

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 707 675**

51 Int. Cl.:

A61P 31/18 (2006.01)

A61K 31/353 (2006.01)

C07D 311/04 (2006.01)

C07D 405/10 (2006.01)

C07D 491/052 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **07.07.2014** **PCT/EP2014/064446**

87 Fecha y número de publicación internacional: **08.01.2015** **WO15001125**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.07.2014** **E 14735599 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.09.2018** **EP 3016714**

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

30 Prioridad:

05.07.2013 EP 13305965

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

04.04.2019

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**LEDOUSSAL, BENOIT;
LE STRAT, FRÉDÉRIC;
CHASSET, SOPHIE;
BARBION, JULIEN;
BRIAS, JULIE;
CARAVANO, AUDREY;
FAIVRE, FABIEN y
VOMSCHEID, SOPHIE**

74 Agente/Representante:

SALVÀ FERRER, Joan

ES 2 707 675 T3

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

DESCRIPCIÓN

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

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

[0002] El Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA) es una enfermedad debida a una infección por el Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH). El VIH es un retrovirus, que pertenece a la subclase de los lentivirus de primates. Se han identificado dos tipos de VIH, el VIH-1 y el VIH-2. El VIH-1 es responsable de la mayor parte de la
15 epidemia mundial de SIDA en el mundo, informando de casos casi todos los países. Actualmente, los pacientes infectados por el VIH se tratan con terapias antirretrovirales altamente activas (TARGA) que se basan en una combinación de varios fármacos pertenecientes a diferentes clases. Hasta 2003, todos los fármacos contra el VIH aprobados eran inhibidores de la actividad catalítica de dos enzimas virales, los inhibidores de la transcriptasa inversa (RT) y los inhibidores de la proteasa (PR). Los inhibidores de la transcriptasa inversa incluyen dos clases
20 diferentes, los inhibidores de nucleósidos/nucleótidos RT (NRTI) y los inhibidores no nucleosídicos RT (NNRTI). En 2003 se introdujo una nueva clase de fármaco antirretroviral (ARV), inhibidor de la fusión (enfuvirtide) (Cervia y col, Clin Infec Dis., 2003, 37(8):1102-6). Y por último, en 2007, se aprobaron otras dos clases de ARV, los inhibidores de entrada (Maraviroc (Pfizer)) dirigidos al co-receptor CCR5, y los inhibidores de la integrasa (Raltegravir (Merck)) (Hughes y col, J Infect., 2008, 57(1):1-10.). Aunque estos tres nuevos fármacos fueron muy útiles para tratar a
25 pacientes en fallo terapéutico debido a la resistencia múltiple a los inhibidores de RT y PR, ya se han notificado mutaciones de resistencia contra estos fármacos.

[0003] Aunque el desarrollo de estos potentes fármacos contra el VIH ha permitido a las personas infectadas por el VIH vivir más tiempo y beneficiarse de una mejor calidad de vida, resulta evidente que estos fármacos no curan la infección por VIH. Además, su uso prolongado a menudo da como resultado una toxicidad significativa y en la aparición de virus resistentes a los fármacos. Es importante destacar que la capacidad del VIH para establecer reservorios latentes temprano en el transcurso de la infección garantiza la persistencia del virus incluso en el caso de una terapia farmacológica intensiva y una respuesta inmune antiviral vigorosa.

35 **[0004]** Por lo tanto, existe una necesidad continua de desarrollar nuevas terapias o agentes anti-VIH para superar los problemas de resistencia a los fármacos existentes y mejorar la eficacia del tratamiento (Daar ES, Top HIV Med., 2008; 16(4):110-116; De Clercq E., Expert Opinion on Emerging Drugs 2008; 13(3):393-416).

[0005] Los documentos WO 2012/003497, WO 2012/003498 y WO 2012/145728 respectivamente describen derivados de quinolina, derivados de naftilo y derivados de benzotiazol como agentes anti-VIH. Los documentos
40 WO 2012/140243 y WO 2013/062028 describen derivados de fenilo como agentes anti-VIH.

[0006] Sorprendentemente, los inventores han identificado y preparado nuevos compuestos que tienen una actividad antiviral mejorada, en particular la actividad antirretroviral, especialmente en el VIH en comparación con los
45 compuestos de la técnica anterior.

[0007] La invención incluye compuestos que son inhibidores de la replicación del VIH según se evalúa mediante el ensayo de replicación del VIH-1 como se detalla en el presente documento. La invención también incluye compuestos que son, por lo tanto, agentes útiles para tratar o prevenir infecciones y enfermedades debidas a un virus, en particular un retrovirus (ortoretrovirinae), más particularmente un lentivirus, tal como VIH, u otras enfermedades o trastornos virales patógenos, especialmente mediante la inhibición de la replicación del virus en las células infectadas del huésped, o en el momento de la aparición o avance de la infección.

[0008] Por lo tanto, la invención incluye compuestos que constituyen una clase útil de nuevos compuestos
55 antivíricos potentes que pueden usarse en el tratamiento y/o en la prevención de infecciones virales, en particular antirretrovirales, más particularmente antilentivirales en pacientes, en particular mamíferos y seres humanos, más específicamente para el tratamiento y/o para la prevención de la infección por VIH o enfermedades relacionadas en seres humanos.

60 **[0009]** La presente invención se refiere además a dichos compuestos para su uso como medicamento, al uso

de dichos compuestos como medicamento, más específicamente como agentes antivirales, y a su uso para la fabricación de medicamento para el tratamiento y/o para la prevención de infecciones virales y enfermedades relacionadas, en particular infecciones retrovirales, especialmente infecciones lentivirales, y enfermedades relacionadas tales como, pero sin limitación, el VIH y enfermedades relacionadas en seres humanos.

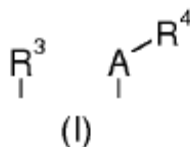
[0010] La invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos en una cantidad eficaz antiviral, opcionalmente en combinación con al menos un agente antiviral adicional.

[0011] La presente invención se refiere además a una composición farmacéutica de este tipo para su uso
10 como un medicamento, especialmente para su uso en el tratamiento de una infección por VIH en un mamífero que
está infectado o que tiene un riesgo infectarse por el VIH.

[0012] La presente invención también se refiere a compuestos para su uso en un procedimiento de tratamiento o de prevención de infecciones virales y enfermedades relacionadas, en particular infecciones 15 retrovirales y enfermedades relacionadas, más particularmente infecciones lentivirales y enfermedades relacionadas, tales como, pero sin limitación, infecciones por VIH y enfermedades relacionadas en seres humanos, mediante la administración de uno o más de dichos compuestos, opcionalmente en combinación con uno o más agentes antivirales, a un paciente que lo necesite.

20 **[0013]** La presente invención también se refiere a compuestos para su uso en un procedimiento para inhibir la replicación del VIH comprendiendo la exposición del virus a una cantidad eficaz de uno o más de dichos compuestos en condiciones en las que se inhibe la replicación del VIH.

[0014] En un primer aspecto, la invención proporciona compuestos que comprenden un carbociclo de 6 miembros, teniendo dichos compuestos una estructura según la fórmula (I):



en la que:

30 - R^1 y R^6 , no sustituidos o sustituidos por al menos un T^1 , idénticos o diferentes, representan independientemente un átomo de hidrógeno; -CN; -OH; -NH₂; -CF₃; un átomo de halógeno; un alquilo C₁-C₈ lineal o ramificado; un alqueno C₂-C₈ lineal o ramificado; un alquinilo C₂-C₈ lineal o ramificado; -Z-C(O)₂R⁷; -Z-OC(O)₂R⁷; -Z-OR⁸; -Z-SR⁸; -Z-S(O)R⁸; -Z-S(O)₂R⁸; -Z-NR⁷R⁸; -Z-OC(O)R⁸; -Z-C(O)R⁸; -Z-C(O)NR⁷R⁸; -Z-NR⁸C(O)R⁸; -Z-NR⁸C(O)NR⁷R⁸; -Z-NR⁸S(O)₂R⁸; -Z-NR⁸S(O)₂NR⁷R⁸; -Z-OC(O)NR⁷R⁸; -Z-NR⁸C(O)₂R⁷; -Z-S(O)₂NR⁷R⁸; un carbociclo saturado, parcial o totalmente insaturado o aromático de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros; un alquil C₁-C₈-(carbociclo saturado, parcial o totalmente insaturado o aromático de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros); un carbociclo saturado, parcial o totalmente insaturado o aromático de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros condensado con un carbociclo saturado, parcial o totalmente insaturado o aromático de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros; un alquil C₁-C₈-(carbociclo saturado, parcial o totalmente insaturado o aromático de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros condensado con un carbociclo saturado, parcial o totalmente insaturado o aromático de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros); un carbociclo saturado, parcial o totalmente insaturado o aromático de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros condensado con un heterociclo saturado, parcial o totalmente insaturado o aromático de 4, 5, 6 o 7 miembros; un alquil C₁-C₈-(carbociclo saturado, parcial o totalmente insaturado o aromático de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros condensado con un heterociclo saturado, parcial o totalmente insaturado o aromático de 4, 5, 6 o 7 miembros); un heterociclo saturado, parcial o totalmente insaturado o aromático de 4, 5, 6 o 7 miembros; un alquil C₁-C₈-(heterociclo saturado, parcial o totalmente insaturado o aromático de 4, 5, 6 o 7 miembros); un heterociclo saturado, parcial o totalmente insaturado o aromático de 4, 5, 6 o 7 miembros condensado con un carbociclo saturado, parcial o totalmente insaturado o aromático de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros; un alquil C₁-C₈-(heterociclo saturado, parcial o totalmente insaturado o aromático de 4, 5, 6 o 7 miembros condensado con un carbociclo saturado, parcial o totalmente insaturado o aromático de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros); un heterociclo saturado, parcial o totalmente insaturado o aromático de 4, 5, 6 o 7 miembros condensado con un heterociclo saturado, parcial o totalmente insaturado o aromático de 4, 5, 6 o 7 miembros; o un alquil C₁-C₈-(heterociclo saturado, parcial o totalmente insaturado o aromático de 4, 5, 6 o 7 miembros condensado con un heterociclo saturado, parcial o totalmente insaturado o aromático de 4, 5, 6 o 7 miembros);

- R², no sustituido o sustituido por al menos un T¹, representa un alquilo C₂-C₈ lineal o ramificado; un alqueno C₂-C₈ lineal o ramificado; un heteroalquilo C₁-C₈ lineal o ramificado; un heteroalqueno C₂-C₈ lineal o ramificado; un cicloalquilo C₃-C₇; un alquil C₁-C₈-(cicloalquilo C₃-C₇); un heteroalquil C₁-C₈-(cicloalquilo C₃-C₇); un alquil C₁-C₈-(carbociclo C₃-C₇ parcial o totalmente insaturado o aromático); un heteroalquil C₁-C₈-(carbociclo C₃-C₇ parcialmente insaturado); un heterocicloalquilo C₄-C₇; un alquil C₁-C₈-(heterocicloalquilo C₄-C₇); un heteroalquilo C₁-C₈-(heterocicloalquilo C₄-C₇); un alquil C₁-C₈-(heterociclo C₄-C₇ parcial o totalmente insaturado o aromático); o un heteroalquil C₁-C₈-(heterociclo C₄-C₇ parcial o totalmente insaturado o aromático);
- R³, no sustituido o sustituido por al menos un T², representa un carbociclo saturado, parcial o totalmente insaturado o aromático de 5, 6 o 7 miembros; un carbociclo saturado, parcial o totalmente insaturado o aromático de 5, 6 o 7 miembros condensado con un carbociclo saturado, parcial o totalmente insaturado o aromático de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros; un carbociclo saturado, parcial o totalmente insaturado o aromático de 5, 6 o 7 miembros condensado con un heterociclo saturado, parcial o totalmente insaturado o aromático de 4, 5, 6 o 7 miembros; un carbociclo saturado, parcial o totalmente insaturado o aromático de 5, 6 o 7 miembros condensado con un carbociclo saturado, parcial o totalmente insaturado o aromático de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros y adicionalmente condensado con un carbociclo saturado, parcial o totalmente insaturado o aromático de 4, 5, 6 o 7 miembros; un carbociclo saturado, parcial o totalmente insaturado o aromático de 5, 6 o 7 miembros condensado con un heterociclo saturado, parcial o totalmente insaturado o aromático de 4, 5, 6 o 7 miembros; un carbociclo saturado, parcial o totalmente insaturado o aromático de 5, 6 o 7 miembros condensado con un heterociclo saturado, parcial o totalmente insaturado o aromático de 4, 5, 6 o 7 miembros y adicionalmente condensado con un heterociclo saturado, parcial o totalmente insaturado o aromático de 4, 5, 6 o 7 miembros; un carbociclo saturado, parcial o totalmente insaturado o aromático de 5, 6 o 7 miembros condensado con un carbociclo saturado, parcial o totalmente insaturado o aromático de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros y adicionalmente condensado con un carbociclo saturado, parcial o totalmente insaturado o aromático de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros; un carbociclo saturado, parcial o totalmente insaturado o aromático de 5, 6 o 7 miembros condensado con un heterociclo saturado, parcial o totalmente insaturado o aromático de 4, 5, 6 o 7 miembros; un carbociclo saturado, parcial o totalmente insaturado o aromático de 5, 6 o 7 miembros condensado con un heterociclo saturado, parcial o totalmente insaturado o aromático de 4, 5, 6 o 7 miembros y adicionalmente condensado con un heterociclo saturado, parcial o totalmente insaturado o aromático de 4, 5, 6 o 7 miembros; un carbociclo saturado, parcial o totalmente insaturado o aromático de 5, 6 o 7 miembros condensado con un heterociclo saturado, parcial o totalmente insaturado o aromático de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros; un heterociclo saturado, parcial o totalmente insaturado o aromático de 5, 6 o 7 miembros condensado con un heterociclo saturado, parcial o totalmente insaturado o aromático de 4, 5, 6 o 7 miembros; un heterociclo saturado, parcial o totalmente insaturado o aromático de 5, 6 o 7 miembros condensado con un heterociclo saturado, parcial o totalmente insaturado o aromático de 4, 5, 6 o 7 miembros y adicionalmente condensado con un heterociclo saturado, parcial o totalmente insaturado o aromático de 4, 5, 6 o 7 miembros; un heterociclo saturado, parcial o totalmente insaturado o aromático de 5, 6 o 7 miembros condensado con un heterociclo saturado, parcial o totalmente insaturado o aromático de 4, 5, 6 o 7 miembros y adicionalmente condensado con un heterociclo saturado, parcial o totalmente insaturado o aromático de 4, 5, 6 o 7 miembros; un heterociclo saturado, parcial o totalmente insaturado o aromático de 5, 6 o 7 miembros condensado con un heterociclo saturado, parcial o totalmente insaturado o aromático de 4, 5, 6 o 7 miembros y adicionalmente condensado con un carbociclo saturado, parcial o totalmente insaturado o aromático de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros; un heterociclo saturado, parcial o totalmente insaturado o aromático de 5, 6 o 7 miembros condensado con un carbociclo saturado, parcial o totalmente insaturado o aromático de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros y adicionalmente condensado con un carbociclo saturado, parcial o totalmente insaturado o aromático de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros;
- A representa -CH₂; u -O-;
- R⁴, sustituido o sin sustituir por al menos un T³, representa un alquilo C₂-C₆ lineal o ramificado; un alqueno C₂-C₆ lineal o ramificado; un fluoroalquilo C₁-C₆ lineal o ramificado; un cicloalquilo C₃-C₆; o un alquil C₁-C₃-(cicloalquilo C₃-C₆);
- R⁵ representa un átomo de halógeno; -CF₃; un alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado; un alqueno C₂-C₆ lineal o ramificado; un alquino C₂-C₆ lineal o ramificado; un fluoroalquilo lineal o ramificado; un cicloalquilo C₃-C₆; -CH₂OH; o -CH₂-O-CH₃;
- R⁵ y R⁶ pueden formar, con los átomos de carbono del anillo de fenilo de fórmula (I) al que están unidos, un arilo, o pueden formar, con los átomos de carbono del anillo de fenilo de fórmula (I) al que están unidos, un heteroarilo que comprende al menos un átomo de N;
- R⁷ y R⁸, idénticos o diferentes, representan independientemente un átomo de hidrógeno; un alquilo C₁-C₈ lineal o ramificado; un alqueno C₂-C₈ lineal o ramificado; un alquino C₂-C₈ lineal o ramificado; un heteroalquilo C₁-C₈ lineal o ramificado; un fluoroalquilo lineal o ramificado; un fluoroalqueno lineal o ramificado; un fluoroalquino lineal o ramificado; -(X)_x-(CT⁶T⁷)_yNT⁴T⁵; -(X)_x-(CT⁶T⁷)_yC(O)NT⁴T⁵; -(X)_x-(CT⁶T⁷)_yOT⁴; -(X)_x-(CT⁶T⁷)_yNT⁴C(O)OT⁵; un cicloalquilo C₃-C₇; un heterocicloalquilo C₄-C₇; un carbociclo C₄-C₇ parcial o totalmente insaturado o aromático; un heterociclo C₅-C₇ parcial o totalmente insaturado o aromático; un alquil C₁-C₈-(cicloalquilo C₃-C₇); un alquil C₁-C₈-(heterocicloalquilo C₄-C₇); un alquil C₁-C₈-(carbociclo C₄-C₇ parcial o totalmente insaturado o aromático); o un alquil C₁-C₈-(heterociclo parcial o totalmente insaturado o aromático C₅-C₇);
- R⁷ y R⁸ pueden formar, con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un heterociclo saturado o parcialmente insaturado de 4, 5, 6 o 7 miembros, dicho heterociclo podría comprender además al menos un heteroátomo

complementario;

