parenterales estériles, aerosoles dosificados o aerosoles líquidos, gotas, ampollas, dispositivos autoinyectores o supositorios; para administración oral, parenteral, intranasal, sublingual o rectal, o para administración por inhalación o insuflación. Alternativamente, la composición puede presentarse en una forma adecuada para su administración una vez a la semana o una vez al mes; por ejemplo, una sal insoluble del compuesto activo, como la sal de decanoato, puede adaptarse para proporcionar una preparación de depósito para inyección intramuscular. Para preparar composiciones sólidas como comprimidos, el ingrediente activo principal se mezcla con un portador farmacéutico, por ejemplo, ingredientes de formación de comprimidos convencionales como almidón de maíz, lactosa, sacarosa, sorbitol, talco, ácido esteárico, estearato de magnesio, fosfato dicálcico o gomas, y otros diluyentes farmacéuticos, por ejemplo, agua, para formar una composición de preformulación sólida que contiene una mezcla homogénea de un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Cuando se hace referencia a estas composiciones de preformulación como homogéneas, se entiende que el ingrediente activo está dispersado uniformemente en toda la composición de manera que la composición puede subdividirse fácilmente en formas de dosificación igualmente eficaces como comprimidos, píldoras y cápsulas. Esta composición de preformulación sólida se subdivide luego en formas de dosificación unitarias del tipo descrito anteriormente que contienen de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 1.000 mg, o cualquier cantidad o intervalo en el mismo, del ingrediente activo de la presente invención. Los comprimidos o píldoras de la nueva composición pueden recubrirse o componerse de otro manera para proporcionar una forma de dosificación que proporcione la ventaja de una acción prolongada. Por ejemplo, el comprimido o píldora puede comprender una dosificación interna y un componente de dosificación externo, estando el último en forma de una envoltura sobre el primero. Los dos componentes pueden separarse mediante una capa

entérica que sirve para resistir la disgregación en el estómago y que permite que el componente interno pase intacto al duodeno o se retrase su liberación. Pueden usarse una variedad de materiales para tales capas o recubrimientos entéricos, tales materiales incluyendo una serie de ácidos poliméricos con materiales como goma laca, alcohol cetílico y acetato de celulosa.

5 Las formas líquidas en las que las nuevas composiciones de la presente invención pueden incorporarse para administración oral o por inyección incluyen soluciones acuosas, jarabes adecuadamente aromatizados, suspensiones acuosas u oleosas, y emulsiones aromatizadas con aceites comestibles tales como aceite de semilla de algodón, aceite de sésamo, aceite de coco o aceite de cacahuete, así como elixires y vehículos farmacéuticos similares. Los agentes dispersantes o de suspensión adecuados para suspensiones acuosas incluyen gomas sintéticas y naturales como tragacanto, acacia, alginato, dextrano, carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, polivinilpirrolidona o gelatina.

15 Los métodos para tratar trastornos como se describe en la presente también pueden llevarse a cabo usando una composición farmacéutica que comprende cualquiera de los compuestos como se define en la presente y un portador farmacéuticamente aceptable. La composición farmacéutica puede contener entre aproximadamente 0,01 mg y aproximadamente 1000 mg del compuesto, o cualquier cantidad o intervalo en el mismo; preferiblemente de aproximadamente 1,0 mg a aproximadamente 500 mg del compuesto, o cualquier cantidad o intervalo en el mismo, y puede constituirse en cualquier forma adecuada para el modo de administración seleccionado. Los portadores incluyen excipientes farmacéuticos necesarios e inertes, incluyendo, pero no limitados a, aglutinantes, agentes de suspensión, lubricantes, aromatizantes, edulcorantes, conservantes, colorantes y recubrimientos. Las composiciones adecuadas para administración oral incluyen formas sólidas, como píldoras, comprimidos, comprimidos oblongos, cápsulas (cada una incluyendo formulaciones de liberación inmediata, de liberación sostenida y de liberación controlada), gránulos, y polvos, y formas líquidas, como soluciones, jarabes, elixires, emulsiones y suspensiones. Las formas útiles para la administración parenteral incluyen soluciones, emulsiones y suspensiones estériles.

30 Ventajosamente, los compuestos de la presente invención pueden administrarse en una dosis diaria única, o la dosificación diaria total puede administrarse en dosis divididas de dos, tres o cuatro veces al día. Además, los compuestos para la presente invención pueden administrarse en forma intranasal mediante el uso tópico de vehículos intranasales adecuados, o mediante parches cutáneos transdérmicos bien conocidos por los expertos en la técnica. Para ser administrada en la forma de un sistema de administración transdérmica, la administración de la dosificación será, por supuesto, continua en lugar de intermitente durante todo el régimen de dosificación.

35 Por ejemplo, para la administración oral en forma de una comprimido o cápsula, el componente de fármaco activo puede combinarse con un portador inerte farmacéuticamente aceptable no tóxico oral como etanol, glicerol, agua y similares. Además, cuando se desee o sea necesario, también pueden incorporarse a la mezcla aglutinantes adecuados; lubricantes, agentes disgregantes y agentes colorantes. Los aglutinantes adecuados incluyen, sin limitación, almidón, gelatina, azúcares naturales como glucosa o beta-lactosa, edulcorantes de maíz, gomas naturales y sintéticas como acacia, tragacanto u oleato de sodio, estearato de sodio, estearato de magnesio, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro de sodio y similares. Los disgregantes incluyen, sin limitación, almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, goma de xantano y similares.

45 El líquido se forma en agentes de suspensión o dispersión adecuadamente aromatizados como gomas sintéticas y naturales, por ejemplo, tragacanto, acacia, metilcelulosa y similares. Para administración parenteral, se desean suspensiones y soluciones estériles. Las preparaciones isotónicas que generalmente contienen conservantes adecuados se emplean cuando se desea administración intravenosa.

50 Para preparar una composición farmacéutica de la presente invención, un compuesto de fórmula (I) como el ingrediente activo se mezcla a fondo con un portador farmacéutico de acuerdo con técnicas de composición farmacéutica convencionales, tal vehículo puede adoptar una amplia variedad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para la administración (por ejemplo, oral o parenteral). Los portadores farmacéuticamente aceptables adecuados son bien conocidos en la técnica. Las descripciones de algunos de estos portadores farmacéuticamente aceptables pueden encontrarse en *The Handbook of Pharmaceutical Excipients*, publicado por la American Pharmaceutical Association y la Pharmaceutical Society of Great Britain.

60 Se han descrito métodos para formular composiciones farmacéuticas en numerosas publicaciones como *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets*, Segunda Edición, Revisada y Ampliada, Volúmenes 1-3, editado por Lieberman et al; *Pharmaceutical Dosage Forms: Parenteral Medications*, Volúmenes 1-2, editados por Avis et al. y *Pharmaceutical Dosage Forms: Disperse Systems*, Volúmenes 1-2, editado por Lieberman et al; publicado por Marcel Dekker, Inc.

65 Los compuestos de esta invención pueden administrarse en cualquiera de las composiciones anteriores y de acuerdo con los regímenes de dosificación establecidos en la técnica siempre que se requiera el tratamiento de trastornos, como se describe en la presente.

La dosificación diaria de los productos puede variarse en un amplio intervalo de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 1.000 mg por humano adulto por día, o cualquier cantidad o intervalo en el mismo. Para administración oral, las composiciones se proporcionan preferiblemente en forma de comprimidos que contienen 0,01, 0,05, 0,1, 0,5, 1,0, 2,5, 5,0, 10,0, 15,0, 25,0, 50,0, 100, 150, 200, 250 y 500 miligramos del ingrediente activo para el ajuste sintomático de la dosis al paciente a tratar. Una cantidad eficaz del fármaco se suministra ordinariamente a un nivel de dosificación de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 300 mg/kg de peso corporal por día, o cualquier cantidad o intervalo en el mismo. Preferiblemente, el intervalo es de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 100,0 mg/kg de peso corporal por día, o cualquier cantidad o intervalo en el mismo. Más preferiblemente, de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 50,0 mg/kg de peso corporal por día, o cualquier cantidad o intervalo en el mismo. Más preferiblemente, de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 25,0 mg/kg de peso corporal por día, o cualquier cantidad o intervalo en el mismo. Los compuestos pueden administrarse en un régimen de 1 a 4 veces por día.

Las dosificaciones óptimas a administrar pueden determinarse fácilmente por los expertos en la técnica, y variarán con el compuesto particular usado, el modo de administración, la fuerza de la preparación, el modo de administración y el avance del estado de la enfermedad. Adicionalmente, los factores asociados con el paciente particular que se está tratando, incluyendo la edad del paciente, el peso, la dieta y el tiempo de administración, darán como resultado la necesidad de ajustar las dosis.

Un experto en la técnica reconocerá que, tanto los ensayos *in vivo* como *in vitro* que usan modelos celulares y/o animales adecuados, conocidos y generalmente aceptados son predictivos de la capacidad de un compuesto de prueba para tratar o prevenir un trastorno del rendimiento.

Un experto en la técnica reconocerá además que los ensayos clínicos en humanos incluyendo primero en humanos, el intervalo de dosis y los ensayos de eficacia, en pacientes sanos y/o que padecen un trastorno del rendimiento, se pueden completar de acuerdo con métodos bien conocidos en la técnicas clínicas y medicas.

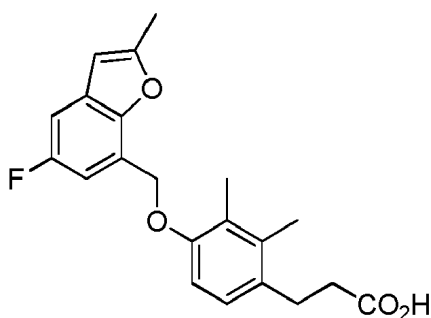
EJEMPLOS DE SÍNTESIS

Los siguientes ejemplos se exponen para ayudar a la comprensión de la invención, que se define en las reivindicaciones que siguen posteriormente.

En los ejemplos que siguen, se enumeran algunos productos de síntesis que se han aislado como un residuo. Un experto en la técnica entenderá que el término "**residuo**" no limita el estado físico en el que se aisló el producto y puede incluir, por ejemplo, un sólido, un aceite, una espuma, una goma, un jarabe, y similares.

Ejemplo 1

Ácido 3-{4-[(5-fluoro-2-metil-1-benzofuran-7-il)metoxi]-2,3-dimetilfenil}propanoico



a) 5-fluoro-2-metilbenzofuran-7-carboxilato de metilo

A una mezcla de 3-bromo-5-fluoro-2-hidroxibenzoato de metilo (6 g, 24,09 mmol, preparado como en el Ejemplo 5 paso (b)), PdCl₂(PPh₃)₂ (1,68 g, 2,39 mmol), CuI (456 mg, 2,39 mmol), N,N-dimetilformamida (24 ml) y trietilamina (4,85 g, 47,93 mmol) a -40° C se introdujo prop-1-ino (1,9 g, 47,42 mmol) durante 30 minutos y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, y durante la noche a 75° C. La mezcla resultante se diluyó con acetato de etilo (100 ml). La mezcla resultante se lavó con agua (3x25 ml). La mezcla resultante se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó en una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (5/95) para producir 5-fluoro-2-metil-1-benzofuran-7-carboxilato de metilo como un sólido blanco.

b) (5-Fluoro-2-metilbenzofuran-7-il)metanol

A una solución de 5-fluoro-2-metil-1-benzofuran-7-carboxilato de metilo (2 g, 9,61 mmol), en tetrahidrofurano (70 ml) se añadió LAH (548 mg, 14,44 mmol) en porciones a 0° C. La solución resultante se agitó durante 30 minutos a 0° C en un baño de agua/hielo. Después, la reacción se neutralizó mediante la adición de Na₂SO₄·10H₂O (3 g). Los sólidos se filtraron. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó en una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (40/60) para producir (5-fluoro-2-metilbenzofuran-7-il)metanol como un aceite amarillo.

c) Metanosulfonato de (5-fluoro-2-metilbenzofuran-7-il)metilo

En un matraz de fondo redondo de 100 ml se colocó (5-fluoro-2-metil-1-benzofuran-7-il)metanol (2,8 g, 15,54 mmol), diclorometano (50 ml) y trietilamina (4,72 g, 46,64 mmol). A la mezcla resultante se añadió luego MsCl (4,47 g) gota a gota con agitación a 0° C. La solución resultante se agitó durante 3 h a 0° C en un baño de agua/hielo. La solución resultante se diluyó con DCM (100 ml). La mezcla resultante se lavó con agua (3x30 ml). La mezcla resultante se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó en una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (10/90) para producir metanosulfonato de (5-fluoro-2-metil-1-benzofuran-7-il)metilo en forma de un aceite incoloro.

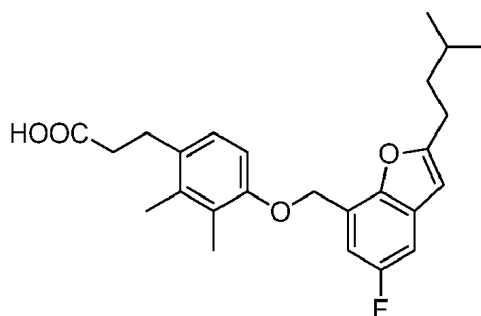
d) 3-(4-((5-fluoro-2-metilbenzofuran-7-il)metoxi)-2,3-dimetilfenil)propanoato de etilo

En un matraz de fondo redondo de 50 ml se colocó 3-(4-hidroxi-2,3-dimetilfenil)propanoato de etilo (2,15 g, 9,67 mmol) (preparado como se describe en la Publicación de Solicitud de Patente US 20110313003, 22 de diciembre del 2011), N,N-dimetilformamida (15 ml), carbonato de potasio (4,01 g, 29,01 mmol) y metanosulfonato de (5-fluoro-2-metil-1-benzofuran-7-il)metilo (2,5 g, 9,68 mmol). La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La solución resultante se diluyó con agua (15 ml). La solución resultante se extrajo con acetato de etilo (3x20 ml) y las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío. El residuo resultante se purificó en una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (5/95) para producir 3-[4-[(5-fluoro-2-metil-1-benzofuran-7-il)metoxi]-2,3-dimetilfenil]propanoato de etilo como un sólido blanco.

e) Ácido 3-{4-[(5-fluoro-2-metil-1-benzofuran-7-il)metoxi]-2,3-dimetilfenil}propanoico

En un matraz de fondo redondo de 150 ml se colocó 3-[4-[(5-fluoro-2-metil-1-benzofuran-7-il)metoxi]-2,3-dimetilfenil]propanoato de etilo (3,5 g, 9,10 mmol), tetrahidrofurano (50 ml), agua (50 ml) y LiOH (1,1 g, 45,93 mmol). La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró al vacío y el pH de la solución se ajustó a 4-5 con HCl 1N. Los sólidos se recogieron por filtración. El sólido resultante se secó en un horno a presión reducida para producir ácido 3-[4-[(5-fluoro-2-metil-1-benzofuran-7-il)metoxi]-2,3-dimetilfenil]propanoico como un blanco sólido.

¹H NMR: (300MHz, CDCl₃): δ: 7.06-7.13 (m, 2H), 7.00 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.38 (s, 1H), 5.32 (s, 2H), 2.97 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.61 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.26 (s, 3H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para C₂₁H₂₁FO₄, 355.1 (M-H), encontrado 355.1.

Ejemplo 2**Ácido 3-(4-[(5-fluoro-2-(3-metilbutil)-1-benzofuran-7-il)metoxi]-2,3-dimetilfenil)propanoico**a) 5-fluoro-2-isopentilbenzofuran-7-carboxilato de metilo

En un tubo sellado de 50-ml, se colocó 3-bromo-5-fluoro-2-hidroxibenzoato de metilo (1 g, 4,02 mmol, preparado como en el Ejemplo 5 paso (b)), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (282 mg, 0,40 mmol), Cul (76 mg, 0,40 mmol), N,N-dimetilformamida (8 ml), TEA (814 mg, 8,04 mmol) y 5-metilhex-1-ino (758 mg, 7,88 mmol). La solución resultante se

agitó durante la noche a 75° C. La solución resultante se diluyó con acetato de etilo (30 ml). La mezcla resultante se lavó con salmuera saturada (3x30 ml). La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó en una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1/30) para producir 5-fluoro-2-(3-metilbutil)-1-benzofuran-7-carboxilato de metilo como un aceite amarillo.

5

b) (5-fluoro-2-isopentilbenzofuran-7-il)metanol

A una solución de 5-fluoro-2-(3-metilbutil)-1-benzofuran-7-carboxilato de metilo (300 mg, 1,14 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) se añadió LAH (129 mg, 3,40 mmol) en varios lotes a 0° C. La solución resultante se agitó durante 1 hora a 15° C. La reacción se neutralizó mediante la adición de sulfato de sodio 10H₂O (2 g). Los sólidos se filtraron. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó en una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:30-1:10) para producir 200 mg (67%) de [5-fluoro-2-(3-metilbutil)-1-benzofurano-7-il]metanol como un aceite amarillo.

c) 3-(4-((5-fluoro-2-isopentilbenzofuran-7-il)metoxi)-2,3-dimetilfenil)propanoato de etilo

En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 50 ml purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno se colocó [5-fluoro-2-(3-metilbutil)-1-benzofuran-7-il]metanol (50 mg, 0,19 mmol, 90%), 3-(4-hidroxi-2,3-dimetilfenil)propanoato de etilo (70 mg, 0,31 mmol) (preparado como se describe en la Solicitud de Publicación de Patente U.S., 20110313003, 22 de diciembre del 2011), PPh₃ (83 mg, 0,32 mmol), tetrahidrofurano (3 ml) y DEAD (55 mg, 0,32 mmol). La solución resultante se agitó durante 3 horas a 30° C. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó en una columna de gel de sílice con PE/EtOAc (40/1) para producir 3-(4-[[5-fluoro-2-(3-metilbutil)-1-benzofuran-7-il]metoxideetilo]-2,3-dimetilfenil)propanoato como un aceite amarillo.

d) Ácido 3-(4-[[5-fluoro-2-(3-metilbutil)-1-benzofuran-7-il]metoxi]-2,3-dimetilfenil)propanoico

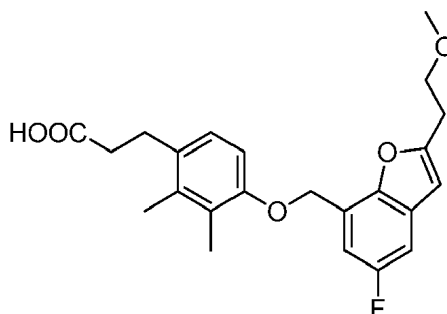
A una solución de 3-(4-[[5-fluoro-2-(3-metilbutil)-1-benzofuran-7-il]metoxi]-2,3-dimetilfenil)propanoato de etilo (60 mg, 0,14 mmol) en tetrahidrofurano (3 ml) se añadió una solución de LiOH (60 mg, 2,51 mmol) en agua (3 ml). La solución resultante se agitó durante la noche a 30° C. La mezcla resultante se concentró al vacío. El valor de pH de la solución se ajustó a pH 5 con cloruro de hidrógeno (2 N). La solución resultante se extrajo con acetato de etilo (2x5 ml) de acetato de etilo y las capas orgánicas se combinaron y se concentraron. El residuo resultante se purificó por RP-C18-HPLC para producir ácido 3-(4-[[5-fluoro-2-(3-metilbutil)-1-benzofuran-7-il]metoxi]-2,3-dimetilfenil)propanoico. como un sólido blanco.

¹H NMR: (300MHz, CDCl₃) δ: 7.05-7.11 (m, 2H), 6.98(d, J=8.4Hz, 1H), 6.8(d, J=8.4Hz, 1H), 6.37(s,1H), 5.30(s,2H), 2.95(t, J=8.4Hz, 2H), 2.77(d, J=7.5Hz, 1H), 2.60 (t, J=8.4Hz, 2H), 2.25(s, 7H), 1.60-1.68(m, 3H), 0.96(d, J=6.0Hz, 6H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para C₂₅H₂₉FO₄, 413 (M+H), encontrado 413.

Ejemplo 3

Ácido 3-(4-[[5-fluoro-2-(2-metoxietil)-1-benzofuran-7-il]metoxi]-2,3-dimetilfenil)propanoico

45



50

a) 5-fluoro-2-(2-hidroxietil)benzofuran-7-carboxilato de metilo

En un tubo sellado de 30 ml purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno se colocó 3-bromo-5-fluoro-2-hidroxibenzoato de metilo (1,24 g, 4,98 mmol, preparado como se describe en el Ejemplo 5, paso (b)), but-3-in-1-ol (700 mg, 9,99 mmol), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (350 mg, 0,50 mmol), CuI (95 mg, 0,50 mmol), trietilamina (1,01 g, 9,98 mmol) y N,N-dimetilformamida (5 ml). La solución resultante se agitó durante 21 h a 75° C. La reacción se neutralizó luego mediante la adición de agua. La solución resultante se extrajo con acetato de etilo (3x10 ml) y las capas orgánicas se combinaron y se concentraron al vacío. El residuo resultante se purificó en una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (21/79). Las fracciones recogidas se combinaron y se concentraron al vacío para producir 5-fluoro-2-(2-hidroxietil)-1-benzofuran-7-carboxilato de metilo como un sólido amarillo. Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para C₁₂H₁₁FO₄, 239 (M+H), encontrado 239.

65

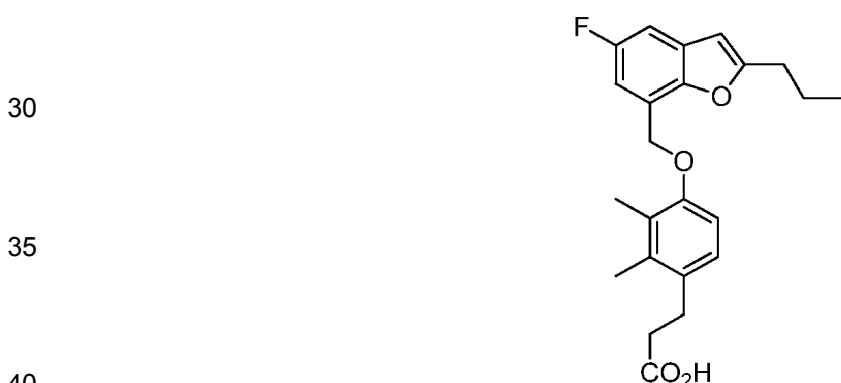
b) 5-fluoro-2-(2-metoxietil) benzofuran-7-carboxilato de metilo

5 En un matraz de fondo redondo de 3 bocas y 50 ml se colocó 5-fluoro-2-(2-hidroxietil)-1-benzofuran-7-carboxilato de metilo (500 mg, 2,10 mmol), N,N-dimetilformamida (10 ml), hidruro de sodio (150 mg, 3,75 mmol, 60%) y yodometano (540 mg, 3,80 mmol). La solución resultante se agitó durante la noche a 30° C. La reacción se neutralizó luego mediante la adición de agua. La solución resultante se extrajo con acetato de etilo (3x5 ml) y se combinaron las capas orgánicas. La mezcla resultante se lavó con cloruro de sodio (acuoso). El residuo resultante se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El residuo resultante se purificó en una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (10/90). La solución resultante se decoloró mediante la adición de carbón activo para producir 5-fluoro-2-(2-metoxietil)-1-benzofuran-7-carboxilato de metilo como un aceite incoloro. Espectro de masas (ESI,mz): Calculado para C₁₃H₁₃FO₄, 253 (M+H), encontrado 253.

c) Ácido 3-(4-([5-fluoro-2-(2-metoxietil)-1-benzofuran-7-il]metoxi)-2,3-dimetilfenil)propanoico

15 El compuesto del título se preparó haciendo reaccionar 5-fluoro-2-(2-metoxietil)benzofuran-7-carboxilato de metilo y 3-(4-hidroxi-2,3-dimetilfenil)propanoato de etilo, de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 2.

20 ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 7.14-7.07(m, 2H), 6.98(d, J=8.1 Hz, 1H), 6.80(d, J=8.4 Hz, 1H), 6.48(s, 1H), 5.30(s, 2H), 3.75(t, J=6.6 Hz, 2H), 3.39(s, 3H), 3.05(t, J=6.6 Hz, 2H), 2.95(t, J=6.6 Hz, 2H), 2.61 (t, J=8.1 Hz, 2H), 2.25(s, 6H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para C₂₃H₂₅FO₅, 423.2 (M+Na), encontrado 423.2.

Ejemplo 4**Ácido 3-(4-([5-fluoro-2-propil-1-benzofuran-7-il]metoxi)-2,3-dimetilfenil)propanoico**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 2, sustituyendo pent-1-ino por 5-metilhex-1-ino en el Paso (a).

45 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 7.06 - 7.12 (m, 2H), 6.98 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.38 (s, 1H), 5.30 (s, 2H), 2.95 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 2.74 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 2.57 - 2.63 (m, 2H), 2.25 (s, 6H), 1.17 - 1.84 (m, 2H), 1.10 (t, J = 7.4 Hz, 3H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para C₂₃H₂₅FO₄, 407.2 (M+Na), encontrado 407.1.

Ejemplo 5**Ácido 3-(4-([5-fluoro-2-(hidroximetil)-1-benzofuran-7-il]metoxi)-2,3-dimetilfenil)propanoico****a) 5-fluoro-2-hidroxibenzoato de metilo**

65 En un matraz de fondo redondo de 1 l se colocaron ácido 5-fluoro-2-hidroxibenzoico (20 g, 128,11 mmol),

metanol (250 ml) y ácido sulfúrico (20 ml). La solución resultante se agitó durante la noche a 80° C. La mezcla resultante se concentró al vacío. La solución resultante se diluyó con acetato de etilo (300 ml). La mezcla resultante se lavó con bicarbonato sódico (3 x100 ml). El residuo resultante se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El residuo resultante se purificó en una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (95:5) para producir 5-fluoro-2-hidroxibenzoato de metilo como un sólido blanco. Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para C₈H₇FO₃, 172 (M+H), encontrado 172.

b) 3-bromo-5-fluoro-2-hidroxibenzoato de metilo

A una solución de 5-fluoro-2-hidroxibenzoato de metilo (14 g, 82,29 mmol) en metanol (400 ml) se añadió una solución de Br₂ (14,5 g, 90,73 mmol, 1,13 equiv) en metanol (200 ml). La solución resultante se agitó durante la noche a 15° C. La solución resultante se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice con PE/EtOAc (95:5) para producir 3-bromo-5-fluoro-2-hidroxibenzoato de metilo como un sólido amarillo claro. Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para C₈H₆BrFO₃, 249 (M+H), encontrado 249.

c) 5-fluoro-2-(((trimetilsilil)oxi)metil)benzofuran-7-carboxilato de metilo

Una mezcla de 3-bromo-5-fluoro-2-hidroxibenzoato de metilo (1,86 g, 7,47 mmol), trimetil(prop-2-in-1-ilo)xilano (1,92 g, 14,97 mmol), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (52,5 mg, 0,07 mmol), TEA (1,515 g, 14,97 mmol), CuI (142,5 mg, 0,75 mmol) y en N,N-dimetilformamida (7,5 ml) se agitó durante 1 h a 25° C y luego durante 21 horas a 75° C. La mezcla resultante se diluyó con agua (7,5 ml). La solución resultante se extrajo con acetato de etilo (3x15 ml) y las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. El residuo resultante se purificó en una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (20:1~3:1) para producir 5-fluoro-2-[[[(trimetilsilil)oxi]metil]-1-benzofuran-7-carboxilato de metilo como un aceite amarillo claro. Espectro de masas (ESI, m/z): calculado para C₄H₁₄FO₄Si, 297 (M+H), encontrado 297.

d) 5-fluoro-2-(hidroximetil)benzofuran-7-carboxilato de metilo

A una solución de 5-metil-2-[[[(trimetilsilil)oxi]metil]-1-benzofuran-7-carboxilato de metilo (2,96 g, 5,06 mmol, 50%) en tetrahidrofurano (60 ml) se añadió TBAF (5,24 g, 20,04 mmol). La solución resultante se agitó durante 30 minutos a 25° C. La mezcla resultante se concentró al vacío. La mezcla resultante se lavó con agua (1x100 ml). La solución resultante se extrajo con acetato de etilo (3x100 ml) y se combinaron las capas orgánicas. La mezcla resultante se lavó con salmuera (2x50 ml). El residuo resultante se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró. El residuo resultante se purificó en una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (20:1~2:1) para producir 2-(hidroximetil)-5-metil-1-benzofuran-7-carboxilato de metilo como un aceite amarillo claro. Espectro de masas (ESI, m/z): calculado para C₁₁H₉FO₄, 225 (M+H), encontrado 225.

e) 2-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)-5-fluorobenzofuran-7-carboxilato de metilo

Una mezcla de 5-fluoro-2-(hidroximetil)-1-benzofuran-7-carboxilato (800 mg, 3,57 mmol), TBDMSCI (566,2 mg, 3,75 mmol), diclorometano (20 ml) e imidazol (243 mg, 3,57 mmol) se agitó durante la noche a 20° C. La mezcla resultante se lavó con agua (1x5 ml). La solución resultante se extrajo con DCM (3x30 ml) y las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. El residuo resultante se purificó en una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (200:1~10:1) para producir 2-[[[(terc-butildimetilsilil)oxi]metil]-5-fluoro-1-benzofuran-7-carboxilato de metilo como un aceite amarillo claro. Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para C₁₇H₂₃FO₄Si, 339 (M+H), encontrado 339.

f) 2-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)-5-fluorobenzofuran-7-il)metanol

A una solución de 2-[[[(terc-butildimetilsilil)oxi]metil]-5-fluoro-1-benzofuran-7-carboxilato de metilo (700 mg, 2,07 mmol) en tetrahidrofurano (40 ml) se añadió LiAlH₄ (236,1 mg, 6,22 mmol). La solución resultante se agitó durante 5 min a 20° C. La reacción se neutralizó luego mediante la adición de Na₂SO₄•10H₂O (500 mg). Los sólidos se filtraron. El filtrado se purificó en una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (200:1~5:1) para dar 2-[[[(terc-butildimetilsilil)oxi]metil]-5-fluoro-1-benzofurano-7-il)metanol como un aceite amarillo claro. Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para C₁₆H₂₃FO₃Si, 311 (M+H), encontrado 311.

g) 3-(4-((2-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)-5-fluorobenzofuran-7-il)metoxi)-2,3-dimetilfenil)propanoato de etilo

A una solución de 2-[[[(terc-butildimetilsilil)oxi]metil]-5-fluoro-1-benzofuran-7-il)metanol (124 mg, 0,40 mmol) en tetrahidrofurano (2 ml) se le añadió 3-(4-hidroxi-2,3-dimetilfenil)propanoato de etilo (107 mg, 0,48 mmol), DEAD (84 mg, 0,48 mmol), y PPh₃ (126 mg, 0,48 mmol). La solución resultante se agitó durante la noche a 30° C. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó en una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (200:1~50:1) para producir 3-[4-[[[(terc-butildimetilsilil)oxi]metil]-5-fluoro-1-benzofuran-7-il)metoxi]-2,3-dimetilfenil]propanoato de etilo como un aceite incoloro. Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para C₂₉H₃₉FO₅Si, 515 (M+H), encontrado 515.

h) 3-(4-((5-fluoro-2-(hidroximetil)benzofuran-7-il)metoxi)-2,3-dimetilfenil)propanoato de etilo

5 A una solución de 3-[4-[(2-[[[terc-butildimetilsilil]oxi]metil]-5-fluoro-1-benzofuran-7-il)metoxi]-2,3-dimetilfenil]propanoato de etilo (100 mg, 0,19 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) se añadió TBAF (105 mg, 0,40 mmol). La solución resultante se agitó durante 1 h a 20° C. La mezcla resultante se lavó con agua (1x5 ml). El residuo resultante se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El residuo resultante se purificó en una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (20:1~4:1) para producir 3-(4-[[5-fluoro-2-(hidroximetil)-1-benzofuran-7-il]metoxi]-2,3-dimetilfenil)propanoato de etilo como un sólido blanco. Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para C₂₃H₂₅FO₅, 401 (M+H), encontrado 401.

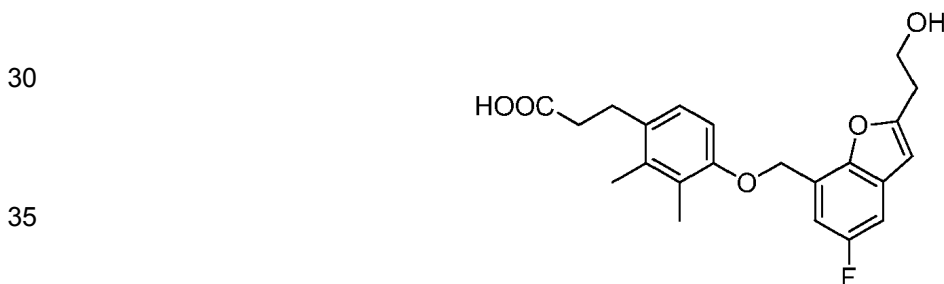
i) Ácido 3-(4-((5-fluoro-2-(hidroximetil)benzofuran-7-il)metoxi)-2,3-dimetilfenil)propanoico

15 A una solución de 3-(4-[[5-fluoro-2-(hidroximetil)-1-benzofuran-7-il]metoxi]-2,3-dimetilfenil)propanoato de etilo (90 mg, 0,22 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) se añadió una solución de LiOH (90 mg, 3,76 mmol) en agua (5 ml). La solución resultante se agitó durante 14 h a 20° C. La mezcla resultante se concentró al vacío. El pH de la solución se ajustó a pH 6 con cloruro de hidrógeno (2 mol/l). Los sólidos se recogieron por filtración para producir ácido 3-(4-[[5-fluoro-2-(hidroximetil)-1-benzofuran-7-il]metoxi]-2,3-dimetilfenil)propanoico como un sólido blanco.

20 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 7.38 - 7.41 (dd, J₁=2.7 Hz, J₂=2.4 Hz, 1H), 7.18 - 7.12 (dd, J₁=2.4 Hz, J₂=2.7 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 5.30 (s, 1H), 4.58 (s, 1H), 2.73 - 2.80 (m, 2H), 2.40 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.16 (s, 3H), 2.13 (s, 3H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para C₂₁H₂₁FO₅, 395.1 (M+Na), encontrado 395.1.

Ejemplo 6

25

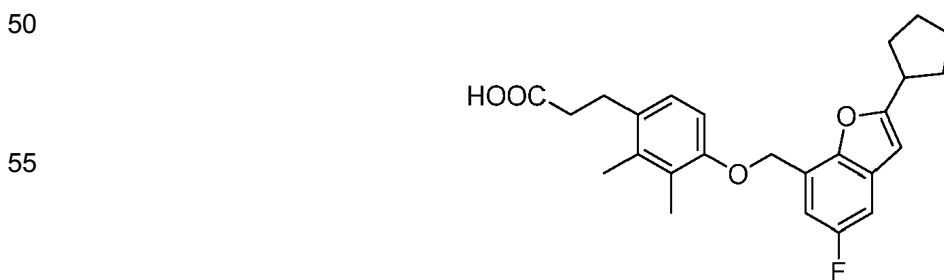
Ácido 3-(4-[[5-fluoro-2-(2-hidroxietil)-1-benzofuran-7-il]metoxi]-2,3-dimetilfenil)propanoico

40 El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 5, sustituyendo 5-fluoro-2-(2-hidroxietil)benzofuran-7-carboxilato de metilo (preparado como se describe en el Ejemplo 3 paso (a)) por 5-fluoro-2-(hidroximetil)-1-benzofuran-7-carboxilato de metilo en el paso (e).

45 ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ: 7.18-7.13 (m, 2H), 7.01 (d, J=8.1 Hz, 1H), 6.84 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.55 (s, 1H), 5.340 (s, 2H), 4.04 (t, J=6.0 Hz, 2H), 3.09 (t, J=6.3 Hz, 2H), 2.98 (t, J=8.4 Hz, 2H), 2.64 (t, J=7.5 Hz, 2H), 2.28 (s, 6H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para C₂₂H₂₃FO₅, 409 (M+Na), encontrado 409.

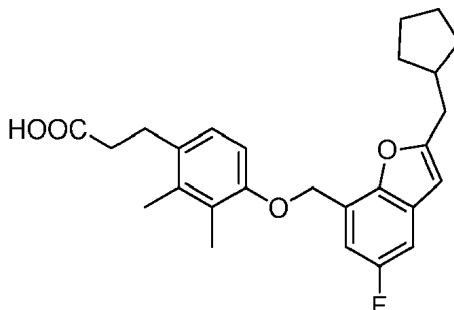
Ejemplo 7

50

Ácido 3-(4-[(2-ciclopentil-5-fluoro-1-benzofuran-7-il)metoxi]-2,3-dimetilfenil)propanoico

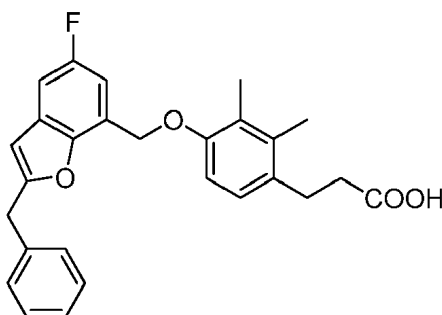
65 El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 2, sustituyendo etnilciclopentano por 5-metilhex-1-ino en el paso (a).

¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ: 7.06-7.11 (m, 2H), 6.98 (d, J=8.1 Hz, 1H), 6.81 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.37 (s,1H), 5.30 (s,2H), 3.16-3.24 (m, 1H), 2.95 (t, J=8.4Hz, 2H), 2.60 (t, J=8.4Hz, 2H), 2.25 (s, 6H), 1.99-2.11 (m, 2H), 1.69-1.80 (m, 9H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para C₂₅H₂₇FO₄, 433.2 (M+Na), encontrado 433.0.

Ejemplo 8**Ácido 3-(4-([2-(ciclopentilmetil)-5-fluoro-1-benzofuran-7-il]metoxi)-2,3-dimetilfenil)propanoico**

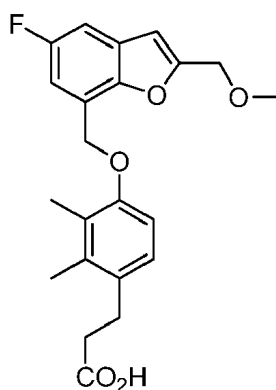
El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 2 sustituyendo prop-2-in-1-ilciclopentano por 5-metilhex-1-ino en el paso (a).

^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ : 7.06-7.11 (m, 2H), 6.97 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 6.80 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 6.36 (s, 1H), 5.29 (s, 2H), 2.95 (t, $J=8.4$ Hz, 2H), 2.75 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 2.60 (t, $J=8.4$ Hz, 2H), 2.25-2.34 (m, 7H), 1.79-1.86 (m, 2H), 1.54-1.68 (m, 4H), 1.25-1.31 (m, 2H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{FO}_4$, 447 (M+Na), encontrado 447.

Ejemplo 9**Ácido 3-(4-([2-bencil-5-fluoro-1-benzofuran-7-il]metoxi)-2,3-dimetilfenil)propanoico**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 2 sustituyendo prop-2-in-1-ilbenceno por 5-metilhex-1-ino en el paso (a).

^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ : 7.25-7.36 (m, 5H), 7.04-7.13 (m, 2H), 6.95 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 6.77 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 6.34 (s, 2H), 4.11 (s, 2H), 2.94 (t, $J=7.5$ Hz, 2H), 2.59 (t, $J=7.5$ Hz, 2H), 2.23 (d, $J=3.3$ Hz, 6H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{25}\text{FO}_4$, 431 (M-H), encontrado 431.

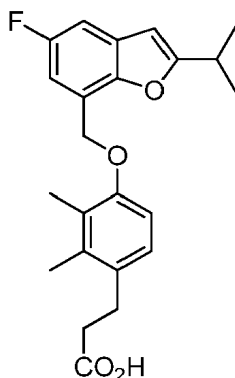
Ejemplo 10**Ácido 3-(4-([5-fluoro-2-(metoximetil)-1-benzofuran-7-il]metoxi)-2,3-dimetilfenil)propanoico**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 2, sustituyendo metoxietileno por 5-metilhex-1-ino en el paso (a).

^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ : 7.42 - 7.45 (m, 1H), 7.23 - 7.27 (m, 1H), 6.86 - 6.95 (m, 3H), 5.31 (s, 2H), 4.55 (s, 2H), 2.72 - 2.80 (m, 3H), 2.50 (s, 3H), 2.38 - 2.43 (m, 1H), 2.16 (s, 3H), 2.12 (s, 3H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{FO}_5$, 409 (M+Na), encontrado 409.

Ejemplo 11

Ácido 3-(4-([5-fluoro-2-(1-metiletil)-1-benzofuran-7-il]metoxi)-2,3-dimetilfenil)propanoico

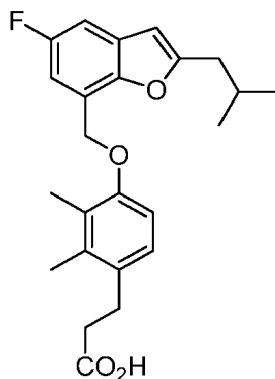


El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 2, sustituyendo 3-metilbut-1-ino por 5-metilhex-1-ino en el paso (a).

^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ : 7.07 - 7.11 (m, 2H), 6.98 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.81 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.35 (s, 1H), 5.30 (s, 2H), 2.97 - 3.11 (m, 1H), 2.94 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 2.60 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 1.35 (s, 3H), 1.33 (s, 3H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{FO}_4$, 407.2 (M+Na), encontrado 407.1.

Ejemplo 12

Ácido 3-(4-([5-fluoro-2-(2-metilpropil)-1-benzofuran-7-il]metoxi)-2,3-dimetilfenil)propanoico

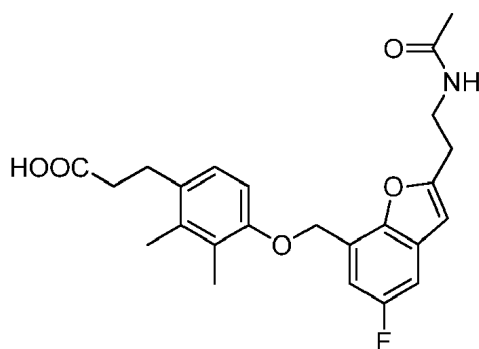


El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 2, sustituyendo 4-metilpent-1-ino por 5-metilhex-1-ino en el paso (a).

^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ : 7.07 - 7.11 (m, 2H), 6.97 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.80 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.37 (s, 1H), 5.30 (s, 2H), 2.95 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 2.57 - 2.64 (m, 2H), 2.25 (s, 6H), 2.00 - 2.18 (m, 1H), 0.99 (s, 3H), 0.97 (s, 3H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{FO}_4$, 399 (M+Na), encontrado 399.

Ejemplo 13

Ácido 3-[4-([2-[2-(acetilamino)etil]-5-fluoro-1-benzofuran-7-il]metoxi)-2,3-dimetilfenil]propanoico



a) 3-(4-((5-fluoro-2-(2-((metilsulfonil)oxi)etil)benzofuran-7-il)metoxi)-2,3-dimetilfenil)propanoato de etilo

En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 100 ml purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno se colocó 3-(4-[[5-fluoro-2-(2-hidroxi)etil]-1-benzofuran-7-ilo]]metoxi)-2,3-dimetilfenil)propanoato de etilo (1,3 g, 3,14 mmol, preparado como se describe en el Ejemplo 6), diclorometano (20 ml), trietilamina (950 mg, 9,39 mmol) y MsCl (715 mg). La solución resultante se agitó durante la noche a 20° C. La reacción se neutralizó luego mediante la adición de agua. La solución resultante se extrajo con acetato de etilo (3x10 ml) y se combinaron las capas orgánicas. El residuo resultante se purificó en una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1/2). Las fracciones recogidas se combinaron y concentraron al vacío para producir 1 3-[4-([5-fluoro-2-[2-(metanosulfoniloxi)etil]-1-benzofuran-7-il]]metoxi)-2,3-dimetilfenil]propanoato de etilo como un aceite incoloro. Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para C₂₅H₂₉FO₇S, 493 (M+H), encontrado 493.

b) 3-(4-((2-(2-azido)etil)-5-fluorobenzofuran-7-il)metoxi)-2,3-dimetilfenil)propanoato de etilo

En un matraz de fondo redondo de 100 ml se colocó 3-[4-([5-fluoro-2-[2-(metanosulfoniloxi)etil]-1-benzofuran-7-il]]metoxi)-2,3-dimetilfenil]propanoato de etilo (1 g, 2,03 mmol), N,N-dimetilformamida (15 ml) y NaN₃ (132 mg, 2,03 mmol). La solución resultante se agitó durante la noche a 60° C. La reacción se neutralizó luego mediante la adición de agua. La solución resultante se extrajo con acetato de etilo (3x10 ml) y las capas orgánicas se combinaron y se concentraron al vacío. El residuo resultante se purificó en una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1/2). Las fracciones recogidas se combinaron y se concentraron al vacío para producir 3-(4-[[2-(2-azido)etil]-5-fluoro-1-benzofuran-7-il]]metoxi)-2,3-dimetilfenil)propanoato de etilo como aceite incoloro. Espectro de masas (ESI, m/z): calculado para C₂₄H₂₆FN₃O₄, 440 (M+H), encontrado 440.

c) 3-(4-((2-(2-amino)etil)-5-fluorobenzofuran-7-il)metoxi)-2,3-dimetilfenil)propanoato de etilo

A una solución de 3-(4-[[2-(2-azido)etil]-5-fluoro-1-benzofuran-7-il]]metoxi)-2,3-dimetilfenil)propanoato de etilo (700 mg, 1,59 mmol) en MeOH (15 ml) se añadió paladio sobre carbono (700 mg) e hidrógeno y la solución resultante se agitó durante la noche a 20° C. Los sólidos se filtraron. La mezcla resultante se concentró al vacío para producir 3-(4-[[2-(2-amino)etil]-5-fluoro-1-benzofuran-7-il]]metoxi)-2,3-dimetilfenil)propanoato de etilo como aceite incoloro.

d) 3-(4-((2-(2-acetamido)etil)-5-fluorobenzofuran-7-il)metoxi)-2,3-dimetilfenil)propanoato de etilo

En un vial de 8 ml se colocó 3-(4-[[2-(2-amino)etil]-5-fluoro-1-benzofuran-7-il]]metoxi)-2,3-dimetilfenil)propanoato de etilo (50 mg, 0,12 mmol), diclorometano (2 ml), trietilamina (36 mg, 0,36 mmol), y cloruro de acetilo (11 mg, 0,14 mmol). La solución resultante se agitó durante la noche a 20° C. La mezcla resultante se concentró al vacío para producir 3-(4-[[2-(2-acetamido)etil]-5-fluoro-1-benzofuran-7-il]]metoxi)-2,3-dimetilfenil)propanoato de etilo como un aceite amarillo. Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para C₂₆H₃₀FNO₅, 456 (M+H), encontrado 456.

e) Ácido 3-[4-([2-(2-(acetilamino)etil)-5-fluoro-1-benzofuran-7-il]metoxi)-2,3-dimetilfenil]propanoico

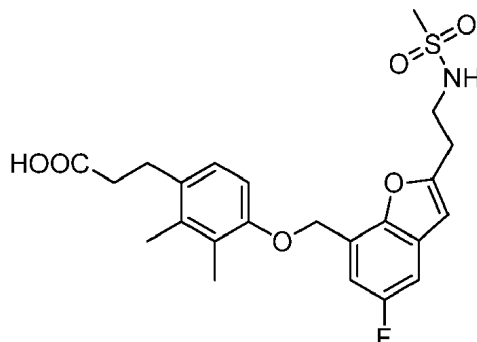
A una solución de 3-(4-[[2-(2-acetamido)etil]-5-fluoro-1-benzofuran-7-il]]metoxi)-2,3-dimetilfenil)propanoato de etilo (40 mg, 0,09 mmol) en 1 ml de THF se añadió una solución de LiOH (40 mg, 1,67 mmol) en agua (1 ml). La solución resultante se agitó durante la noche a 20° C. La mezcla resultante se concentró al vacío. La solución resultante se extrajo con acetato de etilo (2x1 ml) y se combinaron las capas acuosas. El valor del pH de la solución se ajustó a pH 2 con cloruro de hidrógeno (1 mol/l). La solución resultante se extrajo con acetato de etilo (3x2 ml) y las capas orgánicas se combinaron y se concentraron al vacío. El residuo resultante se purificó mediante RP-C18-HPLC para producir 1,9 mg (5%) de 3-(4-[[2-(2-acetamido)etil]-5-fluoro-1-benzofuran-7-il]]metoxi)-2,3-dimetilfenil)propanoico como un sólido blanco.