- T¹ representa independientemente un átomo de halógeno; un alquilo; -(X)_x-alquilo C₁-C₆; un fluoroalquilo lineal o ramificado; un -O-fluoroalquilo C₁-C₃ lineal o ramificado; -(X)_x-cicloalquilo C₃-C₆; -(X)_x-heterociclo C₄-C₆; -(X)_x-(CT⁶T⁷)_yCN; -(X)_x-(CT⁶T⁷)_yOT⁴; -(X)_x-(CT⁶T⁷)_yST⁴; -(X)_x-(CT⁶T⁷)_yS(O)T⁴; -(X)_x-(CT⁶T⁷)_yS(O)₂T⁴; -(X)_x-(CT⁶T⁷)_yNT⁴T⁵; -(X)_x-(CT⁶T⁷)_yC(O)T⁴; -(X)_x-(CT⁶T⁷)_yC(O)-(CT⁶T⁷)_yOT⁴; -(X)_x-(CT⁶T⁷)_yC(O)OT⁴; -(X)_x-(CT⁶T⁷)_yC(O)NT⁴T⁵; -(X)_x-(CT⁶T⁷)_yNT⁴C(O)NT⁴T⁵; -(X)_x-(CT⁶T⁷)_yNT⁴C(O)T⁵; -(X)_x-(CT⁶T⁷)_yNT⁴C(O)OT⁵; -(X)_x-(CT⁶T⁷)_yOC(O)NT⁴T⁵; -(X)_x-(CT⁶T⁷)_yS(O)₂NT⁴T⁵; o -(X)_x-(CT⁶T⁷)_yNT⁴S(O)₂T⁵;
- T² representa independientemente un átomo de halógeno; un -O-(alquilo C₁-C₃) lineal o ramificado; un fluoroalquilo C₁-C₃ lineal o ramificado; un -I-(fluoroalquilo C₁-C₃) lineal o ramificado; un alquilo C₁-C₃ lineal o ramificado; un cicloalquilo C₃-C₆; o -CN;
- dos T² geminales pueden formar con el átomo de carbono al que están unidos, un cicloalquilo C₃-C₇;
- T³ representa independientemente un alquilo C₁-C₂ lineal; o un átomo de flúor;
- T⁴ y T⁵, idénticos o diferentes, representan independientemente un átomo de hidrógeno; un alquilo C₁-C₆ ramificado o lineal; o un cicloalquilo C₃-C₆;
- T⁴, T⁵ y el átomo de nitrógeno al que están unidos, pueden formar un heterociclo saturado o parcialmente insaturado de 4, 5, 6 o 7 miembros, dicho heterociclo podría comprender además al menos un heteroátomo complementario;
- T⁶ y T⁷, idénticos o diferentes, representan independientemente un átomo de hidrógeno; un átomo de flúor; un alquilo C₁-C₃ lineal o ramificado; o un cicloalquilo C₃-C₆;
- T⁶, T⁷ y el átomo de carbono al que están unidos pueden formar un cicloalquilo C₃-C₆;
- T⁸ representa independientemente un átomo de hidrógeno, un alquilo C₁-C₃ lineal o ramificado; o un cicloalquilo C₃-C₆;
- X representa independientemente un átomo de oxígeno; un átomo de azufre; NT⁸; S=O; o S(O)₂;
- Z representa independientemente un enlace sencillo; o un alquilo C₁-C₈ lineal o ramificado;
- x representa 0 o 1;
- y representa 0, 1, 2 o 3;

y un racemato, enantiómero, estereoisómero, atropisómero o diastereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

[0015] Incluso si se describe en realizaciones particulares o preferidas, no debe entenderse que la presente invención está limitada a tales realizaciones particulares o preferidas.

[0016] El término «heteroalquilo», como se usa en el presente documento, solo o en combinación con otro radical, se refiere a un radical hidrocarburo saturado que comprende al menos un heteroátomo y/o que se sustituye por al menos un heteroátomo.

[0017] El término «halógeno», como se usa en el presente documento, ya sea solo o en combinación con otro radical, se refiere a un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo y un átomo de yoduro, en particular un átomo de flúor.

[0018] El término «cicloalquilo», como se usa en el presente documento, solo o en combinación con otro radical, se refiere a un radical hidrocarburo saturado monocíclico o policíclico.

[0019] El término «heterocicloalquilo», como se usa en el presente documento, solo o en combinación con otro radical, se refiere a un radical hidrocarburo saturado monocíclico o policíclico que comprende al menos un heteroátomo.

[0020] El término «arilo», como se usa en el presente documento, solo o en combinación con otro radical, se refiere a un grupo monocíclico aromático carbocíclico que contiene 6 átomos de carbono que puede fusionarse con al menos otro carbociclo o heterociclo saturado, parcial o totalmente insaturado o aromático.

[0021] El término «heteroarilo», como se usa en el presente documento, solo o en combinación con otro radical, se refiere a un grupo monocíclico aromático heterocíclico que contiene 5 átomos de carbono y un heteroátomo que se puede fusionar con al menos otro carbociclo o heterociclo saturado, parcial o totalmente insaturado o aromático.

[0022] Los términos «alquil-cicloalquilo», «alquil-carbociclo» o «alquil-heterociclo», como se usan en el presente documento, solos o en combinación con otro radical, se refieren a un radical alquilo en el que uno de los átomos de hidrógeno unido a un átomo de carbono, se reemplaza respectivamente por un radical cicloalquilo, un

radical carbociclo saturado, parcial o totalmente insaturado o aromático o un radical heterociclo saturado, parcial o totalmente insaturado o aromático.

[0023] Los términos «heteroalquil-cicloalquilo», «heteroalquil-carbociclo» o «heteroalquil-heterociclo», como se usan en el presente documento, solos o en combinación con otro radical, se refieren a un radical heteroalquilo en el que uno de los átomos de hidrógeno unido a un átomo de carbono, se reemplaza respectivamente por un radical cicloalquilo, un radical carbociclo saturado, parcial o totalmente insaturado o aromático o un radical heterociclo saturado, parcial o totalmente insaturado o aromático.

[0024] La expresión «farmacéuticamente aceptable» se emplea en el presente documento para referirse a aquellos compuestos, materiales, composiciones y/o formas de dosificación que sean, dentro del alcance del buen criterio médico, apropiados para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin toxicidad excesiva, irritación, respuesta alérgica u otro problema o complicación, acorde con una relación beneficio/riesgo razonable.

[0025] Como se usa en el presente documento, «sales farmacéuticamente aceptables» se refiere a derivados de los compuestos descritos en los que el compuesto precursor se modifica preparando sales ácidas o básicas de los mismos. Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero sin limitación, sales de ácidos minerales u orgánicos de residuos básicos tales como aminas; sales alcalinas u orgánicas de residuos ácidos tales como ácidos carboxílicos; y similares.

[0026] Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención se pueden sintetizar a partir del precursor que comprende un resto básico o ácido mediante procedimientos químicos convencionales. Además, el término «sal farmacéuticamente aceptable» se refiere a sales de adición de ácidos o bases relativamente no tóxicas, inorgánicas y orgánicas de los compuestos de la presente invención. Estas sales pueden prepararse *in situ* durante el aislamiento final y la purificación de los compuestos. En particular, las sales de adición de ácidos pueden prepararse haciendo reaccionar por separado el compuesto purificado en su forma purificada con un ácido orgánico o inorgánico y aislando la sal formada de esta manera. Entre los ejemplos de sales de adición de ácidos se encuentran la sal bromhidrato, clorhidrato, yodhidrato, sulfamato, sulfato, bisulfato, fosfato, nitrato, acetato, propionato, succinato, oxalato, valerato, oleato, palmitato, estearato, laurato, borato, benzoato, lactato, tosilato, citrato, maleato, fumarato, tartrato, naftilato, mesilato, glucoheptanato, glucoronato, glutamato, lactobionato, malonato, salicilato, metilénbis-b-hidroxinaftoato, ácido gentísico, isetionato, di-p-toluoiltartrato, etanosulfonato, bencenosulfonato, sulfamato de ciclohexilo, quinalesaurilsulfonato, y similares. Los ejemplos de sales de adición de bases incluyen sales de amonio tales como trometamina, meglumina, epolamina, etc., sales metálicas tales como sodio, litio, potasio, calcio, cinc o magnesio, sales con bases orgánicas tales como sales de dicitohexilamina, N-metil-D glucamina. Se encuentran listas de sales adecuadas en Remington's Pharmaceutical Sciences, 17^a ed., Mack Publishing Company, Easton, PA, 1985, pág. 1418, y en S.M. Berge y col. «Pharmaceutical Salts» J. Pharm. Sci, 66: pág. 1-19 (1977).

[0027] El término «estereoisómero» se emplea en el presente documento para referirse a compuestos que tienen una secuencia enlazadora química idéntica y se diferencian entre sí por las orientaciones tridimensionales de sus grupos funcionales en el espacio.

[0028] El término «enantiómero» se emplea en el presente documento para referirse a uno de los dos estereoisómeros específicos que son una imagen especular no superponible entre sí pero que están relacionados entre sí por reflexión.

[0029] El término «diastereómero» se emplea en el presente documento para referirse a estereoisómeros específicos que son una imagen especular no superponible entre sí pero que no están relacionados entre sí por reflexión.

[0030] El término «racemato» se emplea en el presente documento para referirse a una cantidad igual de dos enantiómeros específicos.

[0031] El término «atropisómero» se emplea en el presente documento para referirse al estereoisómero obtenido por un enlace sencillo estéricamente impedido, por lo que no se permite la rotación libre de grupos funcionales en cualquier lado de este enlace.

[0032] El término «prevención», como se usa en el presente documento, pretende referirse a la administración de un compuesto o composición según la invención para prevenir la infección por un virus o para prevenir la

aparición de enfermedades relacionadas.

[0033] El término «tratamiento», como se usa en el presente documento, pretende referirse, en particular, a la administración de un compuesto o composición según la presente invención para aliviar o eliminar los síntomas de la infección por VIH, y/o para reducir la carga viral en un paciente. El término «tratamiento» también incluye la administración de un compuesto o composición según la presente invención después de la exposición del individuo al virus pero antes de la aparición de los síntomas de la enfermedad, y/o antes de la detección del virus en la sangre, especialmente para prevenir la aparición de síntomas de la enfermedad y/o para evitar que el virus alcance niveles detectables en la sangre, y la administración de un compuesto o composición según la presente invención para prevenir la transmisión perinatal de virus, por ejemplo, el VIH de madre a hijo, mediante administración a la madre antes del parto y al niño en los primeros días de vida. El término «tratamiento» también se refiere al tratamiento de una patología en un paciente que incluye inhibir o mejorar la patología en un paciente, por ejemplo, detener o desarrollar su desarrollo; o aliviar la patología en un paciente tal como, por ejemplo, causar regresión o curar la patología. En el caso del VIH, el tratamiento incluye reducir el nivel de carga viral del VIH en un paciente.

[0034] El término «paciente» significa una persona o un animal con riesgo de ser infectado por un virus o, una persona o un animal que está infectado con un virus, preferiblemente un retrovirus y más preferiblemente un virus del VIH.

[0035] La expresión «cantidad terapéuticamente eficaz» se refiere a una cantidad de un compuesto según la invención, que cuando se administra a un paciente que lo necesita, es suficiente para efectuar un tratamiento para patologías, afecciones o trastornos para los que los compuestos tienen utilidad. Tal cantidad será suficiente para provocar la respuesta médica o biológica de un sistema de tejido o paciente que se busca por un investigador o médico. La cantidad de un compuesto según la invención que constituye una cantidad terapéuticamente eficaz variará dependiendo de factores tales como el compuesto y su actividad biológica, la composición utilizada para la administración, el tiempo de administración, la vía de administración, la velocidad de excreción de el compuesto, la duración del tratamiento, el tipo de patología o el trastorno que se está tratando y su gravedad, los fármacos usados en combinación o coincidentemente con los compuestos de la invención, y la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo y la dieta del paciente. Tal cantidad terapéuticamente eficaz puede determinarse rutinariamente por un experto en la técnica teniendo en cuenta su propio conocimiento, el estado de la técnica y esta descripción.

[0036] La expresión «vehículo farmacéuticamente aceptable» se emplea para cualquier excipiente, disolvente, medio de dispersión, retardante de la absorción, diluyente o adyuvante, etc., tales como agentes conservantes o antioxidantes, cargas, aglutinantes, agentes disgregantes, agentes humectantes, agentes emulsionantes, agentes de suspensión, disolventes, medios de dispersión, recubrimientos, agentes antibacterianos y antifúngicos, agentes isotónicos y retardantes de la absorción y similares, que no produzca una reacción secundaria, por ejemplo, una reacción alérgica, en seres humanos o animales.

[0037] Los vehículos farmacéuticamente aceptables se conocen bien por un experto en la técnica, e incluyen los descritos en «Remington's Pharmaceutical Sciences» (Mack Publishing Company, Easton, Estados Unidos, 1985). Excepto en la medida en que cualquier medio o adyuvante convencional sea incompatible con el principio activo, se contempla su uso en las composiciones terapéuticas.

[0038] El término «combinación» se refiere a la administración de un compuesto de fórmula (I) con al menos otro agente antiviral. Esto abarca al menos dos principios activos en una composición o en composiciones separadas que se administran por separado o concomitantemente.

[0039] El término «VIH», como se usa en el presente documento, incluye VIH-1 y VIH-2.

[0040] La invención se puede definir adicionalmente como aplicable al VIH-1 o al VIH-2.

[0041] El término «mamífero», como se usa en el presente documento, pretende incluir a seres humanos, así como a mamíferos no humanos que son susceptibles a la infección por el VIH o equivalentes no humanos del VIH. Los mamíferos no humanos incluyen, pero sin limitación, animales domésticos, tales como gatos, y animales no domésticos, tales como primates.

[0042] La invención proporciona principalmente compuestos de fórmula (I) como se define en el presente documento.

[0043] La invención proporciona un compuesto de fórmula (I) en la que:

- A representa -CH₂; u -O-;
- R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, T¹, T², T³, T⁴, T⁵, T⁶, T⁷, T⁸, X, Z, x e y se definen como para el compuesto de fórmula (I) según la invención.

[0044] Preferiblemente, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I) en la que

- R⁴ representa un ciclopropilo;
- R¹, R², R³, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, T¹, T², T³, T⁴, T⁵, T⁶, T⁷, T⁸, A, X, Z, x e y se definen como para el compuesto de fórmula (I) según la invención.

[0045] Preferiblemente, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I) en la que

- R⁴ representa un *terc*-butilo;
- R¹ y R⁶ representan simultáneamente un átomo de hidrógeno;

R², R³, R⁵, R⁷, R⁸, T¹, T², T³, T⁴, T⁵, T⁶, T⁷, T⁸, A, X, Z, x e y se definen como para el compuesto de fórmula (I) según la invención.

20 **[0046]** La invención proporciona compuestos que comprenden un carbociclo de 6 miembros, teniendo dichos compuestos una estructura según la fórmula (I):
en la que:

25 - R¹ y R⁶, sin sustituir o sustituidos por al menos un T¹, idénticos o diferentes, representan independientemente un átomo de hidrógeno; -CN; -OH; -CF₃; un átomo de halógeno; un alquilo C₁-C₈ lineal o ramificado; un alqueno C₂-C₈ lineal o ramificado; un alquino C₂-C₈ lineal o ramificado; -Z-C(O)OR⁷; -Z-S(O)OR⁷; -Z-OC(O)OR⁷; -Z-OR⁸; -Z-SR⁸; Z-NR⁷R⁸; -Z-OC(O)R⁸; -Z-C(O)R⁸; -Z-C(O)NR⁷R⁸; -Z-NR⁸C(O)R⁸; -Z-OC(O)NR⁷R⁸; -Z-NR⁸C(O)OR⁷; -Z-S(O)NR⁷R⁸; un carbociclo saturado, parcial o totalmente insaturado o aromático de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros; un carbociclo saturado, parcial o totalmente insaturado o aromático de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros condensado con un carbociclo saturado, parcial o totalmente insaturado o aromático de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros; un carbociclo saturado, parcial o totalmente insaturado o aromático de 5, 6 o 7 miembros condensado con un heterociclo saturado, parcial o totalmente insaturado o aromático de 4, 5, 6 o 7 miembros; un heterociclo saturado, parcial o totalmente insaturado o aromático de 4, 5, 6 o 7 miembros; un heterociclo saturado, parcial o totalmente insaturado o aromático de 4, 5, 6 o 7 miembros condensado con un carbociclo saturado, parcial o totalmente insaturado o aromático de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros; un heterociclo saturado, parcial o totalmente insaturado o aromático de 4, 5, 6 o 7 miembros condensado con un heterociclo saturado, parcial o totalmente insaturado o aromático de 4, 5, 6 o 7 miembros condensado con un heterociclo saturado, parcial o totalmente insaturado o aromático de 4, 5, 6 o 7 miembros;

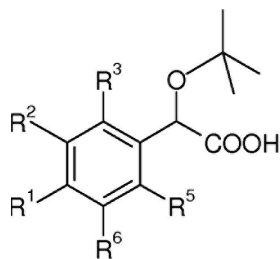
- R², no substituído o substituído por al menos un T¹, representa un alquilo C₂-C₈ lineal o ramificado; un alqueno C₂-C₈ lineal o ramificado; un heteroalquilo C₁-C₈ lineal o ramificado; un heteroalqueno C₂-C₈ lineal o ramificado; un cicloalquilo C₃-C₇; un carbociclo C₄ parcialmente insaturado; un alquil C₁-C₈-(cicloalquilo C₃-C₇); un heteroalquil C₁-C₈-(cicloalquilo C₃-C₇); un alquil C₁-C₈-(carbociclo C₃-C₇ parcial o totalmente insaturado o aromático); un heteroalquil C₁-C₈-(carbociclo C₃-C₇ parcialmente); un heterocicloalquilo C₄-C₇; un alquil C₁-C₈-(heterocicloalquilo C₄-C₇); un heteroalquilo C₁-C₈-(heterocicloalquilo C₄-C₇); un alquil C₁-C₈-(heterociclo C₄-C₇ parcial o totalmente insaturado o aromático); un heteroalquil C₁-C₈-(heterociclo C₄-C₇ parcial o totalmente insaturado o aromático);

- R³, no sustituido o sustituido por al menos un T², representa un carbociclo saturado, parcial o totalmente insaturado o aromático de 5, 6 o 7 miembros; un carbociclo saturado, parcial o totalmente insaturado o aromático de 5, 6 o 7 miembros condensado con un carbociclo saturado, parcial o totalmente insaturado o aromático de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros; un carbociclo saturado, parcial o totalmente insaturado o aromático de 5, 6 o 7 miembros condensado con un heterociclo saturado, parcial o totalmente insaturado o aromático de 4, 5, 6 o 7 miembros; un carbociclo saturado, parcial o totalmente insaturado o aromático de 5, 6 o 7 miembros condensado con un carbociclo saturado, parcial o totalmente insaturado o aromático de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros y adicionalmente condensado con un heterociclo saturado, parcial o totalmente insaturado o aromático de 4, 5, 6 o 7 miembros; un carbociclo saturado, parcial o totalmente insaturado o aromático de 5, 6 o 7 miembros condensado con un heterociclo saturado, parcial o totalmente insaturado o aromático de 4, 5, 6 o 7 miembros y adicionalmente condensado con un heterociclo saturado, parcial o totalmente insaturado o aromático de 4, 5, 6 o 7 miembros; un carbociclo saturado, parcial o totalmente insaturado o aromático de 5, 6 o 7 miembros condensado con un carbociclo saturado, parcial o totalmente insaturado o aromático de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros y adicionalmente condensado con un carbociclo saturado, parcial o totalmente insaturado o aromático de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros; un heterociclo saturado, parcial o totalmente insaturado o aromático de 5, 6 o 7 miembros condensado con un carbociclo saturado, parcial o totalmente insaturado o aromático de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros; un heterociclo saturado, parcial o totalmente insaturado o aromático de 5, 6 o 7 miembros;

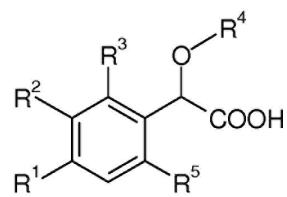
- miembros condensado con un heterociclo saturado, parcial o totalmente insaturado o aromático de 4, 5, 6 o 7 miembros; un heterociclo saturado, parcial o totalmente insaturado o aromático de 5, 6 o 7 miembros condensado con un carbociclo saturado, parcial o totalmente insaturado o aromático de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros y adicionalmente condensado con un heterociclo saturado, parcial o totalmente insaturado o aromático de 4, 5, 6 o 7 miembros; un
- 5 heterociclo saturado, parcial o totalmente insaturado o aromático de 5, 6 o 7 miembros condensado con un heterociclo saturado, parcial o totalmente insaturado o aromático de 4, 5, 6 o 7 miembros y adicionalmente condensado con un heterociclo saturado, parcial o totalmente insaturado o aromático de 4, 5, 6 o 7 miembros; un heterociclo saturado, parcial o totalmente insaturado o aromático de 5, 6 o 7 miembros condensado con un carbociclo saturado, parcial o totalmente insaturado o aromático de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros y adicionalmente
- 10 condensado con un carbociclo saturado, parcial o totalmente insaturado o aromático de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros;
 - R⁴, sustituido o sin sustituir por al menos un T³, representa un alquilo C₂-C₆ lineal o ramificado; un fluoroalquilo C₁-C₆ lineal o ramificado o un cicloalquilo C₃-C₆;
 - R⁵ representa un átomo de halógeno; -CF₃; un alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado; un alqueno C₂-C₆ lineal o ramificado; un alquino C₂-C₆ lineal o ramificado; un fluoroalquilo lineal o ramificado; un cicloalquilo C₃-C₆, -CH₂OH; -
- 15 CH₂-O-CH₃;
 - R⁵ y R⁶ forman, con los átomos de carbono a los que están unidos, un arilo, o forman, con los átomos de carbono a los que están unidos, un heteroarilo que comprende al menos un átomo N;
 - R⁷ y R⁸, idénticos o diferentes, representan independientemente un átomo de hidrógeno; un alquilo C₁-C₈ lineal o ramificado; un alqueno C₂-C₈ lineal o ramificado; un alquino C₂-C₈ lineal o ramificado; un fluoroalquilo lineal o
- 20 ramificado; un fluoroalqueno lineal o ramificado; un fluoroalquino lineal o ramificado; un cicloalquilo C₃-C₇; un heterocicloalquilo C₄-C₇; un carbociclo C₄-C₇ parcial o totalmente insaturado o aromático; un heterociclo C₅-C₇ parcial o totalmente insaturado o aromático; un alquil C₁-C₈-(cicloalquilo C₃-C₇); un alquil C₁-C₈-(heterocicloalquilo C₄-C₇); un alquil C₁-C₈-(carbociclo C₄-C₇ parcial o totalmente insaturado o aromático); un alquil C₁-C₈-(heterociclo parcial o totalmente insaturado o aromático C₅-C₇);
- 25 - R⁷ y R⁸ forman, con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un heterociclo saturado, parcial o totalmente insaturado de 4, 5, 6 o 7 miembros que comprende al menos un átomo de N;
 - T¹ representa independientemente un átomo de halógeno; un alquilo; -(X)_x-alquilo C₁-C₆; un fluoroalquilo lineal o ramificado; un -O-fluoroalquilo C₁-C₃ lineal o ramificado; -(X)_x-cicloalquilo C₃-C₆; -(X)_x-heterociclo C₄-C₆; -(X)_x-(CT⁶T⁷)_yCN; -(X)_x-(CT⁶T⁷)_yOT⁴; -(X)_x-(CT⁶T⁷)_yST⁴; -(X)_x-(CT⁶T⁷)_yS(O)T⁴; -(X)_x-(CT⁶T⁷)_yS(O)₂T⁴; -(X)_x-(CT⁶T⁷)_yNT⁴T⁵; -
- 30 (X)_x-(CT⁶T⁷)_yC(O)T⁴; -(X)_x-(CT⁶T⁷)_yC(O)OT⁴; -(X)_x-(CT⁶T⁷)_yC(O)NT⁴T⁵; -(X)_x-(CT⁶T⁷)_yNT⁴C(O)NT⁴T⁵; -(X)_x-(CT⁶T⁷)_yNT⁴C(O)T⁵; -(X)_x-(CT⁶T⁷)_yNT⁴C(O)OT⁵; -(X)_x-(CT⁶T⁷)_yOC(O)NT⁴T⁵; -(X)_x-(CT⁶T⁷)_yS(O)₂NT⁴T⁵; -(X)_x-(CT⁶T⁷)_yNT⁴S(O)₂T⁵;
 - T² representa independientemente un átomo de halógeno; un -O-alquilo C₁-C₃ lineal o ramificado; un fluoroalquilo C₁-C₃ lineal o ramificado; un -O-fluoroalquilo C₁-C₃ lineal o ramificado; un alquilo C₁-C₃ lineal o ramificado; un
- 35 cicloalquilo C₃-C₆; -CN;
 - dos T² geminales forman con el átomo de carbono al que están unidos, un cicloalquilo C₃-C₇;
 - T³ representa independientemente un alquilo C₁-C₂ lineal o ramificado; un átomo de flúor;
 - T⁴ y T⁵, idénticos o diferentes, representan independientemente un átomo de hidrógeno; un alquilo C₁-C₆ ramificado o lineal; un cicloalquilo C₃-C₆;
- 40 - T⁴, T⁵ y el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterocicloalquilo C₄-C₆;
 - T⁶ y T⁷, idénticos o diferentes, representan independientemente un átomo de hidrógeno; un átomo de flúor; un alquilo C₁-C₃ lineal o ramificado; un cicloalquilo C₃-C₆;
 - T⁶, T⁷ y el átomo de carbono al que están unidos forman un cicloalquilo C₃-C₆;
 - X representa independientemente un átomo de oxígeno; un átomo de azufre; NT³; S=O o S(O)₂;
- 45 - Z representa independientemente un enlace sencillo; un alquilo C₂-C₈ lineal o ramificado;
 - x representa 0 o 1;
 - y representa 0, 1, 2 o 3;

y un racemato, enantiómero, estereoisómero, atropisómero o diastereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

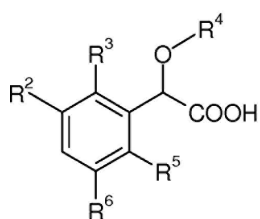
[0047] La invención también proporciona compuestos de fórmula (A), (B), (C), (D), (E), (F), (G), (H), (J), (K) o (L):



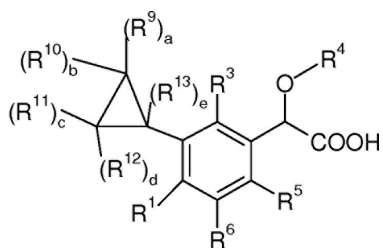
(A)



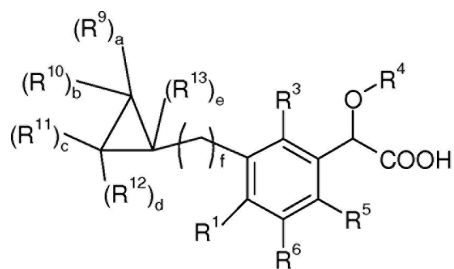
(B)



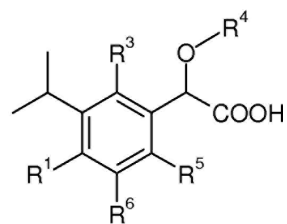
(C)



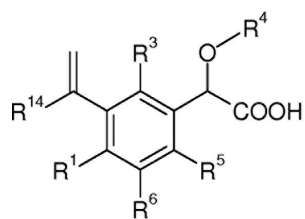
(D)



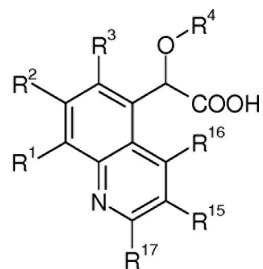
(E)



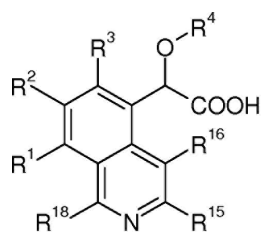
(F)



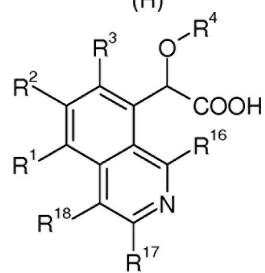
(G)



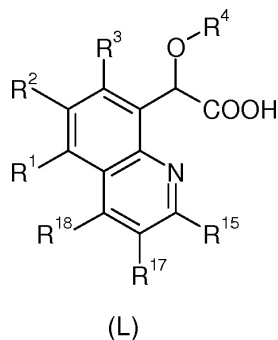
(H)



(J)



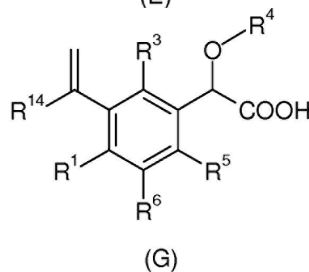
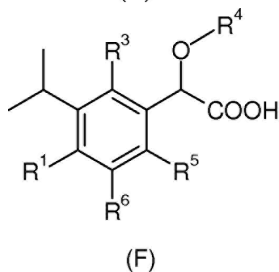
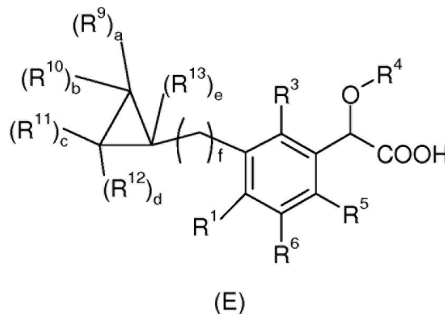
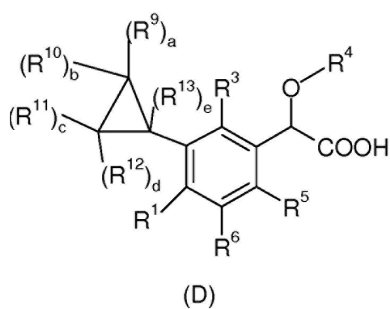
(K)



en la que,

- 5 - R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , idénticos o diferentes, representan independientemente un átomo de hidrógeno; un átomo de halógeno; un alquilo; o un cicloalquilo C_3 - C_6 ;
- R^{15} , R^{16} , R^{17} , R^{18} , idénticos o diferentes, representan independientemente un átomo de hidrógeno; un átomo de halógeno; un alquilo; $-(X)_x$ -alquilo C_1 - C_6 ; un fluoroalquilo lineal o ramificado; un $-O$ -fluoroalquilo C_1 - C_3 lineal o ramificado; $-(X)_x$ -cicloalquilo C_3 - C_6 ; $-(X)_x$ -heterociclo C_4 - C_6 ; $-(X)_x$ -(CT^6T^7) $_y$ -arilo; $-(X)_x$ -(CT^6T^7) $_y$ CN; $-(X)_x$ -(CT^6T^7) $_y$ OT 4 ; $-(X)_x$ -(CT^6T^7) $_y$ ST 4 ; $-(X)_x$ -(CT^6T^7) $_y$ S(O)T 4 ; $-(X)_x$ -(CT^6T^7) $_y$ S(O) $_2$ T 4 ; $-(X)_x$ -(CT^6T^7) $_y$ NT 4 T 5 ; $-(X)_x$ -(CT^6T^7) $_y$ C(O)T 4 ; $-(X)_x$ -(CT^6T^7) $_y$ C(O)-(CT $^6T^7$) $_y$ OT 4 ; $-(X)_x$ -(CT^6T^7) $_y$ C(O)OT 4 ; $-(X)_x$ -(CT^6T^7) $_y$ C(O)NT 4 T 5 ; $-(X)_x$ -(CT^6T^7) $_y$ NT 4 C(O)NT 4 T 5 ; $-(X)_x$ -(CT^6T^7) $_y$ NT 4 C(O)T 5 ; $-(X)_x$ -(CT^6T^7) $_y$ NT 4 C(O)OT 5 ; $-(X)_x$ -(CT^6T^7) $_y$ OC(O)NT 4 T 5 ; $-(X)_x$ -(CT^6T^7) $_y$ S(O) $_2$ NT 4 T 5 ; o $-(X)_x$ -(CT^6T^7) $_y$ NT 4 S(O) $_2$ T 5 ;
- R^{14} representa un átomo de hidrógeno; un cicloalquilo C_3 - C_6 ; o un alquilo;
- 15 - a, b, c, d, e, idénticos o diferentes, representan independientemente 0 o 1;
- f representa 1, 2, 3, 4, 5, o 6;
- R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , T^1 , T^2 , T^3 , T^4 , T^5 , T^6 , T^7 , T^8 , X, Z, x e y se definen como para el compuesto de fórmula (I) según la invención.

20 [0048] En otra realización, la invención también proporciona un compuesto de fórmula (D), (E), (F) o (G):

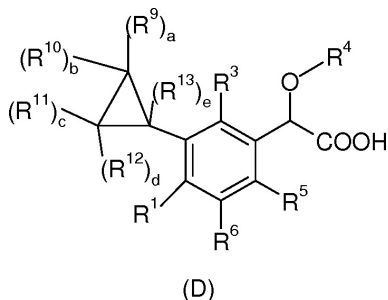


25 en la que,

- R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , idénticos o diferentes, representan independientemente un átomo de hidrógeno; un átomo de halógeno; un alquilo; o un cicloalquilo C_3 - C_6 ;
- R^{14} representa un átomo de hidrógeno; un cicloalquilo C_3 - C_6 ; o un alquilo;
- 30 - a, b, c, d, e, idénticos o diferentes, representan independientemente 0 o 1;

- f representa 1, 2, 3, 4, 5, o 6;
 - $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, T^1, T^2, T^3, T^4, T^5, T^6, T^7, T^8, X, Z, x$ e y se definen como para el compuesto de fórmula (I) según la invención.