¹H NMR (300MHz, DMSO) δ 12.06 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.36 (d, J=9.9 Hz, 1H), 7.19 (d, J=9.9 Hz, 1H), 6.98 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.90 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 5.32 (s, 1H), 3.43-3.37 (m, 2H), 2.94 (t, J=6.9 Hz, 2H), 2.80

(t, $J=7.5$ Hz, 2H), 2.45-2.18 (m, 2H), 2.18 (s, 6H), 1.81 (s, 3H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para $C_{24}H_{26}FNO_5$, 428 (M+H), encontrado 428.

Ejemplo 14

Ácido 3-[4-[(5-fluoro-2-{2-[(metilsulfonil)amino]etil}-1-benzofuran-7-il)metoxi]-2,3-dimetilfenil]propanoico



a) 3-(4-((5-fluoro-2-(2-(metilsulfonamido)etil)benzofuran-7-il)metoxi)-2,3-dimetilfenil)propanoato de etilo

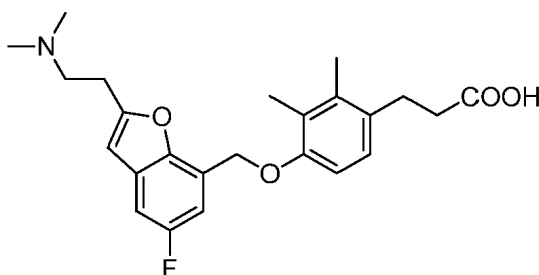
En un vial de 8 ml se colocó 3-(4-[[2-(2-aminoetil)-5-fluoro-1-benzofuran-7-il]metoxi]-2,3-dimetilfenil)propanoato de etilo (50 mg, 0,12 mmol, preparado como se describe en el Ejemplo 13 paso (c)), diclorometano (2 ml), trietilamina (36 mg, 0,36 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (16 mg, 0,14 mmol). La solución resultante se agitó durante la noche a 20° C. La mezcla resultante se concentró al vacío para producir 3-(4-[[5-fluoro-2-(2-metanosulfonamidoetil)-1-benzofuran-7-il]metoxi]-2,3-dimetilfenil)propanoato de etilo como un aceite amarillo. Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para $C_{25}H_{30}FNO_6S$, 492 (M+H), encontrado 492.

b) Ácido 3-[4-[(5-fluoro-2-{2-[(metilsulfonil)amino]etil}-1-benzofuran-7-il)metoxi]-2,3-dimetilfenil]propanoico

El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 1. 1H NMR (300MHz, DMSO) δ : 7.41-7.37 (m, 1H), 7.25-7.18 (m, 1H), 6.98 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 6.90 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 5.32 (s, 2H), 3.02 (t, $J=7.2$ Hz, 2H), 2.91 (s, 3H), 2.80 (t, $J=7.2$ Hz, 2H), 2.45-2.40 (m, 4H), 2.18-2.09 (m, 6H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para $C_{23}H_{26}FNO_6S$, 464 (M+H), encontrado 464.

Ejemplo 15

Ácido 3-[4-[(2-[2-(dimetilamino)etil]-5-fluoro-1-benzofuran-7-il)metoxi]-2,3-dimetilfenil]propanoico



a) 3-(4-((2-(2-(dimetilamino)etil)-5-fluorobenzofuran-7-il)metoxi)-2,3-dimetilfenil)propanoato de etilo

En un vial de 8 ml se colocó 3-[4-[(5-fluoro-2-[2-(metanosulfonilo)etil]-1-benzofuran-7-il)metoxi]-2,3-dimetilfenil]propanoato de etilo (100 mg, 0,20 mmol, preparado como se describe en el Ejemplo 13), dimetilamina (49 mg, 1,09 mmol), carbonato de potasio (84 mg, 0,61 mmol) y N,N-dimetilformamida (2 ml). La solución resultante se agitó durante la noche a 40° C. La reacción se neutralizó luego mediante la adición de agua. La solución resultante se extrajo con acetato de etilo (3x1 ml) y se combinaron las capas orgánicas. El residuo resultante se purificó en una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1/10). Las fracciones recogidas se combinaron y se concentraron al vacío para producir 3-[4-[(2-[2-(dimetilamino)etil]-5-fluoro-1-benzofuran-7-il)metoxi]-2,3-dimetilfenil]propanoato de etilo como un aceite incoloro. Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para $C_{26}H_{32}FNO_4$, 442 (M+H), encontrado 442.

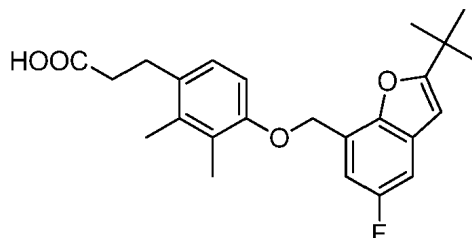
b) Ácido 3-[4-[(2-[2-(dimetilamino)etil]-5-fluoro-1-benzofuran-7-il)metoxi]-2,3-dimetilfenil]propanoico

El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 1.

^1H NMR (300MHz, CDCl_3 , ppm) δ : 9.62 (s, 1H), 7.45-7.42 (m, 1H), 7.267-7.22 (m, 1H), 6.91 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 6.91-6.86 (m, 2H), 5.32 (s, 2H), 3.53-3.48 (m, 2H), 3.31-3.26 (m, 2H), 2.88 (s, 6H), 2.81 (t, $J=8.1$ Hz, 3H), 2.43 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 2.18-2.16 (m, 6H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{FNO}_4$, 414 (M+H), encontrado 464.

Ejemplo 16

Ácido 3-{4-[(2-terc-Butil-5-fluoro-1-benzofuran-7-il)metoxi]-2,3-dimetilfenil}propanoico

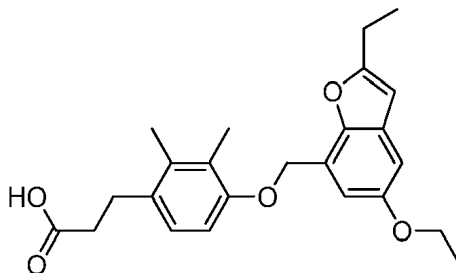


El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 2, sustituyendo 3,3-dimetilbut-1-ino por 5-metilhex-1-ino en el paso (a).

^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ : 7.09-7.15 (m, 2H), 7.00 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 6.86 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 6.37 (s,1H), 5.33 (s,2H), 2.97 (t, $J=7.5$ Hz, 1H), 2.62 (t, $J=7.5$ Hz, 1H), 2.27 (s, 6H), 1.39 (s, 9H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{FO}_4$, 399 (M+H), encontrado 399 y 416 (M+H₃O).

Ejemplo 17

Ácido 3-{4-[(5-Etoxi-2-etil-1-benzofuran-7-il)metoxi]-2,3-dimetilfenil}propanoico



a) 3-bromo-5-etoxi-2-hidroxibenzoato de metilo

En un matraz de fondo redondo de 250 ml se colocó 5-etoxi-2-hidroxibenzoato de metilo (5 g, 27,45 mmol), metanol (100 ml) y Br_2 (4,83 g, 30,22 mmol). La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró al vacío. La solución resultante se diluyó con acetato de etilo (100 ml) y se lavó con Na_2SO_3 (acuoso) (3x20 ml). La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó en una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:5) para producir 3-bromo-5-etoxi-2-hidroxibenzoato de metilo como un sólido amarillo claro. Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{BrO}_4$, 275,0 (M+H), encontrado 275,0.

b) 5-etoxi-2-etilbenzofuran-7-carboxilato de metilo

El compuesto del título se preparó haciendo reaccionar but-1-ino y 3-bromo-5-etoxi-2-hidroxibenzoato de metilo de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 2 paso (a).

c) Metanosulfonato de (5-etoxi-2-etilbenzofuran-7-il)metilo

El compuesto del título se preparó haciendo reaccionar 3-bromo-5-etoxi-2-hidroxibenzoato de metilo por reducción y mesilación de LiAlH_4 de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1 paso (b).

d) 3-(4-((5-etoxi-2-etilbenzofuran-7-il)metoxi)-2,3-dimetilfenil)propanoato de etilo

En un matraz de fondo redondo de 50 ml se colocó metanosulfonato de (5-etoxi-2-etil-1-benzofuran-7-il)metilo (121 mg, 0,41 mmol), carbonato de potasio (168 mg, 1,22 mmol), N,N-dimetilformamida (10 ml) y 3-(4-hidroxi-2,3-dimetilfenil)propanoato de etilo (90 mg, 0,40 mmol). La solución resultante se agitó durante la noche a

temperatura ambiente. La solución resultante se diluyó con acetato de etilo (100 ml). La mezcla resultante se lavó con salmuera (3x20 ml). El residuo resultante se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La mezcla resultante se concentró al vacío para producir 3-[4-[(5-etoxi-2-etil-1-benzofuran-7-il)metoxi]-2,3-dimetilfenil]propanoato de etilo como un aceite incoloro. Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para C₂₅H₃₂O₅, 425 (M+H), encontrado 425.

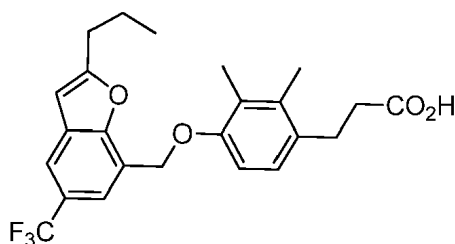
5 e) Ácido 3-[4-[(5-etoxi-2-etil-1-benzofuran-7-il)metoxi]-2,3-dimetilfenil]propanoico

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1.

10 ¹H NMR (300MHz, CD₃Cl) δ: 6.98 (s, 1H), 6.96 (d, J=3.0Hz, 1H), 6.91 (d, J=2.4 Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.32 (s, 1H), 5.28 (s, 2H), 4.03 (q, J=5.4 Hz, 2H), 2.95 (t, J=7.9 Hz, 2H), 2.77 (t, J=8.4Hz, 2H), 2.59 (t, J=8.1Hz, 2H), 2.24 (s, 6H), 1.41 (t, J=6.9 Hz, 3H), 1.32 (t, J=7.5Hz,3H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para C₂₄H₂₃O₅, 395 (M-H), encontrado 395.

15 **Ejemplo 18**

Ácido 3-(2,3-dimetil-4-[(2-propil-5-(trifluorometil)-1-benzofuran-7-il]metoxi)fenil)propanoico



a) 5-yodo-2-propilbenzofuran-7-carbaldehído

30 El compuesto del título se preparó haciendo reaccionar 2-hidroxi-3,5-diyodobenzaldehído y pent-1-ino de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 2 paso (a).

b) (5-yodo-2-propilbenzofuran-7-il)metanol

35 A una solución de 5-yodo-2-propil-1-benzofuran-7-carbaldehído (2,7 g, 8,60 mmol) en tetrahidrofurano (40 ml) se le añadió LiBH₄ (570 mg, 25,91 mmol). La solución resultante se agitó durante 30 min a 0° C. La reacción se neutralizó luego mediante la adición de agua (5 ml). La mezcla resultante se concentró al vacío. La solución resultante se extrajo con acetato de etilo (3x30 ml) y las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio. Los sólidos se filtraron. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó en una columna de gel de sílice con éter de petróleo/EtOAc (200:1-5:1) para producir (5-yodo-2-propil-1-benzofuran-7-il)metanol como un sólido amarillo claro.

40

c) 3-(4-((5-yodo-2-propilbenzofuran-7-il)metoxi)-2,3-dimetilfenil)propanoato de etilo

45 El compuesto del título se preparó haciendo reaccionar 5-yodo-2-propil-1-benzofuran-7-il)metanol de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1.

d) 3-(2,3-dimetil-4-[(2-propil-5-(trifluorometil)benzofuran-7-il)metoxi]fenil)propanoato de etilo

50 Una mezcla de 3-[4-[(5-yodo-2-propil-1-benzofuran-7-il)metoxi]-2,3-dimetilfenil]propanoato de etilo (150 mg, 0,29 mmol), 2,2-difluoro-2-(fluorosulfonyl)acetato de metilo (443 mg, 2,31 mmol) y CuI (438 mg, 2,30 mmol) en NMP/DMF (7/7 ml) se agitó durante 18 h a 100° C. La solución resultante se diluyó con agua (15 ml). La solución resultante se extrajo con acetato de etilo (3x30 ml) y las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio. Los sólidos se filtraron. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó en una columna de gel de sílice con PE/EtOAc (200:1~10:1) para producir 3-(2,3-dimetil-4-[(2-propil-5-(trifluorometil)-1-benzofuran-7-il]metoxi]fenil)propanoato de etilo como un aceite amarillo claro.

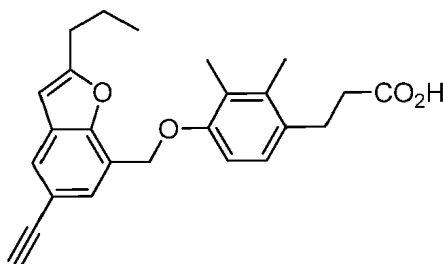
55

e) Ácido 3-(2,3-dimetil-4-[(2-propil-5-(trifluorometil)-1-benzofuran-7-il]metoxi)fenil)propanoico

60 El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 1.

¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ: 7.73 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 6.98-7.01 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.82-6.85 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.48 (s, 1H), 5.33 (s, 2H), 2.93-2.98 (t, J=7.8Hz, 2H), 2.75-2.80 (t, J=7.5Hz, 2H), 2.58-2.63 (t, J=7.9Hz, 2H), 2.24 (s, 6H), 1.72-1.85 (m, 2H), 0.99-1.04 (t, J=7.4Hz, 3H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para C₂₄H₂₅F₃O₄, 433 (M-H), encontrado 433.

65

Ejemplo 19**Ácido 3-[4-[(5-etinil-2-propil-1-benzofuran-7-il)metoxi]-2,3-dimetilfenil]propanoico****a) 3-(2,3-dimetil-4-((2-propil-5-((trimetilsilil)etinil)benzofuran-7-il)metoxi)fenil)propanoato de etilo**

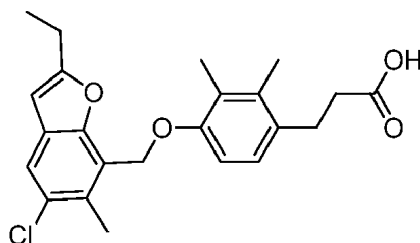
Una mezcla de 3-[4-[(5-yodo-2-propil-1-benzofuran-7-il)metoxi]-2,3-dimetilfenil]propanoato de etilo (150 mg, 0,29 mmol, preparado como se describe en el Ejemplo 18)), etiniltrimetilsilano (57 mg, 0,58 mmol), CuI (5,5 mg, 0,03 mmol), TEA (58 mg, 0,57 mmol), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (21 mg, 0,10 equiv) en N,N-dimetilformamida (15 ml) se agitó durante 18 h a 90° C. La solución resultante se diluyó con agua (15 ml). La solución resultante se extrajo con acetato de etilo (3x30 ml) y las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio. Los sólidos se filtraron. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó en una columna de gel de sílice con PE/EtOAc (200:1~10:1) para producir 3-[2,3-dimetil-4-[(2-propil-5-[2-(trimetilsilil)etinil]-1-benzofuran-7-il]metoxi)fenil]propanoato de etilo como un aceite amarillo claro.

b) 3-(4-((5-etinil-2-propilbenzofuran-7-il)metoxi)-2,3-dimetilfenil)propanoato de etilo

A una solución de 3-[2,3-dimetil-4-[(2-propil-5-[2-(trimetilsilil)etinil]-1-benzofuran-7-il]metoxi)fenil]propanoato de etilo (150 mg, 0,31 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) se añadió TBAF (0,6 ml, 2,00 equivalentes). La solución resultante se agitó durante 1 hora a 30° C. La mezcla resultante se concentró al vacío. La solución resultante se diluyó con agua (5 ml). La solución resultante se extrajo con acetato de etilo (3x15 ml) y las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. Los sólidos se filtraron. La mezcla resultante se concentró al vacío para producir 3-[4-[(5-etinil-2-propil-1-benzofuran-7-il)metoxi]-2,3-dimetilfenil]propanoato de etilo como un aceite amarillo claro.

c) Ácido 3-[4-[(5-etinil-2-propil-1-benzofuran-7-il)metoxi]-2,3-dimetilfenil]propanoico

El compuesto del título se preparó haciendo reaccionar acetato de 3-(4-((5-etinil-2-propilbenzofuran-7-il)metoxi)-2,3-dimetilfenil)propanoato de etilo de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 1. ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ7.59 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 6.97-6.99 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.80-6.83 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.38 (s, 1H), 5.28 (s, 2H), 2.92-3.00 (m, 3H), 2.72-2.77 (t, J=7.5Hz, 2H), 2.57-2.63 (t, J=8.1Hz, 2H), 2.24 (s, 6H), 1.71-1.83 (m, 2H), 0.98-1.03 (t, J=7.4Hz, 3H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para C₂₅H₂₆O₄, 389 (M-H), encontrado 389.

Ejemplo 20**Ácido 3-[4-[(5-cloro-2-etil-6-metil-1-benzofuran-7-il)metoxi]-2,3-dimetilfenil]propanoico****a) 2-hidroxi-6-metoxibenzoato de metilo**

Una mezcla de ácido 2-hidroxi-6-metoxibenzoico (20 g, 118,94 mmol), metanol (300 ml) y ácido sulfúrico (5 ml) se calentó a reflujo durante la noche. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó en una columna de gel de sílice con acetato de etilo/hexano (1/30) para producir 2-hidroxi-6-metoxibenzoato de metilo como un aceite incoloro.

b) 3-cloro-6-hidroxi-2-metoxibenzoato de metilo

5 En un matraz de fondo redondo de 500 ml se colocó 2-hidroxi-6-metoxibenzoato de metilo (15 g, 82,34 mmol), CH₃CN (200 ml), NCS (10,9 g, 81,63 mmol) y CF₃COOH (20 ml) La solución resultante se agitó durante 3 h a 25° C. La mezcla resultante se concentró al vacío. La solución resultante se diluyó con acetato de etilo (300 ml). (300 ml) La mezcla resultante se lavó con salmuera (300 ml), NaHCO₃ (acuoso) (300 ml) y salmuera (300 ml). El residuo resultante se purificó en una columna de gel de sílice con EtOAc/PE (1/30) para producir 3-cloro-6-hidroxi-2-metoxibenzoato de metilo como un aceite incoloro.

10

c) 3-bromo-5-cloro-2-hidroxi-6-metoxibenzoato de metilo

15 En un matraz de fondo redondo de 500 ml se colocó 3-cloro-6-hidroxi-2-metoxibenzoato de metilo (10,7 g, 49,40 mmol), CH₃CN (200 ml) y NBS (6,59 g, 3,42 mmol). La solución resultante se agitó durante 3 h a 75° C. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó en una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (30/1-1/10) para producir 3-bromo-5-cloro-2-hidroxi-6-metoxibenzoato de metilo como un sólido amarillo.

20

d) 5-cloro-2-etil-6-metoxibenzofuran-7-carboxilato de metilo

25 En un tubo sellado de 150 ml se colocó 3-bromo-5-cloro-2-hidroxi-6-metoxibenzoato de metilo (10 g, 33,84 mmol), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (5,7 g, 8,12 mmol), CuI (772 mg, 4,05 mmol), N,N-dimetilformamida (80 ml), trietilamina (8,1 g, 80,05 mmol) y but-1-ino (4,3 g, 79,50 mmol). La mezcla resultante se agitó durante la noche a 75° C. La reacción se neutralizó luego mediante la adición de agua (100 ml). La solución resultante se extrajo con acetato de etilo (3x100 ml) y se combinaron las capas orgánicas. La mezcla resultante se lavó con salmuera (3x200 ml). La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó en una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1/50-1/30) a 5-cloro-2-etil-6-metoxi-1-benzofuran-7-carboxilato de metilo como un aceite marrón.

30

e) Ácido 5-cloro-2-etil-6-hidroxibenzofuran-7-carboxílico

35 A una solución de 5-cloro-2-etil-6-metoxi-1-benzofuran-7-carboxilato de metilo (7 g, 26,05 mmol) en diclorometano (200 ml) se añadió BBr₃ (14 ml) a -70° C. La solución resultante se agitó durante 1 h a 25° C. La reacción se neutralizó luego mediante la adición de agua (300 ml). La solución resultante se extrajo con acetato de etilo (2x200 ml) y se combinaron las capas orgánicas. La mezcla resultante se lavó con salmuera (3x300 ml). El residuo resultante se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío para producir ácido 5-cloro-2-etil-6-hidroxi-1-benzofuran-7-carboxílico como un aceite marrón.

40

f) 5-cloro-2-etil-6-hidroxibenzofuran-7-carboxilato de metilo

45 En un matraz de fondo redondo de 250 ml, se colocó ácido 5-cloro-2-etil-6-hidroxi-1-benzofuran-7-carboxílico (4 g, 16,62 mmol), metanol (100 ml) y ácido sulfúrico (5 ml). La solución resultante se calentó a reflujo durante la noche. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó en una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1/30-20/1) para producir 5-cloro-2-etil-6-hidroxi-1-benzofuran-7-carboxilato de metilo como un amarillo sólido.

50

g) 5-cloro-2-etil-6-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)benzofuran-7-carboxilato de metilo

55 A una mezcla de 5-cloro-2-etil-6-hidroxi-1-benzofuran-7-carboxilato de metilo (1 g, 3,93 mmol), diclorometano (20 ml) y trietilamina (1,2 g, 11,86 mmol) se añadió Tf₂O (2,2 g, 7,80 mmol). La solución resultante se agitó durante 3 h a 25° C. La reacción se neutralizó luego mediante la adición de agua (20 ml). La solución resultante se extrajo con DCM (2x20 ml) y las capas orgánicas se combinaron y se concentraron al vacío. El residuo resultante se purificó en una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1/30) para producir 5-cloro-2-etil-6-(((trifluorometano)sulfoniloxi)-1-benzofuran-7-carboxilato de metilo como un sólido amarillo.

60

h) 5-cloro-2-etil-6-metilbenzofuran-7-carboxilato de metilo

65 En un tubo sellado de 10 ml se colocó 5-cloro-2-etil-6-(((trifluorometano)sulfoniloxi)-1-benzofuran-7-carboxilato de metilo (300 mg, 0,78 mmol), ácido metilborónico (186 mg, 3,11 mmol), tetrahydrofurano (5 ml), K₃PO₄ (655 mg, 3,09 mmol), y Pd(dppf)Cl₂ (113 mg, 0,15 mmol). La solución resultante se agitó durante la noche a 75° C. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó en una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1/30-1/10) para producir 5-cloro-2-etil-6-metil-1-benzofuran-7-carboxilato de metilo como un aceite incoloro.

65

i) (5-cloro-2-etil-6-metilbenzofuran-7-il)metanol

A una solución de 5-cloro-2-etil-6-metil-1-benzofuran-7-carboxilato de metilo (200 mg, 0,79 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) se añadió LAH (36 mg, 0,95 mmol, 1,20 equiv) en varios lotes a 0-5° C. La solución resultante se agitó durante 1 h a 25° C. Luego la reacción se neutralizó mediante la adición de Na₂SO₄·10H₂O (1 g). Los sólidos se filtraron. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó en una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1/30-1/5) para producir (5-cloro-2-etil-6-metil-1-benzofuran-7-il)metanol como un sólido amarillo.

j) 3-(4-((5-cloro-2-etil-6-metilbenzofuran-7-il)metoxi)-2,3-dimetilfenil)propanoato de etilo

En un matraz de fondo redondo de 50 ml purgado y mantenido con una atmósfera de nitrógeno inerte se colocó (5-cloro-2-etil-6-metil-1-benzofuran-7-il)metanol (100 mg, 0,45 mmol), 3-(4-hidroxi-2,3-dimetil-fenil)propanoato de etilo (148 mg, 0,67 mmol), tolueno (5 ml), ADDP (223 mg, 0,89 mmol) y n-Bu₃P (180 mg, 0,89 mmol). La solución resultante se agitó durante la noche a 60° C. La mezcla resultante se concentró al vacío. La solución resultante se diluyó con éter dietílico (3 ml). Los sólidos se filtraron. El residuo resultante se purificó en una columna de gel de sílice con PE/EtOAc (30/1), se concentró a vacío para producir 3-[4-((5-cloro-2-etil-6-metil-1-benzofurano-7-il)metoxi)-2,3-dimetilfenil]propanoato de etilo como un aceite amarillo.

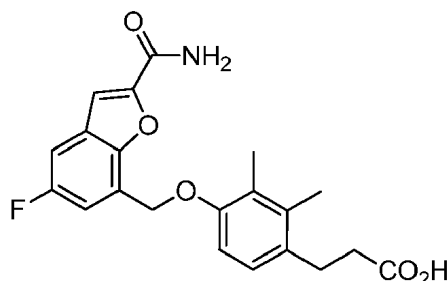
k) Ácido 3-[4-((5-cloro-2-etil-6-metil-1-benzofuran-7-il)metoxi)-2,3-dimetilfenil]propanoico

A una solución de 3-[4-((5-cloro-2-etil-6-metil-1-benzofuran-7-il)metoxi)-2,3-dimetilfenil]propanoato de etilo (120 mg, 0,28 mmol,) en tetrahidrofurano (2 ml) se añadió una solución de LiOH (120 mg, 5,01 mmol) en agua (2 ml). La solución resultante se agitó durante la noche a 40° C. El pH se ajustó a pH 5 con cloruro de hidrógeno (2 mol/l). La solución resultante se extrajo con acetato de etilo (2x5 ml) y las capas orgánicas se combinaron y se concentraron al vacío. El residuo resultante se purificó por RP-C18-HPLC para producir ácido 3-[4-((5-cloro-2-etil-6-metil-1-benzofuran-7-il)metoxi)-2,3-dimetilfenil]propanoico como un sólido blanco.

¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ: 7.48 (s,1H), 6.92-7.03 (m, 2H), 6.30 (s,1H),5.32 (s,2H), 2.95 (t, J=7.8Hz, 2H), 2.73-2.81 (m, 2H), 2.60 (t, J=7.2Hz, 2H), 2.50 (s,3H),2.22 (s,3H), 2.14 (s,2H), 1.315 (t, J=7.8Hz,3H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para C₂₃H₂₅ClO₄, 399 (M-H), encontrado 399.

Ejemplo 21

Ácido 3-[4-((2-carbamoil-5-fluoro-1-benzofuran-7-il)metoxi)-2,3-dimetilfenil]propanoico



a) 5-fluoro-2-hidroxi-3-metilbenzaldehído

En un matraz de fondo redondo de 1000 ml se colocó 4-fluoro-2-metilfenol (52,5 g, 416,24 mmol), ácido trifluoroacético (320 ml) y metenamina (103 g). El residuo resultante se agitó a 100° C durante la noche. A esto se añadió ácido sulfúrico (50 ml, 50%) y agua (300 ml) y la solución resultante se agitó durante 4 h a 20° C. La mezcla resultante se lavó con H₂O. La solución resultante se extrajo con acetato de etilo (3x50 ml) y se combinaron las capas orgánicas. La mezcla resultante se lavó con NH₄HCO₃ (acuoso). El residuo resultante se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío para producir 5-fluoro-2-hidroxi-3-metilbenzaldehído como un sólido amarillo.

b) 5-fluoro-7-metilbenzofuran-2-carboxilato de etilo

En un matraz de fondo redondo de 100 ml se colocó 5-fluoro-2-hidroxi-3-metilbenzaldehído (3 g, 19,46 mmol), 2-bromoacetato de etilo (4 g, 23,95 mmol), carbonato de potasio (8,28 g, 59,91 mmol) y CH₃CN (40 ml). La solución resultante se agitó durante 60 h a 70° C. Los sólidos se filtraron. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó en una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (8/92). Las fracciones recogidas se combinaron y se concentraron al vacío para producir 5-fluoro-7-metil-1-benzofuran-2-carboxilato de etilo como un aceite incoloro.

c) Ácido 5-fluoro-7-metilbenzofuran-2-carboxílico

A una solución de 5-fluoro-7-metil-1-benzofuran-2-carboxilato de etilo (3,2 g, 14,40 mmol) en 20 ml de THF se añadió una solución de LiOH (3,2 g, 133,61 mmol) en agua (20 ml). La solución resultante se agitó durante la noche a 25° C. La mezcla resultante se concentró al vacío. El valor de pH de la solución se ajustó a pH 3 con cloruro de hidrógeno (1 mol/l). Los sólidos se recogieron por filtración. El sólido se secó en un horno a presión reducida para producir ácido 5-fluoro-7-metil-1-benzofuran-2-carboxílico como un sólido blanco.

d) 5-fluoro-7-metilbenzofuran-2-carboxamida

En un matraz de fondo redondo de 100 ml se colocó ácido 5-fluoro-7-metil-1-benzofuran-2-carboxílico (1 g, 5,15 mmol), tetrahidrofurano (15 ml) y carbonil diimidazol (920 mg, 5,67 mmol) y la mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. Se introdujo NH₃(g) y la mezcla se agitó durante 1 hr. La reacción se neutralizó luego mediante la adición de agua. La solución resultante se extrajo con acetato de etilo (3x10 ml) y las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío para producir 5-fluoro-7-metil-1-benzofuran-2-carboxamida como un aceite amarillo.

e) 5-fluoro-7-metilbenzofuran-2-carbonitrilo

En un matraz de fondo redondo de 50 ml se colocó 5-fluoro-7-metil-1-benzofuran-2-carboxamida (400 mg, 0,52 mmol), N,N-dimetilformamida (10 ml) y tricloro-1,3, 5-triazina (2,2 g, 11,93 mmol) y la mezcla se agitó durante la noche a 25° C. La reacción se neutralizó luego mediante la adición de agua. La solución resultante se extrajo con acetato de etilo (3x5 ml) y las capas orgánicas se combinaron y se concentraron al vacío. El residuo resultante se purificó en una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (10/90). Las fracciones recogidas se combinaron y se concentraron al vacío para producir 5-fluoro-7-metil-1-benzofuran-2-carbonitrilo como un sólido blanco.

f) 7-(bromometil)-5-fluorobenzofuran-2-carbonitrilo

En un matraz de fondo redondo de 50 ml se colocó 5-fluoro-7-metil-1-benzofuran-2-carbonitrilo (100 mg, 0,57 mmol), CCl₄ (5 ml), NBS (111 mg, 0,62 mmol) y AIBN (9 mg, 0,05 mmol). La solución resultante se agitó durante 16 hr a 70° C. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó en una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (2/98). Las fracciones recogidas se combinaron y se concentraron al vacío para producir 7-(bromometil)-5-fluoro-1-benzofuran-2-carbonitrilo como un sólido amarillo.

g) 3-(4-((2-ciano-5-fluorobenzofuran-7-il)metoxi)-2,3-dimetilfenil)propanoato de etilo

En un vial de 8 ml se colocó 7-(bromometil)-5-fluoro-1-benzofuran-2-carbonitrilo (60 mg, 0,24 mmol), 3-(4-hidroxi-2,3-dimetilfenil)propanoato de etilo (63 mg, 0,28 mmol), carbonato de potasio (40 mg, 0,29 mmol) y CH₃CN (2 ml). La solución resultante se agitó durante la noche a 60° C. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó en una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (10/90). Las fracciones recogidas se combinaron y se concentraron al vacío para producir 3-[4-[(2-ciano-5-fluoro-1-benzofuran-7-il)metoxi]-2,3-dimetilfenil]propanoato de etilo como un sólido blanco.

h) Ácido 3-[4-[(2-carbamoi-5-fluoro-1-benzofuran-7-il)metoxi]-2,3-dimetilfenil]propanoico

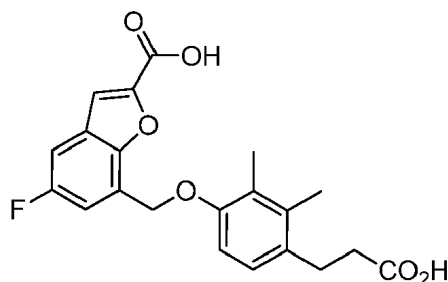
En un matraz de fondo redondo de 50 ml se colocó 3-[4-[(2-ciano-5-fluoro-1-benzofuran-7-il)metoxi]-2,3-dimetilfenil]propanoato de etilo (50 mg, 0,13 mmol), LiOH (50 mg, 2,09 mmol), tetrahidrofurano (2 ml) y agua (2 ml). La solución resultante se agitó durante la noche a 30° C. El valor del pH de la solución se ajustó a pH 2 con cloruro de hidrógeno (1 mol/l). La solución resultante se extrajo con acetato de etilo (3x1 ml) y las capas orgánicas se combinaron y se concentraron al vacío. El residuo resultante se purificó por RP-C18-HPLC para producir ácido 3-[4-[(2-carbamoi-5-fluoro-1-benzofuran-7-il)metoxi]-2,3-dimetilfenil]propanoico como un blanco sólido.

¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 12.09v(s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.57 (t, J=5.4 Hz, 2H), 7.38 (d, J=9.6 Hz, 1H), 6.98-6.88 (m, 2H), 5.39 (s, 2H), 2.78 (t, J=7.5 Hz, 2H), 2.41 (t, J=7.2 Hz, 2H), 2.27 (s, 6H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para C₂₁H₂₀FNO₅, 408.1 (M+Na), encontrado 408.1.

Ejemplo 22Ácido 7-[4-(2-carboxietil)-2,3-dimetilfenoxi]metil]-5-fluoro-1-benzofuran-2-carboxílico

5

10



15

20

En un matraz de fondo redondo de 50 ml se colocó 3-[4-[(2-ciano-5-fluoro-1-benzofuran-7-il)metoxi]-2,3-dimetilfenil]propanoato de etilo (50 mg, 0,13) mmol, preparado como se describe en el Ejemplo 21), LiOH (50 mg, 2,09 mmol), tetrahidrofurano (2 ml) y agua (2 ml). La solución resultante se agitó durante la noche a 30° C. El valor del pH de la solución se ajustó a pH 2 con cloruro de hidrógeno (1 mol/l). La solución resultante se extrajo con acetato de etilo (3x1 ml) y las capas orgánicas se combinaron y se concentraron al vacío. El residuo resultante se purificó por RP-C18-HPLC para producir ácido 7-[4-(2-carboxietil)-2,3-dimetilfenoximetil]-5-fluoro-1-benzofuran-2-carboxílico como un sólido blanco.

¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ: 7.68 (s, 1H), 7.60-7.56 (m, 1H), 7.45 (d, J=9.6 Hz, 1H), 6.97-6.88 (m, 2H), 5.35 (s, 2H), 2.78 (t, J=7.5 Hz, 2H), 2.40 (t, J=7.2 Hz, 2H), 2.26 (s, 6H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para C₂₁H₁₉FO₆, 409.1 (M+Na), encontrado 409.1.

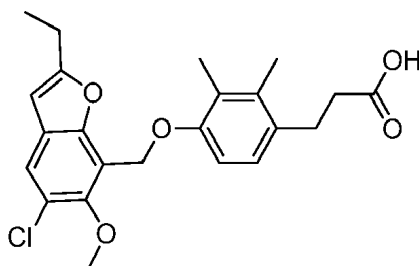
Ejemplo 23

25

Ácido 3-[4-[(5-cloro-2-etil-6-metoxi-1-benzofuran-7-il)metoxi]-2,3-dimetilfenil]propanoico

30

35



40

El compuesto del título se preparó haciendo reaccionar metil 5-cloro-2-etil-6-metoxibenzofuran-7-carboxilato de metilo (preparado como se describe en el Ejemplo 20) de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 1.

¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ: 7.50 (s,1H), 6.97-7.07 (m, 2H), 6.32 (s,1H),5.29 (s,2H), 3.94 (s,3H), 2.98 (t, J=8.4Hz, 2H), 2.76-2.79 (m, 2H), 2.67 (t, J=8.7Hz, 2H), 2.24 (s,3H), 2.16 (s,3H), 1.31 (t, J=8.2Hz, 3H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para C₂₃H₂₅ClO₅, 415 (M-H), encontrado 415.

45

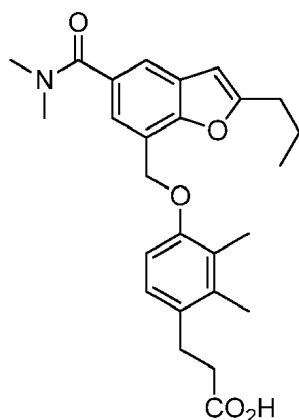
Ejemplo 24

Ácido 3-[4-[(5-(dimetilcarbamoi)-2-propil-1-benzofuran-7-il)metoxi]-2,3-dimetilfenil]propanoico

50

55

60



65

a) 3-(4-((5-(dimetilcarbamoi)-2-propilbenzofuran-7-il)metoxi)-2,3-dimetilfenil)propanoato de etilo

A una mezcla de 3-[4-[(5-yodo-2-propil-1-benzofuran-7-il)metoxi]-2,3-dimetilfenil]propanoato de etilo (150 mg, 0,29 mmol, preparado como se describe en el Ejemplo 18), dimetilamina (0,72 ml, 5,00 equiv), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (12,2 mg, 0,02 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 ml) se añadió CO (gas). La solución resultante se agitó durante 18 h a 25-30° C. La solución resultante se diluyó con agua (10 ml). La solución resultante se extrajo con acetato de etilo (3x10 ml) y las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio. Los sólidos se filtraron. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó en una columna de gel de sílice con PE/EtOAc (5/1) para producir 3-(4-[[5-(dimetilcarbamoil)-2-propil-1-benzofuran-7-il]metoxi]-2,3-dimetilfenil)propanoato de etilo como un aceite amarillo claro.

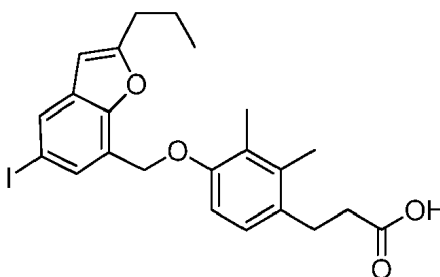
10 **b) 3-(4-((5-(dimetilcarbamoil)-2-propilbenzofuran-7-il)metoxi)-2,3-dimetilfenil)propanoato de etilo**

A una mezcla de 3-(4-[[5-(dimetilcarbamoil)-2-propil-1-benzofuran-7-il]metoxi]-2,3-dimetilfenil)propanoato de etilo (120 mg, 0,26 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) se añadió una solución de LiOH (120 mg, 5,01 mmol) en agua (5 ml). La solución resultante se agitó durante 18 h a 25° C. La mezcla resultante se concentró al vacío. El pH se ajustó a pH 6 con cloruro de hidrógeno (2 mol/l). Los sólidos se recogieron por filtración para producir ácido 3-(4-[[5-(dimetilcarbamoil)-2-propil-1-benzofuran-7-il]metoxi]-2,3-dimetilfenil)propanoico como un sólido blanco.

¹H NMR (300MHz,CDCl₃) δ: 7.52 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 6.94-6.97 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.78-6.81 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.43 (s, 1H), 5.33 (s, 2H), 2.91-2.98 (m, 6H), 2.74-2.79 (m, 4H), 2.55-2.60 (t, J=7.8Hz, 2H), 2.20 (s, 6H), 1.75-1.85 (m, 2H), 0.99-1.04 (t, J=7.4Hz, 3H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para C₂₆H₃₁NO₅, 438 (M+H), encontrado 438.

20 **Ejemplo 25**

25 **Ácido 3-(4-[(5-yodo-2-propil-1-benzofuran-7-il)metoxi]-2,3-dimetilfenil)propanoico**

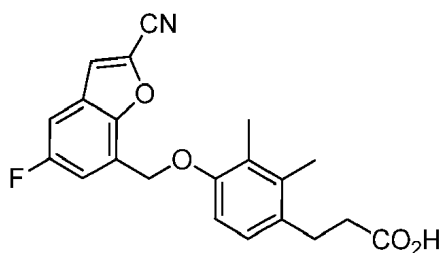


A una mezcla de 3-[4-[(5-yodo-2-propil-1-benzofuran-7-il)metoxi]-2,3-dimetilfenil]propanoato de etilo (50 mg, 0,10 mmol, preparado como se describe en el Ejemplo 18) en tetrahidrofurano (5 ml) se añadió una solución de LiOH (50 mg) en agua (5 ml). La solución resultante se agitó durante 18 h a 25-30° C. La mezcla resultante se concentró al vacío. El valor de pH de la solución se ajustó a pH 6 con cloruro de hidrógeno (2 mol/l). Los sólidos se recogieron por filtración a ácido 3-(4-[(5-yodo-2-propil-1-benzofuran-7-il)metoxi]-2,3-dimetilfenil)propanoico como un sólido blanco.

¹H NMR (300MHz,CDCl₃) δ: 7.76 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 6.96-6.99 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.79-6.82 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.34 (s, 1H), 5.25 (s, 2H), 2.92-2.98 (t, J=8.0Hz, 2H), 2.71-2.76 (t, J=7.4Hz, 2H), 2.58-2.63 (t, J=8.0Hz, 2H), 2.23 (s, 6H), 1.70-1.82 (m, 2H), 0.97-1.03 (t, J=7.4Hz, 3H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para C₂₃H₂₅IO₄, 491 (M-H), encontrado 491.

45 **Ejemplo 26**

50 **Ácido 3-(4-[(2-ciano-5-fluoro-1-benzofuran-7-il)metoxi]-2,3-dimetilfenil)propanoico**



60 **a) 3-(4-(benciloxi)-2,3-dimetilfenil)acrilato de (E)-terc-butilo**

Se agitó durante la noche una mezcla de 1-(benciloxi)-4-bromo-2,3-dimetilbenceno (14,4 g, 49,45 mmol), prop-2-enoato de butilo (31,7 g, 247,33 mmol), PdCl₂ (0,88 g), (tolil)₃P (3,01 g), DIEA (19,2 g, 148,56 mmol) y N,N-dimetilformamida (200 ml) a 80° C. La solución resultante se diluyó con acetato de etilo (800 ml). La mezcla

resultante se lavó con agua (3x200 ml) y salmuera (1x200 ml). El residuo resultante se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó en una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1/99) para producir 3-(4-(benciloxi)-2,3-dimetilfenil)acrilato de (E)-terc-butilo como un aceite amarillo.

5

b) 3-(4-hidroxi-2,3-dimetilfenil)propanoato de terc-butilo

En un matraz de fondo redondo de 250 ml se colocó (2E)-3-[4-(benciloxi)-2,3-dimetilfenil]prop-2-enoato de terc-butilo (10 g, 29,55 mmol), metanol (100 ml), paladio sobre carbono (10 g) y H₂ (gas). La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró al vacío para producir 3-(4-hidroxi-2,3-dimetilfenil)propanoato de terc-butilo como un sólido blanco.

10

c) 3-(4-((2-ciano-5-fluorobenzofuran-7-il)metoxi)-2,3-dimetilfenil)propanoato de terc-butilo

Una mezcla de 7-(bromometil)-5-fluoro-1-benzofuran-2-carbonitrilo (20 mg, 0,08 mmol, preparada como se describe en el Ejemplo 21, paso f), 3-(4-hidroxi-2,3-dimetilfenil)propanoato de terc-butilo (23 mg, 0,09 mmol), carbonato de potasio (22 mg, 0,16 mmol) y CH₃CN (1 ml) se agitó durante la noche a 60° C. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó en una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (20/80). Las fracciones recogidas se combinaron y se concentraron al vacío para producir 3-[4-((2-ciano-5-fluoro-1-benzofuran-7-il)metoxi)-2,3-dimetilfenil]propanoato de terc-butilo como un aceite incoloro.

20

d) Ácido 3-[4-((2-ciano-5-fluoro-1-benzofuran-7-il)metoxi)-2,3-dimetilfenil]propanoico

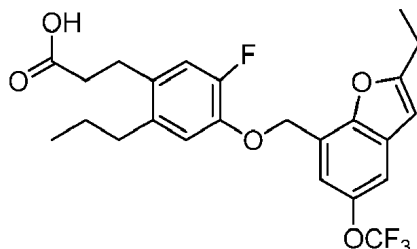
Se agitó una mezcla de 3-[4-((2-ciano-5-fluoro-1-benzofuran-7-il)metoxi)-2,3-dimetilfenil]propanoato de terc-butilo (20 mg, 0,05 mmol), ácido trifluoroacético (0,25 ml) y diclorometano (1 ml) durante 1 hora a 30° C. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó por RP-C18-HPLC para producir ácido 3-[4-((2-ciano-5-fluoro-1-benzofuran-7-il)metoxi)-2,3-dimetilfenil]propanoico como un blanco sólido. ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ" 7.46 (s, 2H), 7.31-7.28 (m, 1H), 6.99 (d, J=7.2 Hz, 2H), 6.76 (d, J=7.2 Hz, 1H), 5.34 (s, 2H), 2.96 (t, J=7.5 Hz, 2H), 2.60 (t, J=7.2 Hz, 2H), 2.26 (s, 6H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para C₂₁H₁₈FNO₄, 366 (M-H), encontrado 366.

30

Ejemplo 27

Ácido 3-(4-([2-etil-5-(trifluorometoxi)-1-benzofuran-7-il]metoxi)-5-fluoro-2-propilfenil)propanoico

35



40

45

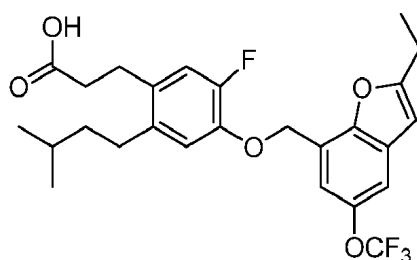
El compuesto del título se preparó haciendo reaccionar (2-propil-5-(trifluorometoxi)benzofuran-7-il)metanol (preparado como se describe en el Ejemplo 89 paso (e)) y 3-(5-fluoro-4-hidroxi-2)-propilfenil)propanoato de etilo (preparado como se describe en la Publicación de Solicitud de Patente U.S. 20110313003, 22 de diciembre del 2011), de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 1. ¹H NMR: (300MHz, CDCl₃, ppm) δ: 7.26 (s, 1H), 7.24-7.29 (m, 1H), 6.84-6.93 (m, 2H), 6.41 (s, 1H), 5.38 (s, 2H), 2.78-2.91 (m, 4H), 2.58-2.63 (m, 2H), 2.48-2.53 (m, 2H), 1.49-1.59 (m, 2H), 1.34 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 0.918 (t, J = 7.2 Hz, 3H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para C₂₄H₂₄F₄O₅, 467.2 (M-H), encontrado 467.2.