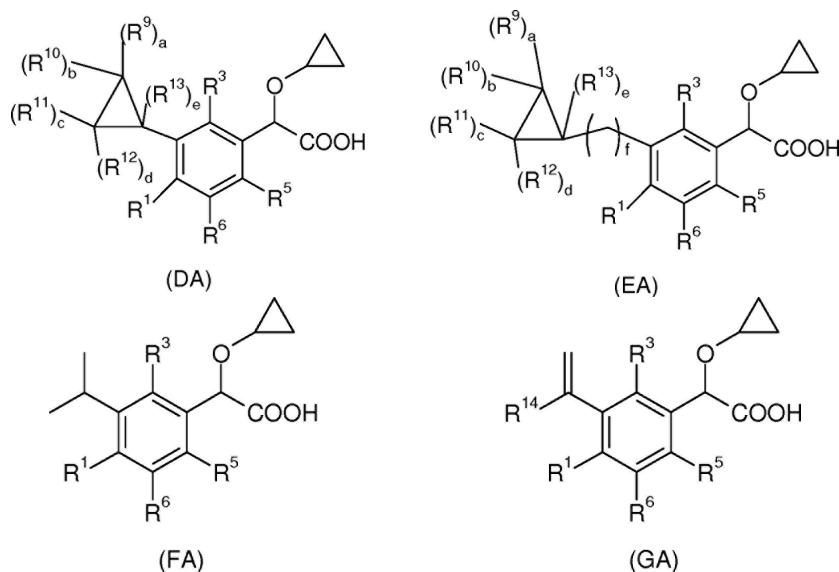
5 **[0049]** Preferiblemente, la invención proporciona un compuesto de fórmula (D):



en la que,

10 - $R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}$, idénticos o diferentes, representan independientemente un átomo de hidrógeno; un átomo de halógeno; un alquilo; o un cicloalquilo C_3-C_6 ;
 - a, b, c, d, e , idénticos o diferentes, representan independientemente 0 o 1;
 - $R^1, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, T^1, T^2, T^3, T^4, T^5, T^6, T^7, T^8, X, Z, x$ e y se definen como
 15 para el compuesto de fórmula (I) según la invención.

[0050] La invención también proporciona un compuesto de fórmula (DA), (EA), (FA) o (GA):



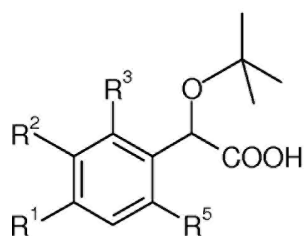
20

en la que,

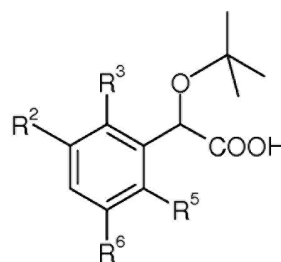
25 - $R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}$, idénticos o diferentes, representan independientemente un átomo de hidrógeno; un átomo de halógeno; un alquilo; o un cicloalquilo C_3-C_6 ;
 - R^{14} representa un átomo de hidrógeno; un cicloalquilo C_3-C_6 ; o un alquilo;
 - a, b, c, d, e , idénticos o diferentes, representan independientemente 0 o 1;
 - f representa 1, 2, 3, 4, 5, o 6;
 - $R^1, R^2, R^3, R^5, R^6, R^7, R^8, T^1, T^2, T^3, T^4, T^5, T^6, T^7, T^8, X, Z, x$ e y se definen como
 30 para el compuesto de fórmula (I) según la invención.

[0051] La invención también proporciona un compuesto de fórmula (AB), (AC), (AD), (AE), (AF), (AG), (BC),

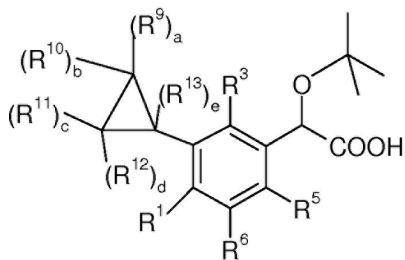
(BD), (BE), (BF), (BG), (CD), (CE), (CF), (CG), (HA), (HC) o (HD):



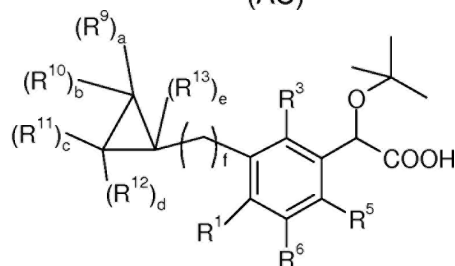
(AB)



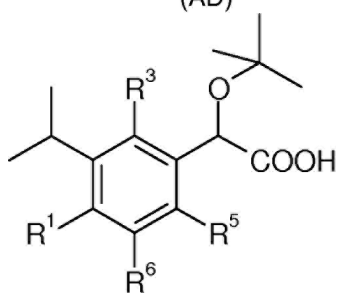
(AC)



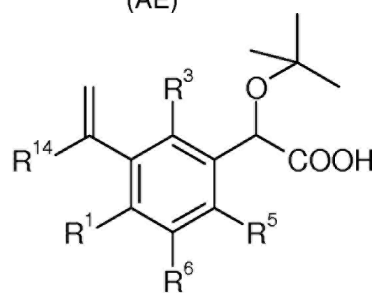
(AD)



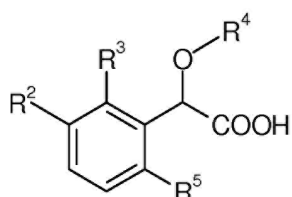
(AE)



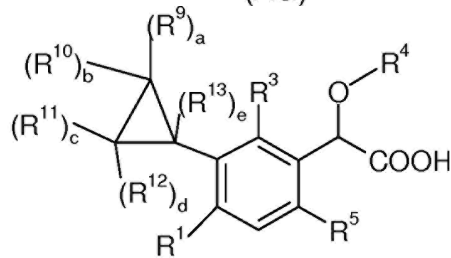
(AF)



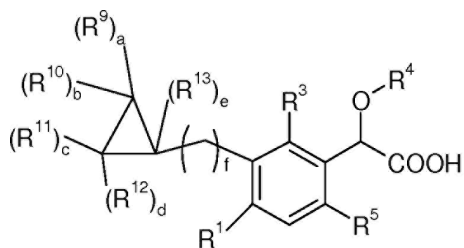
(AG)



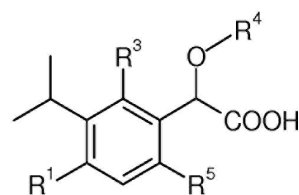
(BC)



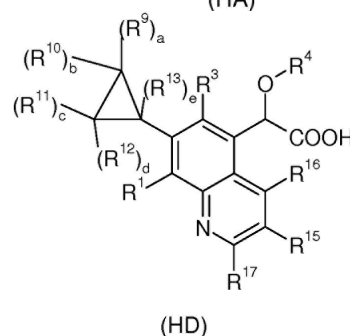
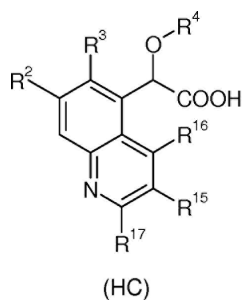
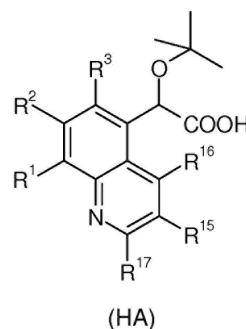
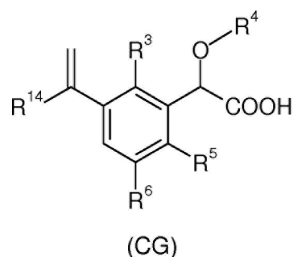
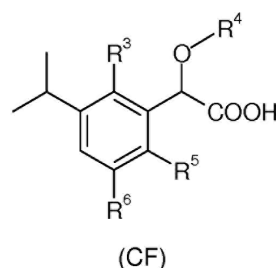
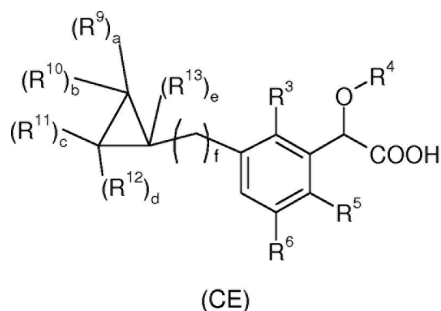
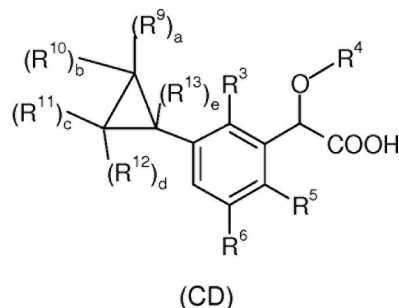
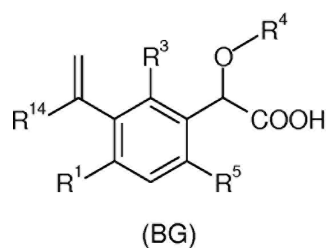
(BD)



(BE)



(BF)



5

en la que,

- R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³, idénticos o diferentes, representan independientemente un átomo de hidrógeno; un átomo de halógeno; un alquilo; o un cicloalquilo C₃-C₆;

- 10 - R¹⁵, R¹⁶, R¹⁷, idénticos o diferentes, representan independientemente un átomo de hidrógeno; un átomo de halógeno; un alquilo; -(X)_x-alquilo C₁-C₆; un fluoroalquilo lineal o ramificado; un -O-fluoroalquilo C₁-C₃ lineal o ramificado; -(X)_x-cicloalquilo C₃-C₆; -(X)_x-heterociclo C₄-C₆; -(X)_x-(CT⁶T⁷)_y-arilo; -(X)_x-(CT⁶T⁷)_yCN; -(X)_x-(CT⁶T⁷)_yOT⁴; -(X)_x-(CT⁶T⁷)_yST⁴; -(X)_x-(CT⁶T⁷)_yS(O)T⁴; -(X)_x-(CT⁶T⁷)_yS(O)₂T⁴; -(X)_x-(CT⁶T⁷)_yNT⁴T⁵; -(X)_x-(CT⁶T⁷)_yC(O)T⁴; -(X)_x-(CT⁶T⁷)_yC(O)-(CT⁶T⁷)_yOT⁴; -(X)_x-(CT⁶T⁷)_yC(O)OT⁴; -(X)_x-(CT⁶T⁷)_yC(O)NT⁴T⁵; -(X)_x-(CT⁶T⁷)_yNT⁴C(O)NT⁴T⁵; -(X)_x-(CT⁶T⁷)_yNT⁴C(O)T⁵; -(X)_x-(CT⁶T⁷)_yNT⁴C(O)OT⁵; -(X)_x-(CT⁶T⁷)_yOC(O)NT⁴T⁵; -(X)_x-(CT⁶T⁷)_yS(O)₂NT⁴T⁵; o -(X)_x-(CT⁶T⁷)_yNT⁴S(O)₂T⁵;

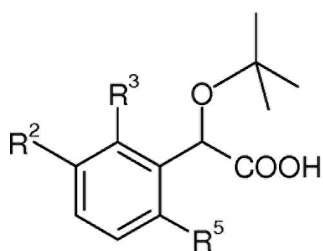
- R¹⁴ representa un átomo de hidrógeno; un cicloalquilo C₃-C₆; o un alquilo;

- a, b, c, d, e, idénticos o diferentes, representan independientemente 0 o 1;

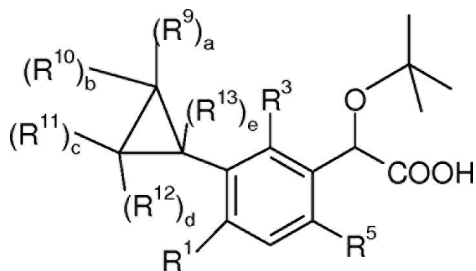
- f representa 1, 2, 3, 4, 5, o 6;

- $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, T^1, T^2, T^3, T^4, T^5, T^6, T^7, T^8, X, Z, x$ e y se definen como para el compuesto de fórmula (I) según la invención.

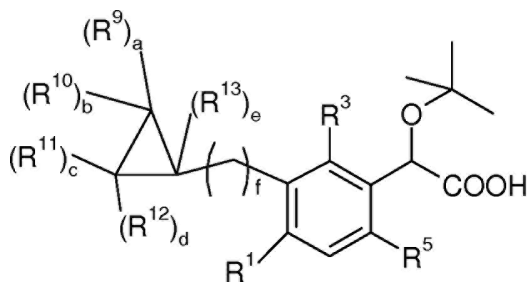
- 5 **[0052]** La invención también proporciona compuestos de fórmula (ABC), (ABD), (ABE), (ABF), (ABG), (BCD), (BCE), (BCF), (BCG), (HAC) o (HAD):



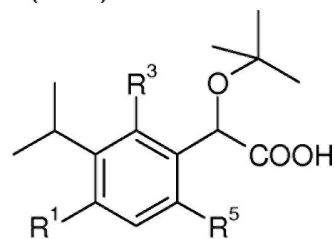
(ABC)



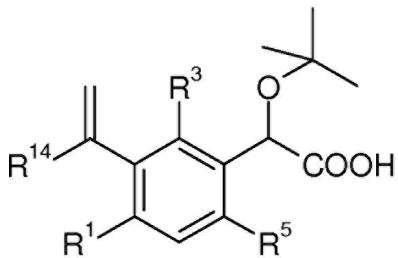
(ABD)



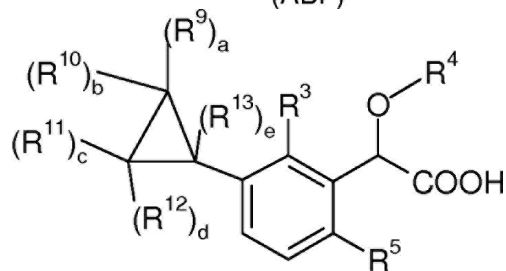
(ABE)



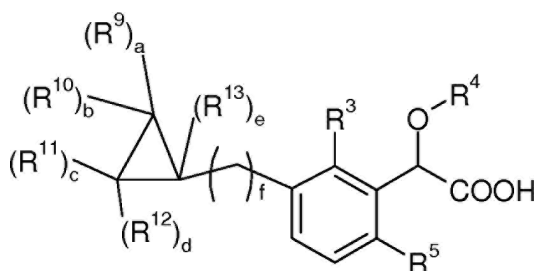
(ABF)



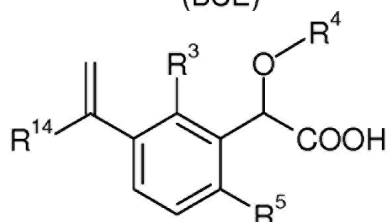
(ABG)



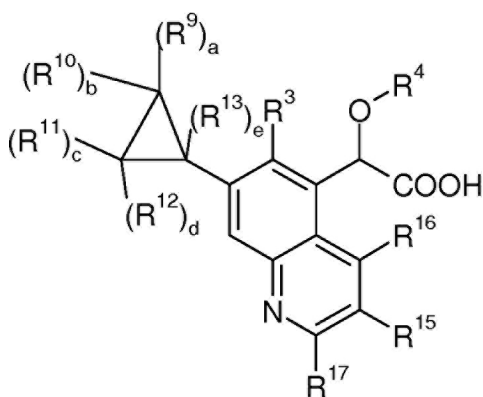
(BCD)



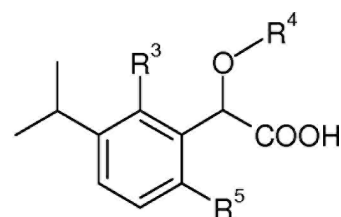
(BCE)



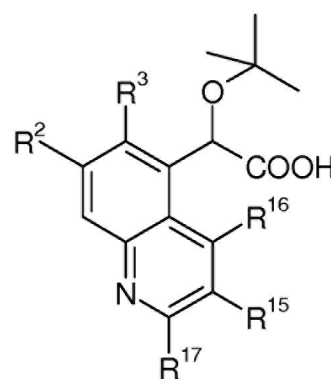
(BCG)



(HAD)



(BCF)

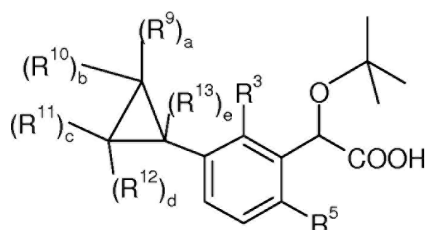


(HAC)

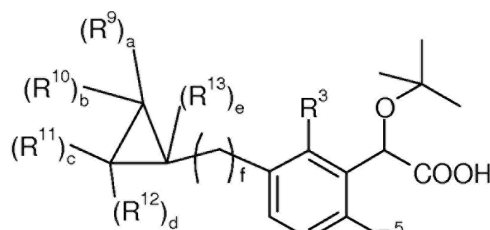
en la que,

- 5 - R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , idénticos o diferentes, representan independientemente un átomo de hidrógeno; un átomo de halógeno; un alquilo; o un cicloalquilo C_3 - C_6 ;
- R^{15} , R^{16} , R^{17} cuando están presentes en la fórmula, idénticos o diferentes, representan independientemente un átomo de hidrógeno; un átomo de halógeno; un alquilo; $-(X)_x$ -alquilo C_1 - C_6 ; un fluoroalquilo lineal o ramificado; un -O-fluoroalquilo C_1 - C_3 lineal o ramificado; $-(X)_x$ -cicloalquilo C_3 - C_6 ; $-(X)_x$ -heterociclo C_4 - C_6 ; $-(X)_x$ -(CT^6T^7) $_y$ -arilo; $-(X)_x$ -(CT^6T^7) $_y$ CN; $-(X)_x$ -(CT^6T^7) $_y$ OT 4 ; $-(X)_x$ -(CT^6T^7) $_y$ ST 4 ; $-(X)_x$ -(CT^6T^7) $_y$ S(O) T^4 ; $-(X)_x$ -(CT^6T^7) $_y$ S(O) $_2T^4$; $-(X)_x$ -(CT^6T^7) $_y$ NT $^4T^5$; $-(X)_x$ -(CT^6T^7) $_y$ C(O) T^4 ; $-(X)_x$ -(CT^6T^7) $_y$ C(O)-(CT $^6T^7$) $_y$ OT 4 ; $-(X)_x$ -(CT^6T^7) $_y$ C(O)OT 4 ; $-(X)_x$ -(CT^6T^7) $_y$ C(O)NT $^4T^5$; $-(X)_x$ -(CT^6T^7) $_y$ NT 4 C(O)NT $^4T^5$; $-(X)_x$ -(CT^6T^7) $_y$ NT 4 C(O) T^5 ; $-(X)_x$ -(CT^6T^7) $_y$ NT 4 C(O)OT 5 ; $-(X)_x$ -(CT^6T^7) $_y$ OC(O)NT $^4T^5$; $-(X)_x$ -(CT^6T^7) $_y$ S(O) $_2$ NT $^4T^5$; o $-(X)_x$ -(CT^6T^7) $_y$ NT 4 S(O) $_2T^5$;
- 10 - R^{14} representa un átomo de hidrógeno; un cicloalquilo C_3 - C_6 ; o un alquilo;
- a, b, c, d, e, cuando están presentes en la fórmula, idénticos o diferentes, representan independientemente 0 o 1;
- f representa 1, 2, 3, 4, 5, o 6;
- R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , T^1 , T^2 , T^3 , T^4 , T^5 , T^6 , T^7 , T^8 , X, Z, x e y se definen como para el compuesto de fórmula (I) según la invención.

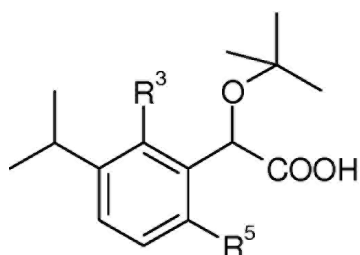
[0053] La invención también proporciona compuestos de fórmula (ABCD), (ABCE), (ABCF), (ABCG) o (HACD):



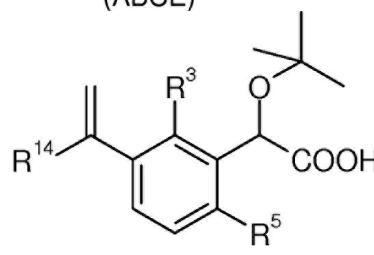
(ABCD)



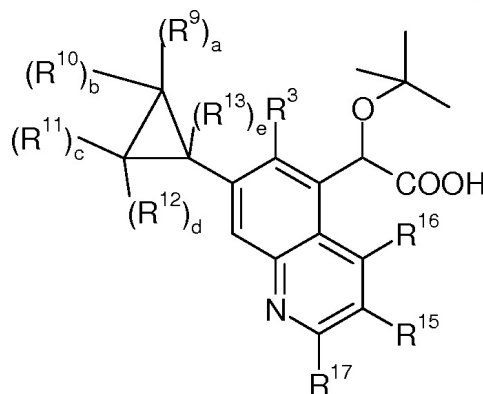
(ABCE)



(ABCF)



(ABCG)



(HACD)

en la que,

- 10 - R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , idénticos o diferentes, representan independientemente un átomo de hidrógeno; un átomo de halógeno; un alquilo; o un cicloalquilo C_3 - C_6 ;
- R^{15} , R^{16} , R^{17} , idénticos o diferentes, representan independientemente un átomo de hidrógeno; un átomo de halógeno; un alquilo; $-(X)_x$ -alquilo C_1 - C_6 ; un fluoroalquilo lineal o ramificado; un $-O$ -fluoroalquilo C_1 - C_3 lineal o ramificado; $-(X)_x$ -cicloalquilo C_3 - C_6 ; $-(X)_x$ -heterociclo C_4 - C_6 ; $-(X)_x$ -(CT^6T^7) $_y$ -arilo; $-(X)_x$ -(CT^6T^7) $_y$ CN; $-(X)_x$ -(CT^6T^7) $_y$ OT 4 ; $-(X)_x$ -(CT^6T^7) $_y$ ST 4 ; $-(X)_x$ -(CT^6T^7) $_y$ S(O)T 4 ; $-(X)_x$ -(CT^6T^7) $_y$ S(O) $_2$ T 4 ; $-(X)_x$ -(CT^6T^7) $_y$ NT 4 T 5 ; $-(X)_x$ -(CT^6T^7) $_y$ C(O)T 4 ; $-(X)_x$ -(CT^6T^7) $_y$ C(O)-(CT $^6T^7$) $_y$ OT 4 ; $-(X)_x$ -(CT^6T^7) $_y$ C(O)OT 4 ; $-(X)_x$ -(CT^6T^7) $_y$ C(O)NT 4 T 5 ; $-(X)_x$ -(CT^6T^7) $_y$ NT 4 C(O)NT 4 T 5 ; $-(X)_x$ -(CT^6T^7) $_y$ NT 4 C(O)OT 5 ; $-(X)_x$ -(CT^6T^7) $_y$ NT 4 C(O)OT 5 ; $-(X)_x$ -(CT^6T^7) $_y$ OC(O)NT 4 T 5 ; $-(X)_x$ -(CT^6T^7) $_y$ S(O) $_2$ NT 4 T 5 ; o $-(X)_x$ -(CT^6T^7) $_y$ NT 4 S(O) $_2$ T 5 ;
- 20 - R^{14} representa un átomo de hidrógeno; un cicloalquilo C_3 - C_6 ; o un alquilo;
- a, b, c, d, e, idénticos o diferentes, representan independientemente 0 o 1;
- f representa 1, 2, 3, 4, 5, o 6;
- R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , T^1 , T^2 , T^3 , T^4 , T^5 , T^6 , T^7 , T^8 , X, Z, x e y se definen como para el compuesto de fórmula (I) según la invención.

[0054] Preferiblemente, la invención proporciona un compuesto seleccionado del grupo que consiste en el compuesto de fórmula (I), (A), (B), (C), (D), (E), (F), (G), (H), (J), (K), (L), (AB), (AC), (AD), (AE), (AF), (AG), (BC), (BD), (BE), (BF), (BG), (CD), (CE), (CF), (CG), (HA), (HC), (HD), (DA), (EA), (FA), (GA), (ABC), (ABD), (ABE), (ABF), (ABG), (BCD), (BCE), (BCF), (BCG), (HAD), (HAC), (ABCD), (ABCE), (ABCF), (ABCG) o (HACD) en la que,

- R^1 y R^6 , sin sustituir o sustituidos por al menos un T^1 , idénticos o diferentes, representan independientemente un átomo de hidrógeno; -CN; -NH₂; -OH; -CF₃; -OCF₃; -Z-OR⁸; -Z-NR⁸SO₂R⁸; -Z-NR⁸C(O)R⁸; -Z-NR⁷R⁸; un átomo de halógeno; un alquilo C₁-C₄ lineal o ramificado; un fluoroalquilo C₁-C₄ lineal o ramificado; un heteroalquilo C₁-C₄ lineal o ramificado; un alqueno C₂-C₈ lineal o ramificado; un alquino C₂-C₈ lineal o ramificado; un cicloalquilo C₃-C₄; un carbociclo saturado, parcial o totalmente insaturado o aromático de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros; un heterociclo saturado, parcial o totalmente insaturado o aromático de 4, 5, 6 o 7 miembros; o un heterociclo saturado, parcial o totalmente insaturado o aromático de 4, 5, 6 o 7 miembros condensado con un carbociclo saturado, parcial o totalmente insaturado o aromático de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros; o
- R^2 , no sustituido o sustituido por al menos un T^1 , representa un alquilo C₂-C₈ lineal o ramificado; un alqueno C₂-C₈ lineal o ramificado; un heteroalquilo C₁-C₈ lineal o ramificado; un cicloalquilo C₃-C₇; un alquil C₁-C₈-(cicloalquilo C₃-C₇); un heterocicloalquilo C₄-C₇; o un alquil C₁-C₈-(heterocicloalquilo C₄-C₇); o
- R^3 , no sustituido o sustituido por al menos un T^2 , representa, cuando está presente en la fórmula, un arilo; un heteroarilo; un carbociclo parcialmente insaturado de 5, 6 o 7 miembros; un heterociclo saturado o parcialmente insaturado de 5, 6, o 7 miembros; un carbociclo parcialmente insaturado de 5, 6, o 7 miembros condensado con un heterociclo saturado, parcial o totalmente insaturado o aromático de 4, 5, 6 o 7 miembros; un heterociclo saturado o parcialmente insaturado de 5, 6, o 7 miembros condensado con un carbociclo saturado, parcial o totalmente insaturado o aromático de 4, 5, 6 o 7 miembros; un arilo condensado con un heterociclo parcial o totalmente insaturado o aromático de 4, 5, 6, o 7 miembros; o un arilo condensado con un heteroarilo de 6 miembros y condensado con un heterociclo parcialmente insaturado de 6 miembros; un heteroarilo condensado con un carbociclo parcial o totalmente insaturado o aromático de 4, 5, 6, o 7 miembros; o
- R^4 , no sustituido o sustituido por al menos un T^3 , representa un alquilo C₂-C₄ lineal o ramificado; un alqueno C₂-C₆ lineal o ramificado; un fluoroalquilo C₂-C₄ lineal o ramificado; un cicloalquilo C₃-C₄; o un alquil C₁-C₃-(cicloalquilo C₃-C₆); o
- R^5 representa -CH₃; -CH₂F; -CHF₂; -CF₃; -CH₂OH; o -CH₂OCH₃; o
- R^5 y R^6 pueden formar, con los átomos de carbono del anillo de fenilo de fórmula (I) al que están unidos, un heteroarilo que comprende al menos un átomo N; o
- A cuando está presente en la fórmula, representa -CH₂; u -O;
- R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{17} , R^{18} , T^1 , T^2 , T^3 , T^4 , T^5 , T^6 , T^7 , T^8 , X,
- Z, a, b, c, d, e, f, x e y se definen como para el compuesto de fórmula (I), (A), (B), (C), (D), (E), (F), (G), (H), (J), (K) o (L) según la invención.

[0055] Preferiblemente, la invención proporciona un compuesto seleccionado del grupo que consiste en el compuesto de fórmula (I), (A), (B), (C), (D), (E), (F), (G), (H), (J), (K), (L), (AB), (AC), (AD), (AE), (AF), (AG), (BC), (BD), (BE), (BF), (BG), (CD), (CE), (CF), (CG), (HA), (HC), (HD), (DA), (EA), (FA), (GA), (ABC), (ABD), (ABE), (ABF), (ABG), (BCD), (BCE), (BCF), (BCG), (HAD), (HAC), (ABCD), (ABCE), (ABCF), (ABCG) o (HACD) en la que,

- R^1 y R^6 , sin sustituir o sustituidos por al menos un T^1 , idénticos o diferentes, representan independientemente un átomo de hidrógeno; -CN; -NH₂; -OH; -CF₃; -OCF₃; -Z-NR⁸SO₂R⁸; -Z-NR⁸C(O)R⁸; -Z-NR⁷R⁸; un átomo de halógeno; un alquilo C₁-C₄ lineal o ramificado; un fluoroalquilo C₁-C₄ lineal o ramificado; un alqueno C₂-C₈ lineal o ramificado; un alquino C₂-C₈ lineal o ramificado; un heteroalquilo C₁-C₄ lineal o ramificado; un cicloalquilo C₃-C₄; un carbociclo saturado, parcial o totalmente insaturado o aromático de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros; un heterociclo saturado, parcial o totalmente insaturado o aromático de 4, 5, 6 o 7 miembros; o un heterociclo saturado, parcial o totalmente insaturado o aromático de 4, 5, 6 o 7 miembros condensado con un carbociclo saturado, parcial o totalmente insaturado o aromático de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros; y R^2 , no sustituido o sustituido por al menos un T^1 , representa un alquilo C₂-C₈ lineal o ramificado; un alqueno C₂-C₈ lineal o ramificado; un heteroalquilo C₁-C₈ lineal o ramificado; un cicloalquilo C₃-C₇; un alquil C₁-C₈-(cicloalquilo C₃-C₇); un heterocicloalquilo C₄-C₇; o un alquil C₁-C₈-(heterocicloalquilo C₄-C₇); y
- R^3 , no sustituido o sustituido por al menos un T^2 , representa, cuando está presente en la fórmula, un arilo; un heteroarilo; un carbociclo parcialmente insaturado de 5, 6 o 7 miembros; un heterociclo saturado o parcialmente insaturado de 5, 6, o 7 miembros; un carbociclo parcialmente insaturado de 5, 6, o 7 miembros condensado con un heterociclo saturado, parcial o totalmente insaturado o aromático de 4, 5, 6 o 7 miembros; un heterociclo saturado o parcialmente insaturado de 5, 6, o 7 miembros condensado con un carbociclo saturado, parcial o totalmente insaturado o aromático de 4, 5, 6 o 7 miembros; un arilo condensado con un heterociclo parcial o totalmente insaturado o aromático de 4, 5, 6, o 7 miembros; o un arilo condensado con un heteroarilo de 6 miembros y condensado con un heterociclo parcialmente insaturado de 6 miembros; un heteroarilo condensado con un

carbociclo parcial o totalmente insaturado o aromático de 4, 5, 6, o 7 miembros; y

- R⁴, no sustituido o sustituido por al menos un T³, representa un alquilo C₂-C₄ lineal o ramificado; un alquenilo C₂-C₆ lineal o ramificado; un fluoroalquilo C₂-C₄ lineal o ramificado; un cicloalquilo C₃-C₄; o un alquil C₁-C₃-(cicloalquilo C₃-C₆); y

5 - R⁵ representa -CH₃; -CH₂F; -CHF₂; -CF₃; -CH₂OH; o -CH₂OCH₃; y

- R⁵ y R⁶ pueden formar, con los átomos de carbono del anillo de fenilo de fórmula (I) al que están unidos, un heteroarilo que comprende al menos un átomo N; y

- A cuando está presente en la fórmula, representa -CH₂; u -O;

- R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶, R¹⁷, R¹⁸, T¹, T², T³, T⁴, T⁵, T⁶, T⁷, T⁸, X,

10 Z, a, b, c, d, e, f, x e y se definen como para el compuesto de fórmula (I), (A), (B), (C), (D), (E), (F), (G), (H), (J), (K) o (L) según la invención.

[0056] Más preferiblemente, la invención proporciona un compuesto seleccionado del grupo que consiste en la fórmula (I), (A), (B), (C), (D), (E), (F), (G), (H), (J), (K), (L), (AB), (AC), (AD), (AE), (AF), (AG), (BC), (BD), (BE),
15 (BF), (BG), (CD), (CE), (CF), (CG), (HA), (HC), (HD), (DA), (EA), (FA), (GA), (ABC), (ABD), (ABE), (ABF), (ABG), (BCD), (BCE), (BCF), (BCG), (HAD), (HAC), (ABCD), (ABCE), (ABCF) (ABCG) o (HACD) en la que,

- R¹ y R⁶, sin sustituir o sustituidos por al menos un T¹, idénticos o diferentes, representan independientemente un átomo de hidrógeno; un metilo; un etilo; un metoxi; un metanosulfonamido; un fenilo; un acetamido; un N,N-dimetilamino; un N-metil-N-hidroxietilamino; un ciclohexilmetilsulfonilamino; o un bencimidazolilo; o

20 - R², no sustituido o sustituido por al menos un T¹, un ciclopropilo; un ciclobutilo; un ciclopentilo; un isopropilo; un isopropenilo; un metoxi; un metilenciclopropilo; un etilo; un etilenilo; un propilo; o

- R⁴, no sustituido o sustituido por al menos un T³, representa un *terc*-butilo; un etilo; un propilo; un propenilo; un ciclopropilo; un metilenciclopropilo; un 2,2,2-trifluoroetilo; un isopropilo; un ciclobutilo; un 2, 2-difluoroetilo; o un 2-fluoroetilo; o

25 - R⁵ representa -CH₃; o -CF₃; o

- A representa -CH₂; u -O;

- R³, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶, R¹⁷, R¹⁸, T¹, T², T³, T⁴, T⁵, T⁶, T⁷, T⁸,

X, Z, a, b, c, d, e, f, x e y, se definen como para el compuesto de fórmula (I), (A), (B), (C), (D), (E), (F), (G), (H), (J),

30 (K) o (L) según la invención.