50

55

Ácido 3-(4-([2-etil-5-(trifluorometoxi)-1-benzofuran-7-il]metoxi)-5-fluoro-2-(3-metilbutil)fenil)propanoico

60



65

a) (E)-1-fluoro-2-metoxi-4-(3-metilbut-1-en-1-il)benceno

Una mezcla de bromuro de isobutiltrifenilfosfonio (19 g, 47,58 mmol), tetrahidrofurano (100 ml), hidruro de sodio (1,9 g, 79,17 mmol) y 4-fluoro-3-metoxibenzaldehído (5 g, 32,44 mmol) se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. La reacción se neutralizó luego mediante la adición de agua (100 ml). La solución resultante se extrajo con acetato de etilo (3x100 ml) y las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío. El residuo resultante se purificó en una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1/50-1/30) para dar (E)-1-fluoro-2-metoxi-4-(3-metilbut-1-en-1-il)benceno como un aceite incoloro.

b) 1-fluoro-4-isopentil-2-metoxibenceno

En un matraz de fondo redondo de 100 ml se colocó (E)-1-fluoro-2-metoxi-4-(3-metilbut-1-en-1-il)benceno (3,3 g, 16,99 mmol), paladio sobre carbono (330 mg), metanol (30 ml) y un globo de hidrógeno. La solución resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente, se filtró y se concentró para producir 1-fluoro-2-metoxi-4-(3-metilbutil)benceno como un aceite incoloro.

c) 5-fluoro-2-isopentil-4-metoxibenzaldehído

Una mezcla de 1-fluoro-2-metoxi-4-(3-metilbutil)benceno (2,9 g, 14,78 mmol), diclorometano (40 ml), $TiCl_4$ (5 g, 26,60 mmol) y dicloro(metoxi)metano (1,69 g, 14,70 mmol) se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La reacción se neutralizó luego mediante la adición de 40 ml de agua. La solución resultante se extrajo con DCM (40 ml) y las capas orgánicas se combinaron y se concentraron al vacío. El residuo resultante se purificó en una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1/50-1/30) para producir 5-fluoro-4-metoxi-2-(3-metilbutil)benzaldehído como un sólido amarillo.

d) 3-(5-fluoro-2-isopentil-4-metoxifenil)acrilato de (E)-etilo

Una mezcla de (carbetoximetileno)trifenilfosforano (5,297 g, 15,20 mmol), 5-fluoro-4-metoxi-2-(3-metilbutil)benzaldehído (3,1 g, 13,82 mmol) y tolueno (50 ml) se agitó durante la noche a 90° C. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó en una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1/50-1/30) para producir (2E)-3-[5-fluoro-4-metoxi-2-(3-metilbutilo)deetilo.fenil]prop-2-enoato como un aceite amarillo.

e) 3-(5-fluoro-2-isopentil-4-metoxifenil)propanoato de etilo

A una mezcla de (2E)-3-[5-fluoro-4-metoxi-2-(3-metilbutil)fenil]prop-2-enoato de etilo (3,5 g, 11,89 mmol), metanol (100 ml) y paladio sobre carbono (3 g) se añadió un globo de hidrógeno y la mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente para producir 3-[5-fluoro-4-metoxi-2-(3-metilbutil)fenil]propanoato de etilo como un aceite amarillo.

f) 3-(5-fluoro-4-hidroxi-2-isopentilfenil)propanoato de etilo

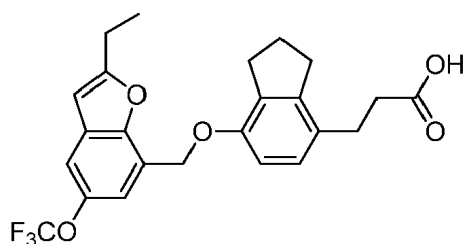
A una solución de 3-[5-fluoro-4-metoxi-2-(3-metilbutil)fenil]propanoato de etilo (3,2 g, 10,80 mmol) en diclorometano (100 ml) se le añadió BBr_3 (8 ml) gota a gota con agitación a -40° C. La solución resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La reacción se neutralizó luego mediante la adición de agua (100 ml). La solución resultante se extrajo con DCM (2x100 ml) y las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío. El residuo resultante se purificó en una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1/50-1/30) para producir 3-(5-fluoro-4-hidroxi-2-isopentilfenil)propanoato de etilo como un aceite incoloro.

g) Ácido 3-[4-{[2-etil-5-(trifluorometoxi)-1-benzofuran-7-il]metoxi}-5-fluoro-2-(3-metilbutil)fenil]propanoico

El compuesto del título se preparó haciendo reaccionar 3-(5-fluoro-4-hidroxi-2-isopentilfenil)propanoato de metilo de acuerdo con el Ejemplo 27.

1H NMR: (300MHz, $CDCl_3$, ppm) δ : 7.29 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 6.92-6.82 (m, 2H), 6.41 (s, 1H), 5.38 (s, 2H), 2.91-2.77 (m, 4H), 2.63-2.61 (m, 2H), 2.58-2.51 (m, 1H), 1.39-1.31 (m, 5H), 0.93-0.90 (m, 6H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para $C_{26}H_{28}F_4O_5$, 495 (M-H), encontrado 495.

Ejemplo 29**Ácido 3-(7-{[2-etil-5-(trifluorometoxi)-1-benzofuran-7-il]metoxi}-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)propanoico**

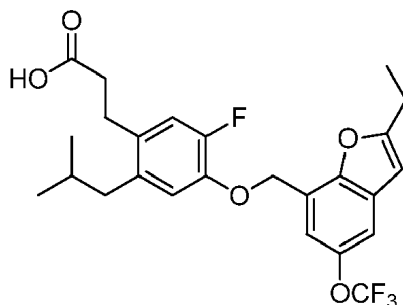


El compuesto del título se preparó haciendo reaccionar (2-propil-5-(trifluorometoxi)benzofuran-7-il)metanol (preparado como se describe en el Ejemplo 89 paso (e)) y 3-(7-hidroxi-2,3-dihidro)-1H-inden-4-il)propanoato de etilo (preparado como se describe en la Publicación de Solicitud de Patente U.S. 20110313003, 22 de diciembre del 2011) De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1.

^1H NMR: (300MHz, CDCl_3 , ppm) δ : 7.28-7.24 (m, 2H), 6.95 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 6.76 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 5.34 (s, 2H), 2.98-2.86 (m, 6H), 2.83-2.77 (m, 2H), 2.63 (t, $J=7.5$ Hz, 2H), 2.15-2.08 (m, 2H), 1.34 (t, $J=7.5$ Hz, 3H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{F}_3\text{O}_5$, 447 (M-H), encontrado 447.

Ejemplo 30

Ácido 3-[4-[[2-etil-5-(trifluorometoxi)-1-benzofuran-7-il]metoxi]-5-fluoro-2-(2-metilpropil)fenil]propanoico



a) 1-fluoro-2-metoxi-4-(2-metilprop-1-en-1-il)benceno

En un matraz de fondo redondo de 100 ml purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno se colocó yoduro de isopropiltrifenilfosfonio (9,6 g, 22,21 mmol), tetrahidrofurano (40 ml) e hidruro de sodio (900 mg, 22,50 mmol, 60%) y la solución resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. A la mezcla resultante se añadió luego 4-fluoro-3-metoxibenzaldehído (2,3 g, 14,92 mmol) y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La reacción se neutralizó luego mediante la adición de agua (40 ml). La solución resultante se extrajo con acetato de etilo (3x40 ml) y las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío. El residuo resultante se purificó en una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1/50-1/30) para producir 1-fluoro-2-metoxi-4-(2-metilprop-1-en-1-il)benceno como un aceite incoloro.

b) 3-(5-fluoro-4-hidroxi-2-isobutilfenil)propanoato de etilo

El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos del Ejemplo 28, sustituyendo 1-fluoro-2-metoxi-4-(2-metilprop-1-en-1-il)benceno por (E)-1-fluoro-2-metoxi-4-(3-metilbut-1-en-1-il)benceno en el paso (b).

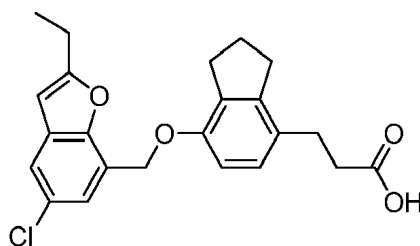
c) Ácido 3-[4-[[2-etil-5-(trifluorometoxi)-1-benzofuran-7-il]metoxi]-5-fluoro-2-(2-metilpropil)fenil]propanoico

El compuesto del título se preparó haciendo reaccionar (2-propil-5-(trifluorometoxi)benzofuran-7-il)metanol (preparado como se describe en el Ejemplo 89) y 3-(5-fluoro-4-hidroxi-2-isobutilfenil)propanoato de etilo de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 1.

^1H NMR: (300MHz, CDCl_3 , ppm) δ : 7.28 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 6.90 (d, $J=12.3$ Hz, 1H), 6.78 (d, $J=12.3$ Hz, 1H), 6.41 (s, 1H), 5.38 (s, 2H), 2.89-2.78 (m, 4H), 2.62-2.57 (m, 2H), 2.38 (d, $J=7.2$ Hz, 2H), 1.77-1.68 (m, 1H), 1.36-1.25 (m, 3H), 0.85-0.83 (m, 6H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{F}_4\text{O}_5$, 481 (M-H), encontrado 481.

Ejemplo 31

Ácido 3-[7-[[5-cloro-2-etil-1-benzofuran-7-il]metoxi]-2,3-dihidro-1H-inden-4-il]propanoico

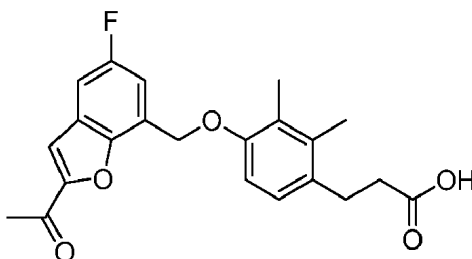


El compuesto del título se preparó haciendo reaccionar (5-cloro-2-etilbenzofuran-7-il)metanol (preparado como se describe en el Ejemplo 88 paso (b)) y 3-(7-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)propanoato (preparado como se describe en la Publicación de Solicitud de Patente U.S. 20110313003, 22 de diciembre de 2011) de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 20 paso (j).

$^1\text{H NMR}$: (300MHz, CDCl_3) δ : 7.43 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 7.32 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 6.96 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 6.76 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 6.36 (s, 1H), 5.32 (s, 2H), 2.78-3.00 (m, 8H), 2.64 (t, $J=8.4$ Hz, 2H), 2.01-2.16 (m, 3H), 2.16 (s, 3H), 1.34 (t, $J=7.5$ Hz, 3H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{ClO}_4$, 397 (M-H), encontrado 397.

Ejemplo 32

Ácido 3-{4-[2-acetil-5-fluoro-1-benzofuran-7-il]metoxi]-2,3-dimetilfenil}propanoico



a) 3-bromo-5-fluoro-2-hidroxibenzaldehído

Una mezcla de 2-bromo-4-fluorofenol (5 g, 26,18 mmol), ácido trifluoroacético (60 ml) y hexametiltetramina (3,68 g, 26,29 mmol) se agitó durante la noche a 80°C . La solución resultante se extrajo con acetato de etilo (2x20 ml) y se combinaron las capas orgánicas. La mezcla resultante se lavó con H_2O . La mezcla resultante se lavó con bicarbonato sódico (acuoso). El residuo resultante se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío para producir 3-bromo-5-fluoro-2-hidroxibenzaldehído como un sólido amarillo.

b) 1-(7-Bromo-5-fluorobenzofuran-2-il)etanona

En un matraz de fondo redondo de 100 ml se colocó 3-bromo-5-fluoro-2-hidroxibenzaldehído (2 g, 9,13 mmol), 1-cloropropan-2-ona (1,1 g, 11,89 mmol), carbonato de potasio (2,25 g, 16,28 mmol) y N,N-dimetilformamida (20 ml) y la solución resultante se agitó durante 2 h a 80°C . La reacción se neutralizó luego mediante la adición de agua. La solución resultante se extrajo con acetato de etilo (2x20 ml) y se combinaron las capas orgánicas. La mezcla resultante se lavó con cloruro de sodio (acuoso). La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó en una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (10/90). Las fracciones recogidas se combinaron y se concentraron al vacío para producir 1-(7-bromo-5-fluoro-1-benzofuran-2-il)etan-1-ona como un aceite amarillo.

c) 2-acetil-5-fluorobenzofuran-7-carboxilato de metilo

A una mezcla de 1-(7-bromo-5-fluoro-1-benzofuran-2-il)etan-1-ona (2,2 g, 8,56 mmol), $\text{Pd}(\text{dppf})_2\text{Cl}_2$ (1 g, 1,23 mmol), trietilamina (5 g, 49,41 mmol) y metanol (30 ml) se introdujo CO (g). La solución resultante se agitó durante la noche a 60°C . La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó en una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (20/80). Las fracciones recogidas se combinaron y se concentraron a vacío para producir 2-acetil-5-fluoro-1-benzofuran-7-carboxilato de metilo como un sólido amarillo.

d) 5-fluoro-2-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)benzofuran-7-carboxilato de metilo

En un matraz de fondo redondo de 100 ml se colocó 2-acetil-5-fluoro-1-benzofuran-7-carboxilato de metilo (500 mg, 2,12 mmol), etano-1,2-diol (5 g, 80,56 mmol), TsOH (40 mg, 0,23 mmol) y tolueno (10 ml) y la mezcla se agitó durante la noche a 70°C . La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó en una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (30/70). Las fracciones recogidas se combinaron y se

concentraron a vacío para producir 5-fluoro-2-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)-1-benzofuran-7-carboxilato de metilo como un aceite amarillo.

e) (5-fluoro-2-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)benzofuran-7-il)metanol

A una solución de 5-fluoro-2-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)-1-benzofuran-7-carboxilato de metilo (400 mg, 1,43 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) se añadió LAH (163 mg, 4,30 mmol) y la solución resultante se agitó durante 2 h a 30° C. Luego la reacción se neutralizó mediante la adición de sulfato de sodio•10H₂O. Los sólidos se filtraron. La mezcla resultante se concentró al vacío para producir [5-fluoro-2-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)-1-benzofuran-7-il]metanol como un aceite amarillo.

f) 1-(5-fluoro-7-(hidroximetil)benzofuran-2-il)etanona

En un vial de 8 ml se colocó [5-fluoro-2-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)-1-benzofuran-7-il]metanol (30 mg, 0,12 mmol), acetona (1 ml) y cloruro de hidrógeno (1N) (1 ml). La solución resultante se agitó durante 2 h a 30° C. La solución resultante se extrajo con acetato de etilo (3x1 ml) y las capas orgánicas se combinaron y se concentraron al vacío. El residuo resultante se purificó en una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (35/65). Las fracciones recogidas se combinaron y se concentraron al vacío para producir 1-[5-fluoro-7-(hidroximetil)-1-benzofuran-2-il]etan-1-ona como un sólido blanco.

g) Metanosulfonato de (2-acetil-5-fluorobenzofuran-7-il)metilo

En un vial de 8 ml se colocó 1-[5-fluoro-7-(hidroximetil)-1-benzofuran-2-il]etan-1-ona (20 mg, 0,10 mmol), diclorometano (1 ml), cloruro de metanosulfonilo (20 mg, 0,17 mmol), y trietilamina (30 mg, 0,30 mmol) y la mezcla se agitó durante la noche a 30° C. La reacción se neutralizó luego mediante la adición de agua. La solución resultante se extrajo con acetato de etilo (3x1 ml) y las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío para producir metanosulfonato de (2-acetil-5-fluoro-1-benzofuran-7-il)metilo como un aceite amarillo.

h) 3-(4-[(2-acetil-5-fluorobenzofuran-7-il)metoxi]-2,3-dimetilfenil)propanoato de terc-butilo

Una mezcla de metanosulfonato de (2-acetil-5-fluoro-1-benzofuran-7-il)metilo (30 mg, 0,10 mmol), 3-(4-hidroxil-2,3-dimetilfenil)propanoato de terc-butilo (28 mg, 0,11 mmol, preparado como se describe en el Ejemplo 22), y carbonato de potasio (45 mg, 0,33 mmol) en N,N-dimetilformamida (1 ml) se agitó durante la noche a 30° C. La solución resultante se diluyó con H₂O. La solución resultante se extrajo con acetato de etilo (2x1 ml) y se combinaron las capas orgánicas. La solución resultante se extrajo con acetato de etilo y se combinaron las capas orgánicas. El residuo resultante se purificó por TLC preparativa con acetato de etilo/éter de petróleo (1/5). La solución resultante se extrajo con acetato de etilo y se combinaron las capas orgánicas para producir 3-[4-[(2-acetil-5-fluoro-1-benzofuran-7-il)metoxi]-2,3-dimetilfenilo de terc-butilo.] propanoato como aceite amarillo.

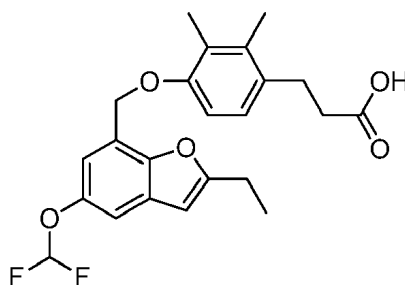
i) Ácido 3-[4-[(2-acetil-5-fluoro-1-benzofuran-7-il)metoxi]-2,3-dimetilfenil]propanoico

Una mezcla de 3-[4-[(2-acetil-5-fluoro-1-benzofuran-7-il)metoxi]-2,3-dimetilfenil]propanoato de terc-butilo (20 mg, 0,05 mmol), diclorometano (1 ml) y ácido trifluoroacético (0,2 ml) se agitó durante 3 h a 30° C. La mezcla resultante se concentró y se purificó por RP-C18-HPLC para producir ácido 3-[4-[(2-acetil-5-fluoro-1-benzofuran-7-il)metoxi]-2,3-dimetilfenil]propanoico como un sólido blanco.

¹H NMR: (300MHz, CDCl₃) δ: 7.50 (s, 1H), 7.44-7.43 (m, 1H), 7.32-7.29 (m, 2H), 6.95 (d, J=8.1 Hz, 1H), 6.80 (d, J=8.1 Hz, 1H), 5.39 (s, 2H), 2.98-2.99 (m, 2H), 2.78-2.61 (m, 5H), 2.13-2.17 (m, 6H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para C₂₂H₂₁FO₅, 383 (M-H), encontrado 383.

Ejemplo 33

Ácido 3-(4-[5-(difluorometoxi)-2-etil-1-benzofuran-7-il]metoxi)-2,3-dimetilfenil]propanoico



a) 3-bromo-2-hidroxi-5-metoxibenzoato de metilo

A una solución de 2-hidroxi-5-metoxibenzoato de metilo (10 g, 54,89 mmol) en metanol (150 g, 4,68 mol) se añadió Br₂ (10,4 g, 65,08 mmol) y la solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró al vacío y se diluyó con acetato de etilo (100 ml) y se lavó con Na₂S₂O₃ (acuoso) (3x50 ml). El residuo resultante se purificó en una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:3) para producir 3-bromo-2-hidroxi-5-metoxibenzoato de metilo como un aceite amarillo.

b) 2-etil-5-metoxibenzofuran-7-carboxilato de metilo

Una mezcla de 3-bromo-2-hidroxi-5-metoxibenzoato de metilo (10,3 g, 39,45 mmol), N,N-dimetilformamida (100 ml), TEA (8,0 g, 79,06 mmol), CuI (750 mg, 3,94 mmol), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (2,77 g, 3,95 mmol) y but-1-ino (4,28 g, 79,13 mmol) se agitó durante la noche a 80° C. La solución resultante se diluyó con acetato de etilo (300 ml). La mezcla resultante se lavó con salmuera (3x50 ml). El residuo resultante se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Los sólidos se filtraron. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó en una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:3) para producir 2-etil-5-metoxi-1-benzofuran-7-carboxilato de metilo como un aceite amarillo.

c) 2-etil-5-hidroxi-1-benzofuran-7-carboxilato de metilo

A una solución de 2-etil-5-metoxi-1-benzofuran-7-carboxilato de metilo (1,5 g, 6,40 mmol) en diclorometano (50 ml) se añadió BBr₃ (3,2 g) a -78° C. La solución resultante se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. La reacción se neutralizó luego mediante la adición de agua (15 ml). La solución resultante se diluyó con DCM (100 ml). La mezcla resultante se lavó con salmuera (3x40 ml). El residuo resultante se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Los sólidos se filtraron. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó en una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:3) para producir 2-etil-5-hidroxi-1-benzofuran-7-carboxilato de metilo como un aceite amarillo.

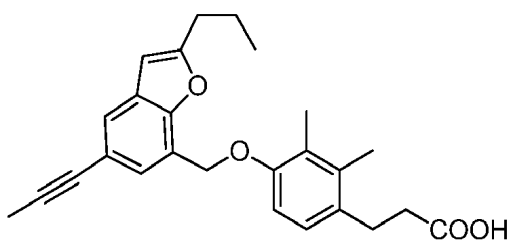
d) 5-(difluorometoxi)-2-etil-1-benzofuran-7-carboxilato de metilo

En un matraz de fondo redondo de 25 ml se colocó 2-etil-5-hidroxi-1-benzofuran-7-carboxilato de metilo (280 mg, 1,27 mmol), 1,4-dioxano (15 ml), agua (0,5 ml), hidróxido de sodio (153 mg, 3,83 mmol), yoduro de tetrabutilamonio (469,6 mg, 1,27 mmol) y clorodifluorometano (219 mg, 2,53 mmol) y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró al vacío. La solución resultante se diluyó con acetato de etilo (50 ml). La mezcla resultante se lavó con salmuera (3x10 ml). El residuo resultante se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Los sólidos se filtraron. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó en una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:3) para producir 5-(difluorometoxi)-2-etil-1-benzofuran-7-carboxilato de metilo como un aceite incoloro.

e) Ácido 3-(4-{[5-(difluorometoxi)-2-etil-1-benzofuran-7-il]metoxi}-2,3-dimetilfenil)propanoico

El compuesto del título se preparó haciendo reaccionar 5-(difluorometoxi)-2-etil-1-benzofuran-7-carboxilato de metilo y 3-(4-hidroxi-2,3-dimetilfenil)propanoato de etilo (preparado como se describe en la Publicación de Solicitud de Patente U.S. 20110313003, 22 de diciembre 2011) de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1.

¹H NMR: (300MHz, CD₃Cl) δ: 7.19 (d, J=2.7Hz, 2H), 6.99 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.82 (d, J=10.8 Hz, 1H), 6.49 (t, J=74.4 Hz, 1H), 6.40 (s, 1H), 6.32 (s, 1H), 5.31 (s, 2H), 2.96 (t, J=7.8 Hz, 2H), 2.82 (q, J₁=7.5 Hz, J₂=1.2 Hz, 2H), 2.61 (t, J=8.4Hz, 2H), 2.26 (s, 6H), 1.35 (t, J=7.5Hz, 3H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para C₂₃H₂₄F₂O₅, 317 (M-H), encontrado 417

Ejemplo 34**Ácido 3-{2,3-Dimetil-4-[(2-propil-5-prop-1-in-1-il-1-benzofuran-7-il)metoxil]fenil}propanoico**a) 3-(2,3-dimetil-4-((5-(prop-1-in-1-il)-2-propilbenzofuran-7-il)metoxi)fenil)propanoato de etilo

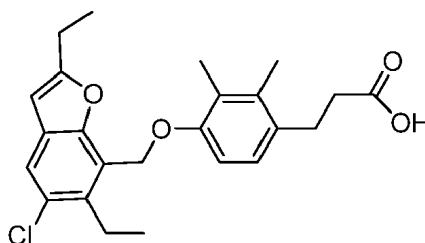
A una mezcla de 3-[4-[(5-yodo-2-propil-1-benzofuran-7-il)metoxi]-2,3-dimetilfenil]propanoato de etilo (520 mg, 1,00 mmol, preparado como se describe en el Ejemplo 18), CuI (15 mg, 0.08 mmol), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (54 mg) y trietilamina (1 ml) en MeCN (2 ml) se añadió prop-1-ino (15,4 mg, 0,38 mmol) gota a gota con agitación a -78° C. La solución resultante se agitó durante la noche a 25° C. La solución resultante se diluyó con acetato de etilo (20 ml). Los sólidos se filtraron. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó en una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (10/90). Las fracciones recogidas se combinaron y se concentraron al vacío para producir 3-(2,3-dimetil-4-[[5-(prop-1-in-1-il)-2-propil-1-benzofuran-7-ilo]]metoxi)fenil)propanoato de etilo como un aceite amarillo claro.

b) Ácido 3-{2,3-dimetil-4-[(2-propil-5-prop-1-in-1-il-1-benzofuran-7-il)metoxi]fenil}propanoico

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1.
¹H NMR: (300MHz, CDCl₃) δ: 7.47 (s,1H), 7.39 (s,1H), 6.99 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.83 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.35 (s,1H), 5.26 (s,2H), 2.95 (t, J=8.1Hz, 2H), 2.73 (t, J=7.2Hz, 2H), 2.59 (t, J=7.5Hz, 2H), 2.21 (s,6H), 2.05 (s,3H), 1.80-1.82 (m,2H), 1.03 (t, J=7.2Hz, 3H), 1.35 (t, J=7.5Hz, 3H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para C₂₆H₂₈O₄, 403 (M-H), encontrado 403.

Ejemplo 35

Ácido 3-{4-[(5-cloro-2,6-dietil-1-benzofuran-7-il)metoxi]-2,3-dimetilfenil}propanoico



a) 5-cloro-2,6-dietilbenzofuran-7-carboxilato de metilo

Una mezcla de 5-cloro-2-etil-6-[(trifluorometano)sulfonyloxi]-1-benzofuran-7-carboxilato de metilo (200 mg, 0,52 mmol, preparado como se describe en el Ejemplo 20 paso g), tetrahidrofurano (4 ml), Pd(dppf)Cl₂ (37 mg, 0,05 mmol), LiCl (150 mg, 3,57 mmol), y dietilzinc (310 mg, 2,51 mmol) se agitó durante la noche a 60° C. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó en una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1/30-1/20) para producir 5-cloro-2,6-dietil-1-benzofuran-7-carboxilato de metilo como un aceite amarillo.

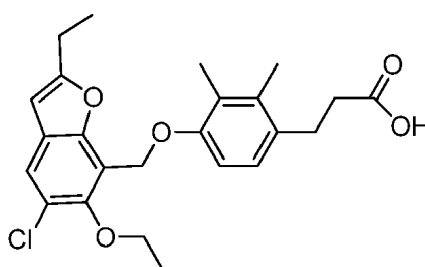
b) Ácido 3-{4-[(5-cloro-2,6-dietil-1-benzofuran-7-il)metoxi]-2,3-dimetilfenil}propanoico

El compuesto del título se preparó haciendo reaccionar 5-cloro-2,6-dietil-1-benzofuran-7-carboxilato de metilo de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1.

¹H NMR: (300MHz, CDCl₃) δ: 7.43 (s,1H), 6.85-6.97 (m, 2H), 6.24 (s,1H), 5.19 (s,2H), 2.86-2.89 (m, 4H), 2.573-2.68 (m, 4H), 2.15 (s,3H), 2.06 (s,3H), 1.14-1.25 (m,6H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para C₂₄H₂₇ClO₄, 413 (M-H), encontrado 413.

Ejemplo 36

Ácido 3-{4-[(5-cloro-6-etoxi-2-etil-1-benzofuran-7-il)metoxi]-2,3-dimetilfenil}propanoico



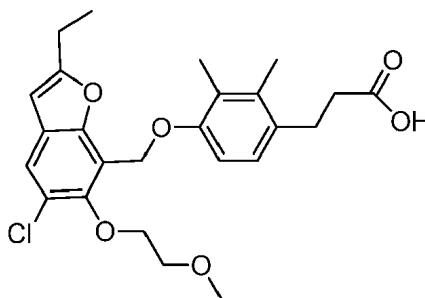
a) 5-cloro-6-etoxi-2-etilbenzofuran-7-carboxilato de metilo

En un vial de 8 ml, se colocó 5-cloro-2-etil-6-hidroxi-1-benzofuran-7-carboxilato de metilo (100 mg, 0,39 mmol, preparado como se describe en el Ejemplo 20, paso (e)), acetona (2 ml), bromoetano (0,5 ml), Cs₂CO₃ (639 mg, 1,96 mmol). La solución resultante se agitó durante la noche a 60° C. La reacción se neutralizó luego mediante adición de agua (5 ml). La solución resultante se extrajo con acetato de etilo (2x5 ml) y las capas orgánicas se combinaron y se concentraron al vacío. El residuo resultante se purificó en una columna de gel de sílice con P/E (30/1-20/1) para producir 5-cloro-6-etoxi-2-etil-1-benzofuran-7-carboxilato de metilo como un aceite amarillo.

b) Ácido 3-{4-[(5-cloro-6-etoxi-2-etil-1-benzofuran-7-il)metoxi]-2,3-dimetilfenil}propanoico

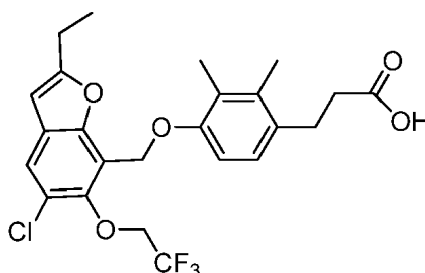
El compuesto del título se preparó haciendo reaccionar 5-cloro-6-etoxi-2-etil-1-benzofuran-7-carboxilato de metilo de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 1.

¹H NMR: (300MHz, CDCl₃) δ: 7.49 (s, 1H), 6.96-7.06 (m, 2H), 6.31 (s,1H), 5.29 (s,2H), 4.09-4.16 (m, 2H), 2.97 (t, J=7.5Hz, 2H), 2.73-2.81 (m,2H), 2.63 (t, J=7.5Hz, 2H), 2.27 (s,3H), 2.15 (s,3H), 1.41 (t, J=7.2Hz, 3H), 1.309 (t, J=7.2Hz, 5H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para C₂₄H₂₇ClO₅, 429 (M-H), encontrado 429.

Ejemplo 37Ácido 3-(4-[(5-cloro-2-etil-6-(2-metoxietoxi)-1-benzofuran-7-il)metoxi]-2,3-dimetilfenil)propanoico

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 36, sustituyendo el 1-bromo-2-metoxietano por bromoetano en el paso (a).

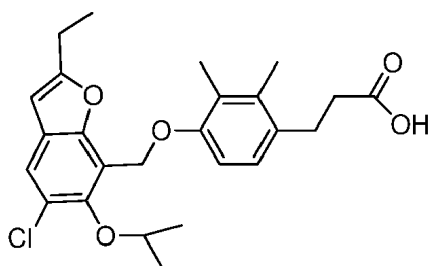
¹H NMR: (300MHz, CDCl₃) δ: 7.46 (s, 1H), 6.95-7.03 (m, 2H), 6.29 (s,1H), 5.31 (s, 2H), 4.20 (t, J=4.8Hz, 2H), 3.70 (t, J=4.5Hz, 2H), 3.36 (s, 3H), 2.95 (t, J=7.8Hz, 2H), 2.70-2.78 (m, 2H), 2.59 (t, J=7.5Hz, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 1.28 (t, J=7.5Hz, 3H), 1.30 (t, J=7.2Hz, 5H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para C₂₅H₂₉ClO₆, 459 (M-H), encontrado 459.

Ejemplo 38Ácido 3-(4-[(5-cloro-2-etil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1-benzofuran-7-il)metoxi]-2,3-dimetilfenil)propanoico

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 36, sustituyendo trifluorometil trifluorometanosulfonato por bromoetano y carbonato de potasio por carbonato de cesio.

¹H NMR: (300MHz, CDCl₃) δ: 7.51 (s, 1H), 6.94-7.05 (m, 2H), 6.34 (s, 1H), 5.32 (s, 2H), 4.42-4.50 (m, 2H), 2.97 (t, J=7.5Hz, 2H), 2.75-2.82 (m, 2H), 2.64(t, J=7.5Hz, 2H), 2.23 (s,3H), 2.14 (s, 3H), 1.32 (t, J=7.5Hz, 3H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para C₂₄H₂₄ClF₃O₅, 483 (M-H), encontrado 483.

Ejemplo 39Ácido 3-(4-[(5-cloro-2-etil-6-(1-metiletoxi)-1-benzofuran-7-il)metoxi]-2,3-dimetilfenil)propanoico

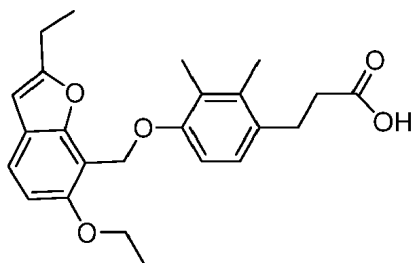


El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 36, sustituyendo 2-bromopropano por bromoetano

$^1\text{H NMR}$: (300MHz, CDCl_3) δ : 7.49 (s, 1H), 7.05 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 6.95 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 6.31 (s, 1H), 5.27 (s, 2H), 4.51-4.59 (m, 2H), 2.98 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 2H), 2.72-2.79 (m, 2H), 2.63 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 1.28-1.36 (m, 9H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{ClO}_5$, 443 (M-H), encontrado 443.

Ejemplo 40

Ácido 3-{4-[(6-etoxi-2-etil-1-benzofuran-7-il)metoxi]-2,3-dimetilfenil}propanoico



a) 5-cloro-6-etoxi-2-etilbenzofuran-7-carboxilato de metilo

En un vial de 8 ml se colocó 5-cloro-2-etil-6-hidroxi-1-benzofuran-7-carboxilato de metilo (100 mg, 0,39 mmol), acetona (2 ml), bromoetano (0,5 ml) y CS_2CO_3 (639 mg, 1,96 mmol) y la solución resultante se agitó durante la noche a 60°C . La reacción se neutralizó luego mediante la adición de agua (5 ml). La solución resultante se extrajo con acetato de etilo (2x5 ml) y las capas orgánicas se combinaron y se concentraron al vacío. El residuo resultante se purificó en una columna de gel de sílice con P/E (30/1-20/1) para producir 5-cloro-6-etoxi-2-etil-1-benzofuran-7-carboxilato de metilo como un aceite amarillo.

b) (6-etoxi-2-etilbenzofuran-7-il)metanol

A una solución de 5-cloro-6-etoxi-2-etil-1-benzofuran-7-carboxilato de metilo (100 mg, 0,35 mmol) en tetrahidrofurano (3 ml) se añadió LAH (40 mg, 1,05 mmol) en varios lotes. La solución resultante se agitó durante 2 h a 25°C . Después, la reacción se neutralizó mediante la adición de $\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ (1 g). Los sólidos se filtraron. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó en una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1/30-1/5) para producir (5-cloro-6-etoxi-2-etil-1-benzofuran-7-il)metanol y (6-etoxi-2-etilbenzofuran-7-il)metanol como un aceite amarillo.

c) Ácido 3-{4-[(6-etoxi-2-etil-1-benzofuran-7-il)metoxi]-2,3-dimetilfenil}propanoico

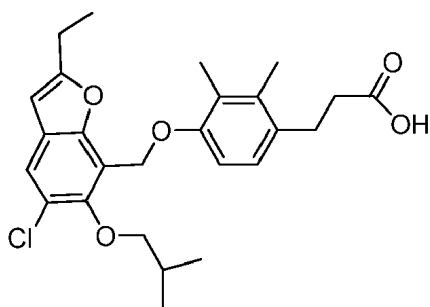
El compuesto del título se preparó haciendo reaccionar (6-etoxi-2-etilbenzofuran-7-il)metanol de acuerdo con el Ejemplo 1.

$^1\text{H NMR}$: (300MHz, CDCl_3) δ : 7.35 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.01 (s, 2H), 6.85 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 6.30 (s, 1H), 5.33 (s, 2H), 4.08-4.15 (m, 2H), 2.96 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 2H), 2.73-2.80 (m, 2H), 2.61 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 1.38-1.43 (t, $J=6.9\text{Hz}$, 3H), 1.31 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 3H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{O}_5$, 395 (M-H), encontrado 395.

Ejemplo 41

Ácido 3-{4-[(5-cloro-2-etil-6-(2-metilpropoxi)-1-benzofuran-7-il)metoxi]-2,3-dimetilfenil}propanoico

5



10

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 36, sustituyendo el 1-bromo-2-metilpropano por bromoetano.

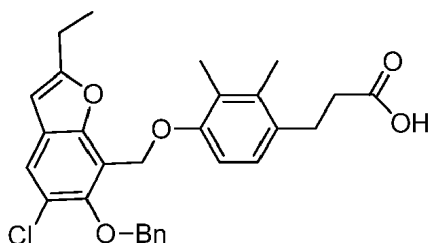
¹H NMR: (300MHz, CDCl₃) δ: 7.48 (s, 1H), 6.94-7.05 (m, 2H), 6.31 (s, 1H), 5.28 (s, 2H), 3.82 (d, J=6.6Hz, 1H), 2.97 (t, J=7.2Hz, 2H), 2.73-2.80 (m, 2H), 2.64 (t, J=7.5Hz, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 1.31 (t, J=7.5Hz, 3H), 1.02 (d, J=6.9Hz, 6H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para C₂₆H₃₁ClO₅, 457 (M-H), encontrado 457.

20

Ejemplo 42

Ácido 3-(4-([6-(benciloxi)-5-cloro-2-etil-1-benzofuran-7-il]metoxi)-2,3-dimetilfenil)propanoico

25



30

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 36, sustituyendo el bromuro de bencilo bromometano. ¹H NMR: (300MHz, CDCl₃) δ: 7.53 (s, 1H), 7.42-7.45 (m, 2H), 7.32-7.34 (m, 2H), 7.01 (d, J=8.7Hz, 1H), 6.89 (d, J=8.1Hz, 1H), 6.34 (s, 1H), 5.25 (s, 2H), 5.08 (s, 2H), 2.97 (t, J=7.8Hz, 2H), 2.74-2.82 (m, 2H), 2.62 (t, J=7.5Hz, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 1.32 (t, J=7.5Hz, 3H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para C₂₉H₂₉ClO₅, 491 (M-H), encontrado 491.

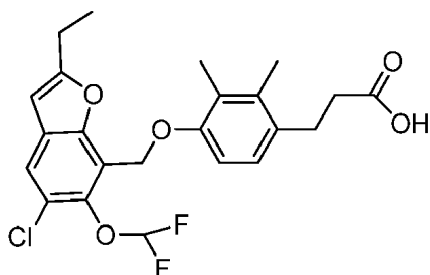
35

40

Ejemplo 43

Ácido 3-(4-([5-cloro-6-(difluorometoxi)-2-etil-1-benzofuran-7-il]metoxi)-2,3-dimetilfenil)propanoico

45



50

a) 5-cloro-6-(difluorometoxi)-2-etilbenzofuran-7-carboxilato de metilo

55

En un matraz de fondo redondo de 25 ml purgado y mantenido con una atmósfera inerte de CF₂Cl se colocó 5-cloro-2-etil-6-hidroxi-1-benzofuran-7-carboxilato de metilo (100 mg, 0,39 mmol, preparada como se describe en el Ejemplo 20, paso (e)), 1,4-dioxano (3 ml), una solución de hidróxido sódico (47 mg, 1,18 mmol) en agua (0,2 ml) y yoduro de tetrabutilamonio (145 mg, 0,39 mmol). La solución resultante se agitó durante la noche a 25° C. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó en una columna de gel de sílice con P/E (30/1-20/1) para producir 5-cloro-6-(difluorometoxi)-2-etil-1-benzofuran-7-carboxilato de metilo como un aceite amarillo.

60

b) Ácido 3-(4-([5-cloro-6-(difluorometoxi)-2-etil-1-benzofuran-7-il]metoxi)-2,3-dimetilfenil)propanoico

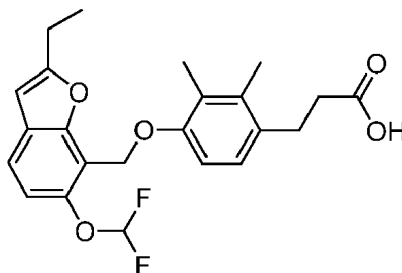
65

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 usando 5-cloro-6-(difluorometoxi)-2-etil-1-benzofuran-7-carboxilato de metilo.

$^1\text{H NMR}$: (300MHz, CDCl_3) δ : 7.56 (s, 1H), 7.04 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 6.94 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 6.61 (t, $J=74.7\text{Hz}$, 1H), 6.36 (s, 1H), 5.33 (s, 2H), 2.97 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 2H), 2.76-2.83 (m, 2H), 2.62 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 1.32 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 3H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{ClF}_2\text{O}_5$, 451 (M-H), encontrado 451.

Ejemplo 44

Ácido 3-(4-([6-(difluorometoxi)-2-etil-1-benzofuran-7-il]metoxi)-2,3-dimetilfenil)propanoico



a) (6-(difluorometoxi)-2-etilbenzofuran-7-il)metanol

A una solución de 5-cloro-6-(difluorometoxi)-2-etil-1-benzofuran-7-carboxilato de metilo (80 mg, 0,26 mmol) en tetrahidrofurano (3 ml) se añadió LAH (30 mg, 0,79 mmol) en varios lotes. La solución resultante se agitó durante 2 h a 25°C . Luego la reacción se neutralizó mediante la adición de $\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ (1 g). Los sólidos se filtraron. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó en una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1/30-1/5) para producir [5-cloro-6-(difluorometoxi)-2-etil-1-benzofuran-7-ilo]metanol y (6-(difluorometoxi)-2-etilbenzofuran-7-il)metanol como un aceite amarillo.

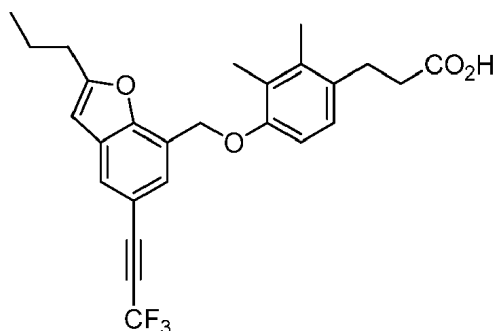
b) Ácido 3-(4-([6-(difluorometoxi)-2-etil-1-benzofuran-7-il]metoxi)-2,3-dimetilfenil)propanoico

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 usando (6-(difluorometoxi)-2-etilbenzofuran-7-il)metanol.

$^1\text{H NMR}$: (300MHz, CDCl_3) δ : 7.44 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 6.95-7.10 (m, 3H), 6.51 (t, $J=74.9\text{Hz}$, 1H), 6.39 (s, 1H), 5.32 (s, 2H), 2.96 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 2H), 2.76-2.84 (m, 2H), 2.62 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 1.33 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 3H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{F}_2\text{O}_5$, 418 (M-H), encontrado 418.

Ejemplo 45

Ácido 3-(2,3-Dimetil-4-([2-propil-5-(3,3,3-trifluoroprop-1-in-1-il)-1-benzofuran-7-il]metoxi)fenil)propanoico



a) 3-(2,3-dimetil-4-((2-propil-5-(3,3,3-trifluoroprop-1-in-1-il)benzofuran-7-il)metoxi)fenil)propanoato de etilo

A una solución de disopropilamina (128 mg) en tetrahidrofurano (10 ml) a -78°C se LE añadió n-BuLi (0,5 ml, 2,5 N) y la solución resultante se agitó durante 15 minutos. A esta solución se añadió 2-bromo-3,3,3-trifluoroprop-1-eno (100,6 mg, 0,58 mmol), y $\text{ZnCl}_2 \cdot \text{TMEDA}$ (159 mg), y la mezcla se agitó durante 30 min a -78°C . Luego se añadieron 3-[4-[(5-yodo-2-propil-1-benzofuran-7-y)metoxi]-2,3-dimetilfenil]propanoato de etilo (200 mg, 0,38 mmol, preparado como se describe en el Ejemplo 18) y $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (22 mg, 0,02 mmol) y la mezcla se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente y luego a 80°C durante la noche. La mezcla resultante se concentró al vacío, se diluyó con acetato de etilo (40 ml) y se lavó con salmuera (3x10 ml). El residuo resultante se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó en una columna de gel de sílice con acetato

de etilo/éter de petróleo (1:5) para producir 3-(2,3-dimetil-4-((2-propil-5-(3,3,3-trifluoroprop-1-in-1-il)benzofuran-7-il)metoxi)fenil)propanoato de etilo.

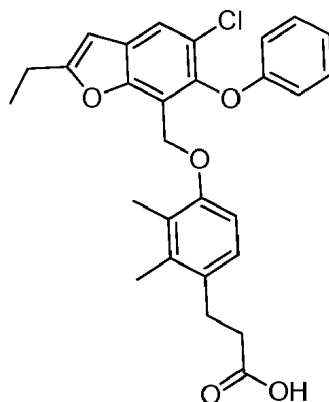
b) Ácido 3-(2,3-dimetil-4-((2-propil-5-(3,3,3-trifluoroprop-1-in-1-il)-1-benzofuran-7-il)metoxi)fenilo)propanoico

El compuesto del título se preparó por hidrólisis del éster preparado en el paso(b) anterior de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1.

¹H NMR: (400MHz, CD₃OD) δ 7.79 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 6.99 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.85 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.61 (s, 1H), 5.33 (s, 2H), 2.91 (t, J=8.0 Hz, 2H), 2.82 (t, J=7.6 Hz, 2H), 2.51 (t, J=8.0Hz, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.86-1.63 (m, 2H), 1.08 (t, J=7.2Hz, 3H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para C₂₆H₂₅F₃O₄, 457 (M-H), encontrado 457.

Ejemplo 46

Ácido 3-{4-[5-cloro-2-etil-6-fenoxi-1-benzofuran-7-il)metoxi]-2,3-dimetilfenil}propanoico



a) 5-cloro-2-etil-6-fenoxibenzofuran-7-carboxilato de metilo

En un matraz de fondo redondo de 25 ml purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó 5-cloro-2-etil-6-hidroxi-1-benzofuran-7-carboxilato de metilo (300 mg, 1,18 mmol, preparado en el Ejemplo 20 paso f), CH₃CN (8 ml), trifluorometanosulfonato de 2-(trimetilsilil)fenilo (703 mg, 2,36 mmol) y CsF (535 mg, 3,54 mmol) la mezcla resultante se calentó a reflujo durante la noche. La reacción se neutralizó luego mediante la adición de agua (10 ml). La solución resultante se extrajo con acetato de etilo (2x10 ml) el acetato y las capas orgánicas se combinaron y se concentraron al vacío. El residuo resultante se purificó en una columna de gel de sílice con P/E (30/1-10/1) para producir 5-cloro-2-etil-6-fenoxi-1-benzofuran-7-carboxilato de metilo como un aceite amarillo.

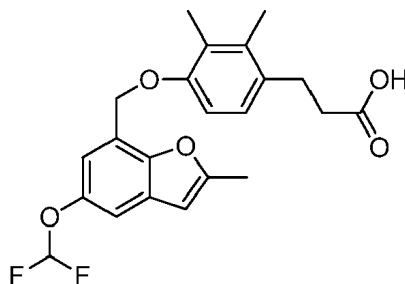
b) Ácido 3-{4-[5-cloro-2-etil-6-fenoxi-1-benzofuran-7-il)metoxi]-2,3-dimetilfenil}propanoico

El compuesto del título se preparó haciendo reaccionar 5-cloro-2-etil-6-fenoxi-1-benzofuran-7-carboxilato de metilo de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1.

¹H NMR: (300MHz, CDCl₃) δ: 7.57 (s, 1H), 7.21-7.27 (m, 2H), 6.92-7.01 (m, 2H), 6.78-6.84 (m, 3H), 6.38 (s, 1H), 5.16 (s, 2H), 2.92 (t, J=7.5Hz, 2H), 2.77-2.84 (m, 2H), 2.57 (t, J=7.5Hz, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.34 (t, J=7.5Hz, 3H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para C₂₈H₂₇ClO₅, 501 (M+Na), encontrado 501.

Ejemplo 47

Ácido 3-(4-[5-(difluorometoxi)-2-metil-1-benzofuran-7-il]metoxi)-2,3-dimetilfenil)propanoico



a) 5-metoxi-2-metilbenzofuran-7-carboxilato de metilo

En un tubo sellado de 150 ml se colocó 3-bromo-2-hidroxi-5-metoxibenzoato de metilo (3,0 g, 11,49 mmol, preparado como se describe en el Ejemplo 33 paso a), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0,805 g), CuI (219 mg, 1,15 mmol), TEA (2,33 g, 23,03 mmol) y N,N-dimetilformamida (50 ml). El residuo resultante se enfrió a -78° C y se introdujo prop-1-ino (923 mg, 23,04 mmol). La mezcla resultante se agitó durante la noche a 80° C. La solución resultante se diluyó con EtOAc y se lavó con salmuera (3x50 ml). El residuo resultante se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se concentró y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para producir 5-metoxi-2-metil-1-benzofuran-7-carboxilato de metilo como un sólido amarillo.

b) 5-hidroxi-2-metilbenzofuran-7-carboxilato de metilo

En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 50 ml purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó 5-metoxi-2-metil-1H-inden-7-carboxilato de metilo (500 mg, 2,29 mmol), diclorometano (20 ml). A la mezcla resultante se añadió luego BBr₃ (1,13 g) a -78° C. La solución resultante se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. La reacción se neutralizó luego mediante la adición de agua (5 ml). La solución resultante se diluyó con DCM (30 ml). La mezcla resultante se lavó con salmuera (3x10 ml). El residuo resultante se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Los sólidos se filtraron. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó en una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:3) para producir 5-hidroxi-2-metil-1H-inden-7-carboxilato de metilo como un sólido amarillo.