[0057] Más preferiblemente, la invención proporciona un compuesto seleccionado del grupo que consiste en la fórmula (I), (A), (B), (C), (D), (E), (F), (G), (H), (J), (K), (L), (AB), (AC), (AD), (AE), (AF), (AG), (BC), (BD), (BE), (BF), (BG), (CD), (CE), (CF), (CG), (HA), (HC), (HD), (DA), (EA), (FA), (GA), (ABC), (ABD), (ABE), (ABF), (ABG),
35 (BCD), (BCE), (BCF), (BCG), (HAD), (HAC), (ABCD), (ABCE), (ABCF), (ABCG) o (HACD) en la que,

- R¹ y R⁶, sin sustituir o sustituidos por al menos un T¹, idénticos o diferentes, representan independientemente un átomo de hidrógeno; un metilo; un etilo; un metoxi; un metanosulfonamido; un fenilo; un acetamido; un N,N-dimetilamino; un N-metil-N-hidroxietilamino; un ciclohexilmetilsulfonamino; o un bencimidazolilo; y

40 - R², no sustituido o sustituido por al menos un T¹, un ciclopropilo; un ciclobutilo; un ciclopentilo; un isopropilo; un isopropenilo; un metoxi; un metilenciclopropilo; un etilo; un etilenilo; un propilo; y

- R⁴, no sustituido o sustituido por al menos un T³, representa un *terc*-butilo; un etilo; un propilo; un propenilo; un ciclopropilo; un metilenciclopropilo; un 2,2,2-trifluoroetilo; un isopropilo; un ciclobutilo; un 2, 2-difluoroetilo; o un 2-fluoroetilo; y

45 - R⁵ representa -CH₃; o -CF₃; y

- A representa -CH₂; u -O;

- R³, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶, R¹⁷, R¹⁸, T¹, T², T³, T⁴, T⁵, T⁶, T⁷, T⁸,

X, Z, a, b, c, d, e, f, x e y, se definen como para el compuesto de fórmula (I), (A), (B), (C), (D), (E), (F), (G), (H), (J), (K) o (L) según la invención.

50

[0058] Como un ejemplo de compuestos de fórmula (AB), la invención proporciona un compuesto:

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

55

[0059] Como ejemplos de compuestos de fórmula (ABC), la invención proporciona compuestos seleccionados del grupo que consiste en:

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

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

- ácido terc-butoxi-(2-croman-6-il-3-ciclobutil-6-metil-fenil)-acético.

[0060] Como ejemplos de compuestos de las fórmulas (ABCD), la invención proporciona compuestos seleccionados del grupo que consiste en:

- 5
- ácido 2-(*terc*-butoxi)-2-[3-ciclopropil-2-(3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-6-il)-6-metilfenil]acético;
 - ácido 2-(*terc*-butoxi)-2-[3-ciclopropil-2-(3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-6-il)-6-(trifluorometil)fenil]acético;
 - ácido 2-(*terc*-butoxi)-2-[3-ciclopropil-2-(2,3-dihidropirano[4,3,2-*de*]quinolin-7-il)-6-metilfenil]acético;
 - ácido 2-(*terc*-butoxi)-2-(6-ciclopropil-4'-metoxi-3-metil-bifenil-2-il)acético;
 - 10 - ácido (*S*)-2-(*terc*-butoxi)-2-[3-ciclopropil-2-(3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-6-il)-6-metilfenil]acético;
 - ácido 2-(*terc*-butoxi)-2-(6-ciclopropil-3,4'-dimetil-bifenil-2-il)-acético;
 - ácido 2-(*terc*-butoxi)-2-(6-ciclopropil-4'-fluoro-3-metil-bifenil-2-il)-acético;
 - ácido 2-(*terc*-butoxi)-2-[3-ciclopropil-6-metil-2-(5-metil-croman-6-il)-fenil]acético;
 - ácido (*trans*-3-biciclopropil-2-il-2-croman-6-il-6-metil-fenil)-*terc*-butoxi-acético;
 - 15 - ácido 2-(*terc*-butoxi)-2-[3-ciclopropil-2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-6-metil-fenil] acético;
 - ácido 2-(*terc*-butoxi)-2-(4'-cloro-6-ciclopropil-3-metil-bifenil-2-il)acético;
 - ácido *terc*-butoxi-[3-ciclopropil-2-(8-fluoro-5-metil-croman-6-il)-6-metil-fenil]-acético;
 - ácido *terc*-butoxi-[2-croman-6-il-6-metil-3-(1-metil-ciclopropil)-fenil]-acético;
 - ácido *terc*-Butoxi-[2-croman-6-il-6-metil-3-(*cis*-2-metil-ciclopropil)-fenil]-acético;
 - 20 - ácido (*S*)-*terc*-butoxi-[3-ciclopropil-6-metil-2-(5-metil-croman-6-il)-fenil]-acético;
 - ácido (*S*)-*terc*-butoxi-[3-ciclopropil-2-(8-fluoro-5-metil-croman-6-il)-6-metil-fenil]-acético.

[0061] Como un ejemplo de los compuestos de fórmula (ABCE), la invención proporciona un compuesto:

- 25 - ácido *terc*-Butoxi-(2-croman-6-il-3-ciclopropilmetil-6-metil-fenil)-acético.

[0062] Como ejemplos de compuestos de fórmula (ABCF), la invención proporciona compuestos seleccionados del grupo que consiste en:

- 30 - ácido 2-(*terc*-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-6-il)-3-isopropil-6-metilfenil]acético;
- ácido 2-(*terc*-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-6-il)-3-(propan-2-il)-6-(trifluorometil)fenil]acético.

[0063] Como ejemplos de compuestos de fórmula (ABCG), la invención proporciona compuestos seleccionados del grupo que consiste en:

- 35
- ácido 2-(*terc*-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-6-il)-3-isopropenil-6-metilfenil]acético;
 - ácido 2-(*terc*-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-6-il)-3-(prop-1-en-2-il)-6-(trifluorometil)fenil]acético;
 - ácido 2-(*terc*-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-6-il)-3-etenil-6-(trifluorometil)fenil]acético.

- 40 **[0064]** Como ejemplo de compuestos de fórmula (BC), la invención proporciona un compuesto:

- ácido 2-croman-6-il-6-metil-3-propil-fenil)-isopropoxi-acético.

[0065] Como ejemplos de compuestos de fórmula (BCD), la invención proporciona compuestos seleccionados del grupo que consiste en:

- 45
- ácido 2-(2-croman-6-il-3-ciclopropil-6-metil-fenil)-2-etoxi-acético;
 - ácido (2-croman-6-il-3-ciclopropil-6-metil-fenil)-propoxi-acético;
 - ácido (2-croman-6-il-3-ciclopropil-6-metil-fenil)-ciclopropil metoxi-acético;
 - 50 - ácido (2-croman-6-il-3-ciclopropil-6-metil-fenil)-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-acético;
 - ácido (2-croman-6-il-3-ciclopropil-6-metil-fenil)-ciclobutoxi-acético;
 - ácido (2-croman-6-il-3-ciclopropil-6-metil-fenil)-(2,2-difluoro-etoxi)-acético;
 - ácido (2-croman-6-il-3-ciclopropil-6-metil-fenil)-(2-fluoro-etoxi)-acético;
 - ácido (2-croman-6-il-3-ciclopropil-6-metil-fenil)-isopropoxi-acético;
 - 55 - ácido (2-croman-6-il-3-ciclopropil-6-metil-fenil)-(1-metil-ciclopropoxi)-acético;
 - ácido 2-[3-ciclopropil-2-(3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-6-il)-6-metilfenil]pent-4-enoico.

[0066] Como ejemplos de compuestos de fórmula (DA), la invención proporciona compuestos seleccionados del grupo que consiste en:

60

- ácido 2-[3-ciclopropil-2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-6-metilfenil]-2-ciclopropoxiacético;
- ácido (S)-2-[3-ciclopropil-2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-6-metilfenil]-2-ciclopropoxiacético;
- ácido (2-croman-6-il-3-ciclopropil-6-trifluorometil-fenil)-ciclopropoxi-acético;
- ácido ciclopropoxi-[3-ciclopropil-6-metil-2-(5-metil-croman-6-il)-fenil]-acético;
- 5 - ácido ciclopropoxi-[3-ciclopropil-2-(8-fluoro-5-metil-croman-6-il)-6-metil-fenil]-acético;
- ácido (S)-ciclopropoxi-[3-ciclopropil-6-metil-2-(5-metil-croman-6-il)-fenil]-acético;
- ácido (S)-ciclopropoxi-[3-ciclopropil-2-(8-fluoro-5-metil-croman-6-il)-6-metilfenil]-acético;
- ácido (2-croman-6-il-3-ciclopropil-6-metil-fenil)-(2,2-difluoro-ciclopropoxi)-acético;
- ácido 2-[2-croman-6-il-3-ciclopropil-5-(metanosulfonamido)-6-metil-fenil]-2-(ciclopropoxi)acético;
- 10 - ácido 2-(5-acetamido-2-croman-6-il-3-ciclopropil-6-metil-fenil)-2-(ciclopropoxi)acético;
- ácido 2-[2-croman-6-il-3-ciclopropil-5-(dimetilamino)-6-metil-fenil]-2-(ciclopropoxi)acético;
- ácido 2-[2-croman-6-il-3-ciclopropil-5-[2-hidroxietil(metil)amino]-6-metilfenil]-2-(ciclopropoxi)acético;
- ácido (2-croman-6-il-3-ciclopropil-4-metanosulfonilamino-6-metil-fenil)-ciclopropoxi-acético;
- ácido (4-acetilamino-2-croman-6-il-3-ciclopropil-6-metil-fenil)-ciclopropoxi-acético;
- 15 - ácido (3-croman-6-il-2-ciclopropil-5-metil-bifenil-4-il)-ciclopropoxi-acético;
- ácido (2-croman-6-il-3-ciclopropil-4-etil-6-metil-fenil)-ciclopropoxi-acético;
- ácido (2-croman-6-il-3-ciclopropil-4-metoxi-6-metil-fenil)-ciclopropoxi-acético;
- ácido 2-(2-croman-6-il-3-ciclopropil-5-etil-6-metil-fenil)-2-(ciclopropoxi)acético;
- ácido 2-(2-croman-6-il-3-ciclopropil-5-etil-6-metil-fenil)-2-(ciclopropoxi)acético;
- 20 - ácido (2-croman-6-il-3-ciclopropil-4,6-dimetil-fenil)-ciclopropoxi-acético;
- ácido 2-[2-croman-6-il-5-(ciclohexilmetilsulfonilamino)-3-ciclopropil-6-metil-fenil]-2-(ciclopropoxi)acético.

[0067] Como un ejemplo de los compuestos de fórmula (HACD), la invención proporciona un compuesto:

- 25 - ácido *terc*-butoxi-(6-croman-6-il-7-ciclopropil-quinolin-5-il)-acético.

[0068] Como ejemplos de compuestos de fórmula (I), la invención proporciona compuestos seleccionados del grupo que consiste en:

- 30 - ácido 3-ciclopropil-2-[3-ciclopropil-2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-6-metilfenil]propanoico;
- ácido 2-[3-ciclopropil-2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-6-metilfenil]-4-metilpentanoico.

[0069] Más preferiblemente, la invención proporciona compuestos seleccionados del grupo que consiste en:

- 35 - ácido 2-[4-(1H-1,3-benzodiazol-2-il)-2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-metoxi-6-(trifluorometil)fenil]-2-(*terc*-butoxi)acético;
- ácido 2-(*terc*-butoxi)-2-[3-(ciclopentil)-2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-6-(trifluorometil)fenil]acético;
- ácido 2-(*terc*-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-(prop-1-en-2-il)-6-(trifluorometil)fenil]acético;
- ácido 2-(*terc*-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-etenil-6-(trifluorometil)fenil]acético;
- 40 - ácido 2-(*terc*-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-etil-6-(trifluorometil)fenil]acético;
- ácido *terc*-butoxi-(2-croman-6-il-3-ciclobutil-6-metil-fenil)-acético;
- ácido 2-(*terc*-butoxi)-2-[3-ciclopropil-2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-6-metilfenil]acético;
- ácido 2-(*terc*-butoxi)-2-[3-ciclopropil-2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-6-(trifluorometil)fenil]acético;
- ácido 2-(*terc*-butoxi)-2-[3-ciclopropil-2-(2,3-dihidropirano[4,3,2-de]quinolin-7-il)-6-metilfenil]acético;
- 45 - ácido 2-(*terc*-butoxi)-2-(6-ciclopropil-4'-metoxi-3-metil-bifenil-2-il)acético;
- ácido (S)-2-(*terc*-butoxi)-2-[3-ciclopropil-2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-6-metilfenil]acético;
- ácido 2-(*terc*-butoxi)-2-(6-ciclopropil-3,4'-dimetil-bifenil-2-il)-acético;
- ácido 2-(*terc*-butoxi)-2-(6-ciclopropil-4'-fluoro-3-metil-bifenil-2-il)-acético;
- ácido 2-(*terc*-butoxi)-2-[3-ciclopropil-6-metil-2-(5-metil-croman-6-il)-fenil]acético;
- 50 - ácido (trans-3-biciclopropil-2-il-2-croman-6-il-6-metil-fenil)-*terc*-butoxi-acético;
- ácido 2-(*terc*-butoxi)-2-[3-ciclopropil-2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-6-metil-fenil] acético;
- ácido 2-(*terc*-butoxi)-2-(4'-cloro-6-ciclopropil-3-metil-bifenil-2-il) acético;
- ácido *terc*-butoxi-[3-ciclopropil-2-(8-fluoro-5-metil-croman-6-il)-6-metil-fenil]-acético;
- ácido *terc*-butoxi-[2-croman-6-il-6-metil-3-(1-metil-ciclopropil)-fenil]-acético;
- 55 - ácido *terc*-Butoxi-[2-croman-6-il-6-metil-3-(cis-2-metil-ciclopropil)-fenil]-acético;
- ácido (S)-*terc*-butoxi-[3-ciclopropil-6-metil-2-(5-metil-croman-6-il)-fenil]-acético;
- ácido (S)-*terc*-butoxi-[3-ciclopropil-2-(8-fluoro-5-metil-croman-6-il)-6-metil-fenil]-acético;
- ácido *terc*-Butoxi-(2-croman-6-il-3-ciclopropilmetil-6-metil-fenil)-acético;
- ácido 2-(*terc*-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-isopropil-6-metilfenil]acético;
- 60 - ácido 2-(*terc*-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-(propan-2-il)-6-(trifluorometil)fenil]acético;

- ácido 2-(*terc*-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2*H*-1-benzopirán-6-il)-3-isopropenil-6-metilfenil]acético;
- ácido 2-croman-6-il-6-metil-3-propil-fenil)-isopropoxi-acético;
- ácido 2-(2-croman-6-il-3-ciclopropil-6-metil-fenil)-2-etoxi-acético;
- ácido 2-[3-ciclopropil-2-(3,4-dihidro-2*H*-1-benzopirán-6-il)-6-metilfenil]-2-ciclopropoxiacético;
- 5 - ácido (S)-2-[3-ciclopropil-2-(3,4-dihidro-2*H*-1-benzopirán-6-il)-6-metilfenil]-2-ciclopropoxiacético;
- ácido (2-croman-6-il-3-ciclopropil-6-metil-fenil)-propoxi-acético;
- ácido (2-croman-6-il-3-ciclopropil-6-metil-fenil)-ciclopropil metoxi-acético;
- ácido (2-croman-6-il-3-ciclopropil-6-metil-fenil)-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-acético;
- ácido (2-croman-6-il-3-ciclopropil-6-metil-fenil)-ciclobutoxi-acético;
- 10 - ácido (2-croman-6-il-3-ciclopropil-6-metil-fenil)-(2,2-difluoro-etoxi)-acético;
- ácido (2-croman-6-il-3-ciclopropil-6-metil-fenil)-(2-fluoro-etoxi)-acético;
- ácido (2-croman-6-il-3-ciclopropil-6-metil-fenil)-isopropoxi-acético;
- ácido ciclopropoxi-[3-ciclopropil-2-(8-fluoro-5-metil-croman-6-il)-6-metil-fenil]-acético;
- ácido (2-croman-6-il-3-ciclopropil-6-metil-fenil)-(1-metil-ciclopropoxi)-acético;
- 15 - ácido (S)-ciclopropoxi-[3-ciclopropil-6-metil-2-(5-metil-croman-6-il)-fenil]-acético;
- ácido (2-croman-6-il-3-ciclopropil-6-trifluorometil-fenil)-ciclopropoxi-acético;
- ácido ciclopropoxi-[3-ciclopropil-6-metil-2-(5-metil-croman-6-il)-fenil]-acético;
- ácido (S)-ciclopropoxi-[3-ciclopropil-2-(8-fluoro-5-metil-croman-6-il)-6-metilfenil]-acético;
- ácido (2-croman-6-il-3-ciclopropil-6-metil-fenil)-(2,2-difluoro-ciclopropoxi)-acético;
- 20 - ácido 2-[2-croman-6-il-3-ciclopropil-5-(metanosulfonamido)-6-metil-fenil]-2-(ciclopropoxi)acético;
- ácido 2-(5-acetamido-2-croman-6-il-3-ciclopropil-6-metil-fenil)-2-(ciclopropoxi)acético;
- ácido 2-[2-croman-6-il-3-ciclopropil-5-(dimetilamino)-6-metil-fenil]-2-(ciclopropoxi)acético;
- ácido 2-[2-croman-6-il-3-ciclopropil-5-[2-hidroxietil(metil)amino]-6-metilfenil]-2-(ciclopropoxi)acético;
- ácido (2-croman-6-il-3-ciclopropil-4-metanosulfonilamino-6-metil-fenil)-ciclopropoxi-acético;
- 25 - ácido (4-acetilamino-2-croman-6-il-3-ciclopropil-6-metil-fenil)-ciclopropoxi-acético;
- ácido (3-croman-6-il-2-ciclopropil-5-metil-bifenil-4-il)-ciclopropoxi-acético;
- ácido (2-croman-6-il-3-ciclopropil-4-etil-6-metil-fenil)-ciclopropoxi-acético;
- ácido (2-croman-6-il-3-ciclopropil-4-metoxi-6-metil-fenil)-ciclopropoxi-acético;
- ácido 2-(2-croman-6-il-3-ciclopropil-5-etil-6-metil-fenil)-2-(ciclopropoxi)acético;
- 30 - ácido 2-(2-croman-6-il-3-ciclopropil-5-etil-6-metil-fenil)-2-(ciclopropoxi)acético;
- ácido (2-croman-6-il-3-ciclopropil-4,6-dimetil-fenil)-ciclopropoxi-acético;
- ácido 2-[2-croman-6-il-5-(ciclohexilmetilsulfonilamino)-3-ciclopropil-6-metil-fenil]-2-(ciclopropoxi)acético;
- ácido *terc*-butoxi-(6-croman-6-il-7-ciclopropil-quinolin-5-il)-acético;
- ácido 3-ciclopropil-2-[3-ciclopropil-2-(3,4-dihidro-2*H*-1-benzopirán-6-il)-6-metilfenil]propanoico;
- 35 - ácido 2-[3-ciclopropil-2-(3,4-dihidro-2*H*-1-benzopirán-6-il)-6-metilfenil]-4-metilpentanoico;
- ácido 2-[3-ciclopropil-2-(3,4-dihidro-2*H*-1-benzopirán-6-il)-6-metilfenil]pent-4-enoico.