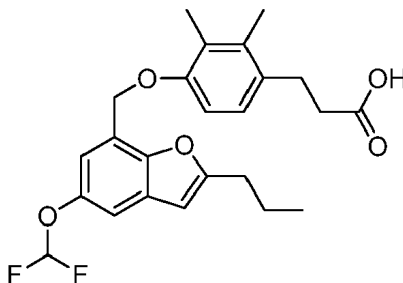
c) 5-(difluorometoxi)-2-metilbenzofuran-7-carboxilato de metilo

En un matraz de fondo redondo de 50 ml purgado y mantenido con una atmósfera inerte de clorodifluorometano se colocó 5-hidroxi-2-metil-1-benzofuran-7-carboxilato de metilo (310 mg, 1,50 mmol), 1,4-dioxano (10 ml), agua (1 ml), hidróxido de sodio (182,4 mg, 4,56 mmol) y yoduro de tetrabutilamonio (561 mg, 1,52 mmol). La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró al vacío. La solución resultante se diluyó con acetato de etilo (50 ml). La mezcla resultante se lavó con salmuera (3x10 ml). El sólido se secó en un horno a presión reducida. Los sólidos se filtraron. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó en una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:4) para producir 5-(difluorometoxi)-2-metil-1-benzofuran-7-carboxilato de metilo como un sólido amarillo claro.

d) Ácido 3-(4-{[5-(difluorometoxi)-2-metil-1-benzofuran-7-il]metoxi}-2,3-dimetilfenil)propanoico

El compuesto del título se preparó haciendo reaccionar 5-(difluorometoxi)-2-metil-benzofuran-7-carboxilato de etilo de acuerdo con el Ejemplo 1.

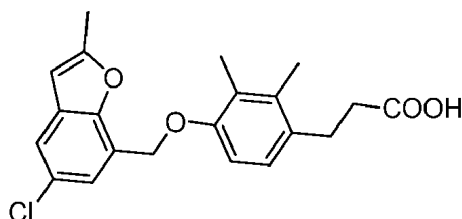
¹H NMR: (400MHz, CD₃Cl) δ: 7.19 (d, J=4.8Hz, 2H), 7.01 (d, J=8.0Hz, 1H), 6.82 (d, J=11.2 Hz, 1H), 6.50 (t, J=74.4Hz, 1H), 6.41 (s, 1H), 5.32 (s, 2H), 2.98 (t, J=8.0 Hz, 2H), 2.62 (t, J=8.0 Hz, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.27 (s, 6H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para C₂₂H₂₂F₂O₅, 403 (M-H), encontrado 403.

Ejemplo 48**Ácido 3-(4-{[5-(difluorometoxi)-2-propil-1-benzofuran-7-il]metoxi}-2,3-dimetilfenil)propanoico**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 47 sustituyendo pent-1-ino por prop-1-ino en el paso (a).

¹H NMR: (300MHz, CD₃Cl) δ: 7.19 (d, J=5.4Hz, 2H), 6.99 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.82 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.49 (d, J=74.4 Hz, 1H), 6.41 (s, 1H), 5.31 (s, 2H), 2.96 (t, J=7.5 Hz, 2H), 2.76 (t, J=7.5 Hz, 2H), 2.61 (t, J=7.8Hz, 2H), 2.25 (s, 6H), 1.82-1.75 (m, 2H), 1.02 (t, J=7.5Hz, 3H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para C₂₄H₂₆F₂O₅, 431 (M-H), encontrado 431.

Ejemplo 49

Ácido 3-{4-[(5-cloro-2-metil-1-benzofuran-7-il)metoxi]-2,3-dimetilfenil}propanoico**a) 3-bromo-5-cloro-2-hidroxibenzoato de metilo**

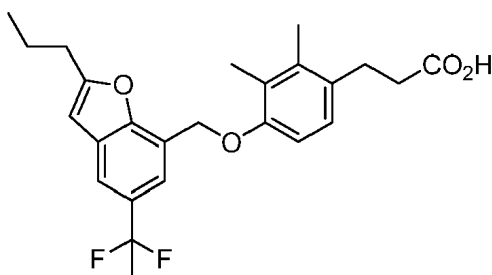
En un matraz de 1 l de fondo redondo se colocó 5-cloro-2-hidroxibenzoato de metilo (16 g, 85,75 mmol), metanol (200 ml) y Br₂ (16,5 g, 103,25 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 10 min a 20° C. Los sólidos se recogieron por filtración, luego se lavaron con metanol para producir 3-bromo-5-cloro-2-hidroxibenzoato de metilo como un polvo blanco.

b) 5-cloro-2-metilbenzofuran-7-carboxilato de metilo

En un tubo de 80 ml se colocó 3-bromo-5-cloro-2-hidroxibenzoato de metilo (3 g, 11,30 mmol), Pd(Ph₃P)₂Cl₂ (0,791 g), CuI (215 mg, 1,13 mmol), TEA (2,28 g, 22,53 mmol), N,N-dimetilformamida (30 ml) y prop-1-ino (950 mg, 23,71 mmol). La solución resultante se agitó durante la noche a 80° C. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (100 ml) y se lavó con salmuera. La mezcla resultante se concentró y el residuo se purificó en una columna de gel de sílice para producir 5-cloro-2-metil-1-benzofuran-7-carboxilato de metilo como un sólido amarillo.

c) Ácido 3-{4-[(5-cloro-2-metil-1-benzofuran-7-il)metoxi]-2,3-dimetilfenil}propanoico

El compuesto del título se preparó haciendo reaccionar 5-cloro-2-metil-1-benzofuran-7-carboxilato de metilo de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1.
¹H NMR: (300MHz, CD₃OD) δ: 7.39 (d, J=1.8, 1H), 7.24 (d, J=1.8, 1H), 6.93 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.77 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.44 (s, 1H), 5.24 (s, 2H), 2.89-2.83 (m, 2H), 2.48-2.43 (m, 5H), 2.20 (s, 3H), 2.17 (s, 3H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para C₂₁H₂₁ClO₄, 371 (M-H), encontrado 371.

Ejemplo 50**Ácido 3-{4-[(5-(1,1-difluoroetil)-2-propil-1-benzofuran-7-il)metoxi]-2,3-dimetilfenil}propanoico****a) 3-(4-[(5-acetil-2-propilbenzofuran-7-il)metoxi]-2,3-dimetilfenil)propanoato de etilo**

En un matraz de 5 ml se colocó 3-[4-[(5-yodo-2-propil-1-benzofuran-7-il)metoxi]-2,3-dimetilfenil]propanoato de etilo (20 mg, 0,04 mmol, preparado como se describe en el Ejemplo 18), N,N-dimetilformamida (1 ml), LiCl (8 mg), DIPEA (10 mg), Pd₂(dba)₃ (0,5 mg), y acetato de acetilo (20 mg, 0,20 mmol). La mezcla resultante se irradió con radiación de microondas durante 1 hora a 150° C. La solución resultante se diluyó con acetato de etilo (20 ml) y se lavó con salmuera (3x10 ml). El residuo resultante se secó sobre sulfato de sodio anhidro y los sólidos se filtraron. La mezcla resultante se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice para producir 3-[4-[(5-acetil-2-propil-1-benzofuran-7-il)metoxi]-2,3-dimetilfenil]propanoato de etilo como un sólido blanco.

b) 3-(4-[(5-(1,1-difluoroetil)-2-propilbenzofuran-7-il)metoxi]-2,3-dimetilfenil)propanoato de etilo

En un vial de 8 ml purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno se colocó 3-[4-[(5-acetil-2-propil-1-benzofuran-7-il)metoxi]-2,3-dimetilfenil]propanoato de etilo (170 mg, 0,39 mmol) y DAST (0,5 ml) en [C₈min][PF₆] (2 ml). La solución resultante se agitó durante la noche a 55° C. La solución resultante se diluyó con

acetato de etilo (50 ml). La mezcla resultante se lavó con salmuera (3x10 ml). El residuo resultante se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Los sólidos se filtraron. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó en una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:3) para producir 3-(4-[[5-(1,1-difluoroetil)-2-propil-1-benzofurano-7-il]metoxi]-2,3-dimetilfenil)propanoato de etilo como un aceite incoloro.

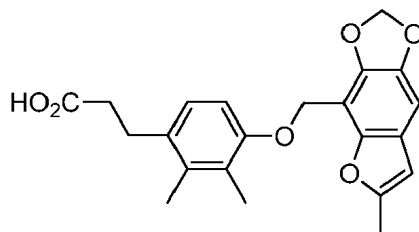
c) Ácido 3-(4-[[5-(1,1-difluoroetil)-2-propil-1-benzofuran-7-il]metoxi]-2,3-dimetilfenil)propanoico

En un vial de 8 ml se colocó 3-(4-[[5-(1,1-difluoroetil)-2-propil-1-benzofuran-7-il]metoxi]-2,3-dimetilfenil)propanoato de etilo (30 mg, 0,07 mmol), LiOH (30 mg, 1,25 mmol), tetrahidrofurano (2 ml) y agua (2 ml). La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró al vacío. El pH de la solución se ajustó a pH 4-5 con cloruro de hidrógeno (1 mol/l). La solución resultante se extrajo con acetato de etilo (3x20 ml) y las capas orgánicas se combinaron y se concentraron al vacío para producir ácido 2

3-(4-[[5-(1,1-difluoroetil)-2-propil-1-benzofurano-7-il]metoxi]-2,3-dimetilfenil)propanoico como un sólido blanco.
¹H NMR: (400MHz, CD₃Cl) δ 7.63 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.02 (t, J=4.8 Hz, 1H), 6.87 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.46 (s, 1H), 5.34 (s, 2H), 2.98 (t, J=8.0 Hz, 2H), 2.78 (t, J=7.6 Hz, 2H), 2.63 (t, J=5.4Hz, 2H), 2.26 (d, J=4.4 Hz, 6H), 1.99 (t, J=18.0Hz, 3H), 1.85-1.75 (m, 2H), 1.03 (t, J=7.2 Hz, 3H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para C₂₅H₂₈F₂O₄, 429 (M-H), encontrado 429.

Ejemplo 51

Ácido 3-{2,3-dimetil-4-[(6-metilfuro[2,3-f][1,3]benzodioxol-4-il)metoxi]fenil}propanoico



a) 5-(metoximetoxi)benzo[d][1,3]dioxol

En un matraz de fondo redondo de 250 ml se colocó 2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-ol (6 g, 39,44 mmol), tetrahidrofurano (100 ml). A la mezcla resultante se añadió luego hidruro sódico (1,56 g, 65,00 mmol) a 0-5° C. El residuo resultante se agitó durante 30 minutos a 0° C. A la mezcla resultante se le añadió luego bromo(metoxi)metano (8,08 g, 64,66 mmol). La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró al vacío. La solución resultante se diluyó con acetato de etilo (100 ml). La mezcla resultante se lavó con salmuera (3x50 ml). El residuo resultante se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Los sólidos se filtraron. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó en una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:3) para producir 6-(metoximetoxi)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxina como un aceite incoloro.

b) 5-(Metoximetoxi)benzo[d][1,3]dioxol-4-carbaldehído

En un matraz de fondo redondo de 250 ml purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno se colocó 5-(metoximetoxi)-2H-1,3-benzodioxol (6,6 g, 36,23 mmol), tetrahidrofurano (150 ml), BuLi (22 ml, 36,23 mmol), TMEDA (4,26 g, 36,66 mmol) y N,N-dimetilformamida (4,02 g). La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La reacción se neutralizó luego mediante la adición de agua (1 ml). La mezcla resultante se concentró al vacío. La solución resultante se diluyó con acetato de etilo (200 ml). La mezcla resultante se lavó con salmuera (3x40 ml). El sólido se secó en un horno a presión reducida. Los sólidos se filtraron. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó en una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:3) para producir 5-(metoximetoxi)-2H-1,3-benzodioxol-4-carbaldehído como un sólido amarillo.

c) 5-hidroxi benzo[d][1,3]dioxol-4-carbaldehído

En un matraz de fondo redondo de 250 ml se colocó 5-(metoximetoxi)-2H-1,3-benzodioxol-4-carbaldehído (7 g, 33,30 mmol), diclorometano (100 ml) y ácido trifluoroacético (5 ml). La solución resultante se agitó durante 1 h a 0° C. La solución resultante se diluyó con DCM (100 ml). La mezcla resultante se lavó con salmuera (3x50 ml). El residuo resultante se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Los sólidos se filtraron. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó en una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:1) para producir 5-hidroxi-2H-1,3-benzodioxol-4-carbaldehído como un aceite incoloro.

d) 6-bromo-5-hidroxibenzo[d][1,3]dioxol-4-carbaldehído

En un matraz de fondo redondo de 250 ml se colocó 5-hidroxi-2H-1,3-benzodioxol-4-carbaldehído (3,1 g, 18,66 mmol), metanol (150 ml) y Br₂ (3,53 g, 22,09 mmol). La solución resultante se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró al vacío. La solución resultante se diluyó con acetato de etilo (150 ml). La mezcla resultante se lavó con Na₂SO₃ (3x40 ml). El residuo resultante se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó en una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:2) para producir 6-bromo-5-hidroxi-2H-1,3-benzodioxol-4-carbaldehído como un sólido amarillo.

e) 6-metil-[1,3]dioxolo[4,5-f]benzofuran-4-carbaldehído

En un tubo sellado de 100 ml se colocó 6-bromo-5-hidroxi-2H-1,3-benzodioxol-4-carbaldehído (1,1 g, 4,49 mmol), N,N-dimetilformamida (30 ml), CuI (85 mg, 0,45 mmol), TEA (907 mg, 8,96 mmol) y Pd(PPh₃)₂Cl₂ (314 mg, 0,45 mmol). A la mezcla resultante se añadió luego prop-1-ino (359 mg, 8,96 mmol) a -78° C. La solución resultante se agitó durante la noche a 80° C en un baño de aceite. La solución resultante se diluyó con acetato de etilo (100 ml). La mezcla resultante se lavó con cloruro de sodio (acuoso) (3x20 ml). El residuo resultante se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Los sólidos se filtraron. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó en una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:3) para producir 6-metil-[1,3]dioxolo[4,5-f]benzofuran-4-carbaldehído como un aceite incoloro.

f) (6-metil-[1,3]dioxolo[4,5-f]benzofuran-4-il)metanol

En un vial de 8 ml se colocó 6-metil-[1,3]dioxolo[4,5-f]benzofuran-4-carbaldehído (50 mg, 0,24 mmol), tetrahidrofurano (2 ml) y LiAlH₄ (28 mg, 0,74 mmol) a 0-5° C. La solución resultante se agitó durante 30 min a 0° C. La reacción se neutralizó luego mediante la adición de agua (1 ml). La solución resultante se diluyó con acetato de etilo (20 ml). La mezcla resultante se lavó con salmuera (3x10 ml). El residuo resultante se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Los sólidos se filtraron. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó en una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:3) para producir (6-metil-[1,3]dioxolo[4,5-f]benzofuran-4-il)metanol como un sólido amarillo.

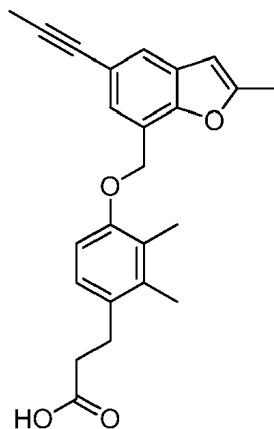
g) Ácido 3-{2,3-dimetil-4-[(6-metilfuro[2,3-f][1,3]benzodioxol-4-il)metoxi]fenil}propanoico

El compuesto del título se preparó haciendo reaccionar 6-metil-[1,3]dioxolo[4,5-f]benzofuran-4-il)metanol de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 1.

¹H NMR: (300MHz, CDCl₃) δ: 7.01 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.93 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.27 (s, 1H), 6.00 (s, 2H), 5.27 (s, 2H), 2.96 (t, J=7.5Hz, 2H), 2.64-2.59 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.20 (s, 3H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para C₂₂H₂₂O₆, 381 (M-H), encontrado 381.

Ejemplo 52

Ácido 3-{2,3-dimetil-4-[(2-metil-5-prop-1-in-1-il-1-benzofuran-7-il)metoxi]fenil}propanoico



a) 2-metil-5-(prop-1-in-1-il)benzofuran-7-carbaldehído

En un tubo sellado de 5 ml se colocó 2-hidroxi-3,5-diiodobenzaldehído (500 mg, 1,34 mmol), Cu₂O (115 mg, 0,80 mmol) y piridina (3 ml). Esto fue seguido por la adición de prop-1-ino (160 mg, 3,99 mmol) gota a gota con agitación a -78° C. La solución resultante se agitó durante la noche a 120. La solución resultante se diluyó con acetato de etilo (20 ml). Los sólidos se filtraron. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo resultante se

purificó en una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (10/90). Las fracciones recogidas se combinaron y se concentraron al vacío para producir 2-metil-5-(prop-1-in-1-il)-1-benzofuran-7-carbaldehído como un aceite incoloro.

5 **b) (2-metil-5-(prop-1-in-1-il)benzofuran-7-il)metanol**

10 En un matraz de fondo redondo de 100 ml se colocó 2-metil-5-(prop-1-in-1-il)-1-benzofuran-7-carbaldehído (50 mg, 0,25 mmol), tetrahidrofurano (10 ml) y LAH (19 mg, 0,50 mmol) en porciones a 0° C. La solución resultante se agitó durante 2 h a 25° C. La reacción se neutralizó luego mediante la adición de Na₂SO₄•10H₂O (100 mg). Los sólidos se filtraron. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó en una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (40/60). Las fracciones recogidas se combinaron y se concentraron al vacío para producir (2-metil-5-(prop-1-in-1-il)benzofuran-7-il)metanol como un aceite incoloro.

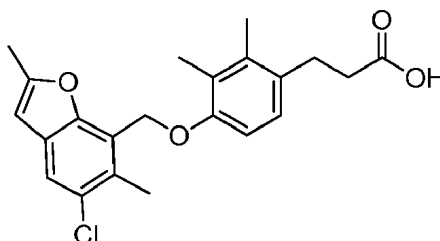
15 **c) Ácido 3-{2,3-dimetil-4-[(2-metil-5-prop-1-in-1-il)-1-benzofuran-7-il]metoxi}fenil}propanoico**

20 En un matraz de fondo redondo de 100 ml purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno se colocó (2-metil-5-(prop-1-in-1-il)benzofuran-7-il)metanol (70 mg, 0,35 mmol), 3-(4-hidroxi-2,3-dimetilfenil)propanoato de etilo (116 mg, 0,52 mmol), Bu₃P (177 mg), ADDP (185 mg, 0,74 mmol) y tolueno (30 ml). La solución resultante se agitó durante la noche a 60° C. La mezcla resultante se concentró al vacío. La solución resultante se diluyó con éter dietílico (30 ml). Los sólidos se filtraron. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó en una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (10/90). Las fracciones recogidas se combinaron y se concentraron al vacío para producir 3-(2,3-dimetil-4-[(2-metil-5-(prop-1-in-1-il)-1-benzofuran-7-il)]metoxi}fenil)propanoato de etilo como un aceite incoloro.

25 ¹H NMR: (300MHz, CDCl₃) δ: 7.62 (s, 1H), 6.93-7.05 (m, 2H), 6.32 (s, 1H), 5.32 (s, 2H), 2.98 (t, J=7.2Hz, 2H), 2.63 (t, J=8.4Hz, 2H), 2.51 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.15 (s, 3H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para C₂₂H₂₃ClO₄, 385 (M-H), encontrado 385.

Ejemplo 53

30 **Ácido 3-{4-[(5-cloro-2,6-dimetil-1-benzofuran-7-il)metoxi]-2,3-dimetilfenil}propanoico**

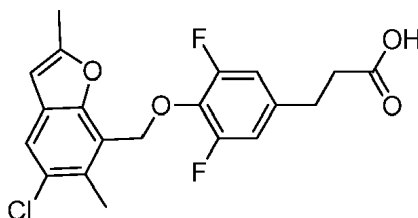


El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 20 sustituyendo prop-1-ino por but-1-ino en el paso (d).

45 ¹H NMR: (300MHz, CDCl₃) δ: 7.62 (s, 1H), 6.93-7.05 (m, 2H), 6.32 (s, 1H), 5.32 (s, 2H), 2.98 (t, J=7.2Hz, 2H), 2.63 (t, J=8.4Hz, 2H), 2.51 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.15 (s, 3H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para C₂₂H₂₃ClO₄, 385 (M-H), encontrado 385.

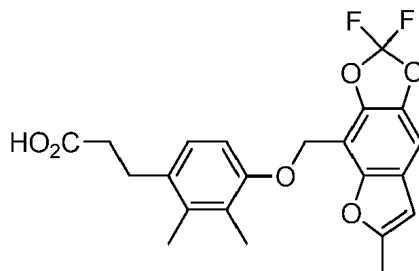
Ejemplo 54

50 **Ácido 3-{4-[(5-cloro-2,6-dimetil-1-benzofuran-7-il)metoxi]-3,5-difluorofenil}propanoico**



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 53, sustituyendo el 3-(3,5-difluoro-4-hidroxifenil)propanoato de etilo (preparado como se describe en la Publicación de Solicitud de Patente U.S. 20110313003, 22 de diciembre del 2011) por 3-(4-hidroxi-2,3-dimetilfenil)propanoato de etilo.

65 ¹H NMR: (300MHz, CD₃OD) δ: 7.49 (s, 1H), 6.84 (d, J=9.3Hz, 2H), 6.36 (s, 1H), 5.47 (s, 2H), 2.84 (t, J=7.5Hz, 2H), 2.54-2.59 (m, 5H), 2.39 (s, 3H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para C₂₀H₁₇ClF₂O₄, 393 (M-H), encontrado 393.

Ejemplo 55**Ácido 3-{4-[(2,2-Difluoro-6-metilfuro[2,3-f][1,3]benzodioxol-4-il)metoxi]-2,3-dimetilfenil}propanoico****a) 2,2-difluorobenzo [d] [1,3] dioxol-5-ol**

En un matraz de 250 ml de fondo redondo se colocó ácido (2,2-difluoro-2H-1,3-benzodioxol-5-il)borónico (5 g, 24,76 mmol), H₂O₂ (50 ml) y tetrahidrofurano (100 ml). La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró al vacío. La solución resultante se extrajo con acetato de etilo (3x30 ml) el acetato y las capas orgánicas se combinaron y se concentraron al vacío. El residuo resultante se purificó en una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:1) para producir 2,2-difluoro-2H-1,3-benzodioxol-5-ol como un aceite amarillo.

b) 2,2-difluoro-5-(metoximetoxi)benzo[d][1,3]dioxol

En un matraz de fondo redondo de 250 ml se colocaron 2,2-difluoro-2H-1,3-benzodioxol-5-ol (4,2 g, 24,12 mmol), tetrahidrofurano (100 ml) e hidruro de sodio (1,5 g, 62,50 mmol) y la mezcla se agitó durante 1 hr a 0° C. Luego se añadió bromo(metoxi)metano (4,49 g, 35,93 mmol) y la solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La reacción se neutralizó luego mediante la adición de agua (5 ml). La mezcla resultante se concentró al vacío. La solución resultante se diluyó con acetato de etilo (100 ml). La mezcla resultante se lavó con salmuera (3x30 ml). El residuo resultante se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Los sólidos se filtraron. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó en una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:3) para proporcionar 2,2-difluoro-5-(metoximetoxi)-2H-1,3-benzodioxol como un aceite amarillo.

c) 2,2-difluoro-5-(metoximetoxi)benzo[d][1,3]dioxol-4-carbaldehído

En un matraz de fondo redondo de 250 ml purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno se colocó 2,2-difluoro-5-(metoximetoxi)-2H-1,3-benzodioxol (4,4 g, 20,17 mmol), tetrahidrofurano (50 ml). A la mezcla resultante se le añadió luego n-BuLi (18,9 ml) y la mezcla se agitó durante 15 minutos a -78° C. A la mezcla resultante se añadió luego TMEDA (2,3 g, 19,79 mmol) y N,N-dimetilformamida (2,2 g, 30,10 mmol) y la solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La reacción se neutralizó luego mediante la adición de agua (1 ml). La mezcla resultante se concentró al vacío. La solución resultante se diluyó con acetato de etilo (150 ml). La mezcla resultante se lavó con salmuera (3x40 ml). El residuo resultante se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Los sólidos se filtraron. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó en una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:2) para producir 2,2-difluoro-5-(metoximetoxi)-2H-1,3-benzodioxol-4-carbaldehído como un aceite amarillo.

d) Ácido 2,2-difluoro-5-(metoximetoxi)benzo[d][1,3]dioxol-4-carboxílico

En un matraz de fondo redondo de 250 ml se colocó 2,2-difluoro-5-(metoximetoxi)-2H-1,3-benzodioxol-4-carbaldehído (4,0 g, 16,25 mmol), Ag₂O (5,6 g) e hidróxido de sodio (5% acuoso) (100 ml). La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Los sólidos se filtraron. El valor de pH de la solución se ajustó a pH 2-3 con cloruro de hidrógeno (6 mol/l). La solución resultante se extrajo con acetato de etilo (3x50 ml) y las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. Los sólidos se filtraron. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó en una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:1) para producir ácido 2,2-difluoro-5-(metoximetoxi)-2H-1,3-benzodioxol-4-carboxílico como un aceite amarillo.

e) 2,2-difluoro-5-(metoximetoxi)benzo[d][1,3]dioxol-4-carboxilato de metilo

En un matraz de fondo redondo de 250 ml se colocó ácido 2,2-difluoro-5-(metoximetoxi)-2H-1,3-benzodioxol-4-carboxílico (3,2 g, 12,21 mmol), metanol (100 ml) y azidotrimetilsilano (2,08 g, 18,05 mmol). La solución resultante se agitó durante 3 h a 0° C. La mezcla resultante se concentró al vacío. La solución resultante se

diluyó con acetato de etilo (100 ml). La mezcla resultante se lavó con salmuera (3x40 ml). El residuo resultante se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Los sólidos se filtraron. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó en una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1: 3) para producir 2,2-difluoro-5-(metoximetoxi)-2H-1,3-benzodioxol-4-carboxilato de metilo como un amarillo sólido.

5 **f) 2,2-difluoro-5-hidroxi benzo[d][1,3]dioxol-4-carboxilato de metilo**

10 En un matraz de fondo redondo de 250 ml se colocó 2,2-difluoro-5-(metoximetoxi)-2H-1,3-benzodioxol-4-carboxilato de metilo (3,0 g, 10,86 mmol), diclorometano (100 ml) y luego se añadió CF₃COOH (10 ml) a 0-5° C en un baño de hielo/agua. La solución resultante se agitó durante 2 h a 0° C. La mezcla resultante se lavó con salmuera (3x50 ml). El residuo resultante se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Los sólidos se filtraron. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó en una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:1) para producir 2,2-difluoro-5-hidroxi-2H-1,3-benzodioxol-4-carboxilato de metilo como un sólido amarillo.

15 **g) 6-bromo-2,2-difluoro-5-hidroxi benzo[d][1,3]dioxol-4-carboxilato de metilo**

20 En un matraz de fondo redondo de 100 ml se colocó 2,2-difluoro-5-hidroxi-2H-1,3-benzodioxol-4-carboxilato de metilo (800 mg, 3,45 mmol), metanol (30 ml) y se añadió luego Br₂ (707 mg, 4,42 mmol) a 0-5° C en un baño de hielo/agua. La solución resultante se agitó durante 3 h a 0° C. La mezcla resultante se concentró al vacío. La solución resultante se diluyó con acetato de etilo (50 ml). La mezcla resultante se lavó con salmuera (3x15 ml). El residuo resultante se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Los sólidos se filtraron. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó en una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:2) para producir 6-bromo-2,2-difluoro-5-hidroxi-2H-1,3-benzodioxol-4-carboxilato de metilo como un sólido marrón.

25 **h) 2,2-difluoro-6-metil-[1,3]dioxolo[4,5-f]benzofuran-4-carboxilato de metilo**

30 En un tubo sellado de 50 ml se colocó 6-bromo-2,2-difluoro-5-hidroxi-2H-1,3-benzodioxol-4-carboxilato de metilo (760 mg, 2,44 mmol), CuI (47 mg, 0,25 mmol), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (172 mg, 0,25 mmol), TEA (495 mg, 4,89 mmol) y N,N-dimetilformamida (15 ml). A la mezcla resultante se añadió luego prop-1-ino (196 mg, 4,89 mmol) a -78° C. La solución resultante se agitó durante la noche a 75° C. La solución resultante se diluyó con acetato de etilo (50 ml). La mezcla resultante se lavó con salmuera (3x15 ml). El residuo resultante se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Los sólidos se filtraron. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó en una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:3) para producir 2,2-difluoro-6-metil-[1,3]dioxolo[4,5-f]benzofurano-4-carboxilato de metilo como un sólido amarillo.

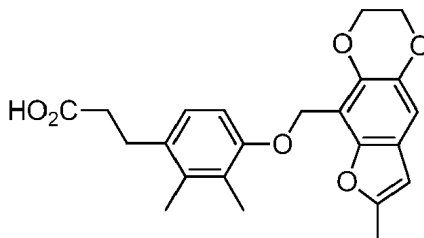
35 **i) Ácido 3-{4-[(2,2-difluoro-6-metilfuro[2,3-f][1,3]benzodioxol-4-il)metoxi]-2,3-dimetilfenil}propanoico**

40 El compuesto del título se preparó haciendo reaccionar 2,2-difluoro-6-metil-[1,3]dioxolo[4,5-f]benzofuran-4-carboxilato de metilo de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 20.

¹H NMR: (300MHz, CD₃OD) δ: 7.26 (s, 1H), 6.99 (d, J=6.3Hz, 2H), 6.90 (d, J=6.3Hz, 2H), 5.35 (s, 2H), 2.91 (t, J=6.0Hz, 2H), 2.56-2.47 (m, 5H), 2.21 (s, 3H), 2.14 (s, 3H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para C₂₂H₂₀F₂O₆, 417 (M-H), encontrado 417.

45 **Ejemplo 56**

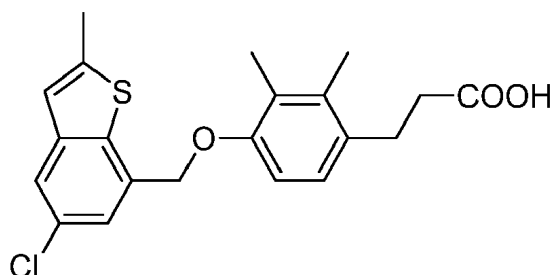
Ácido 3-{2,3-dimetil-4-[(7-metil-2,3-dihidrofuro[2,3-g][1,4]benzodioxin-5-il)metoxifenil]propanoico



60 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 55, sustituyendo 2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-ol por 2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-ol en el paso (b).

¹H NMR: (300MHz, CD₃OD) δ: 6.98-6.89 (m, 3H), 6.28 (s, 1H), 5.22 (s, 2H), 4.27-4.22 (m, 4H), 2.89 (t, J=7.5Hz, 2H), 2.49 (t, J=7.5Hz, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.281 (s, 3H), 2.03 (s, 3H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para C₂₃H₂₄O₆, 395 (M-H), encontrado 395.

65 **Ejemplo 57**

Ácido 3-{4-[(5-cloro-2-metil-1-benzotiofen-7-il)metoxi]-2,3-dimetilfenil}propanoico

5

10

a) 2-[(2-bromo-4-clorofenil)tio]propanoato de etilo

En un matraz de fondo redondo de 250 ml se colocó 2-bromo-4-clorobenceno-1-tiol (5 g, 22,37 mmol), acetona (100 ml), acetato de 2-bromopropanoato (12 g, 66,29 mmol), y carbonato de potasio (9,2 g, 66,57 mmol). La solución resultante se calentó a reflujo durante la noche. La reacción se neutralizó luego mediante la adición de agua (200 ml). La solución resultante se extrajo con acetato de etilo (2x200 ml) y las capas orgánicas se combinaron y se concentraron al vacío. El residuo resultante se purificó en una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1/100-1/10) para producir 2-[(2-bromo-4-clorofenil)sulfanil]propanoato de metilo como un aceite incoloro.

b) 2-[(2-bromo-4-clorofenil)tio]propanal

En un matraz de fondo redondo de 100 ml de 3 bocas purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno se colocó 2-[(2-bromo-4-clorofenil)sulfanil]propanoato de etilo (4 g, 12,36 mmol) y diclorometano (100 ml). A la mezcla resultante se añadió luego DIBAL-H (24 ml) a -70° C. La solución resultante se agitó durante 30 minutos a -70° C. La reacción se neutralizó luego mediante la adición de agua (40 ml). Los sólidos se filtraron. La solución resultante se extrajo con acetato de etilo (3x50 ml) y las capas orgánicas se combinaron y se concentraron al vacío. El residuo resultante se purificó en una columna de gel de sílice con EtOAc/PE (1/100-1/30) para producir 2-[(2-bromo-4-clorofenil)sulfanil]propanal como un aceite incoloro.

c) 7-bromo-5-cloro-2-metilbenzo[b]tiofeno

En un matraz de fondo redondo de 100 ml se colocó PPA (10 ml) y 2-[(2-bromo-4-clorofenil)sulfanil]propanal (1,2 g, 4,29 mmol) y la mezcla se calentó a 150° C durante 45 min. El residuo resultante se enfrió a temperatura ambiente. La reacción se neutralizó luego mediante la adición de agua (20 ml). La solución resultante se extrajo con acetato de etilo (2x20 ml) y las capas orgánicas se combinaron y se concentraron al vacío. El residuo resultante se purificó en una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1/100-1/10) para producir 7-bromo-5-cloro-2-metil-1-benzotiofeno como un sólido amarillo.

d) 5-cloro-2-metilbenzo[b]tiofeno-7-carboxilato de metilo

En un matraz de fondo redondo de 100 ml purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno se colocó 7-bromo-5-cloro-2-metil-1-benzotiofeno (900 mg, 3,44 mmol), metanol (20 ml), trietilamina (1 g, 9,88 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (504 mg, 0,69 mmol). La solución resultante se agitó durante la noche a 60° C. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó en una columna de gel de sílice con P/E (100/1-10/1) para producir 5-cloro-2-metil-1-benzotiofeno-7-carboxilato de metilo como un sólido blanco.

e) Ácido 3-{4-[(5-cloro-2-metil-1-benzotiofen-7-il)metoxi]-2,3-dimetilfenil}propanoico

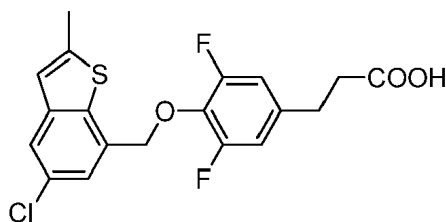
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 20 a partir de 5-cloro-2-metil-1-benzotiofeno-7-carboxilato.

¹H NMR: (300MHz, CD₃OD) δ: 7.61 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.91 (d, J=8.1Hz, 1H), 6.73 (d, J=7.5Hz, 1H), 5.16 (s, 2H), 2.85 (t, J=7.5Hz, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.45 (t, J=7.5Hz, 2H), 2.15 (s, 6H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para C₂₁H₂₁ClO₃S, 387 (M-H), encontrado 387.

Ejemplo 58**Ácido 3-{4-[(5-cloro-2-metil-1-benzotiofen-7-il)metoxi]-3,5-difluorofenil}propanoico**

65

5



10 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 57, sustituyendo el 3-(3,5-difluoro-4-hidroxifenil)propanoato de etilo (preparado como se describe en la Publicación de Solicitud de Patente U.S. 20110313003, 22 de diciembre del 2011)) por 3-(4-hidroxi-2,3-dimetilfenil)propanoato de etilo.

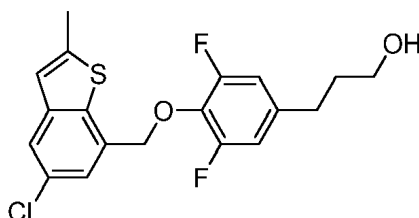
15 ¹H NMR: (300MHz, CD₃OD) δ: 7.62 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.81-6.89 (m, 2H), 5.22 (s, 2H), 2.82 (t, J=7.2Hz, 2H), 2.52-2.57 (m, 5H), 1.71-1.80 (m, 2H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para C₁₉H₁₅ClF₂O₃S, 395 (M-H), encontrado 395.

Ejemplo 59

20

3-[4-[(5-cloro-2-metil-1-benzotiofen-7-il)metoxil]-3,5-difluorofenil]propan-1-ol

25



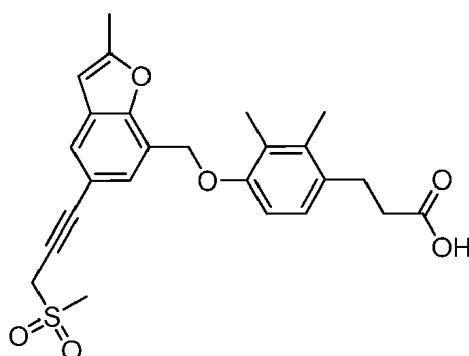
30 A una solución de 3-[4-[(5-cloro-2-metil-1-benzotiofen-7-il)metoxil]-3,5-difluorofenil]propanoato de etilo (100 mg, 0,24 mmol, preparado como se describe en el Ejemplo 58) en tetrahidrofurano (5 ml) se añadió LAH (8,9 mg, 0,23 mmol). La solución resultante se agitó durante 30 min a 0° C. La reacción se neutralizó luego mediante la adición de Na₂SO₄·10H₂O (500 mg). Los sólidos se filtraron. La mezcla resultante se concentró a vacío y el residuo resultante se purificó por HPLC de fase inversa (C₁₈) para producir ácido 3-[4-[(5-cloro-2-metil-1-benzotiofen-7-il)metoxil]-3,5-difluorofenil]propan-1-ol como un sólido blanco. ¹H NMR: (300MHz, CD₃OD) δ: 7.70 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.77-6.85 (m, 2H), 5.23 (s, 2H), 3.51 (t, J=6.3Hz, 2H), 2.56-2.63 (m, 5H), 1.71-1.80 (m, 2H).

35

Ejemplo 60

Ácido 3-[2,3-dimetil-4-[(2-metil-5-[3-(metilsulfonil)prop-1-in-1-il]-1-benzofuran-7-il)metoxi]fenil]propanoico

45



50

55

a) Ácido 3-(2,3-dimetil-4-[(2-metil-5-[3-(metiltio)prop-1-in-1-il]benzofuran-7-il)metoxi]fenil]propanoico

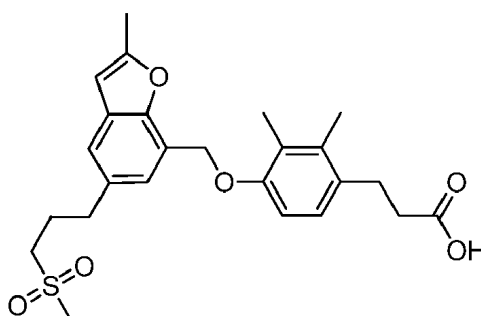
60 A una solución de 3-[2,3-dimetil-4-[(2-metil-5-[3-(metilsulfonil)prop-1-in-1-il]-1-benzofuran-7-il)metoxi]fenil]propanoato de etilo (100 mg, 0,22 mmol, preparado como se describe en el Ejemplo 61) en tetrahidrofurano (2 ml) se añadió una solución de LiOH (100 mg, 4,18 mmol) en agua (2 ml). El residuo resultante se agitó durante la noche a 25° C y el pH se ajustó a pH 5 con cloruro de hidrógeno (2 mol/l). El residuo resultante se extrajo con acetato de etilo (3x10 ml) y las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío para producir ácido 3-[2,3-dimetil-4-[(2-metil-5-[3-(metilsulfonil)prop-1-in-1-il]-1-benzofuran-7-il)metoxi]fenil]propanoico como un aceite amarillo.

65

b) Ácido 3-[2,3-dimetil-4-((2-metil-5-[3-(metilsulfonil)prop-1-in-1-il]-1-benzofuran-7-il]metoxi)fenil]propanoico

En un matraz de fondo redondo de 50 ml se colocó ácido 3-[2,3-dimetil-4-((2-metil-5-[3-(metilsulfonil)prop-1-in-1-il]-1-benzofuran-7-il]metoxi)fenil]propanoico (120 mg, 0,28 mmol), diclorometano (3 ml) y m-CPBA (98 mg, 0,57 mmol). La solución resultante se agitó durante 1 h a 25° C. La mezcla resultante se concentró al vacío y se purificó mediante RP-C18-HPLC para producir ácido 3-(4-[[5-(3-metanosulfonilprop-1-in-1-il)-2-metil-1-benzofuran-7-il]metoxi]-2,3-dimetilfenil)propanoico como un sólido blanco.

¹H NMR: (300MHz, CD₃OD) δ: 7.61 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.97 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.82 (d, J=8.1Hz, 1H), 6.52 (s, 1H), 5.29 (s, 2H), 3.56 (s, 2H), 3.09 (s, 3H), 2.91 (t, J=7.5Hz, 2H), 2.42-2.60 (m, 5H), 2.32 (s, 3H), 2.21 (s, 3H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para C₂₅H₂₆O₅S, 481 (M+Na), encontrado 481.

Ejemplo 61**Ácido 3-[2,3-dimetil-4-((2-metil-5-[3-(metilsulfonil)propil]-1-benzofuran-7-il]metoxi)fenil]propanoico****a) 5-yodo-2-metilbenzofuran-7-carbaldehído**

En un tubo sellado de 50 ml se colocó 2-hidroxi-3,5-diyodobenzaldehído (2 g, 5,35 mmol), piridina (10 ml), Cu₂O (460 mg, 3,21 mmol) y una solución de prop-1-ino (212 mg, 5,29 mmol, 0,99 equiv) en piridina (preparada a -78° C, 5 ml). La solución resultante se agitó durante 1 hora a 120° C. La solución resultante se diluyó con acetato de etilo (10 ml). La solución resultante se extrajo con acetato de etilo (3x20 ml) y se combinaron las capas orgánicas. La mezcla resultante se lavó con salmuera (3x30 ml). La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó en una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1/30-1/20) para producir 5-yodo-2-metil-1-benzofuran-7-carbaldehído como un sólido amarillo.

b) 2-metil-5-(3-(metiltio)prop-1-in-1-il)benzofuran-7-carbaldehído

En un tubo sellado de 50 ml se colocó 5-yodo-2-metil-1-benzofuran-7-carbaldehído (1,2 g, 4,19 mmol), 3-(metilsulfonil)prop-1-ino (724 mg, 8,40 mmol), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (147 mg, 0,21 mmol), CuI (80 mg, 0,42 mmol), N,N-dimetilformamida (20 ml) y TEA (1,27 g, 12,55 mmol). La solución resultante se agitó durante la noche a 80° C. La reacción se neutralizó luego mediante la adición de agua (10 ml). La solución resultante se extrajo con acetato de etilo (3x20 ml) y se combinaron las capas orgánicas. La mezcla resultante se lavó con salmuera (3x30 ml). La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó en una columna de gel de sílice con PE/EtOAc (30/1-20/1) para dar 2-metil-5-[3-(metilsulfonil)prop-1-in-1-il]-1-benzofuran-7-carbaldehído como un aceite amarillo.

c) 3-(2,3-dimetil-4-((2-metil-5-(3-(metiltio)prop-1-in-1-il)benzofuran-7-il)metoxi)fenil]propanoato de etilo

El compuesto del título se preparó mediante reducción de 2-metil-5-[3-(metilsulfonil)prop-1-in-1-il]-1-benzofuran-7-carbaldehído aldehído con LiAlH₄ y se acopló con 3-(4-hidroxi-2,3-dimetilfenil)propanoato de etilo de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 20.

d) 3-(2,3-dimetil-4-((2-metil-5-(3-(metiltio)propil)benzofuran-7-il)metoxi)fenil]propanoato de etilo

En un matraz de fondo redondo de 50 ml purgado y mantenido con una atmósfera inerte de H₂ se colocó 3-[2,3-dimetil-4-((2-metil-5-[3-(metilsulfonil)prop-1-in-1-il]-1-benzofuran-7-il]metoxi)fenil]propanoato de etilo (150 mg, 0,33 mmol), acetato de etilo (5 ml) y paladio sobre carbono (150 mg). La solución resultante se agitó durante 4 h a 25° C. Los sólidos se filtraron. La mezcla resultante se concentró al vacío para producir 3-[2,3-dimetil-4-((2-metil-5-[3-(metilsulfonil)propil]-1-benzofuran-7-il]metoxi)fenil]propanoato de etilo como un aceite amarillo.

e) Ácido 3-(2,3-dimetil-4-((2-metil-5-(3-(metiltio)propil)benzofuran-7-il)metoxi)fenil]propanoico

A una solución de 3-[2,3-dimetil-4-([2-metil-5-[3-(metilsulfanil)propil]-1-benzofuran-7-il]metoxi)fenil]propanoato de etilo (130 mg, 0,29 mmol) en tetrahidrofurano (2 ml) se añadió una solución de LiOH (130 mg, 5,43 mmol) en agua (2 ml). La solución resultante se agitó durante la noche a 25° C. El valor de pH de la solución se ajustó a pH 5 con cloruro de hidrógeno (2 mol/l). La solución resultante se extrajo con acetato de etilo (3x10 ml) y las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío para producir ácido 3-[2,3-dimetil-4-([2-metil-5-[3-(metilsulfanil)propil]-1-benzofuran-7-il]metoxi)fenil]propanoico como un aceite amarillo.

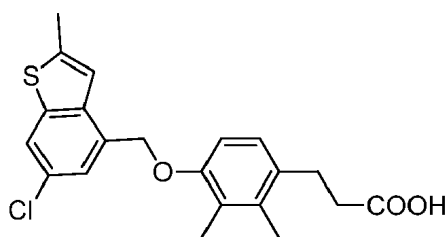
f) Ácido 3-[2,3-dimetil-4-([2-metil-5-[3-(metilsulfonil)propil]-1-benzofuran-7-il]metoxi)fenil]propanoico

En un matraz de fondo redondo de 50 ml se colocó ácido 3-[2,3-dimetil-4-([2-metil-5-[3-(metilsulfanil)propil]-1-benzofuran-7-il]metoxi)fenil]propanoico (100 mg, 0,23 mmol), diclorometano (3 ml) y m-CPBA (80 mg, 0,46 mmol). La solución resultante se agitó durante 2 h a 25° C. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó mediante RP-HPLC (C18) para producir ácido 3-[4-[[5-(3-metanosulfonilpropil)-2-metil-1-benzofuran-7-il]metoxi]-2,3-dimetilfenil]propanoico como un sólido blanco.

¹H NMR: (300MHz, CD₃OD) δ: 7.19 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.84 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.71 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.32 (s, 1H), 5.17 (s, 2H), 2.71-2.97 (m, 8H), 2.34-2.66 (m, 5H), 1.93-2.11 (m, 10H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para C₂₅H₃₀O₆S, 481 (M+Na), encontrado 481.

Ejemplo 62

Ácido 3-[4-[(6-cloro-2-metil-1-benzotiofen-4-il)metoxi]-2,3-dimetilfenil]propanoico



a) 3-bromo-5-clorobencenotiol

En un matraz de fondo redondo de 250 ml se colocó cloruro de 3-bromo-5-clorobenceno-1-sulfonilo (3,8 g, 13,11 mmol), PPh₃ (12 g, 45,75 mmol), tetrahidrofurano (200 ml) y agua (10 ml). La solución resultante se agitó durante la noche a 50 ° C. La solución resultante se diluyó con hidróxido de sodio (100 ml). La mezcla resultante se lavó con acetato de etilo (2x200 ml). El valor de pH de la solución se ajustó a pH 3 con cloruro de hidrógeno (6 mol/l). La solución resultante se extrajo con acetato de etilo (2x300 ml) y las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío para producir 3-bromo-5-clorobenceno-1-tiol como un aceite rojo.

b) 2-((3-bromo-5-clorofenil)tio)propanoato de etilo

En un matraz de fondo redondo de 250 ml se colocó 3-bromo-5-clorobenceno-1-tiol (8,8 g, 39,37 mmol), 2-bromopropanoato de etilo (21,4 g, 118,21 mmol), carbonato de potasio (16,4 g, 118,66 mmol) y acetona (100 ml). La solución resultante se agitó durante la noche a 60° C. La solución resultante se diluyó con agua (50 ml). La solución resultante se extrajo con acetato de etilo (3x50 ml) y las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. Los sólidos se filtraron. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó en una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (5/95). Las fracciones recogidas se combinaron y se concentraron a vacío para producir 2-((3-bromo-5-clorofenil)tio)propanoato de etilo como un aceite amarillo.

c) 2-((3-bromo-5-clorofenil)tio)propanal

A una solución de 2-((3-bromo-5-clorofenil)sulfanil]propanoato de etilo (2 g, 6,18 mmol) en tolueno (20 ml) se le añadió DIBAL (6,2 ml, 1 mol/l) gota a gota con agitación a -78° C. La solución resultante se agitó durante 30 minutos a -78° C. La reacción se neutralizó luego mediante la adición de agua (20 ml). Los sólidos se filtraron. La solución resultante se extrajo con acetato de etilo (4x20 ml) y las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. Los sólidos se filtraron. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó en una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (5/95). Las fracciones recogidas se combinaron y se concentraron al vacío para producir 2-((3-bromo-5-clorofenil)sulfanil]propanal como un aceite amarillo.

d) 4-bromo-6-cloro-2-metilbenzo[b]tiofeno

En un matraz de fondo redondo de 50 ml se colocó PPA (5 ml) y se añadió 2-[(3-bromo-5-clorofenil)sulfanil]propanal (1,2 g, 4,29 mmol) gota a gota con agitación a 150° C en 30 min. La solución resultante se agitó durante 30 minutos a 150° C. La reacción se neutralizó luego mediante la adición de agua (20 ml). La solución resultante se extrajo con acetato de etilo (3x20 ml) y las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. Los sólidos se filtraron. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó en una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1/99). Las fracciones recogidas se combinaron y se concentraron al vacío para producir 4-bromo-6-cloro-2-metil-1-benzotiofeno como un sólido blanco.

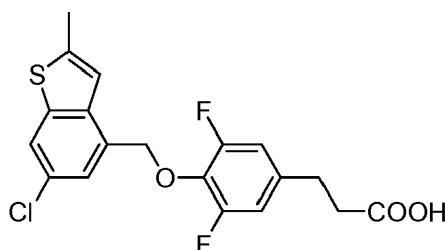
10 **e) Ácido 3-{4-[(6-cloro-2-metil-1-benzotiofen-4-il)metoxi]-2,3-dimetilfenil}propanoico**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 57, sustituyendo el 4-bromo-6-cloro-2-metilbenzo[b]tiofeno por 7-bromo-5-cloro-2-metil-1-benzotiofeno en el paso (d).

15 ¹H NMR: (300MHz, CDCl₃) δ: 7.71 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 6.99 (d, J=6.3Hz, 1H), 6.75 (d, J=6.3Hz, 1H), 5.11 (s, 2H), 2.98 (t, J=6Hz, 2H), 2.60-2.64 (m, 5H), 2.26 (s,3H), 2.23 (s, 3H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para C₂₁H₂₁ClO₃S, 387 (M-H), encontrado 387.

Ejemplo 63

20 **Ácido 3-{4-[(6-cloro-2-metil-1-benzotiofen-4-il)metoxi]-3,5-difluorofenil}propanoico**

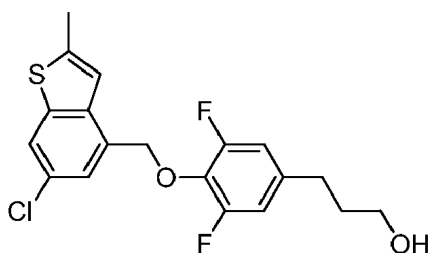


El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 62 sustituyendo 3-(3,5-difluoro-4-hidroxifenil)propanoato de etilo por 3-(4-hidroxi-2,3-dimetilfenil)propanoato de etilo.

35 ¹H NMR: (300MHz, CD₃OD) δ: 7.74 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 6.91 (d, J=6.9Hz, 2H), 5.18 (s, 2H), 2.88 (t, J=5.7Hz, 2H), 2.57-2.62 (m, 5H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para C₁₉H₁₅ClF₂O₃S, 395 (M-H), encontrado 395.

Ejemplo 64

40 **3-{4-[(6-Cloro-2-metil-1-benzotiofen-4-il)metoxi]-3,5-difluorofenil}propan-1-ol**



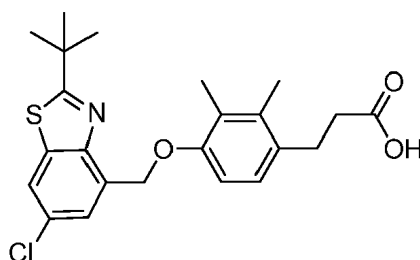
El compuesto del título se preparó haciendo reaccionar ácido 3-{4-[(6-cloro-2-metil-1-benzotiofen-4-il)metoxi]-3,5-difluorofenil}propanoico (preparado como se describe en el Ejemplo 63) de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 59.

55 ¹H NMR: (300MHz, CD₃OD) δ: 7.74 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 6.86 (d, J=7.2Hz, 2H), 5.18 (s, 2H), 3.56 (t, J=4.5Hz, 2H), 2.62-2.66 (m, 5H), 1.76-1.83 (m, 2H).

Ejemplo 65

60 **Ácido 3-{4-[(2-terc-butil-6-cloro-1,3-benzotiazol-4-il)metoxi]-2,3-dimetil-fenil}propanoico**

65



5
10
a) 2-amino-3-bromo-5-clorobenzenotiol

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 66, sustituyendo 2-bromo-4-cloroanilina por 2-bromo-4-fluoroanilina.

15
b) 4-bromo-2-(terc-butil)-6-clorobenzo[d]tiazol

20
En un matraz de fondo redondo de 100 ml se colocó 2-amino-3-bromo-5-clorobenzeno-1-tiol (400 mg, 1,68 mmol), NMP (10 ml) y cloruro de 2,2-dimetilpropanoilo (403 mg, 3,34 mmol). La solución resultante se agitó durante 1 h a 130° C. La reacción se neutralizó luego mediante la adición de agua (10 ml). La solución resultante se extrajo con acetato de etilo (3x10 ml) de acetato de etilo y se combinaron las capas orgánicas. La mezcla resultante se lavó con salmuera (3x20 ml). La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó en una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1/30-1/10) para producir 4-bromo-2-terc-butil-6-cloro-1,3-benzotiazol como un aceite amarillo.

25
c) 2-terc-butil-6-cloro-1,3-benzotiazol-4-carboxilato de metilo

30
En un matraz de fondo redondo de 100 ml se colocó 4-bromo-2-terc-butil-6-cloro-1,3-benzotiazol (150 mg, 0,49 mmol), metanol (10 ml), Pd(dppf)Cl₂ (72 mg, 0,10 mmol) y trietilamina (149 mg, 1,47 mmol). Se introdujo CO (g) y la solución resultante se agitó durante la noche a 60° C. La mezcla resultante se concentró al vacío. El producto se purificó por TLC(PE/EtOAc=5/1), para producir 2-terc-butil-6-cloro-1,3-benzotiazol-4-carboxilato de metilo como un sólido.

35
d) (2-terc-butil-6-cloro-1,3-benzotiazol-4-il)metanol

40
A una solución de 2-terc-butil-6-cloro-1,3-benzotiazol-4-carboxilato de metilo (120 mg, 0,42 mmol) en éter (2 ml) se le añadió LAH (16 mg, 0,42 mmol) a 0° C. La solución resultante se agitó durante 30 min a 0° C. La reacción se inactivó luego mediante la adición de sulfato de sodio•10H₂O (500 mg). Los sólidos se filtraron. El residuo resultante se concentró al vacío. Luego el producto se purificó mediante una placa de TLC preparativa (PE/EA=5/1) para producir (2-terc-butil-6-cloro-1,3-benzotiazol-4-il)metanol como un aceite amarillo.

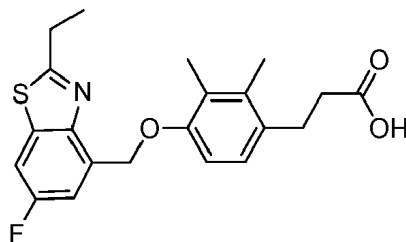
e) Ácido 3-{4-[(2-terc-butil-6-cloro-1,3-benzotiazol-4-il)metoxi]-2,3-dimetilfenil}propanoico

45
El compuesto del título se preparó haciendo reaccionar (2-terc-butil-6-cloro-1,3-benzotiazol-4-il)metanol de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 20 paso (j).

¹H NMR: (300MHz, DMSO) δ: 8.21 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 6.94(d, J=8.4Hz, 1H), 6.88 (d, J=8.4Hz, 1H), 5.48 (s, 2H), 2.77 (t, J=7.5Hz, 2H), 2.39 (d, J=8.1Hz, 1H), 2.15 (s, 6H), 1.47 (s, 9H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para C₂₃H₂₆ClNO₃S, 432 (M+H), encontrado 431.

50
Ejemplo 66

Ácido 3-{4-[(2-etil-6-fluoro-1,3-benzotiazol-4-il)metoxi]-2,3-dimetilfenil}propanoico



55
60
65
a) 4-bromo-6-fluorobenzo[d]tiazol-2-amina

A una solución de 2-bromo-4-fluoroanilina (10 g, 52,63 mmol) y NH_4SCN (20 g) en ácido acético (80 ml) se añadió una solución de Br_2 (9,2 g, 57,57 mmol) en ácido acético (20 ml) a 0-5° C. La solución resultante se agitó durante 2 h a 0° C. La solución resultante se diluyó con agua (200 ml). El pH de la solución se ajustó a pH 7-8 con hidróxido de sodio (10%) y el residuo resultante se recogió por filtración para producir 4-bromo-6-fluoro-1,3-benzotiazol-2- amina como un sólido amarillo.

b) 4-bromo-6-fluorobenzo[d]tiazol

En un matraz de fondo redondo de 500 ml se colocó 4-bromo-6-fluoro-1,3-benzotiazol-2-amina (12,0 g, 48,57 mmol), 1,4-dioxano (100 ml) y nitrito de 3-metilbutilo (31 g, 264,63 mmol). La solución resultante se agitó durante 1 hora a 60° C. La mezcla resultante se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para producir 4-bromo-6-fluoro-1,3-benzotiazol como un sólido amarillo.

c) 2-amino-3-bromo-5-fluorobencenotiol

En un matraz de fondo redondo de 100 ml se colocó 4-bromo-6-fluoro-1,3-benzotiazol (2,0 g, 8,62 mmol), etanol (20 ml) y $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (1,7 g). La solución resultante se agitó durante 2 h a 80° C. La mezcla resultante se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para producir 2-amino-3-bromo-5-fluorobenceno-1-tiol como un aceite amarillo.

d) 4-bromo-2-etil-6-fluorobenzo[d]tiazol

En un matraz de fondo redondo de 100 ml se colocó 2-amino-3-bromo-5-fluorobenceno-1-tiol (800 mg, 3,60 mmol), NMP (20 ml) y cloruro de propanoilo (667 mg, 7,21 mmol). La solución resultante se agitó durante 1,5 h a 130° C. La solución resultante se diluyó con acetato de etilo (100 ml). La mezcla resultante se lavó con salmuera (3x30 ml). El residuo resultante se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Los sólidos se filtraron. La mezcla resultante se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para producir 4-bromo-2-etil-6-fluorobenzo[d]tiazol como un aceite incoloro.

e) 2-etil-6-fluorobenzo[d]tiazol-4-carboxilato de metilo

En un matraz de fondo redondo de 100 ml se colocó 4-bromo-2-etil-6-fluorobenzo[d]tiazol (320 mg, 1,23 mmol), metanol (20 ml), TEA (373 mg, 3,69 mmol) y $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (135 mg). Se introdujo CO (g) y la solución resultante se agitó durante la noche a 60° C. La mezcla resultante se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para producir 2-etil-6-fluorobenzo[d]tiazol-4-carboxilato de metilo como un aceite incoloro.

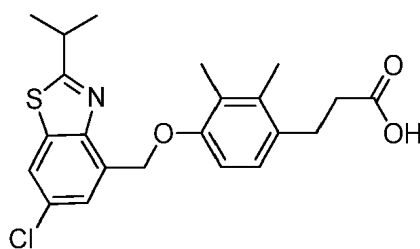
f) Ácido 3-{4-[(2-etil-6-fluoro-1,3-benzotiazol-4-il)metoxi]-2,3-dimetilfenil}propanoico

El compuesto del título se preparó haciendo reaccionar 2-etil-6-fluorobenzo[d]tiazol-4-carboxilato de metilo de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1.

^1H NMR: (300MHz, DMSO) : 7.95 (dd, $J_1=8.7\text{Hz}$, $J_2=2.7\text{Hz}$, 1H), 7.40 (dd, $J_1=9.9\text{Hz}$, $J_2=2.7\text{Hz}$, 1H), 6.94 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 6.83 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 5.49 (s, 2H), 3.14 (q, $J_1=15.0\text{ Hz}$, $J_2=7.5\text{Hz}$, 2H), 2.77 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 2.40 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 2H), 1.38 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 3H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{FNO}_3\text{S}$, 388 (M+H), encontrado 388.

Ejemplo 67

Ácido 3-{4-[(6-cloro-2-(1-metiletil)-1,3-benzotiazol-4-il]metoxi}-2,3-dimetilfenil}propanoico



a) 4-bromo-6-cloro-2-isopropilbenzo[d]tiazol

En un matraz de fondo redondo de 100 ml se colocó 2-amino-3-bromo-5-clorobenceno-1-tiol (400 mg, 1,68 mmol, preparado como se describe en el Ejemplo 65), NMP (10 ml) y cloruro de 2-metilpropanoilo (359 mg, 3,37 mmol). La solución resultante se agitó durante 1 hora a 130° C. La reacción se neutralizó luego mediante la adición

de agua (10 ml). La solución resultante se extrajo con acetato de etilo (3x10 ml) y se combinaron las capas orgánicas. La mezcla resultante se lavó con salmuera (3x20 ml). La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó en una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1/30-1/10) para producir 4-bromo-6-cloro-2-isopropilbenzo[d]tiazol como un aceite amarillo claro.

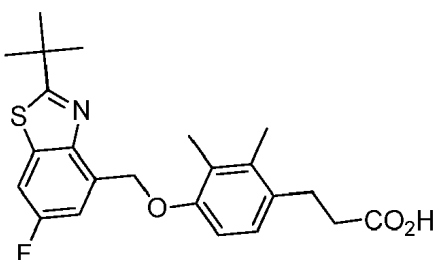
b) Ácido 3-(4-([6-cloro-2-(1-metiletil)-1,3-benzotiazol-4-il]metoxi)-2,3-dimetilfenil)propanoico

El compuesto del título se preparó haciendo reaccionar 4-bromo-6-cloro-2-isopropilbenzo[d]tiazol de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 65.

¹H NMR: (300MHz, DMSO) δ: 8.21 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 6.94 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.85 (d, J=8.4Hz, 1H), 5.48 (s, 2H), 3.40-3.49 (m, 1H), 2.77 (t, J=8.1Hz, 2H), 2.40 (d, J=8.4Hz, 1H), 2.16 (s, 6H), 1.42 (s, 3H), 1.40 (s, 3H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para C₂₂H₂₄ClNO₃S, 416 (M-H), encontrado 416.

Ejemplo 68

Ácido 3-[4-[(2-terc-butil-6-fluoro-1,3-benzotiazol-4-il)metoxi]-2,3-dimetilfenil]propanoico



a) 4-bromo-2-(terc-butil)-6-fluorobenzo[d]tiazol

En un matraz de fondo redondo de 100 ml se colocó 2-amino-3-bromo-5-fluorobenceno-1-tiol (800 mg, 3,60 mmol, preparado como se describe en el Ejemplo 66), NMP (10 ml) y cloruro de 2,2-dimetilpropanoilo (872 mg, 7,23 mmol). La solución resultante se agitó durante 1,5 h a 130° C. La solución resultante se diluyó con acetato de etilo (100 ml). La mezcla resultante se lavó con salmuera (3x30 ml). El residuo resultante se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Los sólidos se filtraron. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:5) para producir 4-bromo-2-terc-butil-6-fluoro-1,3-benzotiazol como un aceite amarillo.

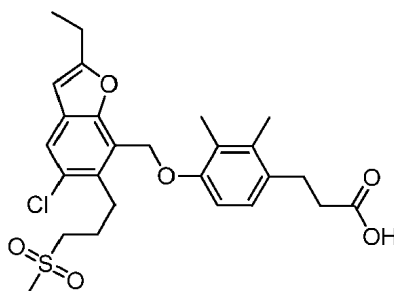
b) Ácido 3-[4-[(2-terc-butil-6-fluoro-1,3-benzotiazol-4-il)metoxi]-2,3-dimetilfenil]propanoico

El compuesto del título se preparó haciendo reaccionar 4-bromo-2-(terc-butil)-6-fluorobenzo[d]tiazol de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 65.

¹H NMR: (300MHz, DMSO) δ: 7.95 (dd, J₁=8.7Hz, J₂=2.7Hz, 1H), 7.42 (dd, J₁=9.9Hz, J₂=2.7Hz, 1H), 6.93 (d, J=8.1Hz, 1H), 6.87 (d, J=8.4Hz, 1H), 5.49 (s, 2H), 2.77 (t, J=7.5Hz, 2H), 2.38 (t, J=7.5Hz, 2H), 2.16 (s, 6H), 1.47 (s, 9H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para C₂₃H₂₆FNO₃S, 416 (M-H), encontrado 416.

Ejemplo 69

Ácido 3-[4-[(5-cloro-2-metil-6-[[3-(metilsulfonil)propil]-1-benzofuran-7-il]metoxi)-2,3-dimetilfenil]propanoico



a) 5-cloro-2-metil-6-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)benzofuran-7-carboxilato de metilo

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 20 sustituyendo prop-1-ino por but-1-ino en el paso (d).

b) 5-cloro-2-metil-6-(3-((trimetilsilil)oxi)prop-1-en-1-il)benzofuran-7-carboxilato de metilo

Una mezcla de 5-cloro-2-metil-6-[(trifluorometano)sulfoniloxi]-1-benzofuran-7-carboxilato de metilo (1 g, 2,68 mmol), DMF (10 ml), trimetil[[(2E)-3-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)prop-2-en-1-il]oxi]silano (1,37 g, 5,35 mmol), Pd(OAc)₂ (60 mg, 0,27 mmol), 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo (220 mg, 0,54 mmol), K₃PO₄ (1,4 g, 6,60 mmol) y agua (1 ml). La solución resultante se agitó durante la noche a 70° C. La reacción se neutralizó luego mediante la adición de agua (20 ml). La solución resultante se extrajo con acetato de etilo (3x30 ml) y se combinaron las capas orgánicas. La mezcla resultante se lavó con salmuera (3x50 ml). La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó en una columna de gel de sílice con PE/EtOAc (30/1-10/1) para producir 5-cloro-2-metil-6-[(1E)-3-[(trimetilsilil)oxi]-1-en-1-il]-1-benzofuran-7-carboxilato de metilo como un aceite amarillo.

c) 5-cloro-6-(3-hidroxi)prop-1-en-1-il)-2-metilbenzofuran-7-carboxilato de metilo

En un matraz redondo de 100 ml se colocó 5-cloro-2-metil-6-[(1E)-3-[(trimetilsilil)oxi]prop-1-en-1-il]-1-benzofuran-7-carboxilato de metilo (800 mg, 2,27 mmol), tetrahidrofurano (10 ml) y TBAF (1 N) (5 ml). La solución resultante se agitó durante 4 h a 25° C. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó en una columna de gel de sílice con PE/EtOAc (30/1-5/1) para producir 5-cloro-6-[(1E)-3-hidroxi)prop-1-en-1-il]-2-metil-1-benzofuran-7-carboxilato de metilo como un sólido blanco.

d) 5-cloro-2-metil-6-(3-((metilsulfonil)oxi)prop-1-en-1-il)benzofuran-7-carboxilato de metilo

En un matraz redondo de 50 ml se colocó 5-cloro-6-[(1E)-3-hidroxi)prop-1-en-1-il]-2-metil-1-benzofuran-7-carboxilato de metilo (100 mg, 0,36 mmol), diclorometano (3 ml), trietilamina (108 mg, 1,07 mmol) y MsCl (81 mg, 0,71 mmol). La solución resultante se agitó durante 2 h a 25° C. La reacción se neutralizó luego mediante la adición de agua (10 ml). La solución resultante se extrajo con DCM (3x10 ml) y se combinaron las capas orgánicas. La mezcla resultante se lavó con salmuera (3x30 ml). El residuo resultante se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío para dar 5-cloro-6-[(1E)-3-(metanosulfoniloxi)prop-1-en-1-il]-2-metil-1-benzofuran-7-carboxilato de metilo como un aceite amarillo.

e) 5-cloro-2-metil-6-(3-(metiltio)prop-1-en-1-il)benzofuran-7-carboxilato de metilo

En un matraz de fondo redondo de 50 ml, se colocó 5-cloro-6-[(1E)-3-(metanosulfoniloxi)prop-1-en-1-il]-2-metil-1-benzofuran-7-carboxilato de metilo (80 mg, 0,22 mmol), N,N-dimetilformamida (2 ml), CH₃SNa (78 mg, 1,11 mmol), Cs₂CO₃ (362 mg, 1,11 mmol). La solución resultante se agitó durante 1 h a 25° C. La reacción se neutralizó luego mediante la adición de agua (10 ml). La solución resultante se extrajo con acetato de etilo (3x10 ml) y se combinaron las capas orgánicas. La mezcla resultante se lavó con salmuera (3x20 ml). La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó en una columna de gel de sílice con PE/EtOAc (30/1-10/1) para producir 5-cloro-2-metil-6-[(1E)-3-(metilsulfanil)prop-1-en-1-il]-1-benzofuran-7-carboxilato de metilo como un aceite marrón.

f) 5-cloro-2-metil-6-(3-(metiltio)propil)benzofuran-7-carboxilato de metilo

En un matraz de fondo redondo de 50 ml se colocó 5-cloro-2-metil-6-[(1E)-3-(metilsulfanil)prop-1-en-1-il]-1-benzofuran-7-carboxilato de metilo (40 mg, 0,13 mmol), tetrahidrofurano (2 ml) y paladio sobre carbón (40 mg). Se introdujo hidrógeno (gas) y la mezcla se agitó durante 4 h a 25° C. Los sólidos se filtraron. La mezcla resultante se concentró al vacío para producir 5-cloro-2-metil-6-[3-(metilsulfanil)propil]-1-benzofuran-7-carboxilato de metilo como un aceite incoloro.

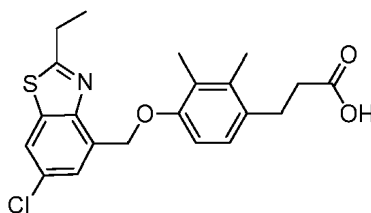
g) Ácido 3-(4-((5-cloro-2-etil-6-(3-(metiltio)propil)benzofuran-7-il)metoxi)-2,3-dimetilfenil)propanoico

El compuesto del título se preparó haciendo reaccionar 5-cloro-2-metil-6-(3-(metiltio)propil)benzofuran-7-carboxilato de metilo mediante reducción, acoplamiento e hidrólisis de LiAlH₄ de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 20.

h) Ácido 3-[4-((5-cloro-2-metil-6-[3-(metilsulfonil)propil]-1-benzofuran-7-il)metoxi)-2,3-dimetilfenil]propanoico

En un matraz de fondo redondo de 25 ml se colocó ácido 3-[4-((5-cloro-2-metil-6-[3-(metilsulfanil)propil]-1-benzofuran-7-il)metoxi)-2,3-dimetilfenil]propanoico (15 mg, 0,03 mmol), diclorometano (1 ml) y m-CPBA (11 mg, 0,06 mmol). La solución resultante se agitó durante 2 h a 25° C. La mezcla resultante se concentró a vacío y se purificó mediante RP-C18-HPLC para producir ácido 3-(4-[[5-cloro-6-(3-metanosulfonil)propil]-2-metil-1-benzofuran-7-il]metoxi)-2,3-dimetilfenil)propanoico como un sólido blanquecino.

¹H NMR: (300MHz, CD₃OD) δ: 7.57 (s, 1H), 6.97-7.04 (m, 2H), 6.47 (s, 1H), 5.35 (s, 2H), 3.09-3.20 (m, 4H), 2.86-2.95 (m, 5H), 2.43-2.54 (m, 5H), 2.27 (s, 3H), 2.10-2.22 (m, 5H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para C₂₅H₂₉ClO₆S, 491 (M-H), encontrado 491.

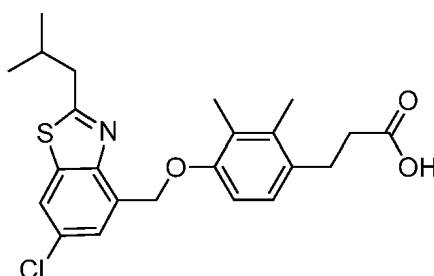
Ejemplo 70**Ácido 3-{4-[(6-cloro-2-etil-1,3-benzotiazol-4-il)metoxi]-2,3-dimetilfenil}propanoico****a) (6-cloro-2-etilbenzo[d]tiazol-4-il)metanol**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 65, paso (b) sustituyendo cloruro de propanoilo por cloruro de 2,2-dimetilpropanoilo.

b) Ácido 3-{4-[(6-cloro-2-etil-1,3-benzotiazol-4-il)metoxi]-2,3-dimetilfenil}propanoico

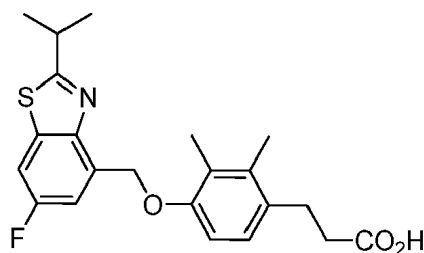
El compuesto del título se preparó haciendo reaccionar 6-cloro-2-etilbenzo[d]tiazol-4-il)metanol de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 20 paso (j).

¹H NMR: (300MHz, DMSO) δ: 8.19 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 6.94 (d, J=8.1Hz, 1H), 6.83 (d, J=8.4Hz, 1H), 5.48 (s, 2H), 3.12-3.19 (m, 2H), 2.77 (t, J=8.1Hz, 2H), 2.40 (t, J=8.1Hz, 2H), 2.16 (s, 6H), 1.38 (t, J=7.5Hz, 3H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para C₂₁H₂₂ClNO₃S, 404 (M+H), encontrado 404.

Ejemplo 71**Ácido 3-(4-{[6-cloro-2-(2-metilpropil)-1,3-benzotiazol-4-il]metoxi}-2,3-dimetilfenil)propanoico**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 65, sustituyendo cloruro de 3-metilbutanoilo por cloruro de 2,2-dimetilpropanoilo en el paso (b).

¹H NMR: (300MHz, DMSO) δ: 8.19 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 6.31 (d, J=8.7Hz, 1H), 6.84 (d, J=8.4Hz, 1H), 5.48 (s, 2H), 3.01 (d, J=6.9Hz, 2H), 2.77 (t, J=7.5Hz, 2H), 2.39 (t, J=7.5Hz, 2H), 2.14-2.17 (m, 7H), 1.00 (s, 3H), 0.09 (s, 3H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para C₂₃H₂₆ClNO₃S, 432 (M+H), encontrado 432.

Ejemplo 72**Ácido 3-(4-{[6-fluoro-2-(1-metiletil)-1,3-benzotiazol-4-il]metoxi}-2,3-dimetilfenil)propanoico****a) 4-bromo-6-fluoro-2-isopropylbenzo[d]tiazol**

En un matraz de fondo redondo de 50 ml se colocó 2-amino-3-bromo-5-fluorobenceno-1-tiol (800 mg, 3,60 mmol, preparado como se describe en el Ejemplo 66), NMP (10 ml) y cloruro de 2-metilpropanoilo (771 mg, 7,24

mmol). La solución resultante se agitó durante 1,5 h a 130° C. La solución resultante se diluyó con acetato de etilo (100 ml). La mezcla resultante se lavó con salmuera (3x30 ml). El residuo resultante se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Los sólidos se filtraron. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó en una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:5) a 4-bromo-6-fluoro-2-(propan-2-il)-1,3-benzotiazol como un aceite amarillo.

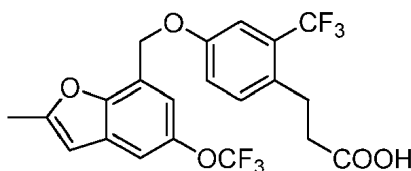
b) Ácido 3-(4-{[6-fluoro-2-(1-metiletil)-1,3-benzotiazol-4-il]metoxi}-2,3-dimetilfenil)propanoico

El compuesto del título se preparó haciendo reaccionar 4-bromo-6-fluoro-2-(propan-2-il)-1,3-benzotiazol de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 65.

¹H NMR: (300MHz, DMSO) δ: 7.95 (d, J=6.9Hz, 1H), 7.41 (d, J=9.6Hz, 1H), 6.94 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.85 (d, J=8.4Hz, 1H), 5.49 (s, 2H), 3.48-3.39 (m, 1H), 2.80-2.72 (m, 2H), 2.50-2.37 (m, 2H), 2.16 (s, 6H), 1.41 (d, J=6.3Hz, 6H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para C₂₂H₂₄FNO₃S, 400 (M-H), encontrado 400.

Ejemplo 73

Ácido 3-[4-{[2-metil-5-(trifluorometoxi)-1-benzofuran-7-il]metoxi}-2-(trifluorometil)fenil]propanoico



a) 2-hidroxi-5-(trifluorometoxi)benzoato de metilo

A una solución de ácido 2-hidroxi-5-(trifluorometoxi)benzoico (2,2 g, 9,90 mmol) en diclorometano (10 ml) y metanol (2 ml) a 0° C se le añadió tms-diazometano (2 M) (5 ml) gota a gota y la solución se agitó durante 3 h a 25° C. La reacción se neutralizó luego mediante la adición de agua. La solución resultante se extrajo con DCM (3x10 ml) y las capas orgánicas se combinaron y se concentraron al vacío. El residuo resultante se purificó en una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (10/90). Las fracciones recogidas se combinaron y se concentraron al vacío para producir 2-hidroxi-5-(trifluorometoxi)benzoato de metilo como un aceite incoloro.

b) 3-bromo-2-hidroxi-5-(trifluorometoxi)benzoato de metilo

En un matraz de fondo redondo de 50 ml se colocó 2-hidroxi-5-(trifluorometoxi)benzoato de metilo (1 g, 4,23 mmol), CH₃CN (20 ml) y NBS (1,5 g, 8,43 mmol). La solución resultante se agitó durante la noche a 75° C en un baño de aceite. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó en una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (2/98). Las fracciones recogidas se combinaron y se concentraron al vacío para producir 3-bromo-2-hidroxi-5-(trifluorometoxi)benzoato de metilo como un aceite amarillo.

c) 2-metil-5-(trifluorometoxi)benzofuran-7-carboxilato de metilo

En un reactor de tanque de presión de 50 ml se colocó 3-bromo-2-hidroxi-5-(trifluorometoxi)benzoato de metilo (1,2 g, 3,81 mmol), prop-1-ino (300 mg, 7,49 mmol), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (268 mg, 0,38 mmol), Cul (73 mg, 0,38 mmol), trietilamina (760 mg, 7,51 mmol) y N,N-dimetilformamida (10 ml). La solución resultante se agitó durante la noche a 75° C en un baño de aceite. La solución resultante se diluyó con agua. La solución resultante se extrajo con acetato de etilo (3x15 ml) y se combinaron las capas orgánicas. La mezcla resultante se lavó con agua (2x15 ml). La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó en una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (10/90). Las fracciones recogidas se combinaron y se concentraron al vacío para producir 2-metil-5-(trifluorometoxi)-1-benzofuran-7-carboxilato de metilo como un sólido amarillo.

d) 3-(4-hidroxi-2-(trifluorometil)fenil)propanoato de etilo

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 86 sustituyendo 4-bromo-3-(trifluorometil)fenol por 4-bromo-2,3-difluorofenol en el paso (a).

e) Ácido 3-[4-{[2-metil-5-(trifluorometoxi)-1-benzofuran-7-il]metoxi}-2-(trifluorometil)fenil]propanoico

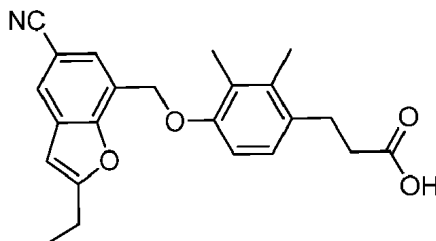
El compuesto del título se preparó haciendo reaccionar 2-metil-5-(trifluorometoxi)-1-benzofuran-7-carboxilato de metilo y 3-(4-hidroxi-2-(trifluorometil)fenil)propanoato de etilo de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1.

¹H NMR: (300MHz, CD₃OD) δ: 7.52-7.24 (m, 5H), 6.58 (s, 1H), 5.42 (s, 2H), 3.04 (t, J=7.2Hz, 2H), 2.57 (t, J=7.5Hz, 2H), 2.51 (s, 3H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para C₂₁H₁₆F₆O₅, 461 (M-H), encontrado 461.

Ejemplo 74**Ácido 3-(4-((5-ciano-2-etilbenzofuran-7-il)metoxi)-2,3-dimetilfenil)propanoico**

5

10



15

Paso A: 3-(4-((5-bromo-2-etilbenzofuran-7-il)metoxi)-2,3-dimetilfenil)propanoato de etilo

20

El 3-(4-((5-bromo-2-etilbenzofuran-7-il)metoxi)-2,3-dimetilfenil)propanoato de etilo se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 83, sustituyendo el 5-bromo-2-etilbenzofuran-7-carboxilato de metilo (preparado como se describe en el Ejemplo 101, paso (a)) por 2-etil-5-fluorobenzofuran-7-carboxilato de metilo en el paso (c).

Paso B: 3-(4-((5-ciano-2-etilbenzofuran-7-il)metoxi)-2,3-dimetilfenil)propanoato de etilo

25

Se calentó una mezcla de 3-(4-((5-bromo-2-etilbenzofuran-7-il)metoxi)-2,3-dimetilfenil)propanoato de etilo (300 mg, 0,65 mmol), cianuro de zinc (77 mg, 0,65 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (75 mg, 0,065 mmol) en NMP (6 ml) a 120° C durante 75 min en un reactor de microondas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc. La solución de EtOAc se lavó con agua, y salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. El EtOAc se eliminó al vacío y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para producir 3-(4-((5-ciano-2-etilbenzofuran-7-il)metoxi)-2,3-dimetilfenil)propanoato de etilo.

30

Paso C: ácido 3-(4-((5-ciano-2-etilbenzofuran-7-il)metoxi)-2,3-dimetilfenil)propanoico

35

Se preparó ácido 3-(4-((5-ciano-2-etilbenzofuran-7-il)metoxi)-2,3-dimetilfenil)propanoico a partir de 3-(4-((5-ciano-2-etilbenzofuran-7-il)metoxi)-2,3-dimetilfenil)propanoato de etilo mediante hidrólisis con hidróxido de sodio de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 86 paso (e).

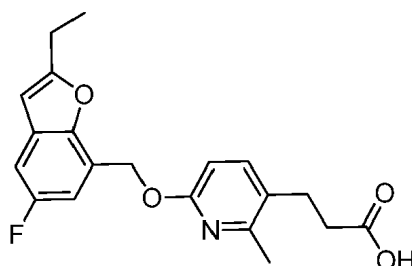
¹H NMR (CHLOROFORM-d) δ: 7.77 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.48 (s, 1H), 5.33 (s, 2H), 2.91 - 3.00 (m, 2H), 2.80 - 2.90 (m, 2H), 2.58 - 2.65 (m, 2H), 2.26 (s, 6H), 1.36 (t, 3H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para C₂₃H₂₃NO₄, 777.3 (M₂+Na), encontrado 777.3.

40

Ejemplo 75**Ácido 3-(6-((2-etil-5-fluorobenzofuran-7-il)metoxi)-2-metilpiridin-3-il)propanoico**

45

50



55

Paso A: 3-(6-fluoro-2-metilpiridin-3-il)propanoato de etilo

60

El 3-(6-fluoro-2-metilpiridin-3-il)propanoato de etilo se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 86 pasos (a) y (b) sustituyendo la 3-bromo-6-fluoro-2-metilpiridina por 4-bromo-2,3-difluorofenol.

60

Paso B: ácido 3-(6-((2-etil-5-fluorobenzofuran-7-il)metoxi)-2-metilpiridin-3-il)propanoico

65

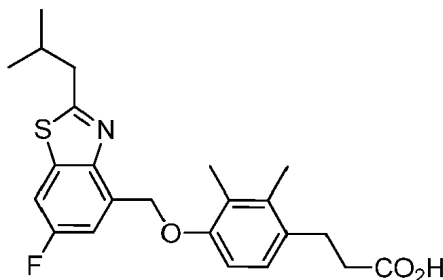
Se preparó ácido 3-(6-((2-etil-5-fluorobenzofuran-7-il)metoxi)-2-metilpiridin-3-il)propanoico a partir de 3-(6-fluoro-2-metilpiridin-3-il)propanoato de metilo y (2-etil-5-fluorobenzofuran-7-il)metanol (preparado como se describe el Ejemplo 83 (c)) de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 96.

65

^1H NMR (MeOD) δ : 7.49 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.13 (dd, J = 8.6, 2.5 Hz, 1H), 7.05 (dd, J = 10.1, 2.5 Hz, 1H), 6.65 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.48 (s, 1H), 5.56 (s, 2H), 2.88 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.78 - 2.85 (m, 2H), 2.52 - 2.58 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 1.34 (t, 3H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{FNO}_4$, 358.1 (M+H), encontrado 358.0.

5 **Ejemplo 76**

Ácido 3-(4-([6-fluoro-2-(2-metilpropil)-1,3-benzotiazol-4-il]metoxi)-2,3-dimetilfenil)propanoico

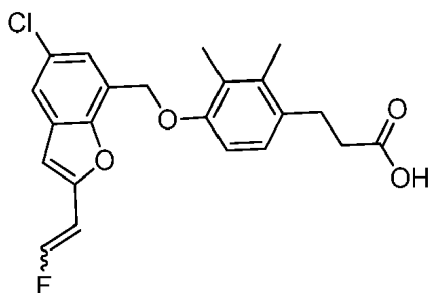


El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 68 sustituyendo cloruro de 3-metilbutanoilo por cloruro de 2,2-dimetilpropanoilo.

^1H NMR: (300MHz, DMSO) δ : 7.96 (dd, J=6.3Hz, 2.1Hz, 1H), 7.42 (dd, J=7.5Hz, 1.8Hz, 1H), 6.94 (d, J=6.3Hz, 1H), 6.85 (d, J=6.3Hz, 1H), 5.51 (s, 2H), 3.02 (d, J=6.4Hz, 2H), 2.78 (t, J=6.3Hz, 2H), 2.41 (t, J=6.0Hz, 2H), 2.21-2.11 (m, 7H), 1.01 (s, 6H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{FNO}_3\text{S}$, 414 (M-H), encontrado 414.

25 **Ejemplo 77**

Ácido 3-(4-((5-cloro-2-(2-fluorovinil)benzofuran-7-il)metoxi)-2,3-dimetilfenil)propanoico (mezcla de E/Z)

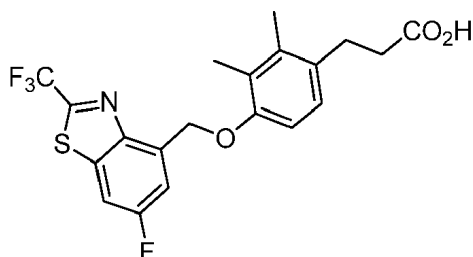


Se preparó ácido 3-(4-((5-cloro-2-(2-fluorovinil)benzofuran-7-il)metoxi)-2,3-dimetilfenil)propanoico (mezcla de E/Z) de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 116, usando 3-(4-((5-cloro-2-(2-fluorovinil)benzofuran-7-il)metoxi)-2,3-dimetilfenil)propanoato de etilo (preparado como se describe en el Ejemplo 112).

^1H NMR (CLOROFORMO-d) δ : 7.27 - 7.56 (m, 3H), 6.49 - 7.03 (m, 3H), 5.69 - 6.39 (m, 1H), 5.22 - 5.32 (m, 2H), 2.87 - 3.03 (m, 2H), 2.61 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.18 - 2.30 (m, 6H).

Ejemplo 78

Ácido 3-(4-([6-fluoro-2-(trifluorometil)-1,3-benzotiazol-4-il]metoxil)-2,3-dimetilfenil)propanoico



a) 4-bromo-6-fluoro-2-(trifluorometil)benzo[d]tiazol

En un matraz de fondo redondo de 100 ml se colocó 2-amino-3-bromo-5-fluorobenceno-1-tiol (800 mg, 3,60 mmol, preparado como se describe en el Ejemplo 66), NMP (10 ml) y 2, 2,2-trifluoroacetato de trifluoroacetilo (1,5 g,

7,14 mmol). La solución resultante se agitó durante 1,5 h a 130° C. La solución resultante se diluyó con acetato de etilo (100 ml). La mezcla resultante se lavó con salmuera (3x30 ml). El residuo resultante se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Los sólidos se filtraron. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó en una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:10) para producir 4-bromo-6-fluoro-2-(trifluorometil)-1,3-benzotiazol como un aceite amarillo.

b) 6-fluoro-2-(trifluorometil)benzo[d]tiazol-4-carboxilato de metilo

En un matraz de fondo redondo de 100 ml se colocó 4-bromo-6-fluoro-2-(trifluorometil)-1,3-benzotiazol (300 mg, 1,00 mmol), metanol (20 ml), TEA (303 mg, 2,99 mmol), y Pd(dppf)Cl₂ (110 mg, 0,15 mmol). Se introdujo CO (g) y la mezcla se agitó durante la noche a 60° C. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó en una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:5) para producir 6-fluoro-2-(trifluorometil)-1,3-benzotiazol-4-carboxilato de metilo como un aceite amarillo.

c) (6-fluoro-2-(trifluorometil)-2,3-dihidrobenzo[d]tiazol-4-il)metanol

El compuesto del título se preparó haciendo reaccionar 6-fluoro-2-(trifluorometil)benzo[d]tiazol-4-carboxilato de metilo usando reducción de LiAlH₄ de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1.

d) (6-fluoro-2-(trifluorometil)benzo[d]tiazol-4-il)metanol

En un matraz de fondo redondo de 25 ml se colocó [6-fluoro-2-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-4-il]metanol (100 mg, 0,39 mmol), diclorometano (10 ml) y tetraclorociclohexa-2,5-dien-1,4-diona (194 mg, 0,79 mmol). La solución resultante se agitó durante 30 minutos a 25° C. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó en una columna de gel de sílice con acetato de etilo/hexano (1:4) para producir [6-fluoro-2-(trifluorometil)-1,3-benzotiazol-4-il]metanol como un aceite amarillo.

e) 3-(4-((6-fluoro-2-(trifluorometil)benzo[d]tiazol-4-il)metoxi)-2,3-dimetilfenil)propanoato de terc-butilo

En un matraz de fondo redondo de 25 ml purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno se colocó [6-fluoro-2-(trifluorometil)-1,3-benzotiazol-4-il]metanol (40 mg, 0,16 mmol), 3-(4-hidroxi-2,3-dimetilfenil)propanoato de terc-butilo (60 mg, 0,24 mmol, preparado como se describe en el Ejemplo 26), ADDP (87 mg, 0,35 mmol), Bu₃P (48 mg) y tolueno (10 ml). La solución resultante se agitó durante la noche a 60° C. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó en una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:10) para producir 3-(4-[[6-fluoro-2-(trifluorometil)-1,3-benzotiazol-4-il]metoxi]-2,3-dimetilfenil)propanoato de terc-butilo como un sólido blanco.

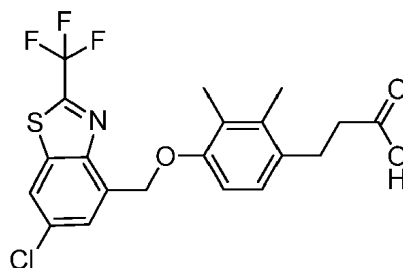
f) ácido 3-(4-[[6-fluoro-2-(trifluorometil)-1,3-benzotiazol-4-il]metoxi]-2,3-dimetilfenil)propanoico

En un matraz de fondo redondo de 25 ml se colocó 3-(4-[[6-fluoro-2-(trifluorometil)-1,3-benzotiazol-4-il]metoxi]-2,3-dimetilfenil)propanoato de terc-butilo (50 mg, 0,10 mmol), diclorometano (10 ml) y ácido trifluoroacético (2 ml). La solución resultante se agitó durante la noche a 25° C. La solución resultante se diluyó con DCM (10 ml). La mezcla resultante se lavó con salmuera (3x5 ml). El residuo resultante se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Los sólidos se filtraron. La mezcla resultante se concentró al vacío para producir ácido 3-(4-[[6-fluoro-2-(trifluorometil)-1,3-benzotiazol-4-il]metoxi]-2,3-dimetilfenil)propanoico como un sólido blanquecino.

¹H NMR: (400MHz, DMSO) δ: 7.95 (dd, J=8.4Hz, 2.8Hz, 1H), 7.42 (dd, J=9.6Hz, 2.4Hz, 1H), 6.96 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.89 (d, J=8.4Hz, 1H), 5.58 (s, 2H), 2.77 (t, J=8.4Hz, 2H), 2.41 (t, J=8.4Hz, 2H), 2.18 (s, 3H), 2.17 (s, 3H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para C₂₀H₁₇F₄NO₃S, 426 (M-H), encontrado 426.

Ejemplo 79

Ácido 3-(4-[[6-cloro-2-(trifluorometil)-1,3-benzotiazol-4-il]metoxil-2,3-dimetilfenil)propanoico



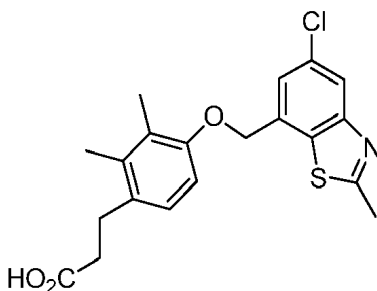
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 78 sustituyendo

2-amino-3-bromo-5-clorobenceno-1-tiol (preparado como se describe en el Ejemplo 65) por 2-amino-3-bromo-5-fluorobenceno-1-tiol.

$^1\text{H NMR}$: (300MHz, DMSO) δ : 8.51 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 6.86-6.97 (m, 2H), 5.55 (s, 2H), 2.78 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 2.40 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 2.16 (s, 6H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{ClF}_3\text{NO}_3\text{S}$, 442 (M-H), encontrado 442.