[0070] En un segundo aspecto, la invención también proporciona un proceso para la preparación del compuesto de fórmula (I), (A), (B), (C), (D), (E), (F), (G), (H), (J), (K), (L), (AB), (AC), (AD), (AE), (AF), (AG), (BC), (BD), (BE), (BF), (BG), (CD), (CE), (CF), (CG), (HA), (HC), (HD), (DA), (EA), (FA), (GA), (ABC), (ABD), (ABE), (ABF), (ABG), (BCD), (BCE), (BCF), (BCG), (HAD), (HAC), (ABCD), (ABCE), (ABCF) (ABCG), o (HACD). El experto en la técnica podrá preparar el compuesto de fórmula (I), (A), (B), (C), (D), (E), (F), (G), (H), (J), (K), (L), (AB), (AC), (AD), (AE), (AF), (AG), (BC), (BD), (BE), (BF), (BG), (CD), (CE), (CF), (CG), (HA), (HC), (HD), (DA), (EA), (FA), (GA), (ABC), (ABD), (ABE), (ABF), (ABG), (BCD), (BCE), (BCF), (BCG), (HAD), (HAC), (ABCD), (ABCE), (ABCF) (ABCG) o (HACD) por ejemplo, mediante la aplicación o adaptación de los procedimientos descritos en la técnica anterior, o variaciones en los mismos según lo aprecie el experto. Las modificaciones y sustituciones apropiadas serán fácilmente evidentes y bien conocidas o fácilmente obtenibles a partir de la bibliografía científica para los expertos en la técnica. Después de preparar el compuesto de fórmula (I), (A), (B), (C), (D), (E), (F), (G), (H), (J), (K), (L), (AB), (AC), (AD), (AE), (AF), (AG), (BC), (BD), (BE), (BF), (BG), (CD), (CE), (CF), (CG), (HA), (HC), (HD), (DA), (EA), (FA), (GA), (ABC), (ABD), (ABE), (ABF), (ABG), (BCD), (BCE), (BCF), (BCG), (HAD), (HAC), (ABCD), (ABCE), (ABCF) (ABCG) o (HACD), el experto en la técnica podrá recuperar el compuesto de fórmula (I), (A), (B), (C), (D), (E), (F), (G), (H), (J), (K), (L), (AB), (AC), (AD), (AE), (AF), (AG), (BC), (BD), (BE), (BF), (BG), (CD), (CE), (CF), (CG), (HA), (HC), (HD), (DA), (EA), (FA), (GA), (ABC), (ABD), (ABE), (ABF), (ABG), (BCD), (BCE), (BCF), (BCG), (HAD), (HAC), (ABCD), (ABCE), (ABCF) (ABCG) o (HACD) en sus formas puras a partir de la mezcla de reacción por medios convencionales. Por ejemplo, los compuestos pueden recuperarse eliminando por destilación el solvente de la mezcla de reacción o, si es necesario, después de eliminar por destilación el disolvente de la mezcla de reacción, vertiendo el residuo en agua seguido de extracción con un disolvente orgánico inmiscible en agua y eliminación por destilación del disolvente del extracto. Adicionalmente, el compuesto de fórmula (I), (A), (B), (C), (D), (E), (F), (G), (H), (J), (K), (L), (AB), (AC), (AD), (AE), (AF), (AG), (BC), (BD), (BE), (BF), (BG), (CD), (CE), (CF), (CG), (HA), (HC), (HD), (DA), (EA), (FA), (GA), (ABC), (ABD), (ABE), (ABF), (ABG), (BCD), (BCE), (BCF), (BCG), (HAD), (HAC),

(ABCD), (ABCE), (ABCF) (ABCG) o (HACD), si se desea, puede purificarse adicionalmente por diversas técnicas ya conocidas, tales como recristalización, reprecipitación o las diversas técnicas de cromatografía, en particular cromatografía en columna o cromatografía preparativa de capa fina. Además, el compuesto de fórmula (I), (A), (B), (C), (D), (E), (F), (G), (H), (J), (K), (L), (AB), (AC), (AD), (AE), (AF), (AG), (BC), (BD), (BE), (BF), (BG), (CD), (CE), (CF), (CG), (HA), (HC), (HD), (DA), (EA), (FA), (GA), (ABC), (ABD), (ABE), (ABF), (ABG), (BCD), (BCE), (BCF), (BCG), (HAD), (HAC), (ABCD), (ABCE), (ABCF) (ABCG) o (HACD) puede contener uno o más átomos de carbono sustituidos asimétricamente. El experto en la técnica también puede aislar formas ópticamente activas o racémicas del compuesto de fórmula (I), (A), (B), (C), (D), (E), (F), (G), (H), (J), (K), (L), (AB), (AC), (AD), (AE), (AF), (AG), (BC), (BD), (BE), (BF), (BG), (CD), (CE), (CF), (CG), (HA), (HC), (HD), (DA), (EA), (FA), (GA), (ABC), (ABD), (ABE), (ABF), (ABG), (BCD), (BCE), (BCF), (BCG), (HAD), (HAC), (ABCD), (ABCE), (ABCF) (ABCG) o (HACD) usando técnicas ya conocidas y estándar. Por ejemplo, las mezclas de estereoisómeros se pueden separar mediante técnicas estándar que incluyen, pero sin limitación, resolución de formas racémicas, cromatografía normal, de fase inversa y quiral, formación preferencial de sal, recristalización y similares, o por síntesis quiral ya sea de materiales de partida quirales o por síntesis deliberada de centros quirales diana.

15

[0071] En un tercer aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), (A), (B), (C), (D), (E), (F), (G), (H), (J), (K), (L), (AB), (AC), (AD), (AE), (AF), (AG), (BC), (BD), (BE), (BF), (BG), (CD), (CE), (CF), (CG), (HA), (HC), (HD), (DA), (EA), (FA), (GA), (ABC), (ABD), (ABE), (ABF), (ABG), (BCD), (BCE), (BCF), (BCG), (HAD), (HAC), (ABCD), (ABCE), (ABCF) (ABCG) o (HACD) como un principio activo y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable.

20

[0072] La composición farmacéutica según la invención puede prepararse en la forma deseada por cualquiera de los procedimientos ya conocidos en la técnica farmacéutica, por ejemplo, como se describe en Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20ª ed.; Gennaro, A. R., Ed.; Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia, PA, 2000.

25

[0073] La composición farmacéutica preferida en la que un compuesto de fórmula (I), (A), (B), (C), (D), (E), (F), (G), (H), (J), (K), (L), (AB), (AC), (AD), (AE), (AF), (AG), (BC), (BD), (BE), (BF), (BG), (CD), (CE), (CF), (CG), (HA), (HC), (HD), (DA), (EA), (FA), (GA), (ABC), (ABD), (ABE), (ABF), (ABG), (BCD), (BCE), (BCF), (BCG), (HAD), (HAC), (ABCD), (ABCE), (ABCF) (ABCG) o (HACD) según la invención, se formula para administración oral o parenteral.

30

[0074] Para la administración oral, la composición farmacéutica está en forma de comprimidos, píldoras, polvos, cápsulas, trociscos, pastillas o similares.

35

[0075] Otras formas para la administración oral de la composición farmacéutica se eligen entre jarabe, elixir o solución.

[0076] Para la administración parenteral, la composición farmacéutica está en forma de soluciones, suspensiones o emulsiones acuosas o no acuosas estériles.

40

[0077] La dosificación preferida del compuesto de fórmula (I), (A), (B), (C), (D), (E), (F), (G), (H), (J), (K), (L), (AB), (AC), (AD), (AE), (AF), (AG), (BC), (BD), (BE), (BF), (BG), (CD), (CE), (CF), (CG), (HA), (HC), (HD), (DA), (EA), (FA), (GA), (ABC), (ABD), (ABE), (ABF), (ABG), (BCD), (BCE), (BCF), (BCG), (HAD), (HAC), (ABCD), (ABCE), (ABCF), (ABCG) o (HACD) en la composición farmacéutica según la invención que se administrará es probable que dependa de variables tales como el tipo y la extensión de la progresión de la infección viral, en particular la infección por VIH o enfermedades relacionadas, el estado general de salud del paciente en particular, la eficacia biológica relativa del compuesto seleccionado, la formulación del compuesto, la vía de administración, las propiedades farmacocinéticas del compuesto por la vía de administración elegida y la velocidad (bolo o infusión continua) y la programación de administraciones (número de repeticiones en un periodo dado de tiempo).

45

[0078] En esta realización, la composición farmacéutica en forma sólida para administración oral normalmente se formula en dosis unitaria y la composición farmacéutica según la invención proporciona de aproximadamente 1 a 1000 mg del compuesto de fórmula (I), (A), (B), (C), (D), (E), (F), (G), (H), (J), (K), (L), (AB), (AC), (AD), (AE), (AF), (AG), (BC), (BD), (BE), (BF), (BG), (CD), (CE), (CF), (CG), (HA), (HC), (HD), (DA), (EA), (FA), (GA), (ABC), (ABD), (ABE), (ABF), (ABG), (BCD), (BCE), (BCF), (BCG), (HAD), (HAC), (ABCD), (ABCE), (ABCF) (ABCG) o (HACD) según la invención por dosis unitaria. Algunos ejemplos de dosis son 1 mg, 10 mg, 100 mg, 250 mg, 500 mg, y 1000 mg.

55

[0079] En esta realización, la composición farmacéutica en forma líquida para la administración oral y/o

60

parenteral, normalmente se formula en una dosis unitaria que varía de aproximadamente 1 a 100 mg/ml del compuesto de fórmula (I), (A), (B), (C), (D), (E), (F), (G), (H), (J), (K), (L), (AB), (AC), (AD), (AE), (AF), (AG), (BC), (BD), (BE), (BF), (BG), (CD), (CE), (CF), (CG), (HA), (HC), (HD), (DA), (EA), (FA), (GA), (AB), (ABC), (ABD), (ABE), (ABF), (ABG), (BCD), (BCE), (BCF), (BCG), (HAD), (HAC), (ABCD), (ABCE), (ABCF), (ABCG) o (HACD) según la invención por dosis y por día. Algunos ejemplos de dosis son 1 mg/ml, 10 mg/ml, 25 mg/ml, 50 mg/ml, y 100 mg/ml.

[0080] En esta realización, la composición farmacéutica podría comprender además al menos otro agente antiviral. El agente se escoge entre un compuesto de fórmula (I), (A), (B), (C), (D), (E), (F), (G), (H), (J), (K), (L), (AB), (AC), (AD), (AE), (AF), (AG), (BC), (BD), (BE), (BF), (BG), (CD), (CE), (CF), (CG), (HA), (HC), (HD), (DA), (EA), (FA), (GA), (AB), (ABC), (ABD), (ABE), (ABF), (ABG), (BCD), (BCE), (BCF), (BCG), (HAD), (HAC), (ABCD), (ABCE), (ABCF), (ABCG) o (HACD) diferente del compuesto de fórmula (I), (A), (B), (C), (D), (E), (F), (G), (H), (J), (K), (L), (AB), (AC), (AD), (AE), (AF), (AG), (BC), (BD), (BE), (BF), (BG), (CD), (CE), (CF), (CG), (HA), (HC), (HD), (DA), (EA), (FA), (GA), (AB), (ABC), (ABD), (ABE), (ABF), (ABG), (BCD), (BCE), (BCF), (BCG), (HAD), (HAC), (ABCD), (ABCE), (ABCF), (ABCG) o (HACD) que se administra con el agente antiviral; un inhibidor del sitio catalítico de la integrasa del VIH, tal como raltegravir (ISENRESS®; Merck), elvitegravir (Gilead), soltegravir (dolutegravir, GSK; ViiV) y GSK 1265744 (GSK; ViiV); un inhibidor de la transcriptasa inversa de nucleósido del VIH, tal como, abacavir (ZIAGEN®; GSK), didanosina (VIDEX®; BMS), tenofovir (VIREAD®; Gilead), emtricitabina (EMTRIVA®; Gilead), lamivudina (EPIVIR®; GSK/Shire), estavudina (ZERIT®; BMS), zidovudina (RETROVIR®; GSK), elvucitabina (Achillion), festinavir (Oncolys); un inhibidor de la transcriptasa inversa no nucleosídica del VIH tal como, nevirapina (VIRAMUNE®; BI), efavirenz (SUSTIVA®; BMS), etravirina (INTELENCE®; J&J), rilpivirina TMC278, R278474; J&J), fosdevirina (GSK/ViiV), lersivirina (Pfizer/ViiV); un inhibidor de proteasa del VIH, tal como atazanavir (REYATAZ®; BMS), darunavir (PREZISTA®; J&J), indinavir (CRIVAN®; Merck), lopinavir (KELETRA®; Abbott), nelfinavir (VIRACEPT®; Pfizer), saquinavir (INVIRASE®; Hoffmann-LaRoche), tipranavir (APTIVUS®; BI), ritonavir (NORVIR®; Abbott), fosamprenavir (LEXIVA®; GSK/Vertex); un inhibidor de la entrada del VIH, tal como, maraviroc (SELZENTRY®; Pfizer), enfuvirtide (FUZEON®; Trimeris), BMS-663038 (BMS); un inhibidor de la maduración del VIH, tal como bevirimat (Myriad Genetics).

[0081] En general, el al menos un agente antiviral adicional estará presente en un rango de unidades similar a los agentes de esa clase utilizados en terapia. Típicamente, este es 0,25-1000 mg por dosis unitaria cuando la composición farmacéutica según la invención está en forma sólida para la administración oral. Típicamente, este es 1-100 mg/ml por dosis unitaria cuando la composición farmacéutica según la invención está en forma líquida para la administración oral y/o parenteral.

[0082] En un cuarto aspecto, la invención proporciona un uso de un compuesto de fórmula (I), (A), (B), (C), (D), (E), (F), (G), (H), (J), (K), (L), (AB), (AC), (AD), (AE), (AF), (AG), (BC), (BD), (BE), (BF), (BG), (CD), (CE), (CF), (CG), (HA), (HC), (HD), (DA), (EA), (FA), (GA), (AB), (ABC), (ABD), (ABE), (ABF), (ABG), (BCD), (BCE), (BCF), (BCG), (HAD), (HAC), (ABCD), (ABCE), (ABCF), (ABCG) o (HACD) como un medicamento para prevenir o tratar una infección viral o enfermedades relacionadas, preferiblemente para prevenir o tratar una infección retroviral o enfermedades relacionadas, más preferiblemente para prevenir o tratar una infección por VIH o enfermedades relacionadas.

[0083] En un quinto aspecto, la invención proporciona compuestos para su uso en un procedimiento para el tratamiento o la prevención de una infección viral o enfermedades relacionadas, preferiblemente una infección retroviral o enfermedades relacionadas y más preferiblemente una infección por VIH o enfermedades relacionadas, en un paciente que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), (A), (B), (C), (D), (E), (F), (G), (H), (J), (K), (L), (AB), (AC), (AD), (AE), (AF), (AG), (BC), (BD), (BE), (BF), (BG), (CD), (CE), (CF), (CG), (HA), (HC), (HD), (DA), (EA), (FA), (GA), (AB), (ABC), (ABD), (ABE), (ABF), (ABG), (BCD), (BCE), (BCF), (BCG), (HAD), (HAC), (ABCD), (ABCE), (ABCF), (ABCG), o (HACD) o un racemato, enantiómero, estereoisómero, atropisómero o diastereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

[0084] En un sexto aspecto, la invención también proporciona compuestos para su uso en un procedimiento para el tratamiento o la prevención de una infección viral o enfermedades relacionadas, preferiblemente una infección retroviral o enfermedades relacionadas y más preferiblemente una infección por VIH o enfermedades relacionadas, en un paciente que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), (A), (B), (C), (D), (E), (F), (G), (H), (J), (K), (L), (AB), (AC), (AD), (AE), (AF), (AG), (BC), (BD), (BE), (BF), (BG), (CD), (CE), (CF), (CG), (HA), (HC), (HD), (DA), (EA), (FA), (GA), (AB), (ABC), (ABD), (ABE), (ABF), (ABG), (BCD), (BCE), (BCF), (BCG), (HAD), (HAC), (ABCD), (ABCE), (ABCF), (ABCG) o (HACD) o un racemato, enantiómero, estereoisómero, atropisómero o diastereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos otro agente antiviral tal como se ha descrito

anteriormente con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

EJEMPLOS

5 [0085] Los siguientes ejemplos se proporcionan con el propósito de ilustrar la presente invención y de ninguna manera deben interpretarse para limitar el alcance de la presente invención.