Ejemplo 80

Ácido 3-{4-[5-cloro-2-metil-1,3-benzotiazol-7-il]metoxi]-2,3-dimetilfenil}propanoico



a) 2,5-dicloro-3-nitrobenzoato de etilo

En un matraz de fondo redondo de 100 ml se colocó ácido 2,5-dicloro-3-nitrobenzoico (1 g, 4,24 mmol), carbonato de potasio (2,34 g, 16,93 mmol), acetona y sulfato de dietilo (1,6 g, 10,38 mmol). La solución resultante se agitó durante 1 hora a 55°C . La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó en una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:10) para producir 2,5-dicloro-3-nitrobenzoato de etilo como un aceite incoloro.

b) 2-(benciltio)-5-cloro-3-nitrobenzoato de etilo

En un matraz de fondo redondo de 100 ml purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó 2,5-dicloro-3-nitrobenzoato de etilo (1,1 g, 4,17 mmol), N,N-dimetilformamida (20 ml), carbonato de potasio (1,73 g, 12,52 mmol) y fenilmetanotiol (570 mg, 4,59 mmol). La solución resultante se agitó durante 6 h a 90°C . La solución resultante se diluyó con acetato de etilo (100 ml). La mezcla resultante se lavó con salmuera (3x30 ml). El residuo resultante se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Los sólidos se filtraron. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó en una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:5) para producir 2-(bencilsulfanil)-5-cloro-3-nitrobenzoato de etilo como un sólido.

c) 3-amino-2-(benciltio)-5-clorobenzoato de etilo

En un matraz de fondo redondo de 100 ml se colocó 2-(bencilsulfanil)-5-cloro-3-nitrobenzoato de etilo (1,2 g, 3,41 mmol), etanol (30 ml), Fe (1,9 g) y NH_4Cl (acuoso) (10 ml). La mezcla resultante se agitó durante 6 h a 60°C . La mezcla resultante se concentró al vacío. La solución resultante se diluyó con acetato de etilo (100 ml). El residuo resultante se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Los sólidos se filtraron. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó en una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:3) para producir 3-amino-2-(benciltio)-5-clorobenzoato de etilo como un aceite amarillo.

d) Ácido 3-amino-5-cloro-2-mercaptobenzoico

En un matraz de fondo redondo de 100 ml purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno se colocó 3-amino-2-(bencilsulfanil)-5-clorobenzoato de etilo (800 mg, 2,49 mmol), tol (30 ml) y AlCl_3 (1,32 g). La solución resultante se agitó durante la noche a 30°C . La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó en una columna de gel de sílice con diclorometano/metanol (10:1) para producir ácido 3-amino-5-cloro-2-mercaptobenzoico como un sólido amarillo.

e) Ácido 5-cloro-2-metilbenzo[d]tiazol-7-carboxílico

En un matraz de fondo redondo de 100 ml se colocó ácido 3-amino-5-cloro-2-mercaptobenzoico (600 mg, 2,76 mmol), NMP (10 ml) y cloruro de acetilo (433 mg, 5,52 mmol). La solución resultante se agitó durante 2 h a 130°C . La solución resultante se diluyó con acetato de etilo (100 ml). La mezcla resultante se lavó con salmuera (3x30 ml). El residuo resultante se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Los sólidos se filtraron. La mezcla resultante se concentró al vacío para producir ácido 5-cloro-2-metil-1,3-benzotiazol-7-carboxílico como un aceite amarillo.

f) (5-cloro-2-metilbenzo[d]tiazol-7-il)metanol

A una solución de ácido 5-cloro-2-metil-1,3-benzotiazol-7-carboxílico (380 mg, 1,67 mmol) en éter dietílico (20 ml) se añadió LiAlH₄ (127 mg, 3,35 mmol) a 0-5° C. La solución resultante se agitó durante 30 min a 0° C. La reacción se neutralizó luego mediante la adición de agua (1 ml). La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó en una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:2) para producir (5-cloro-2-metil-1,3-benzotiazol-7-il)metanol como un sólido amarillo.

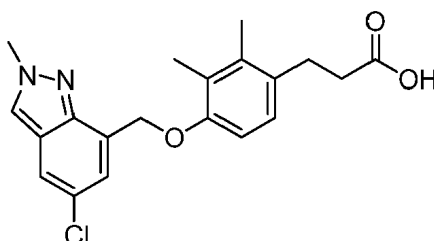
g) Ácido 3-{4-[(5-cloro-2-metil-1,3-benzotiazol-7-il)metoxi]-2,3-dimetilfenil}propanoico

El compuesto del título se preparó haciendo reaccionar (5-cloro-2-metil-1,3-benzotiazol-7-il)metanol de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1.

¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 12.08 (s, 1H), 7.99 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 6.90 - 6.99 (m, 1H), 6.78 - 6.87 (m, 1H), 5.31 (s, 2H), 2.82 (s, 3H), 2.73 - 2.81 (m, 2H), 2.40 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.19 (s, 3H), 2.17 (s, 3H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para C₂₀H₂₀ClNO₃S, 388 (M-H), encontrado 388.

Ejemplo 81

Ácido 3-(4-((5-cloro-2-metil-2H-indazol-7-il)metoxi)-2,3-dimetilfenil)propanoico



a) 5-cloro-2-metil-2H-indazol-7-carbaldehído y 5-cloro-1-metil-1H-indazol-7-carbaldehído

Se añadió cuidadosamente una solución de 5-cloro-1H-indazol-7-carbaldehído comercialmente disponible (344 mg, 1,90 mmol) en DMF seco (5 ml) a una suspensión de NaH (56 mg, 2,22 mmol) en DMF seco (15 ml) y se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. Se añadió yoduro de metilo (140 µl, 2,25 mmol) y la mezcla de la reacción se agitó durante la noche. Al día siguiente, la solución se vertió cuidadosamente en agua y se extrajo con éter dietílico. El lavado de la capa orgánica con salmuera, seguido de concentración al vacío y purificación del residuo por cromatografía flash (SiO₂, 10-100% de dcm/heptanos) produjo la mezcla del título de isómeros (ca. 60:40 en base a la integración de la señales NMR de aldehído) como un residuo, que se usó en el paso siguiente sin separación adicional.

b) (5-cloro-2-metil-2H-indazol-7-il)metanol y (5-cloro-1-metil-1H-indazol-7-il)metanol.

El residuo preparado en el paso (a) anterior (368 mg, 1,89 mmol) se disolvió en THF seco (12 ml) y se trató con una solución de litio y aluminio-tri-terc-butoxihidruro (2,50 ml, 2,50 mmol, 1 M en THF.) bajo argón. Después de agitar la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 4 h, se añadió una solución saturada de tartrato de sodio y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente. La mezcla resultante se extrajo con éter dietílico, luego se concentró al vacío y se purificó del residuo mediante cromatografía flash (SiO₂, gradiente por etapas: DCM -> 10% de éter dietílico/DCM -> éter dietílico) para proporcionar los compuestos del título, como residuos separados.

(5-cloro-2-metil-2H-indazol-7-il) metanol: ¹H NMR (MeOD) δ: 8.14 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.19 (s, 3H).

(5-cloro-1-metil-1H-indazol-7-il) metanol: ¹H NMR (MeOD) δ: 7.94 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.32 (s, 3H).

c) 3-(4-((5-cloro-2-metil-2H-indazol-7-il)metoxi)-2,3-dimetilfenil)propanoato de etilo

En un vial de 40 ml equipado con un tapón de tabique y barra de agitación se colocó (5-cloro-2-metil-2H-indazol-7-il)metanol (28,8 mg, 0,146 mmol), 3-(4-hidroxi-2,3-dimetilfenil)-propanoato de etilo (69,4 mg, 0,312 mmol), trifetilfosfina (88 mg, 0,336 mmol) y THF seco (12 ml). El vial se enfrió a 0° C bajo argón y se trató gota a gota con diisopropilazodicarboxilato (70 µl, 0,383 mmol). La mezcla resultante se dejó calentar a temperatura ambiente durante la noche, luego se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía flash (SiO₂, 50% de éter/heptano) para producir el compuesto del título como un residuo.

¹H NMR (CLOROFORMO-d) δ: 7.87 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 6.95 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.46 (s, 2H), 4.18 - 4.26 (m, 3H), 4.14 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.85 - 2.97 (m, 2H), 2.53 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.25 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

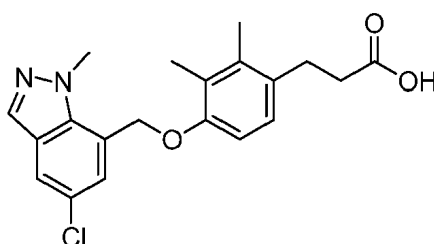
d) ácido 3-(4-((5-cloro-2-metil-2H-indazol-7-il)metoxi)-2,3-dimetilfenil)propanoico

En un vial de centelleo de 20 ml se colocó 3-(4-((5-cloro-2-metil-2H-indazol-7-il)metoxi)-2,3-dimetilfenil)propanoato de etilo (16 mg, 0,0399 mmol). seguido de hidróxido de potasio (100 μ l, 0,25 mmol, 2,5 M acuoso), THF (10 ml) metanol (2 ml) y agua (2 ml). La mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente y luego el pH se ajustó a pH~4 mediante la adición de HCl acuoso. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo, la capa orgánica se secó (MgSO₄) y luego se concentró al vacío para dar el compuesto del título como un sólido blanco.

¹H NMR (ACETONITRILLO-ds) δ : 8.10 y 8.05 (s, 1H), 7.65 - 7.69 y 7.56 - 7.63 (s, 1H), 7.29 - 7.33 y 7.20 (s, 1H), 6.91 - 6.99 (m, 1H), 6.78 - 6.86 (m, 1H), 5.44 - 5.48 y 5.38 - 5.44 (m, 2H), 4.17 - 4.20 y 4.12 - 4.17 (m, 3H), 2.81 - 2.89 (m, 2H), 2.46 - 2.53 (m, 2H), 2.22 (s, 3H) Nota: otro grupo metilo enterrado bajo el pico del agua.

Ejemplo 82

Ácido 3-(4-((5-cloro-1-metil-1H-indazol-7-il)metoxi)-2,3-dimetilfenil)propanoico



a) 3-(4-((5-cloro-1-metil-1H-indazol-7-il)metoxi)-2,3-dimetilfenil)propanoato de etilo

En un vial de 40 ml equipado con un tapón de tabique y barra de agitación se colocó (5-cloro-1-metil-1H-indazol-7-il)metanol (76 mg, 0,387 mmol, preparado como se describe en el Ejemplo 81 paso b), 3-(4-hidroxi-2,3-dimetilfenil)-propanoato de etilo (86 mg, 0,389 mmol), trifenilfosfina (107 mg, 0,408 mmol) y THF seco (12 ml). El vial se enfrió a 0° C bajo argón y se trató gota a gota con diisopropilazodicarboxilato (80 μ l, 0,386 mmol). La mezcla resultante se dejó calentar a temperatura ambiente durante la noche, luego se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía flash (SiO₂, 50% de éter/heptano) para producir el compuesto del título como un residuo.

¹H NMR (CLOROFORMO-d) δ : 7.94 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.03 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.26 (s, 2H), 4.22 (s, 3H), 4.15 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.95 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 2.55 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 1.26 (t, 3H).

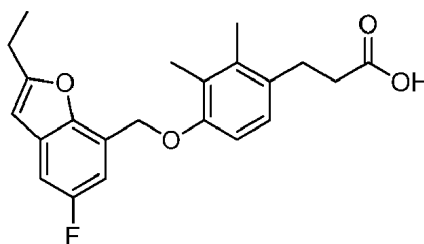
b) Ácido 3-(4-((5-cloro-1-metil-1H-indazol-7-il)metoxi)-2,3-dimetilfenil)propanoico

En un vial de 20 ml se colocó 3-(4-((5-cloro-1-metil-1H-indazol-7-il)metoxi)-2,3-dimetilfenil)propanoato de etilo (70 mg, 0,175 mmol) seguido con hidróxido de potasio (300 μ l, 0,75 mmol, 2,5 M acuoso), THF (10 ml) metanol (2 ml) y agua (2 ml). La mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente y luego el pH se ajustó a pH~4 mediante la adición de HCl acuoso. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo, la capa orgánica se secó (MgSO₄) y se concentró al vacío para producir el compuesto del título como un sólido blanco.

¹H NMR (ACETONITRILLO-d₃) δ : 7.96 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 6.98 - 7.08 (m, 1H), 6.86 - 6.95 (m, 1H), 5.39 (s, 2H), 4.19 (s, 3H), 2.83 - 2.92 (m, 2H), 2.46 - 2.55 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.09 (s, 3H).

Ejemplo 83

Ácido 3-(4-((2-etil-5-fluorobenzofuran-7-il)metoxi)-2,3-dimetilfenil)propanoico



a) 3-bromo-5-fluoro-2-hidroxibenzoato de metilo

Un matraz de fondo redondo de 1 l se cargó con 5-fluoro-2-hidroxibenzoato de metilo (9,40 g, 55,25 mmol) y metanol (320 ml). Se añadió una solución de bromo (3,21 ml, 62,43 mmol) y metanol (140 ml) gota a gota a través

de un embudo de adición. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla resultante se concentró a vacío y se purificó usando la columna Analogix IF-280, 400 g, Heptano: EtOAc 95:5 para producir 3-bromo-5-fluoro-2-hidroxibenzoato de metilo.

^1H NMR (CLOROFORMO-d) δ : 7.17 - 7.22 (m, 1H), 6.93 - 6.96 (m, 1H), y 3.49 (s, 3H).

5

b) 2-etil-5-fluorobenzofuran-7-carboxilato de metilo

Un tubo sellado de 20 ml se cargó con 3-bromo-5-fluoro-2-hidroxibenzoato de metilo (1,39 g, 4,01 mmol) y DMF (4,0 ml). La mezcla resultante se enfrió usando un baño de hielo seco y acetona a -78°C . A la mezcla resultante se burbujeó 1-butino durante 10 minutos. A la mezcla resultante se añadió luego yoduro de cobre (76,5 mg, 0,402 mmol) y $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (281,8 mg, 0,402 mmol). La mezcla resultante se lavó abundantemente con argón, el tubo se selló y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, luego se calentó a 75°C y se agitó durante la noche. La mezcla resultante se concentró al vacío y se purificó usando la columna Analogix IF-280, 150 g, Heptano:EtOAc 95:5 - 90:10 para producir 2-etil-5-fluorobenzofuran-7-carboxilato de metilo.

10

15

^1H NMR (CLOROFORMO-d) δ : 7.52 - 7.58 (m, 1H), 7.28 - 7.34 (m, 1H), 6.40 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.82 (q, $J = 7.8\text{ Hz}$, $J = 11.7\text{ Hz}$, 2H) y 1.35 (t, $J = 7.8\text{ Hz}$, 3H).

c) (2-etil-5-fluorobenzofuran-7-il)metanol

Un vial de 20 ml se cargó con 2-etil-5-fluorobenzofuran-7-carboxilato de metilo (200 mg, 0,90 mmol) y 2,4 ml de diclorometano. La mezcla resultante se enfrió usando un baño de hielo seco y acetona a -78°C . A la mezcla resultante se le añadió luego gota a gota mediante una jeringuilla, una solución de diclorometano de DIBAL (3,60 ml, 3,60 mmol). La mezcla resultante se calentó a temperatura ambiente durante 20 minutos. La mezcla resultante se vertió en una solución acuosa de hidróxido de sodio (50 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo tres veces más con acetato de etilo (100 ml cada vez). Las capas orgánicas se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron a través de CELITE y se concentraron al vacío para producir (2-etil-5-fluorobenzofuran-7-il)metanol, que se usó sin purificación adicional.

20

25

^1H NMR (CLOROFORMO-d) δ : 7.04 - 7.08 (m, 1H), 6.95 - 7.02 (m, 1H), 6.35 (s, 1H), 4.94 - 4.99 (m, 2H), 2.80 (q, $J = 7.8\text{ Hz}$, $J = 11.7\text{ Hz}$, 2H) y 1.33 (t, $J = 7.8\text{ Hz}$, 3H).

30

d) 3-(4-((2-etil-5-fluorobenzofuran-7-il)metoxi)-2,3-dimetilfenil)propanoato de etilo

Un matraz de fondo redondo de 10 ml se cargó con 3-(4-hidroxi-2,3-dimetilfenil)propanoato de etilo (389,0 mg, 1,79 mmol), (2-etil-5-fluorobenzofuran-7-il)metanol (174,0 mg, 0,896 mmol), trifetilfosfina (367,0 mg, 1,40 mmol) y tetrahidrofurano (1,26 ml). La mezcla resultante se enfrió usando un baño de hielo/agua. A la mezcla resultante se le añadió luego una solución al 40% en peso de azodicarboxilato de dietilo (0,66 ml, 1,44 mmol) se añadió gota a gota. Se permitió que la mezcla resultante calentase a temperatura ambiente con agitación durante la noche. La mezcla resultante se concentró al vacío y se purificó usando la columna Analogix IF-280, 40 g, Heptano:EtOAc 95:5 - 90:10 para producir 3-(4-((2-etil-5-fluorobenzofuran-7-il)metoxi)-2,3-dimetilfenil)propanoato de etilo.

35

40

^1H NMR (CLOROFORMO-d) δ : 7.02 - 7.13 (m, 2H), 6.91 - 7.00 (m, 1H), 6.73 - 6.82 (m, 1H), 6.35 (s, 1H), 5.28 (s, 2H), 4.13 (q, $J = 7.8\text{ Hz}$, $J = 11.7\text{ Hz}$, 2H), 2.87 - 2.96 (m, 2H), 2.80 (q, $J = 7.8\text{ Hz}$, $J = 11.7\text{ Hz}$, 2H), 2.47 - 2.56 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 1.33 (t, $J = 7.8\text{ Hz}$, 3H) y 1.24 (t, $J = 7.8\text{ Hz}$, 3H).

e) Ácido 3-(4-((2-etil-5-fluorobenzofuran-7-il)metoxi)-2,3-dimetilfenil)propanoico

Un matraz de fondo redondo de 10 ml se cargó con 3-(4-((2-etil-5-fluorobenzofuran-7-il)metoxi)-2,3-dimetilfenil)propanoato de etilo (243,5 mg, 0,611 mmol), tetrahidrofurano (5,1 ml), agua (2,1 ml) e hidróxido de litio (256,4 mg, 6,11 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla resultante se lavó luego con éter dietílico. El residuo resultante se acidificó a continuación con HCl 2N. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). Las capas orgánicas se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo resultante se purificó usando la columna Analogix IF-280, 40 g, 90:10 - 50:50 Heptano:EtOAc para producir ácido 3-(4-((2-etil-5-fluorobenzofuran-7-il)metoxi)-2,3-dimetilfenil)propanoico.

45

50

^1H NMR (CLOROFORMO-d) δ : 7.06 - 7.14 (m, 2H), 6.96 - 7.02 (m, 1H), 6.77 - 6.83 (m, 1H), 6.38 (s, 1H), 5.30 (s, 2H), 2.90 - 3.00 (m, 2H), 2.80 (q, $J = 7.8\text{ Hz}$, $J = 11.7\text{ Hz}$, 2H), 2.56 - 2.65 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), y 1.37 (t, $J = 7.8\text{ Hz}$, 3H); LC/MS (ES+) m/z 371 (M+1).

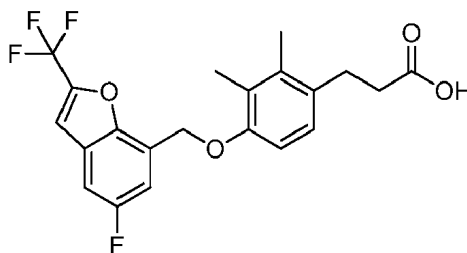
55

Ejemplo 84

Ácido 3-(4-((5-fluoro-2-(trifluorometil)benzofuran-7-il)metoxi)-2,3-dimetilfenil)propanoico

60

65



5
10
a) 5-fluoro-2-(trifluorometil)benzofuran-7-carboxilato de metilo

15 Un tubo sellado de 20 ml se cargó con 3-bromo-5-fluoro-2-hidroxibenzoato de metilo (1,39 g, 4,01 mmol, preparado como se describe en el Ejemplo 83) y 4,0 ml de dimetilformamida. La mezcla resultante se enfrió usando un baño de hielo seco y acetona a -78°C . En la mezcla resultante se burbujeó luego 3,3,3-trifluoroprop-1-ino durante 10 minutos; seguido por la adición de yoduro de cobre (76,5 mg, 0,402 mmol) y $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (281,8 mg, 0,402 mmol). La mezcla de la reacción se enjuagó con argón, el tubo se selló y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, luego se calentó a 75°C y se agitó durante la noche. La mezcla resultante se concentró al vacío y el residuo resultante usando la columna Analogix IF-280, 150 g, 95:5 - 90:10 Heptano:EtOAc para producir 5-fluoro-2-(trifluorometil)benzofuran-7-carboxilato de metilo, que fue usado directamente en el paso siguiente.

20
b) (5-fluoro-2-(trifluorometil)benzofuran-7-il)metanol

25 Un matraz de fondo redondo de 50 ml se cargó con 5-fluoro-2-(trifluorometil)benzofuran-7-carboxilato de metilo (1,05 g, 4,00 mmol) y 10,5 ml de diclorometano. La mezcla resultante se enfrió usando un baño de hielo seco y acetona a -78°C . A la mezcla resultante se añadió gota a gota mediante una jeringuilla una solución de diclorometano de DIBAL (16,0 ml, 16,0 mmol). La mezcla resultante se calentó a temperatura ambiente durante 20 minutos, luego se vertió en una solución acuosa de hidróxido de sodio (50 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo tres veces más con acetato de etilo (100 ml cada vez). Las capas orgánicas se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron a través de CELITE y se concentraron al vacío para producir (5-fluoro-2-(trifluorometil)benzofuran-7-il)metanol, que se usó sin purificación adicional.

30 ^1H NMR (CLOROFORMO- d) δ : 7.56 - 7.61 (m, 1H), 7.51 - 7.55 (m, 1H), 6.30-6.36 (m, 1H), y 4.94 - 5.03 (m, 2H).

35 c) 3-(4-((5-fluoro-2-(trifluorometil)benzofuran-7-il)metoxi)-2,3-dimetilfenil)propanoato de etilo

40 Un matraz de fondo redondo de 10 ml se cargó con 3-(4-hidroxi-2,3-dimetilfenil)propanoato de etilo (1,71 g, 7,69 mmol), (5-fluoro-2-(trifluorometil)benzofuran-7-il)metanol (900,0 mg, 3,84 mmol), trifetilfosfina (1,57 g, 6,00 mmol) y tetrahidrofurano (5,4 ml). La mezcla resultante se enfrió usando un baño de hielo/agua. Se añadió luego gota a gota una solución al 40% en peso de azodicarboxilato de dietilo (2,8 ml, 6,19 mmol) y se permitió que la mezcla resultante calentase a temperatura ambiente con agitación durante la noche. La mezcla resultante se concentró al vacío y el residuo resultante se purificó usando la columna Analogix IF-280, 150 g, Heptano:EtOAc 95:5 - 90:10 para producir 3-(4-((5-fluoro-2-(trifluorometil)benzofuran-7-il)metoxi)-2,3-dimetilfenil)propanoato de etilo.

45 ^1H NMR (CLOROFORMO- d) δ : 6.93 - 7.05 (m, 3H), 6.65 - 6.72 (m, 2H), 5.08 (s, 2H), 4.13 (q, $J = 7.8\text{ Hz}$, $J = 11.7\text{ Hz}$, 2H), 2.86 - 2.96 (m, 2H), 2.47 - 2.57 (m, 2H), 2.24 (s, 6H), y 1.25 (t, $J = 7.8\text{ Hz}$, 3H).

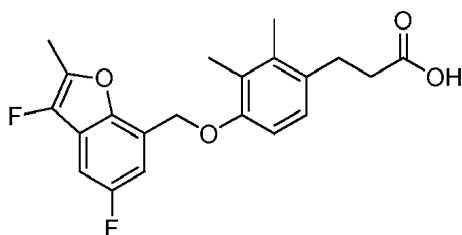
d) Ácido 3-(4-((5-fluoro-2-(trifluorometil)benzofuran-7-il)metoxi)-2,3-dimetilfenil)propanoico

50 Un matraz de fondo redondo de 50 ml se cargó con 3-(4-((5-fluoro-2-(trifluorometil)benzofuran-7-il)metoxi)-2,3-dimetilfenil)propanoato de etilo (215,6 mg, 0,492 mmol), tetrahidrofurano (4,1 ml), agua (1,7 ml) e hidróxido de litio (206 mg, 4,92 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla resultante se lavó con éter dietílico. El residuo resultante se acidificó a continuación con HCl 2N. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). Las capas orgánicas se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a vacío. El residuo resultante se purificó usando la columna Analogix IF-280, 40 g, 90:10 - 50:50 Heptano:EtOAc para producir 3-(4-((5-fluoro-2-(trifluorometil)benzofuran-7-il)metoxi)-2,3-dimetilfenil)propanoico.

55 ^1H NMR (CLOROFORMO- d) δ : 6.94 - 7.05 (m, 3H), 6.66 - 6.74 (m, 2H), 5.08 (s, 2H), 2.90 - 2.98 (m, 2H), 2.55 - 2.65 (m, 2H), y 2.25 (s, 6H); LC/MS (ES+) m/z 434 (M+Na).

60 **Ejemplo 85**

Ácido 3-(4-((3,5-difluoro-2-metilbenzofuran-7-il)metoxi)-2,3-dimetilfenil)propanoico



5
10
a) 5-fluoro-2-metilbenzofuran-7-carboxilato de metilo

15 Un tubo sellado de 20 ml se cargó con 3-bromo-5-fluoro-2-hidroxibenzoato de metilo (1,39 g, 4,01 mmol) y 4,0 ml de dimetilformamida. La mezcla resultante se enfrió usando un baño de hielo seco y acetona a -78°C . En la mezcla resultante se burbujó luego propino durante 10 minutos, seguido de adición de yoduro de cobre (76,5 mg, 0,402 mmol) y $\text{PdCl}_2(\text{pH}_3\text{P})_2$ (281 mg, 0,402 mmol). La mezcla resultante se enjuagó con argón, el tubo se selló y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, luego se calentó a 75°C y se agitó durante la noche. La mezcla resultante se concentró a vacío y el residuo resultante se purificó usando la columna Analogix IF-280, 150 g, 95:5 Heptano:EtOAc para producir 5-fluoro-2-metilbenzofuran-7-carboxilato de metilo, que se usó directamente en el paso siguiente.

20 $^1\text{H NMR}$ (CLOROFORMO-d) δ : 7.50 - 7.59 (m, 1H), 7.28 - 7.36 (m, 1H), 6.40 (s, 1H), 3.98 (s, 3H), y 2.52 (s, 3H).

b) 2-bromo-3,5-difluoro-2-metil-2,3-dihidrobenzofuran-7-carboxilato de metilo

25 Un tubo de polipropileno se cargó con N-bromosuccinimida (222,3 mg, 1,25 mmol) y éter dietílico (6,0 ml) y una solución de poli(flúoruro de hidrógeno) de piridinio al 70% (1,20 ml, 0,961 mmol). El tubo se enjuagó abundantemente con argón y se enfrió usando un baño de hielo seco y acetona a -78°C . Se añadió lentamente una solución de 5-fluoro-2-metilbenzofuran-7-carboxilato de metilo (200 mg, 0,961 mmol) en éter dietílico (1,0 ml). El residuo resultante se agitó y se dejó calentar a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla resultante se vertió en agua con hielo y se extrajo con éter dietílico. La mezcla resultante se lavó con bicarbonato de sodio saturado y las capas orgánicas se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron a través de CELITE y se concentraron al vacío para producir 2-bromo-3,5-difluoro-2-metil-2,3-dihidrobenzofuran-7-carboxilato de metilo, que se usó sin purificación adicional.

30 $^1\text{H NMR}$ (CLOROFORMO-d) δ : 7.58 - 7.65 (m, 1H), 7.28 - 7.35 (m, 1H), 5.29 (d, $J = 15.2\text{ Hz}$, 1H), 3.94 (s, 3H) y 2.12 (d, $J = 18.2\text{ Hz}$, 3H).

c) 3,5-difluoro-2-metilbenzofuran-7-carboxilato de metilo

40 Un matraz de fondo redondo de 50 ml se cargó con 2-bromo-3,5-difluoro-2-metil-2,3-dihidrobenzofuran-7-carboxilato de metilo (300 mg, 0,977 mmol) y 9,8 ml de dimetilsulfóxido. A la mezcla resultante se añadió luego 1,8-diazobicycloundec-7-eno (0,29 ml, 1,95 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla resultante se diluyó con éter dietílico y se lavó con cloruro de amonio acuoso saturado. Las capas orgánicas se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron a través de CELITE y se concentraron al vacío para producir 3,5-difluoro-2-metilbenzofuran-7-carboxilato de metilo, que se usó sin purificación adicional.

45 $^1\text{H NMR}$ (CLOROFORMO-d) δ : 7.59 - 7.67 (m, 1H), 7.26 - 7.34 (m, 1H), 4.00 (s, 3H), y 2.55 (s, 3H).

d) (3,5-difluoro-2-metilbenzofuran-7-il)metanol

50 Un matraz de fondo redondo de 50 ml se cargó con 3,5-difluoro-2-metilbenzofuran-7-carboxilato de metilo (280 mg, 1,24 mmol) y 3,3 ml de diclorometano. La mezcla resultante se enfrió usando un baño de hielo seco y acetona a -78°C . A la mezcla resultante se añadió gota a gota mediante una jeringuilla una solución de diclorometano de DIBAL (5,0 ml, 5,0 mmol). La mezcla resultante se calentó a temperatura ambiente durante 20 minutos, luego se vertió en una solución acuosa de hidróxido de sodio (50 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo tres veces más con acetato de etilo (100 ml cada vez). Las capas orgánicas se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron a través de CELITE y se concentraron al vacío para producir (3,5-difluoro-2-metilbenzofuran-7-il)metanol, que se usó sin purificación adicional.

e) 3-(4-((3,5-difluoro-2-metilbenzofuran-7-il)metoxi)-2,3-dimetilfenil)propanoato de etilo

60 Un matraz de fondo redondo de 50 ml se cargó con 3-(4-hidroxi-2,3-dimetilfenil)propanoato de etilo (0,875 g, 3,94 mmol), (3,5-difluoro-2-metilbenzofuran-7-il)metanol (390 mg, 1,97 mmol), trifenilfosfina (0,805 g, 3,07 mmol) y tetrahidrofurano (2,8 ml). La mezcla resultante se enfrió usando un baño de hielo/agua. A la mezcla resultante se añadió luego una solución al 40% en peso de azodicarboxilato de dietilo (1,4 ml, 3,17 mmol) gota a gota y se permitió que la mezcla calentase a temperatura ambiente con agitación durante la noche. La mezcla resultante se concentró a vacío y el residuo resultante se purificó usando la columna Analogix IF-280, 40 g, 95:5 - 90:10

Heptano:EtOAc para producir 3-(4-((3,5-difluoro-2-)metilbenzofuran-7-il)metoxi)-2,3-dimetilfenil)propanoato de etilo.
 $^1\text{H NMR}$ (CLOROFORMO-d) δ : 7.12 - 7.18 (m, 1H), 6.99 - 7.05 (m, 1H), 6.71 - 6.77 (m, 1H), 6.61 - 6.67 (m, 1H), 5.25 (s, 2H), 4.13 (q, $J = 7.8 \text{ Hz}$, $J = 11.7 \text{ Hz}$, 2H), 2.85 - 2.96 (m, 2H), 2.47 - 2.56 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), y 1.25 (t, $J = 7.8 \text{ Hz}$, 3H).

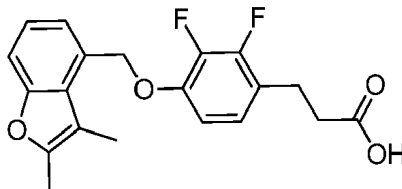
5 **f) Ácido 3-(4-((3,5-difluoro-2-)metilbenzofuran-7-il)metoxi)-2,3-dimetilfenil)propanoico**

10 Un matraz de fondo redondo de 100 ml se cargó con 3-(4-((3,5-difluoro-2-)metilbenzofuran-7-il)metoxi)-2,3-dimetilfenil)propanoato de etilo (209,6 mg, 0,521 mmol), tetrahidrofurano (4,3 ml), agua (1,8 ml) e hidróxido de litio (219 mg, 5,21 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla resultante se lavó con éter dietílico. El residuo resultante se acidificó luego con HCl 2N. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). Las capas orgánicas se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo resultante se purificó usando la columna Analogix IF-280, 40 g, 90:10 - 50:50 Heptano:EtOAc para producir ácido 3-(4-((3,5-difluoro-2-)metilbenzofuran-7-il)metoxi)-2,3-dimetilfenil)propanoico.

15 $^1\text{H NMR}$ (CLOROFORMO-d) δ : 7.14 - 7.20 (m, 1H), 7.03 - 7.07 (m, 1H), 6.73 - 6.80 (m, 1H), 6.64 - 6.70 (m, 1H), 5.29 (s, 2H), 2.89 - 2.97 (m, 2H), 2.55 - 2.64 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), y 2.25 (s, 6H); LC/MS (ES+) m/z 375 (M+1).

Ejemplo 86

20 **Ácido 3-{4-[(2,3-dimetil-1-benzofuran-4-il)metoxi]-2,3-difluorofenil}propanoico**



30 **a) 3-(2,3-difluoro-4-hidroxifenil)acrilato de (E)-etilo**

Una mezcla de 4-bromo-2,3-difluorofenol (14,37 g, 66 mmol), TEA (33 ml, 237,4 mmol), acrilato de etilo (22,33 ml, 204,35 mmol), Pd(OAc)₂ (0,77 g, 3,45 mmol) y tri-*o*-tolilfosfina (1,40 g, 4,61 mmol) en DMF (30 ml) en un tubo de presión se desgasificó/rellenó con argón y luego se calentó a 110° C durante la noche. El residuo resultante se enfrió a temperatura ambiente, se añadió EtOAc y la mezcla se agitó durante 30 minutos. El residuo resultante se filtró a través de una almohadilla de CELITE y el filtrado se evaporó al vacío. El residuo resultante se acidificó con HCl 2N a pH ~2 y se extrajo con EtOAc. Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄. El solvente se evaporó al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de sílice (40-50% de EtOAc/heptano) para producir 3-(2,3-difluoro-4-hidroxifenil)acrilato de (E)-etilo como un sólido amarillo.

35 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CLOROFORMO-d) ppm 1.34 (t, $J=7.1 \text{ Hz}$, 3 H), 4.27 (q, $J=7.1 \text{ Hz}$, 2 H), 6.45 (d, $J=16.2 \text{ Hz}$, 1 H), 6.76 - 6.87 (m, 1 H), 7.15 - 7.24 (m, 1 H), 7.70 (d, $J=16.2 \text{ Hz}$, 1 H).

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

45 A una solución de 3-(2,3-difluoro-4-hidroxifenil)acrilato de (E)-etilo (5,10 g, 20,58 mmol) en etanol (100 ml) en una botella de Parr se añadió Pd/C (10%, 1,5 gramo). El recipiente se cargó con hidrógeno (40 PSI) y se sacudió durante la noche. El catalizador se eliminó por filtración y el filtrado se concentró al vacío para producir 3-(2,3-difluoro-4-hidroxifenil)propanoato de etilo.

50 **c) (2,3-dimetilbenzofuran-4-il)metanol**

Una solución de 2,3-dimetilbenzofuran-4-carboxilato de metilo (2 g, 9,79 mmol, preparada como se describe en la Publicación de PCT WO 2008/038251) en DCM se enfrió a -78° C. A la solución resultante se le añadió luego DIBAL (1 M, 39,2 ml, 39,2 mmol) gota a gota. La solución resultante se agitó durante 2 h a -78° C y se dejó calentar a temperatura ambiente. La solución resultante se enfrió en un baño de hielo y se neutralizó con NH₄Cl saturado y se agitó durante 1 h. La capa orgánica se decantó y la capa acuosa se extrajo tres veces con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución de NaOH (1,0 M) y salmuera, después se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío para producir un aceite. El aceite se purificó por cromatografía en columna para producir (2,3-dimetilbenzofuran-4-il)metanol.

60 **d) 3-(4-((2,3-dimetilbenzofuran-4-il)metoxi)-2,3-difluorofenil)propanoato de etilo**

65 Una solución de (2,3-dimetilbenzofuran-4-il)metanol (76,5 mg, 0,43 mmol), 3-(2,3-difluoro-4-hidroxifenil)propanoato de etilo (100 mg, 0,43 mmol) y PPh₃ (114 mg, 0,43 mmol) en THF se enfrió en un baño de

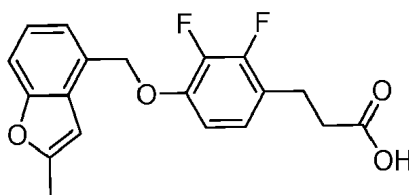
hielo y se trató con azodicarboxilato de dietilo (68 ul, 0,43 mmol). La solución resultante se agitó y se dejó calentar a temperatura ambiente durante 18 h. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó por TLC preparativa de sílice para producir 3-(4-((2,3-dimetilbenzofuran-4-il)metoxi)-2,3-difluorofenil)propanoato de etilo.

5 e) Ácido 3-(4-((2,3-dimetilbenzofuran-4-il)metoxi)-2,3-difluorofenil)propanoico

Una solución de 3-(4-((2,3-dimetilbenzofuran-4-il)metoxi)-2,3-difluorofenil)propanoato de etilo (120 mg, 0,31 mmol) en MeOH se trató con NaOH (5 M, 0,62 ml, 3,1 mmol) y la solución resultante se agitó durante 18 h. El metanol se eliminó al vacío y el residuo se neutralizó con HCl 2N y luego se extrajo con EtOAc. El solvente se eliminó al vacío para producir ácido 3-(4-((2,3-dimetilbenzofuran-4-il)metoxi)-2,3-difluorofenil)propanoico.
¹H NMR (CLOROFORMO-d) δ: 7.35 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.03 - 7.14 (m, 2H), 6.76 - 6.82 (m, 2H), 5.46 (s, 2H), 2.57 - 2.65 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.30 (t, 2H).

15 **Ejemplo 87**

Ácido 3-(2,3-difluoro-4-((2-metil-1-benzofuran-4-il)metoxi)fenil)propanoico



a) 3-(prop-2-in-1-iloxi)benzoato de metilo

30 A una solución de 3-hidroxibenzoato de metilo (7,0 g, 46 mmol) en DMF se añadió K₂CO₃ (9,9 g, 71,8 mmol) y bromuro de propargilo (8,2 g, 66,7 mmol). La suspensión resultante se agitó durante 18 h, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (x2). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía (0-20% de EtOAc/heptano) para producir 3-(prop-2-in-1-iloxi)benzoato de metilo.
¹H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 2.55 (t, J=2.4 Hz, 1 H), 3.91 (s, 3 H), 4.73 (d, J=2.4 Hz, 2 H), 7.17 (dt, J=6.7, 1.5 Hz, 1 H), 7.36 (t, J=7.9 Hz, 1 H), 7.63 (dd, J=2.7, 1.5 Hz, 1 H), 7.65 - 7.71 (m, 1 H).

b) 2-metilbenzofuran-4-carboxilato de metilo

40 Una solución de 3-(prop-2-in-1-iloxi)benzoato de metilo (2,2 g, 11,7 mmol) y CsF (2,3 g, 15,4 mmol) en N,N-dietilanilina (20 ml) se sometió a reflujo durante 5 h. La mezcla de la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc. La solución de EtOAc se extrajo con HCl 2N (x3). La fracción orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para producir 2-metilbenzofuran-4-carboxilato de metilo.

45 c) (2-metilbenzofuran-4-il)metanol

50 Se enfrió una solución de 2-metilbenzofuran-4-carboxilato de metilo (0,73 g, 3,84 mmol, preparada como se describe en ISHIKAWA, T., et al., Heterocycles, 1994, pp371-80, Vol. 39(1)) en DCM a -78° C. A la mezcla resultante se le añadió luego DIBAL (1 M, 15,4 ml, 15,4 mmol) gota a gota. La solución resultante se agitó durante 20 minutos a -78° C y se dejó calentar a temperatura ambiente. La solución resultante se vertió en una mezcla de NaOH 1N y hielo y se extrajo con EtOAc. Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con solución de NaOH (1.0 M) y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío para producir un aceite que se purificó por cromatografía en columna para producir (2-metil-benzofuran-4-il)metanol.

55 d) 3-(2,3-difluoro-4-((2-metilbenzofuran-4-il)metoxi)fenil)propanoato de etilo

60 Una solución de (2-metilbenzofuran-4-il)metanol (70,5 mg, 0,43 mmol), 3-(2,3-difluoro-4-hidroxifenil)propanoato de etilo (100 mg, 0,43 mmol, preparado como se describe en el Ejemplo 86) y PPh₃ (114 mg, 0,43 mmol) en THF se enfrió en un baño de hielo y se trató con azodicarboxilato de dietilo (68 ul, 0,43 mmol). La solución resultante se agitó y se dejó calentar a temperatura ambiente durante 18 h. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó por TLC preparativa de sílice para producir 3-(2,3-difluoro-4-((2-metilbenzofuran-4-il)metoxi)fenil)propanoato de etilo.

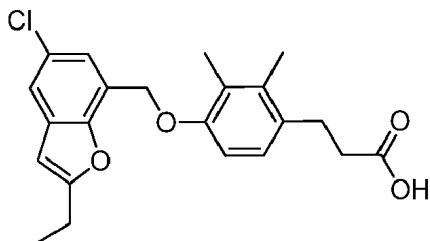
65 e) Ácido 3-(2,3-difluoro-4-((2-metilbenzofuran-4-il)metoxi)fenil)propanoico

Una solución de 3-(2,3-difluoro-4-((2-metilbenzofuran-4-il)metoxi)fenil)propanoato de etilo (116 mg, 0,31 mmol) en MeOH se trató con NaOH (5M, 0,62 ml, 3,1 mmol) y la solución resultante se agitó durante 18 h. El metanol se eliminó al vacío y el residuo se neutralizó con HCl 2N y se extrajo con EtOAc. El solvente se eliminó al vacío para producir ácido 3-(2,3-difluoro-4-((2-metilbenzofuran-4-il)metoxi)fenil)propanoico.

¹H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 2.39 - 2.49 (m, 5 H), 2.76 (t, *J*=7.7 Hz, 2 H), 5.33 (s, 2 H), 6.56 (s, 1 H), 6.74 - 6.90 (m, 2 H), 7.13 - 7.22 (m, 2 H), 7.36 - 7.42 (m, 1 H). ESI-MS (*m/z*): Calculado para C₁₉H₁₆F₂O₄: 369.1 (M+Na); encontrado: 369.1.

Ejemplo 88

Ácido 3-{4-[(5-cloro-2-etil-1-benzofuran-7-il)metoxi]-2,3-dimetilfenil}propanoico



a) 5-cloro-2-etilbenzofuran-7-carbaldehído

Un tubo sellado de 20 ml se cargó con 5-cloro-2-hidroxi-3-yodobenzaldehído (5 g, 12,7 mmol, 72%), diclorobis(trifenilfosfina)paladio (0,89 g, 1,27 mmol), yoduro de cobre (I) (0,24 g, 1,27 mmol), TEA (3,5 ml, 25,5 mmol) y 12,7 ml de DMF. El tubo se enjuagó con argón, se introdujo but-1-ino (1,4 g, 25,5 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente y a 75° C durante la noche. El residuo resultante se enfrió a temperatura ambiente, se concentró al vacío y se purificó usando cromatografía en columna de sílice para producir 5-cloro-2-etilbenzofuran-7-carbaldehído.

b) (5-cloro-2-etilbenzofuran-7-il)metanol

A una solución de 5-cloro-2-etilbenzofuran-7-carbaldehído (390 mg, 1.87 mmol) en MeOH enfriado en un baño de hielo se añadió borohidruro de sodio (85 mg, 2.24 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El residuo resultante se extrajo con EtOAc, se secó sobre Na₂SO₄ y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para producir b) (5-cloro-2-etilbenzofuran-7-il)metanol.

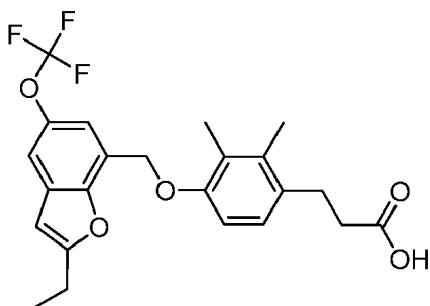
c) Ácido 3-{4-[(5-cloro-2-etil-1-benzofuran-7-il)metoxi]-2,3-dimetilfenil}propanoico

El compuesto del título se preparó haciendo reaccionar (5-cloro-2-etilbenzofuran-7-il)metanol de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 2.

¹H NMR (MeOD) δ: 7.41 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.32 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.99 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.82 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.39 (s, 1H), 5.29 (s, 2H), 2.89 - 2.98 (m, 2H), 2.82 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.50 - 2.57 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.35 (t, 3H). Espectro de masas (ESI, *m/z*): Calculado para C₂₂H₂₃ClO₄, 409.1 (M+Na), encontrado 409.0.

Ejemplo 89

Ácido 3-{4-[(2-etil-5-(trifluorometoxi)-1-benzofuran-7-il]metoxi]-2,3-dimetilfenil}propanoico



a) 2-metoxi-5-(trifluorometoxi)benzaldehído

A una solución de 1-metoxi-4-(trifluorometoxi)benzeno (25 g, 130,1 mmol) en 500 ml de DCM a -78°C se añadió tetracloruro de titanio (IV) durante un período de 1 minuto. La mezcla resultante se agitó durante 30 minutos y se añadió éter diclorometilmetilo (27,5 ml, 294,9 mmol). Se dejó que el baño de hielo expirase y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El residuo resultante se vertió cuidadosamente en agua y se extrajo con tres porciones de DCM. Los extractos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron (Na_2SO_4), y se concentraron. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna flash para producir 2-metoxi-5-(trifluorometoxi)benzaldehído.

b) 2-hidroxi-5-(trifluorometoxi)benzaldehído

A una solución de 2-metoxi-5-(trifluorometoxi)benzaldehído (19,5 g, 88,6 mmol) en DCM a -78°C se añadió tribromuro de boro (17,6 ml, 186,0 mmol) durante un período de aproximadamente 1 minuto. La mezcla resultante se agitó durante 1 hora, el baño de refrigeración se reemplazó con un baño de hielo y la mezcla se agitó durante 1 hora. El residuo resultante se vertió lentamente en hielo y se extrajo con DCM (x2). Los extractos se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de sílice para producir 2-hidroxi-5-(trifluorometoxi)benzaldehído.

c) 2-hidroxi-3-yodo-5-(trifluorometoxi)benzaldehído

Una solución de 2-hidroxi-5-(trifluorometoxi)benzaldehído (20 g, 97,0 mmol) y NIS (54,6 g, 242,7 mmol) en DMF (196 ml) se agitó a temperatura ambiente bajo argón durante 48 horas. La DMF se eliminó al vacío y el residuo se recogió en EtOAc y se lavó con HCl 1 N, tiosulfato sódico y NaCl saturado. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó. El residuo resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice (0 a 30% de EtOAc/hept durante 20 min) para producir 2-hidroxi-3-yodo-5-(trifluorometoxi)benzaldehído.

d) 2-propil-5-(trifluorometoxi)benzofuran-7-carbaldehído

El compuesto del título se preparó haciendo reaccionar 2-hidroxi-3-yodo-5-(trifluorometoxi)benzaldehído según el procedimiento descrito en el Ejemplo 88 paso (a) sustituyendo pent-1-ino por but-1-ino.

e) (2-propil-5-(trifluorometoxi)benzofuran-7-il)metanol

El compuesto del título se preparó haciendo reaccionar 2-propil-5-(trifluorometoxi)benzofuran-7-carbaldehído por reducción con NaBH_4 de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 88 paso (b).

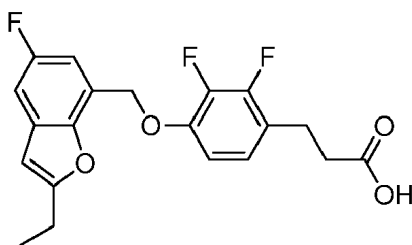
f) Ácido 3-(4-{[2-etil-5-(trifluorometoxi)-1-benzofuran-7-il]metoxi}-2,3-dimetilfenil)propanoico

El compuesto del título se preparó haciendo reaccionar (2-propil-5-(trifluorometoxi)benzofuran-7-il)metanol de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 2.

$^1\text{H NMR}$ (CLOROFORMO- d) δ : 7.29 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 6.99 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 6.82 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 6.42 (s, 1H), 5.31 (s, 2H), 2.91 - 2.99 (m, 2H), 2.81 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.56 - 2.64 (m, 2H), 2.25 (s, 6H), 1.34 (t, 3H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{F}_3\text{O}_5$, 437.1 (M+H), encontrado 437.0.

Ejemplo 90

Ácido 3-{4-[2-Etil-5-fluoro-1-benzofuran-7-il]metoxi}-2,3-difluorofenil}propanoico



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 83 sustituyendo 3-(2,3-difluoro-4-hidroxifenil)propanoato de etilo (preparado como se describe en el Ejemplo 86) por 3-(4-hidroxi-2,3-dimetilfenil)propanoato de etilo.

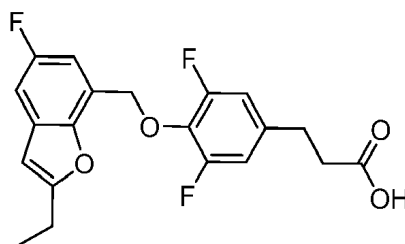
$^1\text{H NMR}$ (CLOROFORMO- d) δ : 7.12 (dd, $J = 8.3, 2.8$ Hz, 1H), 7.05 (dd, $J = 9.6, 2.5$ Hz, 1H), 6.77 - 6.90 (m, 2H), 6.36 (s, 1H), 5.43 (s, 2H), 2.80 - 2.87 (m, 2H), 2.77 (q, 2H), 2.47 - 2.56 (m, 2H), 1.30 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{O}_4$, 401.1 (M+Na), encontrado 401.0.

Ejemplo 91

Ácido 3-{4-[2-etil-5-fluoro-1-benzofuran-7-il)metoxi]-3,5-difluorofenil}propanoico

5

10



15

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 83, sustituyendo 3-(3,5-difluoro-4-hidroxifenil)propanoato de etilo (preparado como se describe en la Publicación de Solicitud de Patente U.S. 20110313003, 22 de diciembre del 2011) por 3-(4-hidroxi-2,3-dimetilfenil)propanoato de etilo.

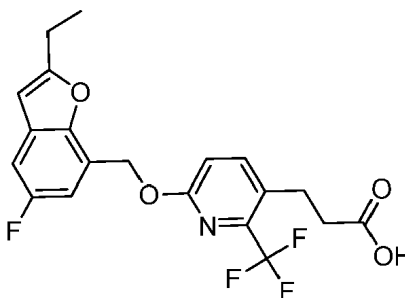
¹H NMR (CLOROFORMO-d) δ: 7.10 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 6.69 - 6.80 (m, 2H), 6.34 (s, 1H), 5.40 (s, 2H), 2.83 - 2.92 (m, 2H), 2.77 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 2.60 - 2.70 (m, 2H), 1.31 (t, 3H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para C₂₀H₁₇F₃O₄, 401.1 (M+Na), encontrado 401.0.

20

Ejemplo 92**Ácido 3-{6-[2-etil-5-fluoro-1-benzofuran-7-il)metoxi]-2-(trifluorometil)piridin-3-il}propanoico**

25

30



35

a) 6-cloro-3-yodo-2-(trifluorometil)piridina

40

Una solución de LDA (1,8 M, 24,5 ml) en THF se enfrió a -78° C y se añadió gota a gota una solución de 2-cloro-6-(trifluorometil)piridina (4 g, 22,0 mmol) en THF. La solución se agitó a -78° C durante 1,5 h. A la mezcla resultante se añadió entonces una solución de yodo (5,6 g, 22,0 mmol) en THF gota a gota durante 30 minutos. La solución se agitó a -78° C durante 45 minutos, luego se neutralizó con HCl 2M. La mezcla resultante se extrajo con Et₂O (2X). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con tiosulfato de sodio, NaHCO₃ saturado, salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄ para producir 6-cloro-3-yodo-2-(trifluorometil)piridina.

45

b) 3-(6-cloro-2-(trifluorometil)piridin-3-il)acrilato de (E) -etilo

50

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 86 paso (a) sustituyendo 6-cloro-3-yodo-2-(trifluorometil)piridina por 4-bromo-2,3-difluorofenol.

c) 3-(6-((2-etil-5-fluorobenzofuran-7-il)metoxi)-2-(trifluorometil)piridin-3-il)acrilato de (E)- etilo.

55

A una solución de (2-etil-5-fluorobenzofuran-7-il)metanol (362 mg, 1,86 mmol, preparada como se describe en el Ejemplo 83) en DMF se añadió NaH (60%, 80 mg, 2,02 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A la solución resultante se le añadió luego 3-(6-cloro-2-(trifluorometil)piridin-3-il)acrilato de (E)-etilo (434 mg, 1,55 mmol) gota a gota y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 72 h. El DMF se eliminó al vacío y el residuo se recogió en NH₄Cl saturado y se extrajo en EtOAc. La fracción orgánica se concentró y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para producir 3-(6-((2-etil-5-fluorobenzofuran-7-il)metoxi)-2-(trifluorometil)piridin-3-il)acrilato de (E)-etilo.

60

d) 3-(6-((2-etil-5-fluorobenzofuran-7-il)metoxi)-2-(trifluorometil)piridin-3-il)propanoato de etilo

65

A una solución de 3-(6-((2-etil-5-fluorobenzofuran-7-il)metoxi)-2-(trifluorometil)piridin-3-il)acrilato de (E)-etilo (230 mg, 0,53 mmol) en EtOAc se añadió tetrafluoroborato de bis(norbornadieno)rodio (I) (24 mg, 0,06 mmol) y la mezcla resultante se agitó en una atmósfera de H₂ (globo) durante 3 h. El residuo resultante se concentró y se

purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para producir 3-(6-((2-etil-5-fluorobenzofuran-7-il)metoxi)-2-(trifluorometil)piridin-3-il)propanoato de etilo.

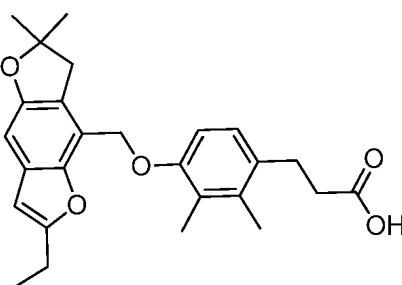
d) Ácido 3-{6-[(2-etil-5-fluoro-1-benzofuran-7-il)metoxi]-2-(trifluorometil)piridin-3-il}propanoico

El compuesto del título se preparó haciendo reaccionar 3-(6-((2-etil-5-fluorobenzofuran-7-il)metoxi)-2-(trifluorometil)piridin-3-il)propanoato de etilo de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1.

¹H NMR (MeOH) δ: 7.74 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.16 (dd, J = 8.6, 2.5 Hz, 1H), 7.11 (dd, J = 9.9, 2.8 Hz, 1H), 6.48 (t, J = 1.0 Hz, 1H), 5.69 (s, 2H), 2.95 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.82 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 2.58 - 2.68 (m, 2H), 1.32 (t, 3H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para C₂₀H₁₇F₄NO₄, 412.1 (M+H), encontrado 412.0.

Ejemplo 93

Ácido 3-{4-[6-etil-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzo[1,2-b:4,5-b']difuran-4-il)metoxi]-2,3-dimetilfenilo}propanoico



a) 2-etil-5-((2-metilalil)oxi)benzofuran-7-carboxilato de metilo

A una solución de 2-etil-5-hidroxibenzofuran-7-carboxilato de metilo (0,61 g, 2,77 mmol, preparada como se describe en el Ejemplo 33) en DMF (15 ml) se añadió carbonato de potasio (0,84 g, 6,10 mmol) y 3-cloro-2-metilprop-1-eno (0,63 ml, 6,10 mmol). La suspensión resultante se calentó a 70° C durante 18 h, y luego se enfrió a temperatura ambiente y los sólidos se filtraron y se lavaron con EtOAc. La solución de EtOAc se lavó con agua, salmuera, y se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice para producir 2-etil-5-((2-metilalil)oxi)benzofuran-7-carboxilato de metilo.

b) 2-etil-5-hidroxi-6-(2-metilalil)benzofuran-7-carboxilato de metilo

Se calentó 2-etil-5-((2-metilalil)oxi)benzofuran-7-carboxilato de metilo (0,72 g, 2,63 mmol) a 192° C durante 18 h. La mezcla resultante se enfrió y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de sílice para producir 2-etil-5-hidroxi-6-(2-metilalil)benzofuran-7-carboxilato de metilo.

c) 6-etil-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzo[1,2-b:4,5-b']difuran-4-carboxilato de metilo

Una mezcla de 2-etil-5-hidroxi-6-(2-metilalil)benzofuran-7-carboxilato de metilo (0,20 g, 0,73 mmol) en ácido fórmico se calentó a 100° C durante 18 h. El ácido fórmico se eliminó al vacío y el residuo se disolvió en MeOH y se trató con TMS-diazometano hasta que persistió un color amarillo. El residuo resultante se concentró y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para producir 6-etil-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzo[1,2-b:4,5-b']difuran-4-carboxilato de metilo.

d) (6-etil-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzo[1,2-b:4,5-b']difuran-4-il)metanol

El compuesto del título se preparó haciendo reaccionar 6-etil-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzo[1,2-b:4,5-b']difuran-4-carboxilato de metilo con DIBAL de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 86 paso (c).

e) 4-(clorometil)-6-etil-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzo[1,2-b:4,5-b']difuran

Una mezcla de (6-etil-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzo[1,2-b:4,5-b']difuran-4-il)metanol (40 mg, 0,16 mmol) y cloruro de tionilo (0,014 ml, 0,19 mmol) en cloruro de metileno (2,8 ml) se agitó a temperatura ambiente bajo argón durante 4 horas. El residuo resultante se concentró y se usó en el paso siguiente sin purificación adicional.

f) 3-(4-((6-etil-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzo[1,2-b:4,5-b']difuran-4-il)metoxi)-2,3-dimetilfenil)propanoato

Una mezcla de 4-(clorometil)-6-etil-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzo[1,2-b:4,5-b']difurano (43 mg, 0,16 mmol), 3-(4-hidroxi-2,3-dimetilfenil)propanoato de etilo (72 mg, 0,32 mmol) y carbonato de cesio (137 mg, 0,42 mmol) en acetonitrilo (2,9 ml) se calentó a 70° C en atmósfera de Ar durante la noche. El residuo resultante se filtró y el filtrado

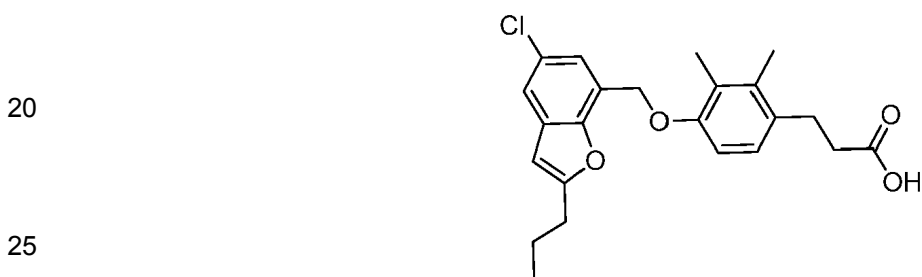
se concentró y se diluyó con EtOAc, se lavó con salmuera, y se secó sobre Na_2SO_4 . El residuo resultante se purificó por TLC preparativa para producir 3-(4-((6-etil-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzo[1,2-b:4,5-b']difuran-4-il)metoxi)-2,3-dimetilfenil)propanoato de etilo.

5 g) Ácido 3-{4-[(6-etil-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzo[1,2-b:4,5-b']difuran-4-il)metoxi]-2,3-dimetilfenil}propanoico

El compuesto del título se preparó haciendo reaccionar 3-(4-((6-etil-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzo[1,2-b:4,5-b']difuran-4-il)metoxi)-2,3-dimetilfenil)propanoato de etilo de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1.
 10 $^1\text{H NMR}$ (CLOROFORMO-d) δ : 6.94 - 7.01 (m, 1H), 6.86 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.29 (s, 1H), 5.25 (s, 2H), 3.12 (s, 2H), 2.90 - 2.99 (m, 2H), 2.75 (q, $J = 7.4$ Hz, 2H), 2.55 - 2.65 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 1.47 (s, 6H), 1.30 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{O}_5$, 423.2 (M+H), encontrado 423.0.

Ejemplo 94

15 Ácido 3-{4-[(5-cloro-2-propil-1-benzofuran-7-il)metoxi]-2,3-dimetilfeno}propanoico



a) 5-cloro-2-hidroxi-3-yodobenzoato de metilo

30 Una solución de 5-cloro-2-hidroxibenzoato de metilo (2 g, 10,7 mmol) y NIS (6,0 g, 26,8 mmol) en DMF (22 ml) se agitó a temperatura ambiente bajo Ar durante 48 horas. El DMF se eliminó al vacío y el residuo se recogió en EtOAc y se lavó con HCl 1N, tiosulfato sódico y NaCl saturado. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0 a 30% de EtOAc en heptano durante 20 min) para producir 5-cloro-2-hidroxi-3-yodobenzoato de metilo.

35

b) 5-cloro-2-propilbenzofuran-7-carboxilato de metilo

El compuesto del título se preparó haciendo reaccionar 5-cloro-2-hidroxi-3-yodobenzoato de metilo de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 83, sustituyendo 1-pentino por 1-butino en el paso (b).

40

c) (5-cloro-2-propilbenzofuran-7-il)metanol

El compuesto del título se preparó haciendo reaccionar 5-cloro-2-propilbenzofuran-7-carboxilato de metilo de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 83 paso (c).

45

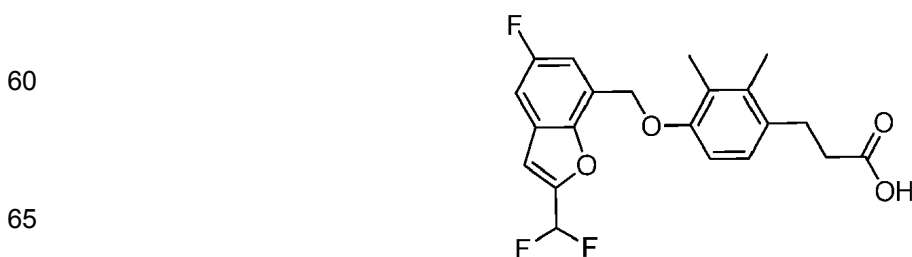
d) Ácido 3-{4-[(5-cloro-2-propil-1-benzofuran-7-il)metoxi]-2,3-dimetilfenil}propanoico

El compuesto del título se preparó haciendo reaccionar (5-cloro-2-propilbenzofuran-7-il)metanol de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 83.

50 $^1\text{H NMR}$ (CLOROFORMO-d) δ : 7.40 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 6.98 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.81 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.36 (s, 1H), 5.28 (s, 2H), 2.95 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 2.74 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 2.57 - 2.66 (m, 2H), 2.25 (s, 6H), 1.70 - 1.83 (m, 2H), 1.01 (t, 3H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{ClO}_4$, 423.1 (M+Na), encontrado 423.0.

Ejemplo 95

55 Ácido 3-{4-[(2-(difluorometil)-5-fluoro-1-benzofuran-7-il)metoxi]-2,3-dimetilfenil}propanoico



a) 3-(4-((5-fluoro-2-(hidroximetil)benzofuran-7-il)metoxi)-2,3-dimetilfenil)propanoato de metilo

Una solución de ácido 3-(4-((5-fluoro-2-(hidroximetil)benzofuran-7-il)metoxi)-2,3-dimetilfenil)propanoico (30 mg, 0,08 mmol, preparado como se describe en el Ejemplo 5) en MeOH se enfrió en un baño de hielo y se trató con TMS-diazometano hasta que se obtuvo un color amarillo permanente. El exceso de diazometano se neutralizó con AcOH y el solvente se evaporó. El residuo resultante se usó en el paso siguiente sin purificación adicional.

b) 3-(4-((5-fluoro-2-formilbenzofuran-7-il)metoxi)-2,3-dimetilfenil)propanoato de metilo

A una solución de 3-(4-((5-fluoro-2-(hidroximetil)benzofuran-7-il)metoxi)-2,3-dimetilfenil)propanoato de metilo (31 mg, 0,08 mmol) en DCM (2 ml) se añadió periodinano de Dess-Martin (40 mg, 0,09 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente. El residuo resultante se diluyó con EtOAc y se lavó con Na₂CO₃ sat. El residuo resultante se purificó por prep-TLC para producir 3-(4-((5-fluoro-2-formilbenzofuran-7-il)metoxi)-2,3-dimetilfenil)propanoato de metilo.

c) 3-(4-((2-(difluorometil)-5-fluorobenzofuran-7-il)metoxi)-2,3-dimetilfenil)propanoato de metilo

A una solución de 3-(4-((5-fluoro-2-formilbenzofuran-7-il)metoxi)-2,3-dimetilfenil)propanoato de metilo (30 mg, 0,08 mmol) en metanol se le añadió trifluoruro de bis(2-metoxietil)aminosulfuro (0,04 ml, 0,23 mmol) y la mezcla se agitó durante 18 horas. La solución se concentró y se purificó por TLC preparativa para producir 3-(4-((2-(difluorometil)-5-fluorobenzofuran-7-il)metoxi)-2,3-dimetilfenil)propanoato de metilo.

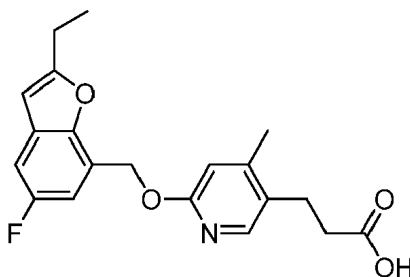
d) Ácido 3-(4-((2-(difluorometil)-5-fluoro-1-benzofuran-7-il)metoxi)-2,3-dimetilfenil)propanoico

El compuesto del título se preparó haciendo reaccionar 3-(4-((2-(difluorometil)-5-fluorobenzofuran-7-il)metoxi)-2,3-dimetilfenil)propanoato de metilo de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1.

¹H NMR (CLOROFORMO-d) δ: 7.32 (dd, J = 9.6, 2.0 Hz, 1H), 7.23 - 7.25 (m, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.99 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.75 (t, J = 54.4 Hz, 1H), 5.34 (s, 2H), 2.90 - 3.00 (m, 2H), 2.56 - 2.66 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.24 (s, 3H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para C₂₁H₁₉F₃O₄, 415.1 (M+Na), encontrado 415.0.

Ejemplo 96

Ácido 3-(6-((2-etil-5-fluoro-1-benzofuran-7-il)metoxi)-4-metilpiridin-3-il)propanoico



a) 3-(6-fluoro-4-metilpiridin-3-il)propanoato de etilo

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 86 sustituyendo 5-bromo-2-fluoro-4-metilpiridina por 4-bromo-2,3-difluorofenol en el paso (a).

b) 3-(6-((2-etil-5-fluorobenzofuran-7-il)metoxi)-4-metilpiridin-3-il)propanoato de etilo

A una solución de (2-etil-5-fluorobenzofuran-7-il)metanol (314 mg, 1,62 mmol, preparada como se describe en el Ejemplo 83) en DMF se añadió NaH (60%, 70 mg, 1,75 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A la solución resultante se le añadió 3-(6-fluoro-4-metilpiridin-3-il)propanoato de etilo (284 mg, 1,35 mmol) en DMF gota a gota y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 72 h. Se eliminó DMF al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para producir 3-(6-((2-etil-5-fluorobenzofuran-7-il)metoxi)-4-metilpiridin-3-il)propanoato de etilo.

c) Ácido 3-(6-((2-Etil-5-fluoro-1-benzofuran-7-il)metoxi)-4-metilpiridin-3-il)propanoico

El compuesto del título se preparó haciendo reaccionar 3-(6-((2-etil-5-fluorobenzofuran-7-il)metoxi)-4-metilpiridin-3-il)propanoato de etilo de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1.

¹H NMR (MeOD) δ: 7.96 (s, 1H), 7.12 (dd, J = 8.6, 2.5 Hz, 1H), 7.05 (dd, J = 9.6, 2.5 Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.42 (s, 1H), 5.59 (s, 2H), 2.93 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.81 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 2.60 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.38 (s, 3H), 1.28 - 1.43

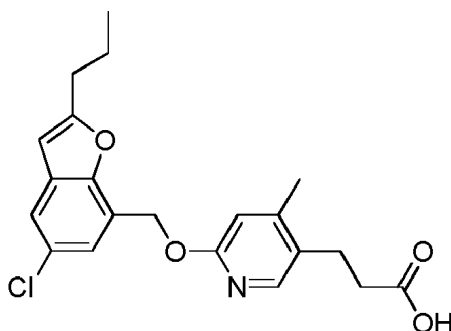
(m, 3H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para C₂₀H₂₀FNO₄, 358.1 (M+H), encontrado 358.0.

Ejemplo 97

5 Ácido 3-{6-[(5-cloro-2-propil-1-benzofuran-7-il)metoxi]-4-metilpiridin-3-il}propanoico

10

15



20

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 96 sustituyendo (5-cloro-2-propilbenzofuran-7-il)metanol (preparado como se describe en el Ejemplo 94) por (2-etil-5-fluorobenzofuran-7-il)metanol.

25

¹H NMR (CLOROFORMO-d) δ: 8.22 (s, 1H), 7.43 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.36 (s, 1H), 5.60 (s, 2H), 2.94 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.73 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.63 - 2.70 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 1.76 (sxt, J = 7.5 Hz, 2H), 1.00 (t, J = 7.3 Hz, 3H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para C₂₁H₂₂ClNO₄, 388.1 (M+H), encontrado 388.0.

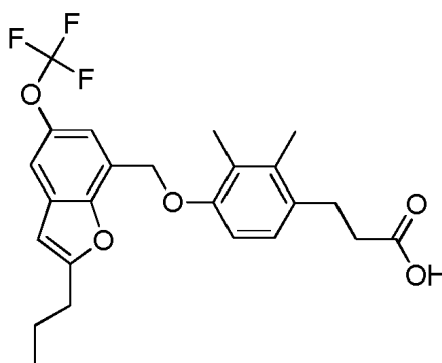
Ejemplo 98

30

Ácido 3-(2,3-dimetil-4-{[2-propil-5-(trifluorometoxi)-1-benzofuran-7-il]metoxi}fenil)propanoico

35

40



45

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 89 sustituyendo pent-1-ino por but-1-ino.

50

¹H NMR (CLOROFORMO-d) δ: 7.24 - 7.31 (m, 1H), 6.99 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.42 (s, 1H), 5.31 (s, 2H), 2.91 - 3.00 (m, 2H), 2.76 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.56 - 2.66 (m, 2H), 2.25 (s, 6H), 1.78 (sxt, J = 7.4 Hz, 2H), 1.02 (t, 3H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para C₂₄H₂₅F₃O₅, 451.2 (M+H), encontrado 451.0.

50

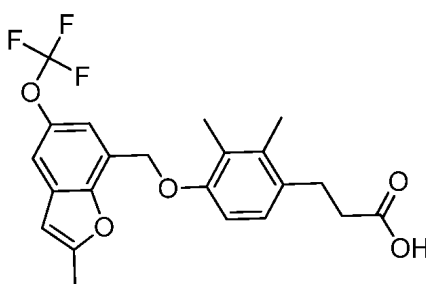
Ejemplo 99 (Compuesto de la invención)

55

Ácido 3-(2,3-dimetil-4-{[2-metil-5-(trifluorometoxi)-1-benzofuran-7-il]metoxi}fenil)propanoico

60

65

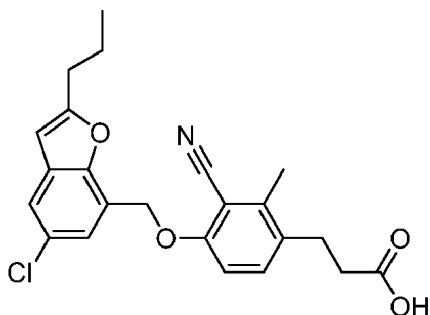


El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 89 sustituyendo prop-1-ino por but-1-ino.

^1H NMR (CLOROFORMO-d) δ : 7.22 - 7.30 (m, 2H), 6.99 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.41 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 5.30 (s, 2H), 2.90 - 2.99 (m, 2H), 2.56 - 2.66 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.25 (s, 6H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{O}_5$, 423.1 (M+H), encontrado 423.0.

Ejemplo 100

Ácido 3-{4-[5-cloro-2-propil-1-benzofuran-7-il]metoxi}-3-ciano-2-metilfenil}propanoico



a) 3-bromo-6-fluoro-2-metilbenzonitrilo

A una solución enfriada (0°C) de 2-fluoro-6-metilbenzonitrilo (2 g, 14,8 mmol) en ácido sulfúrico concentrado (40 ml) se añadió NBS (2,7 g, 15,6 mmol). El residuo resultante se agitó a 0°C durante 3 horas y se vertió en agua con hielo (400 ml). La solución resultante se extrajo tres veces con EtOAc (80 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo resultante se purificó por cromatografía flash en gel de sílice para producir 3-bromo-6-fluoro-2-metilbenzonitrilo.

b) 3-(3-ciano-4-fluoro-2-metilfenil)propanoato de etilo

El compuesto del título se preparó haciendo reaccionar 3-bromo-6-fluoro-2-metilbenzonitrilo de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 86.

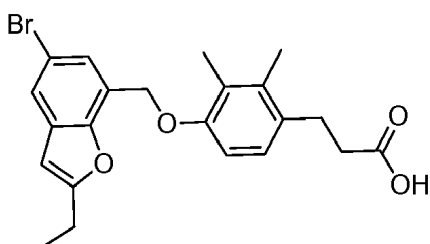
c) Ácido 3-{4-[5-cloro-2-propil-1-benzofuran-7-il]metoxi}-3-ciano-2-metilfenil}propanoico

El compuesto del título se preparó haciendo reaccionar 3-(3-ciano-4-fluoro-2-metilfenil)propanoato de etilo y (5-cloro-2-propilbenzofuran-7-il)metanol (preparado como se describe en el Ejemplo 94) de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 96.

^1H NMR (CLOROFORMO-d) δ : 7.41 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.23 - 7.25 (m, 1H), 6.83 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.37 (s, 1H), 5.42 (s, 2H), 2.92 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.76 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.60 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.51 (s, 3H), 1.78 (sxt, 2H), 1.02 (t, J = 7.5 Hz, 3H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{ClNO}_4$, 431.1 (M+H), encontrado 431.0.

Ejemplo 101

Ácido 3-{4-[5-bromo-2-etil-1-benzofuran-7-il]metoxi}-2,3-dimetilfeno}propanoico



a) 5-bromo-2-etilbenzofuran-7-carboxilato de metilo

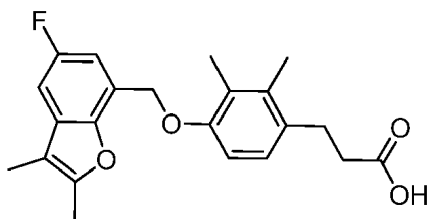
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 83 paso (b) sustituyendo 5-bromo-2-hidroxi-3-yodobenzoato de metilo por 3-bromo-5-fluoro-2-hidroxibenzoato de metilo.

b) Ácido 3-{4-[(5-bromo-2-etil-1-benzofuran-7-il)metoxi]-2,3-dimetilfenil}propanoico

El compuesto del título se preparó haciendo reaccionar 5-bromo-2-etilbenzofuran-7-carboxilato de etilo de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 83.

¹H NMR (MeOD) δ: 7.57 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.40 (s, 1H), 5.29 (s, 2H), 2.89 - 2.99 (m, 2H), 2.82 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 2.49 - 2.59 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.35 (t, J = 7.5 Hz, 3H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para C₂₂H₂₃BrO₄, 431.1 (M+H), encontrado 431.0.

Ejemplo 102

Ácido 3-{4-[(5-Fluoro-2,3-dimetil-1-benzofuran-7-il)metoxil]-2,3-dimetilfenil}propanoicoa) 3-(2-bromo-4-fluorofenoxi)butan-2-ona

Una mezcla de 2-bromo-4-fluorofenol (5 g, 26.2 mmol), carbonato de potasio (10.8 g, 78.5 mmol), 3-clorobutan-2-ona (2,6 ml, 26,2 mmol) y yoduro de potasio (1.2 g, 7,4 mmol) en acetonitrilo (20 ml) se calentó a 70° C y se agitó durante 18 h. El residuo resultante se enfrió a temperatura ambiente y los sólidos se eliminaron por filtración. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se recogió en EtOAc y se lavó con agua y NaCl saturado. La solución se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice para dar 3-(2-bromo-4-fluorofenoxi)butan-2-ona.

b) 7-bromo-5-fluoro-2,3-dimetilbenzofurano

Se añadió 3-(2-bromo-4-fluorofenoxi)butan-2-ona (4 g, 15,3 mmol) en porciones a ácido sulfúrico (2 ml) a 30° C y se agitó durante 6 h. El residuo resultante se enfrió a temperatura ambiente y se vertió sobre hielo. La mezcla acuosa resultante se extrajo con EtOAc. La fracción de EtOAc se lavó con NaOH 1N, agua y NaCl saturado. La fracción de EtOAc se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice para dar 7-bromo-5-fluoro-2,3-dimetilbenzofurano.

c) 5-fluoro-2,3-dimetilbenzofuran-7-carbaldehído

A una solución de 7-bromo-5-fluoro-2,3-dimetilbenzofurano (1,56 g, 6,42 mmol) en THF (30 ml) a -78° C se añadió n-BuLi (1,6M hex, 4,41 ml). Después de agitar a esta temperatura durante 30 min, se añadió DMF (2,5 ml, 32,09 mmol) y la mezcla se agitó durante 1 h y luego se calentó a temperatura ambiente. Se añadió NH₄Cl acuoso y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. La fase de EtOAc se secó sobre MgSO₄, se filtró, y se evaporó bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice para producir 5-fluoro-2,3-dimetilbenzofuran-7-carbaldehído.

d) Ácido 3-{4-[(5-fluoro-2,3-dimetil-1-benzofuran-7-il)metoxi]-2,3-dimetilfenil}propanoico

El compuesto del título se preparó haciendo reaccionar 5-fluoro-2,3-dimetilbenzofuran-7-carbaldehído de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 88.

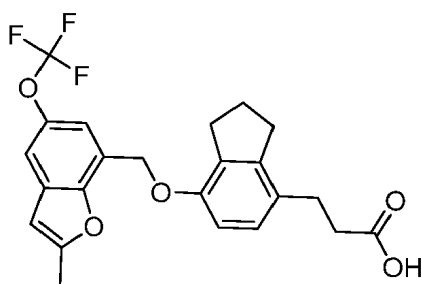
¹H NMR (CLOROFORMO-d) δ: 7.09 (dd, J = 9.9, 2.3 Hz, 1H), 6.95 - 7.03 (m, 2H), 6.79 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 5.29 (s, 2H), 2.95 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.56 - 2.65 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.13 (s, 3H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para C₂₂H₂₃FO₄, 371.1 (M+H), encontrado 471.0.

Ejemplo 103

Ácido 3-(7-{[2-metil-5-(trifluorometoxi)-1-benzofuran-7-il]metoxi}-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)propanoico

5

10



a) (2-metil-5-(trifluorometoxi)benzofuran-7-il)metanol

15

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 89 sustituyendo propino por but-1-ino.

b) Ácido 3-(7-([2-metil-5-(trifluorometoxi)-1-benzofuran-7-il]metoxi)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)propanoico

20

El compuesto del título se preparó haciendo reaccionar (2-metil-5-(trifluorometoxi)benzofuran-7-il)metanol y 3-(7-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)propanoato de etilo (preparado como se describe en la Publicación de Solicitud de Patente U.S. 20110313003, 22 de diciembre del 2011), de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 87.

25

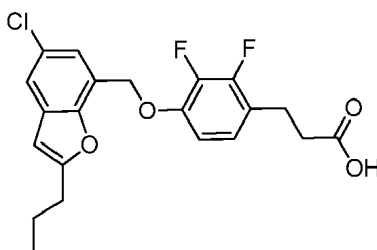
$^1\text{H NMR}$ (CLOROFORMO- d) δ : 7.27 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 6.96 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 6.75 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.41 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H), 5.34 (s, 2H), 2.96 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 2.86 - 2.93 (m, 4H), 2.59 - 2.68 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.11 (quin, $J = 7.5$ Hz, 2H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{O}_5$, 435.1 (M+H), encontrado 435.0.

Ejemplo 104

30

Ácido 3-{4-[(5-cloro-2-propil-1-benzofuran-7-il)metoxi]-2,3-difluorofenil}propanoico

35



40

El compuesto del título se preparó haciendo reaccionar (5-cloro-2-propilbenzofuran-7-il)metanol (preparado como se describe en el Ejemplo 94 paso b) y 3-(2,3-difluoro-4-hidroxifenil)propanoato de etilo (preparado como se describe en el Ejemplo 86 paso b) de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 87.

45

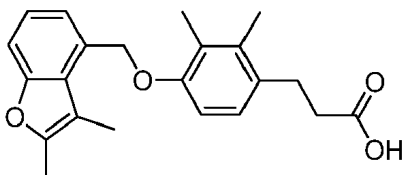
$^1\text{H NMR}$ (CLOROFORMO- d) δ : 7.41 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.30 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 6.81 - 6.89 (m, 1H), 6.71 - 6.80 (m, 1H), 6.36 (s, 1H), 5.36 (s, 2H), 2.90 - 3.00 (m, 2H), 2.74 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.63 - 2.71 (m, 2H), 1.69 - 1.85 (m, 2H), 1.01 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{ClF}_2\text{O}_4$, 431.1 (M+Na), encontrado 431.0.

Ejemplo 105

50

Ácido 3-{4-[(2,3-dimetil-1-benzofuran-4-il)metoxi]-2,3-dimetilfeno}propanoico

55

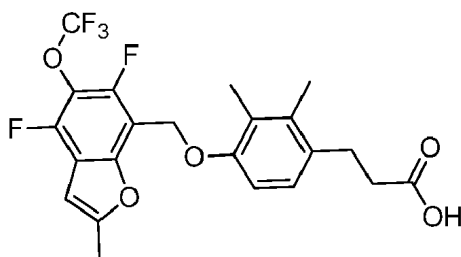


60

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 86, sustituyendo 3-(2,3-dimetil-4-hidroxifenil)propanoato de etilo por 3-(2,3-difluoro-4-hidroxifenil)propanoato de etilo.

65

$^1\text{H NMR}$ (CLOROFORMO- d) δ : 7.36 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 7.13 - 7.24 (m, 2H), 7.00 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.82 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 5.26 (s, 2H), 2.92 - 3.00 (m, 2H), 2.57 - 2.67 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.16 (s, 3H).

Ejemplo 106**Ácido 3-(4-{[4,6-Difluoro-2-metil-5-(trifluorometoxi)-1-benzofuran-7-il]metoxi}-2,3-dimetilfenil)propanoico****a) 3,5-difluoro-4-(trifluorometoxi)fenol**

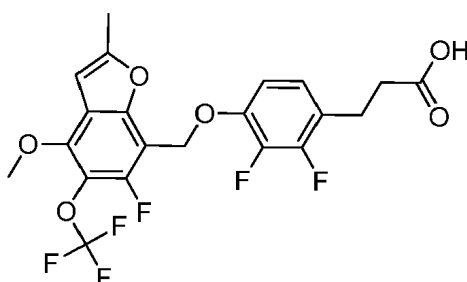
A una solución de 5-bromo-1,3-difluoro-2-(trifluorometoxi)benceno (20 g, 72,2 mmol) en éter dietílico (200 ml) bajo una atmósfera de argón a -78°C se añadió lentamente una solución de n-BuLi (1,6 M de hexano, 49,6 ml). El residuo resultante se agitó durante 30 minutos y luego se añadió a través una cánula a una solución de trimetilborato (9,04 ml, 79,4 mmol) en éter dietílico (100 ml) a -70°C . Una vez completada la adición, se permitió que la temperatura elevase a temperatura ambiente y luego se volvió a enfriar a -10°C . Se añadió ácido acético glacial (14,2 ml) seguido de una solución de peróxido de hidrógeno acuoso al 30% (20 ml) en agua (20 ml) mientras se mantenía la solución a 0°C . La solución resultante se dejó calentar a temperatura ambiente mientras se agitaba durante 40 minutos adicionales. Se añadió una solución acuosa de cloruro de amonio saturada (200 ml) seguido de tetrahidrofurano (100 ml), y la capa orgánica se separó, se lavó con NaHCO_3 saturado, agua (300 ml) y salmuera (100 ml), se secó con sulfato de magnesio y se filtró. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para producir 3,5-difluoro-4-(trifluorometoxi)fenol.

b) 1,3-difluoro-5-metoxi-2-(trifluorometoxi)benceno

Una mezcla de 3,5-difluoro-4-(trifluorometoxi)fenol (10 g, 46,71 mmol), carbonato de potasio (19,37 g, 140,13 mmol) y yoduro de metilo (8,72 ml, 140,13 mmol), en 28 ml de acetona, se sometió a reflujo en atmósfera de Ar durante 18 h. La solución se enfrió a temperatura ambiente y se filtró para eliminar los sólidos. El filtrado se evaporó al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para producir 1,3-difluoro-5-metoxi-2-(trifluorometoxi)benceno.

c) Ácido 3-(4-{[4,6-Difluoro-2-metil-5-(trifluorometoxi)-1-benzofuran-7-il]metoxi}-2,3-dimetilfenil)propanoico

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 89, sustituyendo 1,3-difluoro-5-metoxi-2-(trifluorometoxi)benceno por 1-metoxi-4-(trifluorometoxi)benceno en el paso (a). $^1\text{H NMR}$ (CLOROFORMO-d) δ : 7.02 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 6.89 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.51 (s, 1H), 5.27 (s, 2H), 2.85 - 3.01 (m, 2H), 2.55 - 2.68 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.13 (s, 3H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{F}_5\text{O}_5$, 481.1 (M+Na), encontrado 481.0.

Ejemplo 107**Ácido 3-(2,3-Difluoro-4-{[6-fluoro-4-metoxi-2-metil-5-(trifluorometoxi)-1-benzofuran-7-il]metoxi}fenil)propanoico**

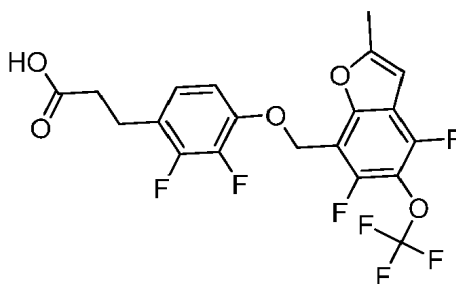
A una solución de 3-(4-((4,6-difluoro-2-metil-5-(trifluorometoxi)benzofuran-7-il)metoxi)-2,3-difluorofenil)propanoato de etilo (304 mg, 0,62 mmol, preparado como se describe en el Ejemplo 108) en una mezcla de THF/MeOH se añadió NaOH (25 mg, 0,62 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. A la mezcla resultante se añadió luego HCl 6 N hasta que se formó un precipitado, que se recogió por filtración

y se purificó por cromatografía en gel de sílice para producir ácido 3-(2,3-difluoro-4-[[6-fluoro-4-metoxi-2-metil-5-(trifluorometoxi)-1-benzofuran-7-il]metoxi]fenil)propanoico.

^1H NMR (CLOROFORMO-d) δ : 6.78 - 6.97 (m, 2H), 6.56 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 5.34 (s, 2H), 4.13 (s, 3H), 2.95 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.61 - 2.76 (m, 2H), 2.44 (s, 3H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{F}_6\text{O}_6$, 501.1 (M+Na), encontrado 501.0.

Ejemplo 108

Ácido 3-(4-[[4,6-Difluoro-2-metil-5-(trifluorometoxi)-1-benzofuran-7-il]metoxi]-2,3-difluorofenil)propanoico

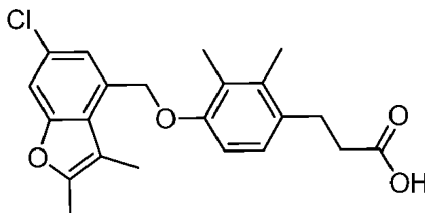


El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 106 sustituyendo 3-(2,3-difluoro-4-hidroxifenil)propanoato de etilo (preparado como se describe en el Ejemplo 86) por 3-(4-hidroxi-2,3-dimetilfenil)propanoato de etilo.

^1H NMR (CLOROFORMO-d) δ : 6.79 - 6.95 (m, 2H), 6.51 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 5.36 (s, 2H), 2.89 - 3.02 (m, 2H), 2.61 - 2.71 (m, 2H), 2.47 (s, 3H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{13}\text{F}_7\text{O}_5$, 489.0 (M+Na), encontrado 489.0.

Ejemplo 109

Ácido 3-[4-[[6-cloro-2,3-dimetil-1-benzofuran-4-il]metoxi]-2,3-dimetilfenil]propanoico



a) 3-cloro-5-hidroxibenzoato de metilo

Se disolvió ácido 3-cloro-5-hidroxibenzoico (2 g, 11,6 mmol) en MeOH y se enfrió en un baño de hielo. Se burbujeó cloruro de hidrógeno gaseoso en la solución durante 10 minutos y se tapó el matraz y la solución se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 18 h. El residuo resultante se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice para producir 3-cloro-5-hidroxibenzoato de metilo.

b) 3-cloro-5-((3-oxobutan-2-il)oxi)benzoato de 3-oxobutan-2-ilo

Una mezcla de 3-cloro-5-hidroxibenzoato de metilo (2 g, 10,72 mmol), 3-cloro-2-butanona (2,28 g, 21,44 mmol), carbonato de potasio (4,44 g, 32,15 mmol) y yoduro de potasio (0,48 g, 2,89 mmol) en acetona (20 ml) se agitó a reflujo durante 16 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadieron agua y éter dietílico, las capas se separaron y la fase acuosa la capa se extrajo con éter dietílico. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución de NaOH (1,0 M) y agua, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron a vacío a 3-cloro-5-((3-oxobutan-2-il)oxi)benzoato de 3-oxobutan-2-ilo.

c) 6-cloro-2,3-dimetilbenzofuran-4-carboxilato de 3-oxobutan-2-ilo

Se añadió 3-cloro-5-((3-oxobutan-2-il)oxi)benzoato de 3-oxobutan-2-ilo (0,24 g, 0,78 mmol) en porciones a ácido sulfúrico (0,1 ml) a 30°C y luego se agitó durante 2 h. El residuo resultante se enfrió a temperatura ambiente y se vertió sobre hielo. La mezcla acuosa resultante se extrajo con EtOAc. La fracción de EtOAc se lavó con NaOH 1N, agua y NaCl saturado. La fracción de EtOAc se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó y el residuo resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice para proporcionar 6-cloro-2,3-dimetilbenzofuran-4-carboxilato de 3-oxobutan-2-ilo.

d) (6-cloro-2,3-dimetilbenzofuran-4-il)metanol

A una solución de 6-cloro-2,3-dimetilbenzofuran-4-carboxilato de 3-oxobutan-2-ilo (0,15 g, 0,51 mmol) en DCM (1,3 ml) a -78°C se añadió una solución de DCM 1M de DIBAL (4,07 ml, 4,07 mmol). Después de 45 minutos, se dejó que la solución alcanzase la temperatura ambiente y se vertió en NaCl saturado y se agitó durante 2 horas. La mezcla resultante se filtró a través de CELITE y se lavó con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron a vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice a (6-cloro-2,3-dimetilbenzofuran-4-il) metanol.

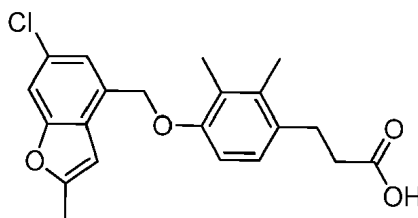
e) Ácido 3-{4-[(6-cloro-2,3-dimetil-1-benzofuran-4-il)metoxi]-2,3-dimetilfenil}propanoico

El compuesto del título se preparó haciendo reaccionar (6-cloro-2,3-dimetilbenzofuran-4-il)metanol de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 83.

$^1\text{H NMR}$ (CLOROFORMO- d) δ : 7.35 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.24 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.00 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 6.77 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 5.21 (s, 2H), 2.92 - 2.99 (m, 2H), 2.58 - 2.66 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.17 (s, 3H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{ClO}_4$, 409.1 (M+Na), encontrado 409.0.

Ejemplo 110

Ácido 3-{4-[(6-cloro-2-metil-1-benzofuran-4-il)metoxil]-2,3-dimetilfeno}propanoico



a) (6-cloro-2-metilbenzofuran-4-il)metanol

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 87, sustituyendo 3-cloro-5-hidroxibenzoato de metilo por 3-hidroxibenzoato de metilo.

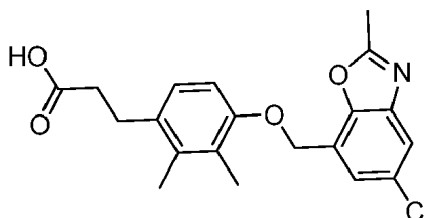
b) Ácido 3-{4-[(6-cloro-2-metil-1-benzofuran-4-il)metoxi]-2,3-dimetilfenil}propanoico

El compuesto del título se preparó haciendo reaccionar (6-cloro-2-metil-benzofuran-4-il)metanol de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 83.

$^1\text{H NMR}$ (CLOROFORMO- d) δ : 7.38 (s, 1H), 7.26 (s, 2H), 6.97 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.74 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 6.46 (s, 1H), 5.15 (s, 2H), 2.94 (t, $J = 8.1$ Hz, 2H), 2.53 - 2.67 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.22 (s, 3H)

Ejemplo 111

Ácido 3-{4-[(5-cloro-2-metil-1,3-benzoxazol-7-il)metoxi]-2,3-dimetilfeno}propanoico



a) 5-cloro-2-hidroxi-3-nitrobenzoato de metilo

A una solución de 5-cloro-2-hidroxibenzoato de metilo (5 g, 26,8 mmol) en ácido sulfúrico (40 ml) enfría en un baño de hielo se añadió gota a gota una mezcla de ácido nítrico (4,6 ml) en ácido sulfúrico (5 ml). El residuo resultante se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 5 horas y se vertió sobre hielo. El sólido resultante que se formó se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó al vacío alto para producir 5-cloro-2-hidroxi-3-nitrobenzoato de metilo.

b) 3-amino-5-cloro-2-hidroxibenzoato de metilo

A una solución de 5-cloro-2-hidroxi-3-nitrobenzoato de metilo (2 g, 8,6 mmol) en metanol (60 ml) y ácido acético (60 ml) se añadió polvo de hierro (9,6 g, 171,5) y la mezcla se calentó a reflujo durante 1 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla resultante se filtró a través de una almohadilla de CELITE, el sólido se lavó con EtOAc (3x) y se evaporó el filtrado. El residuo negro se recogió con EtOAc, se lavó con agua, Na₂CO₃ saturado y se secó sobre Na₂SO₄. El EtOAc se evaporó para producir 3-amino-5-cloro-2-hidroxibenzoato de metilo.

c) 5-cloro-2-metilbenzo[d]oxazol-7-carboxilato de metilo

Una solución de 3-amino-5-cloro-2-hidroxibenzoato de metilo (1,32 g, 6,53 mmol), trietiloacetato (4 ml, 21,2 mmol) y ácido p-toluenosulfónico (40 mg, 0,21 mmol) se calentó a 100° C durante 18 horas. La mezcla resultante se concentró al vacío y el residuo resultante se purificó por cromatografía flash en columna en gel de sílice con 30% de EtOAc/heptano para producir 5-cloro-2-metilbenzo[d]oxazol-7-carboxilato de metilo.

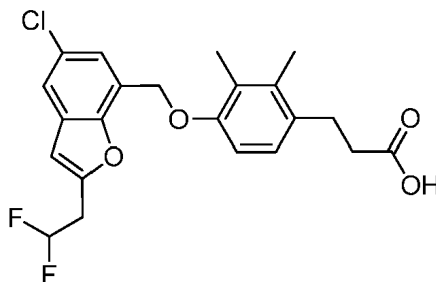
d) Ácido 3-{4-[(5-cloro-2-metil-1,3-benzoxazol-7-il)metoxi]-2,3-dimetilfenil}propanoico

El compuesto del título se preparó haciendo reaccionar 5-cloro-2-metilbenzo[d]oxazol-7-carboxilato de metilo de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 83.

¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 12.14 (br. s., 1H), 7.77 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 6.90 - 7.00 (m, 1H), 6.87 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 5.30 (s, 2H), 2.72 - 2.84 (m, 3H), 2.64 (s, 3H), 2.40 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 2.15 (s, 4H), 2.13 (s, 3H).

Ejemplo 112

Ácido 3-(4-{[5-cloro-2-(2,2-difluoroetil)-1-benzofuran-7-il]metoxi}-2,3-dimetilfenil)propanoico



a) 5-cloro-2-(2-hidroxietyl)benzofuran-7-carboxilato de metilo

El compuesto del título se preparó a partir de 5-cloro-2-hidroxi-3-yodobenzoato de metilo (preparado como se describe en el Ejemplo 94 paso (a)) y but-3-in-1-ol (preparado como se describe en el Ejemplo 1, paso (a)).

b) 5-cloro-2-(2-oxoetyl)benzofuran-7-carboxilato de metilo

A una solución de 5-cloro-2-(2-hidroxietyl)benzofuran-7-carboxilato de metilo (0,80 g, 3,14 mmol) en DCM (2 ml) se añadió peryodinano de Dess-Martin (1,60 g, 3,77 mmol) y la mezcla se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente. El residuo resultante se purificó por TLC preparativa para producir 5-cloro-2-(2-oxoetyl)benzofuran-7-carboxilato de metilo.

c) 5-cloro-2-(2,2-difluoroetyl)benzofuran-7-carboxilato de metilo

A una solución de 5-cloro-2-(2-oxoetyl)benzofuran-7-carboxilato de metilo (0,50 g, 1,98 mmol) en DCM (3 ml) se añadió trifluoruro de bis(2-metoxietil)aminosulfuro (1,10 ml, 5,94 mmol) y la mezcla se agitó durante 18 h. La mezcla resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0-20% de EtOAc/heptano) para producir 5-cloro-2-(2,2-difluoroetyl)benzofuran-7-carboxilato de metilo.

d) (5-cloro-2-(2,2-difluoroetyl)benzofuran-7-il)metanol

El compuesto del título se preparó por reducción con DIBAL de 5-cloro-2-(2,2-difluoroetyl)benzofuran-7-carboxilato de metilo de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 86 paso (c).

e) Ácido 3-(4-{[5-cloro-2-(2,2-difluoroetyl)-1-benzofuran-7-il]metoxi}-2,3-dimetilfenil)propanoico

El compuesto del título se preparó haciendo reaccionar (5-cloro-2-(2,2-difluoroetyl)benzofuran-7-il)metanol de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 83.

¹H NMR (MeOH) δ: 7.49 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.16 (tt, J = 56.0, 4.4 Hz, 1H), 5.30 (s, 2H), 3.36 - 3.46 (m, 2H), 2.86 - 2.99 (m, 2H), 2.49 - 2.59 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.24 (s, 3H).

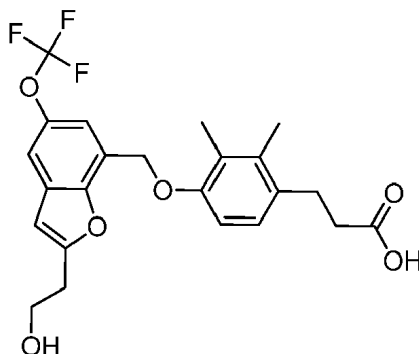
5 **Ejemplo 113**

Ácido 3-(4-([2-(2-hidroxietil)-5-(trifluorometoxi)-1-benzofuran-7-il]metoxi)-2,3-dimetilfenil)propanoico

10

15

20



a) 2-(2-hidroxietil)-5-(trifluorometoxi)benzofuran-7-carbaldehído

25

El 2-(2-hidroxietil)-5-(trifluorometoxi)benzofuran-7-carbaldehído se preparó a partir de 2-hidroxil-3-yodo-5-(trifluorometoxi)benzaldehído (preparado como se describe en el Ejemplo 89 paso (c)) y but-3-in-1-ol (preparado como se describe en el Ejemplo 1 paso a)).

30

b) 2-(2-((tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)etil)-5-(trifluorometoxi)benzofuran-7-carbaldehído

35

A una solución enfriada con hielo de 2-(2-hidroxietil)-5-(trifluorometoxi)benzofuran-7-carbaldehído (1,45 g, 5,29 mmol) en DCM (25 ml) se añadió dihidropirano (2,42 ml, 26,4 mmol) y monohidrato de ácido p-toluenosulfónico (9,1 mg, 0,053 mmol) y la mezcla se agitó a 0° C durante 10 minutos y a temperatura ambiente durante 1,25 h. El residuo resultante se dividió entre éter dietílico y una solución compuesta de salmuera saturada (40 ml), bicarbonato de sodio saturado (40 ml) y agua (80 ml). La fase orgánica se lavó dos veces con salmuera saturada, se secó (MgSO₄·K₂CO₃), y se evaporó al vacío para proporcionar 2-(2-((tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)etil)-5-(trifluorometoxi)benzofuran-7-carbaldehído.

40

c) 2-(2-((tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)etil)-5-(trifluorometoxi)benzofuran-7-il)metanol

El compuesto del título se preparó mediante reducción de NaBH₄ de 2-(2-((tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)etil)-5-(trifluorometoxi)benzofuran-7-carbaldehído de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 88 paso (b).

45

d) 3-(2,3-dimetil-4-((2-(2-((tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)etil)-5-(trifluorometoxi)benzofuran-7-il)metoxi)fenil)propanoato de etilo

El compuesto del título se preparó haciendo reaccionar 2-(2-((tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)etil)-5-(trifluorometoxi)benzofuran-7-il)metanol de acuerdo con el acoplamiento de Mitsunobu de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 83 paso (d).

50

e) 3-(4-((2-(2-hidroxietil)-5-(trifluorometoxi)benzofuran-7-il)metoxi)-2,3-dimetilfenil)propanoato de etilo

55

A una solución de 3-(2,3-dimetil-4-((2-(2-((tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)etil)-5-(trifluorometoxi)benzofuran-7-il)metoxi)fenil)propanoato de etilo (1,6 g, 2,83 mmol) en etanol (30 ml) se añadió p-toluenosulfonato de piridinio (0,30 g, 1,19 mmol) y la solución resultante se agitó a 55° C durante 2,5 h. El etanol se eliminó al vacío y el residuo se vertió en una solución del 10% de ácido cítrico y se extrajo con EtOAc. El EtOAc se eliminó al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para producir 3-(4-((2-(2-hidroxietil)-5-(trifluorometoxi)benzofuran-7-il)metoxi)-2,3-dimetilfenil)propanoato de etilo.

60

f) Ácido 3-(4-([2-(2-hidroxietil)-5-(trifluorometoxi)-1-benzofuran-7-il]metoxi)-2,3-dimetilfenil)propanoico

El compuesto del título se preparó haciendo reaccionar 3-(4-((2-(2-hidroxietil)-5-(trifluorometoxi)benzofuran-7-il)metoxi)-2,3-dimetilfenil)propanoato de etilo de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1.

65

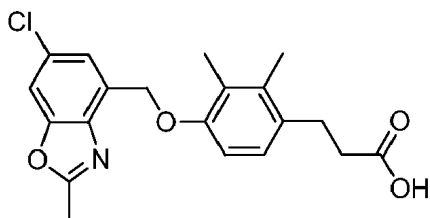
¹H NMR (MeOH) δ: 7.33 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.00 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.59 (s, 1H), 5.33 (s, 2H), 3.95 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.05 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.90 - 2.98 (m, 2H), 2.50 - 2.57 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.24 (s,

3H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para $C_{23}H_{23}F_3O_6$, 453.1 (M+H), encontrado 453.0.

Ejemplo 114

5 Ácido 3-{4-[(6-cloro-2-metil-1,3-benzoxazol-4-il)metoxi]-2,3-dimetilfenil}propanoico

10



15

a) 2-amino-3-bromo-5-clorofenol

20

A una solución de 2-bromo-4-cloro-6-metoxianilina (5 g, 21,14 mmol) disuelta en DCM a $-78^{\circ}C$ se añadió tribromuro de boro (6,01 ml, 63,42 mmol) gota a gota. La solución resultante se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 18 horas. La reacción se neutralizó añadiendo lentamente hielo y la mezcla resultante se evaporó a vacío para eliminar DCM y se diluyó con agua. La solución acuosa se neutralizó añadiendo NaOH y el sólido que se formó se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó al vacío, para producir 2-amino-3-bromo-5-clorofenol.

25

b) 4-bromo-6-cloro-2-metilbenzo[d]oxazol

30

Una solución de 2-amino-3-bromo-5-clorofenol de metilo (4,65 g, 20,90 mmol), trietiloacetato (20 ml, 105,83 mmol) y ácido p-toluenosulfónico (200 mg, 1,05 mmol) se calentó a $100^{\circ}C$ durante 18 horas. La reacción se concentró a vacío y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía flash en columna en gel de sílice con 30% de EtOAc/heptano para producir 4-bromo-6-cloro-2-metilbenzo[d]oxazol.

c) Ácido 3-{4-[(6-cloro-2-metil-1,3-benzoxazol-4-il)metoxi]-2,3-dimetilfenil}propanoico

35

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 118 paso (d) sustituyendo 4-bromo-6-cloro-2-metilbenzo[d]oxazol por 4-bromo-2-metil-6-(trifluorometoxi)benzo[d]tiazol.

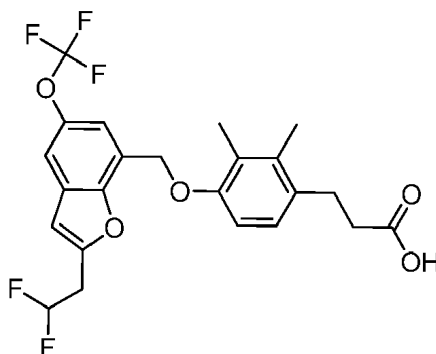
1H NMR (MeOD) δ : 7.46 - 7.55 (m, 2H), 6.98 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.38 (s, 2H), 2.87 - 2.98 (m, 2H), 2.68 (s, 3H), 2.48 - 2.58 (m, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.26 (s, 3H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para $C_{20}H_{20}ClNO_4$, 374 (M+H), encontrado 374.

40

Ejemplo 115

Ácido 3-(4-[(2-(2,2-difluoroetil)-5-(trifluorometoxi)-1-benzofuran-7-il]metoxi)-2,3-dimetilfenil}propanoico

45



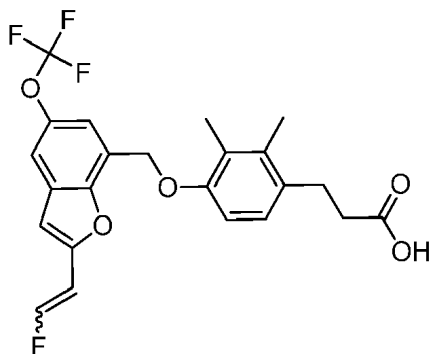
50

55

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 95, sustituyendo 3-(4-((2-(2-hidroxietil)-5-(trifluorometoxi)benzofuran-7-il)metoxi)-2,3-dimetilfenil)propanoato de etilo (preparado como se describe en el Ejemplo 113 paso (e)) por 3-(4-((5-fluoro-2-(hidroximetil)benzofuran-7-il)metoxi)-2,3-dimetilfenil)propanoato en el paso (b).

1H NMR (CLOROFORMO-d) δ : 7.36 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.00 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.12 (tt, J = 55.9, 4.5 Hz, 1H), 5.31 (s, 2H), 3.37 (td, J = 15.9, 4.5 Hz, 2H), 2.89 - 3.00 (m, 2H), 2.57 - 2.65 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.24 (s, 3H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para $C_{23}H_{21}F_5O_5$, 495 (M+Na), encontrado 495.

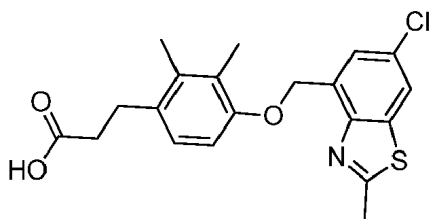
65

Ejemplo 116**Ácido 3-(4-{[2-(2-fluoroetenil)-5-(trifluorometoxi)-1-benzofuran-7-il]metoxi}-2,3-dimetilfenil)propanoico (mezcla de E/Z)****a) 3-(4-((2-(2,2-difluoroetil)-5-(trifluorometoxi)benzofuran-7-il)metoxi)-2,3-dimetilfenil)propanoato de etilo**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 95, sustituyendo 3-(4-((2-(2-hidroxietil)-5-(trifluorometoxi)benzofuran-7-il)metoxi)-2,3-dimetilfenil)propanoato de etilo (preparado como se describe en el Ejemplo 113) por 3-(4-((5-fluoro-2-(hidroximetil)benzofuran-7-il)metoxi)-2,3-dimetilfenil)propanoato en el paso (b).

b) Ácido 3-(4-{[2-(2-fluoroetenil)-5-(trifluorometoxi)-1-benzofuran-7-il]metoxi}-2,3-dimetilfenil)propanoico (mezcla de E/Z)

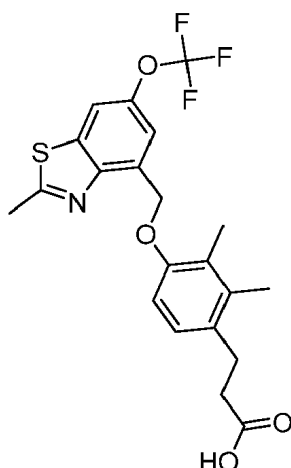
Una solución de 3-(4-((2-(2,2-difluoroetil)-5-(trifluorometoxi)benzofuran-7-il)metoxi)-2,3-dimetilfenil)propanoato de etilo (50 mg, 0,10 mmol) en THF/MeOH se enfrió en un baño de hielo y se trató con NaOH (4 mg, 0,10 mmol) y se agitó durante 3 h. A la mezcla resultante se le añadió luego HCl (6N) se añadió para llevar el pH a ~5 y el precipitado resultante se recogió y se purificó por HPLC de fase inversa para producir ácido 3-(4-{[2-(2-fluoroetenil)-5-(trifluorometoxi)-1-benzofuran-7-il]metoxi}-2,3-dimetilfenil)propanoico (mezcla de E/Z). Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para $C_{20}H_{20}F_4O_5$, 475 (M+Na), encontrado 475.

Ejemplo 117**Ácido 3-(4-{[6-cloro-2-metil-1,3-benzotiazol-4-il]metoxi}-2,3-dimetilfenil)propanoico**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 118, sustituyendo 4-cloro-2,6-dibromoanilina por 2,6-dibromo-4-(trifluorometoxi)anilina en el paso (a).

1H NMR (MeOD) δ : 7.81 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 5.54 (s, 2H), 2.90 - 2.96 (m, 2H), 2.87 (s, 3H), 2.50 - 2.57 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.27 (s, 3H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para $C_{26}H_{26}ClNO_3S$, 390 (M+H), encontrado 390.

Ejemplo 118**Ácido 3-(2,3-dimetil-4-{[2-metil-6-(trifluorometoxi)-1,3-benzotiazol-4-il]metoxi}fenil)propanoico**



5
10
15
20 a) N-(2,6-dibromo-4-(trifluorometoxi)fenil)acetamida

A una solución de 2,6-dibromo-4-(trifluorometoxi)anilina (5,0 g, 14,9 mmol) en ácido acético (10 ml) se añadió anhídrido acético (2,1 ml, 22,5 mmol) y la mezcla se agitó durante 48 horas a 90° C. El residuo resultante se enfrió a temperatura ambiente, se vertió en agua helada y el precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó al vacío para producir N-(2,6-dibromo-4-(trifluorometoxi)fenil)acetamida.

25 b) N-(2,6-dibromo-4-(trifluorometoxi)fenil)etanotioamida

A una solución de N-(2,6-dibromo-4-(trifluorometoxi)fenil)acetamida (5,5 g, 14,6 mmol) en tolueno (90 ml) se añadió reactivo de Lawesson (3,0 g, 7,3 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 2,5 h. El residuo resultante se concentró y el residuo resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice para producir N-(2,6-dibromo-4-(trifluorometoxi)fenil)etanotioamida.

30 c) 4-bromo-2-metil-6-(trifluorometoxi)benzo[d]tiazol

35 A una solución de N-(2,6-dibromo-4-(trifluorometoxi)fenil)etanotioamida (2,6 g, 6,7 mmol) en DME (10 ml) se añadió yoduro de cobre (I) (66 mg, 0,35 mmol), 3,4,7,8-tetrametil-1,10-fenantrolina (165 mg, 0,70 mmol) y carbonato de cesio (3,3 g, 10,1 mmol) y la mezcla se agitó a 81° C durante 20 horas. El residuo resultante se filtró a través de CELITE y se concentró, y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice para producir 4-bromo-2-metil-6-(trifluorometoxi)benzo[d]tiazol.

40 d) Ácido 2-metil-6-(trifluorometoxi)benzo[d]tiazol-4-carboxílico

45 A una suspensión de 4-bromo-2-metil-6-(trifluorometoxi)benzo[d]tiazol (1,85 g, 5,93 mmol), carbonato de potasio (3,85 g, 27,83 mmol), Pd(OAc)₂ (133 mg, 0,59 mmol), y 1,10-bis(difenilfosfina)ferroceno (0,70 g, 1,24 mmol) en DMF (13 ml) se burbujeó en CO gaseoso durante 15 minutos. El residuo resultante se calentó a 80° C durante 18 h con un globo de CO. La mezcla resultante se enfrió y se dividió entre solución acuosa saturada de NaHCO₃ y EtOAc, y se filtró. La capa acuosa se separó, se acidificó con 10% de ácido cítrico y se extrajo con EtOAc. La capa de EtOAc se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó para dar ácido 2-metil-6-(trifluorometoxi)benzo[d]tiazol-4-carboxílico, que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional.

50 e) 2-metil-6-(trifluorometoxi)benzo[d]tiazol-4-carboxilato de metilo

55 Se añadió cloruro de tionilo (1,31 ml, 18,10 mmol) gota a gota a metano (5 ml) a -5° C y la mezcla se agitó a 0° C durante 15 minutos. Se introdujo ácido 2-metil-6-(trifluorometoxi)benzo[d]tiazol-4-carboxílico (1,40 g, 5,05 mmol) a la misma temperatura y la mezcla se agitó durante 15 minutos, luego se mantuvo a 70° C durante la noche. El residuo resultante se concentró y a continuación se añadieron acetato de etilo y agua con hielo al residuo y el pH se ajustó a pH 7,5 mediante la adición de una solución de bicarbonato sódico saturada. El producto se extrajo con acetato de etilo y los extractos se lavaron con agua, se secaron sobre sulfato de sodio, se concentraron y se purificaron por cromatografía en columna de gel de sílice para producir 2-metil-6-(trifluorometoxi)benzo[d]tiazol-4-carboxilato de metilo.

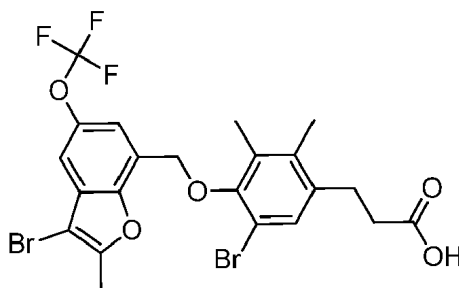
60 f) Ácido 3-(2,3-dimetil-4-[[2-metil-6-(trifluorometoxi)-1,3-benzotiazol-4-il]metoxi]fenil)propanoico

65 El compuesto del título se preparó haciendo reaccionar 2-metil-6-(trifluorometoxi)benzo[d]tiazol-4-carboxilato de etilo de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 83.

¹H NMR (MeOH) δ: 7.70 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 6.99 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 5.57 (s, 2H), 2.90 - 2.97 (m, 2H), 2.89 (s, 3H), 2.49 - 2.57 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.27 (s, 3H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para C₂₁H₂₀F₃NO₄S, 439.1 (M+H), encontrado 440.0.

5 Ejemplo 119

Ácido 3-(5-bromo-4-([3-bromo-2-metil-5-(trifluorometoxi)-1-benzofuran-7-il]metoxi)-2,3-dimetilfenil)propanoico



a) 3-(5-bromo-4-((3-bromo-2-metil-5-(trifluorometoxi)benzofuran-7-il)metoxi)-2,3-dimetilfenil)propanoato de etilo

A una mezcla de 3-(2,3-dimetil-4-((2-metil-5-(trifluorometoxi)benzofuran-7-il)metoxi)fenil)propanoato de etilo (0,25 g, 0,55 mmol, preparado como se describe en el Ejemplo 99) y acetato de sodio (0,05 g, 0,61 mmol) en ácido acético (1,3 ml) enfriado en un baño de hielo, se añadió bromo (0,06 ml, 1,11 mmol) gota a gota. Después la mezcla se agitó durante 30 min la solución resultante se concentró a presión reducida, el aceite resultante se absorbió en acetato de etilo, se lavó sucesivamente con solución acuosa de 5% de NaHSO₃, agua, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El filtrado se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna para producir 3-(5-bromo-4-((3-bromo-2-metil-5-(trifluorometoxi)benzofuran-7-il)metoxi)-2,3-dimetilfenil)propanoato de etilo.

b) Ácido 3-(5-bromo-4-([3-bromo-2-metil-5-(trifluorometoxi)-1-benzofuran-7-il]metoxi)-2,3-dimetilfenil)propanoico

El compuesto del título se preparó haciendo reaccionar 3-(5-bromo-4-((3-bromo-2-metil-5-(trifluorometoxi)benzofuran-7-il)metoxi)-2,3-dimetilfenil)propanoato de etilo de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1.

¹H NMR (CLOROFORMO-d) δ: 7.42 (s, 1H), 7.27 - 7.30 (m, 2H), 5.16 (s, 2H), 2.89 - 2.99 (m, 2H), 2.62 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.18 (s, 3H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para C₂₂H₁₉Br₂F₃O₅, 601/603 (M+Na), encontrado 601/603.

40 Ejemplo Biológico 1

Ensayo de Beta-Arrestina DiscoverX PathHunter en GPR120 humana

Principio del ensayo:

La unión de un agonista (ácidos grasos de cadena media/larga o agonistas de molécula pequeña) al receptor acoplado a proteína G GPR120 activa la fosfolipasa C, lo que lleva a la liberación de Ca²⁺ intracelular a través de la generación de inositol 1,4,5-trisfosfato (InsP3 o IP3). La activación de GPR120 también puede desencadenar la vía de señalización intracelular mediante el reclutamiento de β-Arrestina. En el presente método, se monitoriza la activación inducida por agonista del receptor GPR120 humano mediante el uso de la Línea Celular de β-Arrestina PathHunter CHO-K1 GPR120 diseñada por DiscoverX, como se detalla a continuación. Las líneas celulares están diseñadas para co-expresar tanto las proteínas de fusión de GPCR marcadas con ProLink/Donante de Enzima (PK) como de β-Arrestina marcadas con Activador de Enzimas (EA). Tras la estimulación/activación del receptor GPR120, la porción de β-Arrestina marcada con EA se transloca al receptor marcado, donde los dos fragmentos del enzima se acercan estrechamente. Bajo estas condiciones, estos fragmentos pueden interactuar y formar un complejo enzimático Beta-gal activo a través de la Complementación de Fragmentos de Enzimas (EFC). Este complejo Beta-gal activo puede hidrolizar enzimáticamente el sustrato para producir una señal de luz detectable; por lo tanto, la activación en función de la concentración de agonista puede expresarse como un valor de EC₅₀ para determinar actividades del compuesto relativas. Por lo tanto, este ensayo *in vitro* sirve para evaluar la actividad del agonista al compuesto de la GPR120.

Procedimiento β-arrestina A:

En el procedimiento β-arrestina A, la célula usada era la Línea Celular de β-Arrestina PathHunter CHO-K1 GPR120, que expresa la forma larga de GPR120 humana (número de acceso Genbank NM_181745), con 3000

células por pocillo.

Procedimiento β -arrestina B:

5 En el procedimiento β -arrestina B, las células usadas eran la Línea Celular de β -Arrestina PathHunter CHO-K1 GPR120S, que expresan la forma corta del receptor GPR120 (Nº de acceso NM_181745), con 5000 células/pocillo.

Procedimiento de ensayo:

10 Las células de β -Arrestina CHO-K1 GPR120 seleccionadas se cultivaron en medio F12 de Ham suplementado con 10% de suero fetal bovino (FBS), 1% de glutamina, 1x p/s, 800 μ g/ml de G418 y 300 μ g/ml de Higromicina B (para selección). Los stocks de células se mantuvieron y crecieron en un estado sub-confluyente usando procedimientos de cultivo celular estándar. El día antes del experimento, las células se recogieron con
15 tampón de disociación celular no enzimática y se re-suspendieron en medio de crecimiento completo a la concentración deseada. Luego se sembró una placa Corning 384 con el número apropiado de células en un volumen de 25 μ l, por pocillo. Las placas sembradas se incubaron durante la noche a 37° C.

20 El día del experimento, se preparó el Tampón de Ensayo que contenía (a) HBSS con Ca^{++} y Mg^{++} , (b) HEPES 20 mM, y (c) un estabilizador de 0,1% de BSA (pH 7.4). El medio de crecimiento se eliminó suavemente de las placas celulares y se añadieron 20 μ l de Tampón de Ensayo a cada pocillo. La placa se incubó luego a 37° C durante 60 minutos. Los compuestos de prueba se diluyeron en serie en Tampón de Ensayo a las concentraciones
25 deseadas (más particularmente, a una o más de las siguientes concentraciones de μ M: 25 μ M, 12,5 μ M, 6,25 μ M, 3,125 μ M, 1,562 μ M, 0,781 μ M, 0,391 μ M, 0,195 μ M, 0,098 μ M, 0,049 μ M, 0,024 μ M, 0,012 μ M). Luego se añadieron cinco μ l de dilución del compuesto a cada pocillo y la placa se incubó a 37° C durante 90 minutos. Los reactivos de detección se prepararon de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Se añadieron doce μ l de los reactivos de detección a cada pocillo y la placa se incubó a temperatura ambiente durante 60 minutos.

30 Las placas se leyeron en un instrumento EnVision, usando Nombre del protocolo: Luminiscencia, Tipo de placa: Costar 384, Altura de medición: 3 mm, Tiempo de medición: 1 s, Apertura: apertura de Placa 384. El % relativo de actividad al control positivo se calculó usando la siguiente ecuación:

$$35 \quad \% \text{ de Actividad} = \frac{\text{Recuento}_{\text{compuesto}} - \text{Recuento}_{\text{vehículo}}}{\text{Recuento}_{\text{control positivo}} - \text{Recuento}_{\text{vehículo}}} \times 100\%$$

40 Los valores del % de actividad se representaron frente a la concentración de compuesto de prueba y se ajustaron a una curva de respuesta a la dosis sigmoideal con pendiente = 1 (valor fijo) usando regresión no lineal con GraphPad Prism 5.0 para calcular los valores de EC_{50} . La ecuación de ajuste era: $Y = \text{parte inferior} + (\text{parte superior} - \text{parte inferior}) / (1 + 10^{-(\text{LogEC}_{50} - X) \times \text{Pendiente}})$, donde X es el logaritmo de la concentración e Y es la respuesta.

Ejemplo biológico 2: Ensayo in vitro

45 GPR120 Humana en Ensayo de Flujo de Calcio

Principio del ensayo

50 Este ensayo in vitro sirve para evaluar la actividad agonista del compuesto de prueba frente a la variante de corte y empalme corta (SVS con número de acceso NM_001195755.1 confirmado mediante datos de secuenciación) del receptor GPR120. A la variante de corte y empalme Corta Humana Nº 2 (NM_001195755.1) le falta un exón de codificación en marco en comparación con la variante 1 (la variante de corte y empalme Humana Larga NM_181745.3), dando como resultado una isoforma más corta (GPR120-S) que carece de un segmento de proteína de 16 aa en comparación con la isoforma GPR120-L. La plataforma de ensayo utiliza células HEK-293
55 transfectadas establemente para expresar la forma corta de GPR120 Humana. Estas células se cargan primero con el colorante sensible a Ca^{+2} , Fluo-4 NW. Tras la estimulación, el Ca^{+2} liberado intracelular puede unirse al colorante y alterar su intensidad de fluorescencia. Este incremento en la señal de fluorescencia, y por lo tanto del flujo en $[\text{Ca}^{+2}]$ intracelular, se detecta y cuantifica mediante formación de imágenes de fluorescencia usando un lector FLIPR. El efecto del agonista se mide como una función de la concentración y se usa para calcular un EC_{50} en base
60 a una curva de respuesta.

Procedimiento Calcio A:

65 En este procedimiento, se emplearon 2500 células/pocillo.

Procedimiento Calcio B:

En este procedimiento, se emplearon 4200 células/pocillo.

5 **Procedimiento de ensayo:**

Se colocó un clon de GPR120 humano (número de acceso Genbank NM_001195755.1) en el vector de expresión de mamífero pcDNA3.1 que porta el gen de resistencia a la neomicina. Se generó una célula estable de mamífero colocando el clon anterior en un fondo de HEK293. Las células clonales que respondían a los ácidos grasos de cadena larga tenían niveles de expresión de GPR120 confirmados por RT-qPCR. Se cultivaron células HEK-GPR120 humanas en medio de Eagle modificado de Dulbecco (DMEM)/medio F12 suplementado con 10% de suero bovino fetal (FBS), 1% de L-glutamina y 1% de penicilina/estreptomocina y 0,5 mg/ml de G-418. Las células se dividieron 2 veces por semana para mantener las células en el crecimiento de fase logarítmica.

15 En la preparación para el ensayo, se sembraron células HEK establemente transfectadas con GPR120 humano (2,5K células por pocillo en 25 µl de medio de crecimiento) en placas de 384 pocillos y luego se incubaron durante la noche (37° C, 5% de CO₂). Al día siguiente, los medios se cambiaron a 20 µl de tampón de ensayo y la célula se dejó de alimentar durante 1 hora a 37° C. La solución de carga de colorante (colorante 2X) se preparó usando 10 ml de tampón de ensayo, 100 µl de probenecida 250 mM, 1 botella de Componente A y 20 µl de colorante en DMSO. Luego se añadieron veinte µl del tampón de carga de colorante 2X a cada pocillo. Las placas se incubaron a 37° C durante 30 minutos, luego a temperatura ambiente durante 15 minutos adicionales, antes de realizar el ensayo en FLIPR.

25 Los compuestos de prueba se prepararon en tampón de ensayo (2 µl de compuesto de prueba + 198 µl de tampón de ensayo, DMSO final en placa de ensayo es 0,2%) a la concentración deseada, más particularmente a 100 µM, 50 µM, 25 µM, 12,5 µM, 6,25 µM, 3,125 µM, 1,562 µM, 0,781 µM, 0,391 µM, 0,195 µM, 0,098 µM, 0,049 µM, 0,024 µM y 0,012 µM.

30 El ensayo se realizó en un lector de placas FLIPR usando los siguientes parámetros. El valor de referencia base se leyó durante 10 segundos a intervalos de 1 segundo. El programa se estableció para transferir 10 µl de ligando de la placa de compuesto a la placa de la célula después de la lectura del valor de referencia. La aspiración se ejecutó a: 10µl/seg. de velocidad, 4,6µl de altura; la dispensación se ejecutó a: 30 µl/seg de velocidad, 45 µl de altura. Después de la adición del compuesto, cada pocillo se leyó durante 300 segundos, con mediciones recogidas a intervalos de 1 segundo.

35 Los datos cinéticos del FLIPR se basaron en una ventana de 5 minutos para la recopilación de datos. La fluorescencia de cada pocillo de muestra se usó para cálculos individuales de un valor de RFU normalizado, que se definió como la respuesta máxima menos la respuesta mínima. La lectura de fluorescencia normalizada (RFU) se calculó de la siguiente manera:

40

$$RFU = F_{max} - F_{min}$$

45 Los datos se ajustaron a una curva de respuesta a dosis sigmoideal con una pendiente variable (<2) usando regresión no lineal con GraphPad Prism 5.0 para calcular los valores de EC₅₀. La Ecuación de Ajuste fue: $Y = \text{parte inferior} + (\text{parte superior} - \text{parte inferior}) / (1 + 10^{-(\text{LogEC}_{50} - X) * \text{Pendiente}})$, donde X es el logaritmo de la concentración e Y es la respuesta.

50 Los compuestos representativos de fórmula (I) se probaron de acuerdo con el procedimiento descrito en los Ejemplos Biológicos 1 y 2 anteriores, con los resultados que se enumeran en la tabla 6 a continuación.

50

Tabla 6: GPR120 EC₅₀(µM)

ID N°	B-arrestina A EC ₅₀ (µM)	B-arrestina B EC ₅₀ (µM)	Calcio A EC ₅₀ (µM)	Calcio B EC ₅₀ (µM)
1	> 19.9986			
2	0.374		0.051	
3	0.327		0.058	
4	5.206		0.279	
5	0.949		1.241	
6	> 19.9986			

65

(continuación)

ID N°	B-arrestina A EC ₅₀ (μM)	B-arrestina B EC ₅₀ (μM)	Calcio A EC ₅₀ (μM)	Calcio B EC ₅₀ (μM)
5	7	0.108		0.124
	8	0.613		0.297
	9			2.750
10	10			0.424
	11	0.283	0.094	0.023
15	12	0.151	0.070	0.039
	13	0.302		
	14			1.315
20	15			4.754
	17	0.455		0.345
	18	1.666		0.653
25	19			1.681
	20			5.286
	21	0.458		0.159
30	22	0.797		0.166
	23	0.470		0.339
35	29	0.616		0.107
	30			0.759
	31	0.232		0.044
40	32	2.907		0.277
	33			1.107
	34			1.015
45	35	0.190		0.040
	36	0.085	0.069	0.010
	37	0.271		0.043
50	38			0.028
	40	0.107		0.034
55	41	0.626		0.291
	44	0.230		0.027
	45	0.095		0.024
60	47	0.197		0.022
	49	0.507		0.237
65	50	0.496		0.059

(continuación)

ID N°	B-arrestina A EC ₅₀ (μM)	B-arrestina B EC ₅₀ (μM)	Calcio A EC ₅₀ (μM)	Calcio B EC ₅₀ (μM)
51			0.392	
52	0.374		0.029	
53			0.673	
54	0.429	0.150	0.036	
55	0.073		0.028	
57	0.077		0.017	
58	0.410		0.087	
59	0.146		0.093	
60	0.706		0.162	
61	0.190		0.024	
62	0.274		0.067	
63	0.231		0.067	
64	0.271		0.056	
65	0.240		0.096	
66	1.412		0.077	
67	0.221		0.093	
69	0.223		0.045	
70	2.499	1.291	0.162	
71	0.045		0.064	
75	0.394		0.182	
76	0.144		0.020	
77	0.176		0.028	
78	0.121		0.020	
79	2.225			
80	0.249		0.151	
81	0.817		0.136	
82	0.851		0.153	
83	0.440		0.051	
84	0.434		0.131	
85	0.238		0.015	
86	0.460		0.207	
87	0.409		0.079	

(continuación)

ID N°	B-arrestina A EC ₅₀ (μM)	B-arrestina B EC ₅₀ (μM)	Calcio A EC ₅₀ (μM)	Calcio B EC ₅₀ (μM)
5	88	0.594	0.147	
	89	0.119	0.017	
10	90	0.532	0.113	
	91	0.629	1.915	
	92		0.417	
15	93	0.536	1.598	
	94		0.274	
	95		0.134	
20	96	0.148	0.030	
	97	0.169	0.020	
25	98	0.154	0.018	
	99		> 5.00034	
	100		> 5.00034	
30	101		3.200	
	102		> 5.00034	
	103		2.998	
35	104	1.549	1.883	0.499
	105	0.402	0.204	0.091
	106	0.882		0.184
40	107	3.917		1.012
	108			2.737
45	109	0.191		0.038
	110	3.309		0.949
	111	0.299		0.107
50	112	0.110	0.121	
	115	0.772	0.468	
	117	0.681	0.422	
55	118	0.237	0.065	
	119	1.439		
60	120		1.543	
	121	1.188	0.382	
65	123		1.415	

Ejemplo Biológico 3: Ensayo *in vivo***Selección OGTT de Ratones GPR120 DIO**

5 Ratones C57Bl6 de 18-22 semanas de edad con una dieta alta en grasas (60% HFD) durante 12-16
semanas (peso corporal medio ~37-41 g) se mantuvieron en ayunas durante 6 horas, con la eliminación de la
alimentación teniendo lugar a las 7 a.m. en la mañana del estudio. Los animales se clasificaron en grupos de
tratamiento el día antes del estudio por peso corporal. Los animales fuera de los límites de ~30-50 g se quedaron
10 fuera del estudio. Los animales habían sido manipulados y simulados un total de 5-8 días (1-3 días inmediatamente
antes del estudio). La glucosa (en jeringuillas de 1 ml) se preparó la mañana del estudio. Los compuestos de prueba
se mantuvieron en rotación y solo se extrajeron en jeringuillas de 1 ml antes del comienzo del estudio. Los animales
se sangraron a través de un corte en la cola para determinar los niveles de glucosa de referencia antes de la
dosificación de los tratamientos. Se utilizó un Sistema de Monitorización de Glucosa en Sangre Ascensia BREEZE
de Bayer para determinar los niveles de glucosa.

15 Los animales se trasladaron a la sala de pruebas a las ~9-11 a.m., para darles tiempo para aclimatarse. Los
sangrados y la dosificación comenzaron aproximadamente a la 1 p.m. en intervalos de 30 segundos por
animal. Todos los grupos se dosificaron 30 minutos antes de la administración de glucosa a un volumen de dosis de
20 10 ml/kg (el volumen de la dosis se calculó por separado para cada animal individual). Los compuestos de prueba se
administraron a una o más de las siguientes dosificaciones: 0,1 mg/kg, 0,3 mg/kg, 1 mg/kg, 3 mg/kg, 10 mg/kg y 30
mg/kg.

25 Treinta minutos después de la primera dosis (con el compuesto de prueba) los animales se sangraron de
nuevo para un segundo valor de referencia, o T=0, y se dosificaron inmediatamente con glucosa (20% de solución
TEKNOVA, botella estéril de 250 ml con número de catálogo G0525) a través de una inyección PO . El volumen de
dosis exacto para la glucosa también se calculó por separado para cada animal individual.

30 La glucosa en sangre se midió a los 15, 30, 45, 60 y 90 minutos después de la administración de glucosa a
través de la cola cortada. Si un animal alcanzó un valor de "HI", el límite superior del glucómetro (600 mg/dl) se
sustituyó como el valor de glucosa en sangre y el estudio se analizó como normal sin exclusiones. Si el 50% o más
de cualquier grupo de tratamiento alcanza un valor "HI" por lo menos una vez, el estudio se consideró no válido y se
repitió. Los valores de glucosa se escribieron en una hoja de cálculo EXCEL donde se usaron para calcular el AUC
de glucosa y el AUC delta después del compuesto y después de la glucosa. Las curvas de excursión de glucosa y
las diferentes versiones de las AUC se representaron en gráficos en GraphPad Prism 5.

35 **Métodos Estadísticos:**

40 Nota: Todas las estadísticas completadas en este estudio se completaron usando el paquete de software
estadístico GraphPad Prism 5. Los procedimientos estándar para analizar conjuntos de datos de la selección de
compuestos GPR120 en OGTT de ratón DIO se enumeran a continuación. Además de las estadísticas que se
ejecutaron utilizando GraphPad Prism 5, se usó Microsoft Excel para calcular los cambios porcentuales en el AUC
de los grupos de vehículo como se detalla a continuación.

45 El cambio de Glucosa BSLN de -30 a 0, AUC de Glucosa Bruta de -30 a 90 min, AUC de Glucosa Delta de -
30 a 90 min, AUC de Glucosa Bruta de 0 a 90 min, AUC de Glucosa Delta de 0 a 90 min se analizaron mediante
Análisis Estadístico de Columnas, con valores medios usados para calcular el % de cambio del grupo medio del
vehículo, así como la media, el SEM y/o el % de cambio del vehículo, según corresponda; y usando **ANOVA de Una
Vía con una Prueba posterior de Tukey (comparando todos los pares de columnas)** con cada grupo de
tratamiento examinado para ver si era estadísticamente significativo en comparación con el vehículo (*= P <0.05, **=
50 P <0.01, ***= P <0.001).

Los compuestos descritos en la presente se analizaron de acuerdo con el procedimiento descrito en el
Ejemplo Biológico 2, con los resultados que enumerados en la Tabla 7, a continuación.

55

60

65

Tabla 7: Resultados de GPR120 DIO OGTT

ID N°	AUC de Disminución de Glucosa DIO (-30 a 90) @ 10 mg/kg
11	-0.39
12	-0.70
31	-0.67
37	0.03
44	0.07
52	0.03
55	-0.41
75	-31%
85	-37%
98	-0.33

Ejemplo Biológico 4: ensayos *in vivo***A: IPGTT de Ratón C57bl6 GPR120**

Se solicitaron ratones machos, C57bl/6J de 8 semanas de edad de Jackson Labs. Los ratones individuales pesaron en cualquier posición dentro del intervalo de 25-30 gramos el día del estudio. Los ratones se mantuvieron en ayunas, y la eliminación de los alimentos tuvo lugar a las 7 a.m. en la mañana del estudio. Los animales se trasladaron a la habitación a las 10:00 am, para darles tiempo de aclimatarse. Se preparó glucosa (jeringuillas de insulina) la noche anterior o la mañana del estudio. La glucosa se dosificó (IP) a 1,5 g/kg a 7,5 ml/kg (20% de glucosa TEKNOVA recta, de botella estéril de 250 ml con número de catálogo G0525). Los compuestos de prueba se mantuvieron en rotación y solo se introdujeron en las jeringuillas antes del comienzo del estudio. Los animales se sangraron a través de un corte de cola para determinar los niveles de glucosa de referencia antes de la dosificación de los tratamientos. Para determinar los niveles de glucosa se usó un Sistema de Monitorización de Glucosa en Sangre Ascensia BREEZE de Bayer (que usa discos de prueba 10 únicos). Los sangrados comenzaron aproximadamente a las 12:45 pm y la dosificación comenzó, a intervalos de 1 minuto, inmediatamente después. Todos los grupos se dosificaron 30 minutos antes de la administración de glucosa a un volumen de dosis de 10 ml/kg (el volumen de la dosis se calculó por separado para cada animal individual). Treinta minutos después de la primera dosis, los animales se sangraron de nuevo para un segundo valor de referencia, o T=0, y se dosificaron inmediatamente con glucosa a través de una inyección i.p. El volumen de dosis exacto para la glucosa también se calculó por separado para cada animal individual. Las mediciones de glucosa se tomaron a -30 min antes de la dosis del compuesto, en t=0 (inmediatamente antes de la dosis de glucosa), y 15, 30, 45, 60, 90 min después de la dosis de glucosa.

Los valores de glucosa se introdujeron en una hoja de Excel y se representaron en gráficos en GraphPad Prism. Lo siguiente se calculó a partir del Prism: cambio de Glucosa BSLN de -30 a 0, AUC de Glucosa Bruta de -30 a 90 min, AUC de Glucosa Delta de -30 a 90 min, AUC de Glucosa Bruta de 0 a 90 min, AUC de Glucosa Delta de 0 a 90 min.

B: OGTT de ratón C57bl6:

El diseño del ensayo es el mismo que el descrito anteriormente para IPGTT de ratón C57bl6. La diferencia es que la glucosa se dosificó PO a 3 g/kg, 7,5 ml/kg de 40% de glucosa.

Los compuestos representativos de la presente invención y los ejemplos de referencia se probaron de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo Biológico 3 anterior, con los resultados que se enumeran en la Tabla 8 a continuación. En los resultados presentados a continuación, la designación "nd" indica que no se informó de números (los resultados no fueron diferentes de los del vehículo). Cuando un compuesto se probó más de una vez, cada resultado se enumera individualmente.

Tabla 8: Resultados de IPGTT y OGTT de Ratón C57bl6 GPR120

ID N°	C57 IPGTT				C57 OGTT
	1 mg/kg	3 mg/kg	10 mg/kg	30 mg/kg	30 mg/kg
2				-50	
2				-54	
2				-64	-53
2				-27	-52
2				-67	-40
2				-57	
2				-32	
2					-34
3					-35
4					Nd
11				-39	
12				-66	
13				-38	
22			nd		
27				-42	
28				-45	
29			nd		
35				-47	
35		-15	-28	-42	
36				-54	
40			-41		
44			nd		
45			-15		
47			-27		
55		-14			
57			-25		
58			-20		
63			nd		
71			-35		
71	nd	-12	-23		
78			-21		

(continuación)

	C57 IPGTT				C57 OGTT
ID N°	1 mg/kg	3 mg/kg	10 mg/kg	30 mg/kg	30 mg/kg
87		-13			
88		-6			
89		-11			

La respuesta a la dosis de IPGTT y OGTT de Ratón C57bl6 se midió para los compuestos representativos de la presente invención y los ejemplos de referencia, con los resultados que se enumeran en la Tabla 9, a continuación.

Tabla 9: Respuesta a la dosis de C57bl6 Mouse IPGTT y OGTT

	IPGTT de C57 Respuestas a dosis			
ID N°	1 mg/kg	3 mg/kg	10 mg/kg	30 mg/kg
2	-3%	-20%	-27%	-53%
36		-7%	-36%	-46%
40	-28%	13%	-34%	
	OGTT de C57 Respuestas a la dosis			
ID No.	1 mg/kg	3 mg/kg	10 mg/kg	30 mg/kg
2		-29%	-31%	-51%
3		-15%	-24%	-35%
11		-30%	-38%	-43%
12		6%	-26%	-30%
13				-43%
13		-16%	-16%	-63%

Ejemplo de Formulación 1 (Ejemplo de referencia profética)

Forma de Dosificación Sólida, Oral

Como una realización específica de una composición oral, se formularon 100 mg del Compuesto N° 85, preparado como en el Ejemplo 53, con suficiente lactosa finamente dividida para proporcionar una cantidad total de 580 a 590 mg para llenar una cápsula de gel duro de tamaño O.

Reivindicaciones

1. Un compuesto seleccionado del grupo que consiste de:

5 Ácido 3-(2,3-dimetil-4-[[2-metil-5-(trifluorometoxi)-1-benzofuran-7-il]metoxi]fenil)propanoico;
y una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. Una composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y un compuesto de la Reivindicación 1.

10 3. Una composición farmacéutica preparada mezclando un compuesto de la Reivindicación 1 y un portador farmacéuticamente aceptable.

15 4. Un proceso para preparar una composición farmacéutica que comprende mezclar un compuesto de la Reivindicación 1 y un portador farmacéuticamente aceptable.

20 5. El uso de un compuesto según la Reivindicación 1, o una composición farmacéutica según la Reivindicación 2, para la preparación de un medicamento para tratar: (a) obesidad, (b) trastornos relacionados con la obesidad, (c) tolerancia a la glucosa oral alterada, (d) resistencia a la insulina, (e) diabetes mellitus Tipo II, (f) síndrome metabólico, (g) síndrome metabólico X, (h) dislipidemia, (i) LDL elevado, (j) triglicéridos elevados, (k) inflamación inducida por la obesidad, (l) osteoporosis y (m) trastornos cardiovasculares relacionados con la obesidad, en un sujeto con necesidad de ello.

25 6. Un compuesto según la Reivindicación 1, o una composición farmacéutica según la Reivindicación 2, para su uso en un método para tratar un trastorno seleccionado del grupo que consiste de obesidad, trastornos relacionados con la obesidad, tolerancia a la glucosa oral alterada, resistencia a la insulina, diabetes mellitus Tipo II, síndrome metabólico, síndrome metabólico X, dislipidemia, LDL elevado, triglicéridos elevados, inflamación inducida por la obesidad, osteoporosis y trastornos cardiovasculares relacionados con la obesidad, en un sujeto con necesidad de ello.

30 7. Un compuesto según la reivindicación 1 para su uso como medicamento.

35 8. Un compuesto según la Reivindicación 1, para su uso en el tratamiento de un trastorno modulado por el receptor GPR120, seleccionado del grupo que consiste de obesidad, trastornos relacionados con la obesidad, tolerancia a la glucosa oral alterada, resistencia a la insulina, diabetes mellitus Tipo II, síndrome metabólico, síndrome metabólico X, dislipidemia, LDL elevado, triglicéridos elevados, inflamación inducida por la obesidad, osteoporosis y trastornos cardiovasculares relacionados con la obesidad.

40 9. Una composición según la Reivindicación 2, para su uso en el tratamiento de un trastorno modulado por el receptor GPR120 seleccionado del grupo que consiste de obesidad, trastornos relacionados con la obesidad, tolerancia a la glucosa oral alterada, resistencia a la insulina, diabetes mellitus Tipo II, síndrome metabólico, síndrome metabólico X, dislipidemia, LDL elevado, triglicéridos elevados, inflamación inducida por la obesidad, osteoporosis y trastornos cardiovasculares relacionados con la obesidad.

45

50

55

60

65