[0086] La primera parte representa la preparación de los compuestos (compuestos intermedios y compuestos finales), mientras que la segunda parte describe la evaluación de la actividad antiviral de los compuestos según la
10 invención.

Preparación de los compuestos

[0087] Las abreviaturas o símbolos que se usan en el presentes documento incluyen:
15

DMSO: dimetilsulfóxido

MS: Espectrometría de Masas

RMN: Espectroscopía de resonancia magnética nuclear

s: singlete

20 sa: singlete ancho

d: doblete

t: triplete

c: cuádruplete

dd: doblete de dobletes

25 ddd: doblete de doblete de dobletes

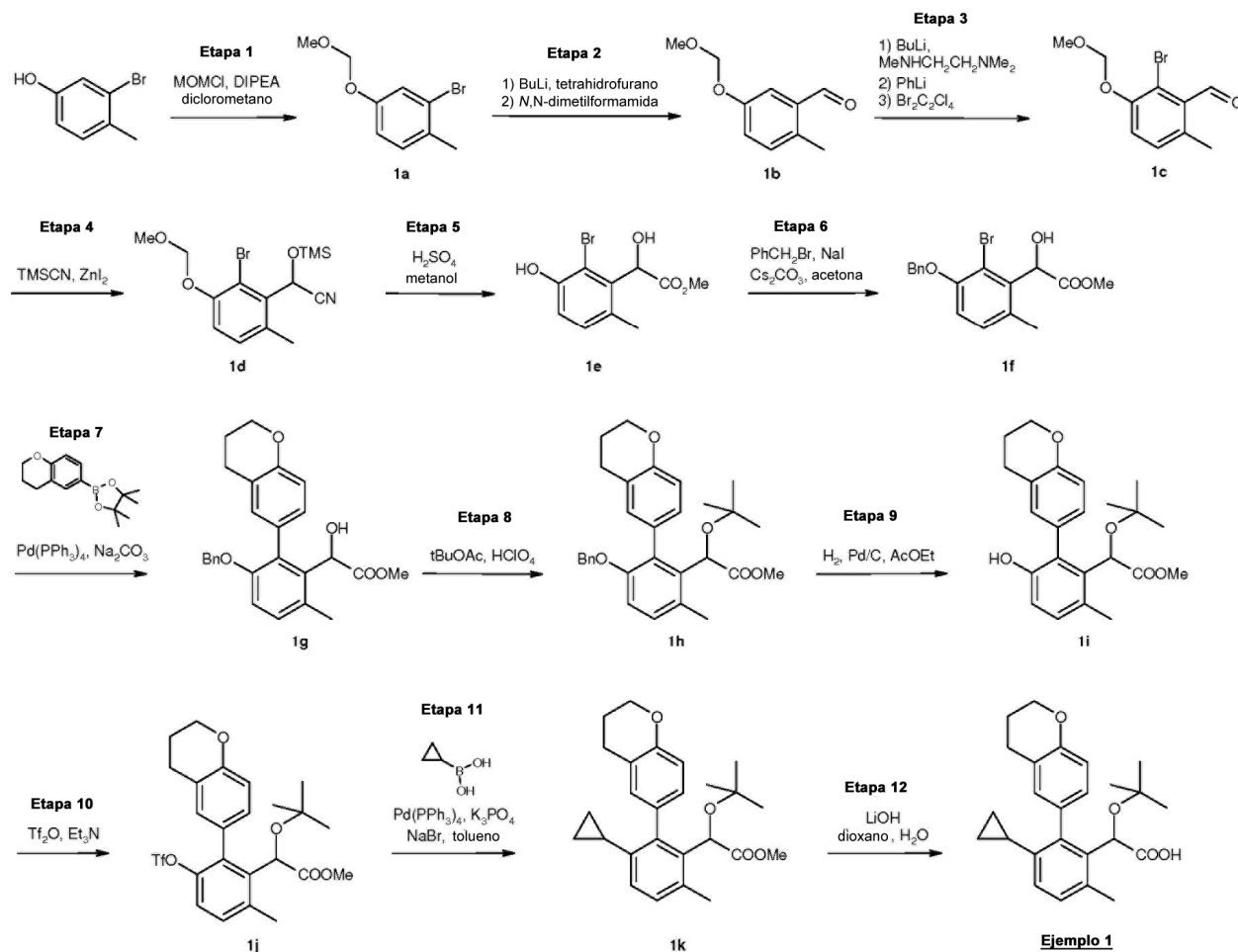
dt: triplete de dobletes

m: macizo

TLC: Cromatografía de capa fina

30 Ejemplo 1: síntesis de ácido 2-(terc-butoxi)-2-[3-ciclopropil-2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopirán-6-il)-6-metilfenil]acético

[0088]



Etapa 1: preparación del intermedio 2-bromo-4-metoximetoxi-1-metil-benceno (1a)

- 5 **[0089]** A una solución de 3-bromo-4-metilfenol (3,87 g, 20,7 mmol) en diclorometano anhidro (40 ml) en una atmósfera de nitrógeno a 0 °C se le añadieron sucesivamente diisopropiletilamina (5,4 ml, 31,0 mmol) y clorometil metil éter (2,0 ml, 26,9 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 3 horas antes de añadir agua (40 ml). Las capas se separaron y la acuosa se extrajo con diclorometano (40 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución 2 M de hidróxido sódico (30 ml), se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío para proporcionar 2-bromo-4-metoximetoxi-1-metil-benceno (**1a**) (4,55 g, 19,7 mmol, 95 %) en forma de un aceite de color amarillo.
- 10 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 2,33 (s, 3H), 3,46 (s, 3H), 5,13 (s, 2H), 6,89 (dd, J = 2,4 Hz, J = 8,4 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 2,4 Hz, 1H).

15 Etapa 2: preparación del intermedio 5-metoximetox-2-metil-benzaldehído (1b)

- [0090]** A una solución de 2-bromo-4-metoximetoxi-1-metil-benceno (**1a**) (4,54 g, 19,6 mmol) en anhidro (100 ml) en una atmósfera de nitrógeno a -78 °C se le añadió gota a gota una solución 1,6 M de n-butil litio en hexanos (15,3 ml, 24,5 mmol). La mezcla se agitó a -78 °C durante 30 minutos y se añadió N,N-dimetilformamida (2,3 ml, 29,7 mmol). Después 30 minutos a -78 °C, se añadió agua (100 ml). Las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío para proporcionar 5-metoximetox-2-metil-benzaldehído (**1b**) (3,29 g, 18,2 mmol, 93 %) en forma de un aceite de color amarillo.
- 20 ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ,60 (s, 3H), 3,48 (s, 3H), 5,20 (s, 2H), 7,14-7,20 (m, 2H), 7,47 (s, 1H), 10,24 (s, 1H).

25

Etapa 3: preparación del intermedio 2-bromo-3-metoximetox-6-metil-benzaldehído (1c)

[0091] A una solución de *N,N',N'*-trimetiletilendiamina (2,6 ml, 20 mmol) en tolueno anhidro (30 ml) a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno se le añadió gota a gota una solución 1,6 M de *n*-butil litio en hexanos (12 ml, 19,2 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos antes de añadir una solución de 5-metoximetox-2-metil-benzaldehído (**1b**) (3,28 g, 18,2 mmol) en tolueno anhidro (10 ml). Después de 15 minutos a temperatura ambiente, la mezcla se enfrió con un baño de hielo y se añadió gota a gota una solución 1,8 M de fenil litio en éter dibutílico (30 ml, 54 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió anhidro (50 ml) a la suspensión resultante y la mezcla se enfrió a -78 °C. Se añadió en porciones dibromotetracloroetano (17,8 g, 54,6 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 90 minutos antes de añadir agua (100 ml). Las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con ácido clorhídrico 1 M (100 ml), salmuera (100 ml), se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (diclorometano/acetato de etilo: 30/70) para proporcionar 2-bromo-3-metoximetox-6-metil-benzaldehído (**1c**) (2,78 g, 10,7 mmol, 59 %) en forma de un sólido de color amarillo.

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

MS *m/z* ([M+H]⁺) 259/261.

Etapla 4: preparación del intermedio 2-(2-bromo-3-metoximetoxi-6-metilfenil)-2-trimetilsilaniloxi-acetonitrilo (1d**)**

[0092] A una solución de 2-bromo-3-metoximetox-6-metil-benzaldehído (**1c**) (2,78 g, 10,7 mmol) en diclorometano anhidro (40 ml) a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno, se le añadieron sucesivamente yoduro de cinc (685 mg, 2,15 mmol) y cianuro de trimetilsililo (2,0 ml, 16,1 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 90 minutos antes de añadir una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico (40 ml). Las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con diclorometano (40 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío para proporcionar 2-(2-bromo-3-metoximetoxi-6-metil-fenil)-2-trimetilsilaniloxi-acetonitrilo (**1d**) (3,78 g, 10,5 mmol, 98 %) en forma de un aceite de color amarillo.

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

Etapla 5: preparación del intermedio 2-(2-bromo-3-hidroxi-6-metilfenil)-2-hidroxiacetato de metilo (1e**)**

[0093] A una solución de 2-(2-bromo-3-metoximetoxi-6-metil-fenil)-2-trimetilsilaniloxi-acetonitrilo (**1d**) (3,78 g, 10,5 mmol) en metanol anhidro (50 ml) a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno se le añadió gota a gota ácido sulfúrico (23 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante una noche y después se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en agua (150 ml). La capa acuosa se extrajo con éter dietílico (2 x 50 ml) y después con acetato de etilo (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico (100 ml), salmuera (100 ml), se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío para proporcionar 2-(2-bromo-3-hidroxi-6-metil-fenil)-2-hidroxiacetato de metilo (**1e**) (2,58 g, 9,38 mmol, 89 %) en forma de un aceite de color pardo.

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

Etapla 6: preparación del intermedio 2-(3-benciloxi-2-bromo-6-metilfenil)-2-hidroxiacetato de metilo (1f**)**

[0094] A una solución de 2-(2-bromo-3-hidroxi-6-metil-fenil)-2-hidroxiacetato de metilo (**1e**) (2,58 g, 9,38 mmol) en acetona (50 ml) se le añadieron sucesivamente carbonato de cesio (3,67 g, 11,25 mmol), bromuro de bencilo (1,23 ml, 10,32 mmol) y yoduro sódico (281 mg, 1,88 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante 45 minutos y después se concentró al vacío. Se añadió agua (50 ml) al residuo. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución 2 M de hidróxido sódico (30 ml), salmuera (30 ml), se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo: 80/20) para proporcionar 2-(3-benciloxi-2-bromo-6-metilfenil)-2-hidroxiacetato de metilo (**1f**) (2,38 g, 6,51 mmol, 69 %) en forma de un sólido de color blanco.

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

MS *m/z* ([M+H-H₂O]⁺) 347/349.

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

60

[0095] A una mezcla desgasificada de 2-(3-benciloxi-2-bromo-6-metilfenil)-2-hidroxiacetato de metilo (**1f**) (383 mg, 1,05 mmol), carbonato sódico (333 mg, 3,15 mmol), 6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)cromano (327 mg, 1,26 mmol) en dioxano (4 ml) y agua (0,8 ml) se le añadió tetraquis(trifenilfosfina) paladio (121 mg, 0,10 mmol). La mezcla se calentó a 120 °C durante una noche. Se añadió agua (10 ml). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo: 80/20) para proporcionar 2-[3-benciloxi-2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-6-metilfenil]-2-hidroxiacetato de metilo (**1g**) (347 mg, 0,83 mmol, 79 %) en forma de una espuma de color amarillo.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 2,01-2,08 (m, 2H), 2,26 y 2,28 (s, 3H), 2,78-2,82 (m, 2H), 3,09 y 3,11 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 3,70 y 3,72 (s, 3H), 4,21-4,26 (m, 2H), 4,97 (s, 2H), 5,26 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 6,81-6,89 (m, 2H), 6,98-7,16 (m, 5H), 7,22-7,30 (m, 3H).

MS m/z ([M+H-H₂O]⁺) 401.

Etapa 8: preparación del intermedio 2-(terc-butoxi)-2-[3-benciloxi-2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-6-metilfenil]acetato de metilo (1h)

[0096] A una solución de 2-[3-benciloxi-2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-6-metilfenil]-2-hidroxiacetato de metilo (**1g**) (347 mg, 0,83 mmol) en acetato de terc-butilo (7 ml) a 0 °C se le añadió ácido perclórico (0,45 ml). La mezcla se agitó a 0 °C durante 90 minutos antes de verterse en una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico (20 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 ml). Las capas orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo, 80/20) para proporcionar el intermedio 2-(terc-butoxi)-2-[3-benciloxi-2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-6-metilfenil]acetato de metilo (**1h**) (263 mg, 0,55 mmol, 66 %).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 0,96 (s, 9H), 2,00-2,09 (m, 2H), 2,35 y 2,36 (s, 3H), 2,72-2,82 (m, 2H), 3,70 y 3,71 (s, 3H), 4,22-4,26 (m, 2H), 4,88-5,01 (m, 2H), 5,16 y 5,18 (s, 1H), 6,81-6,87 (m, 2H), 6,99-7,29 (m, 8H).

MS m/z ([M+Na]⁺) 497.

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

[0097] Una suspensión de 2-(terc-butoxi)-2-[3-benciloxi-2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-6-metilfenil]acetato de metilo (**1h**) (263 mg, 0,55 mmol) y paladio sobre carbono (30 mg) en acetato de etilo (5 ml) se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de hidrógeno durante 36 horas. La mezcla se filtró sobre Millipore y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo: 80/20) para proporcionar 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-hidroxi-6-metilfenil]acetato de metilo (**1i**) (120 mg, 0,31 mmol, 56 %).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 0,97 y 0,98 (s, 9H), 2,01-2,09 (m, 2H), 2,34 y 2,35 (s, 3H), 2,71-2,86 (m, 2H), 3,67 y 3,68 (s, 3H), 4,24-4,27 (m, 2H), 4,63 y 4,67 (s, 1H), 4,99 y 5,00 (s, 1H), 6,82-7,05 (m, 4H), 7,12-7,19 (m, 1H).

MS m/z ([M+Na]⁺) 407.

MS m/z ([M-H]⁻) 383.

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

[0098] Una solución de 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-hidroxi-6-metilfenil]acetato de metilo (**1i**) (145 mg, 0,038 mmol) en diclorometano anhidro (5 ml) en una atmósfera de nitrógeno a -78 °C se le añadieron sucesivamente trietilamina (158 µl, 1,136 mmol), y anhídrido trifluorometanosulfónico (79 µl, 0,47 mol). La mezcla se agitó a esta temperatura durante 1 hora antes de añadir agua (5 ml). Las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con diclorometano (5 ml), se secaron sobre cloruro sódico y se concentraron al vacío para proporcionar 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-6-metil-3-trifluorometanosulfonilo-fenil]acetato de metilo (**1j**) (193 mg, 0,37 mmol, 99 %) en forma de un aceite incoloro.

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

MS m/z ([M-H]⁻) 515.

Etapa 11: preparación del intermedio 2-(terc-butoxi)-2-[3-ciclopropil-2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-6-metilfenil]acetato de metilo (1k)

60

[0099] Una solución desgasificada de 2-(*terc*-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-6-il)-6-metil-3-trifluorometanosulfonilo-fenil]acetato de metilo (**1j**) (50 mg, 0,096 mmol), ácido ciclopropilborónico (42 mg, 0,48 mmol), bromuro sódico (11 mg, 0,11 mmol), fosfato potásico tribásico monohidrato (74 mg, 0,32 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina) paladio (11 mg, 0,001 mmol) en tolueno (1 ml) se calentó en microondas a 120 °C durante 4 horas. Se añadió agua (5 ml). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 5 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico (5 ml), salmuera (5 ml), se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por TLC preparativa (ciclohexano/acetato de etilo: 90/10) para proporcionar 2-(*terc*-butoxi)-2-[3-ciclopropil-2-(3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-6-il)-6-metilfenil]acetato de metilo (**1k**) (35 mg, 0,085 mmol, 87 %).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 0,52-0,74 (m, 4H), 0,98 (s, 9H), 1,41-1,52 (m, 1H), 1,99-2,10 (m, 2H), 2,39 (s, 3H), 2,67-2,87 (m, 2H), 3,65 y 3,67 (s, 3H), 4,22-4,26 (m, 2H), 5,08 y 5,10 (s, 1H), 6,72-6,85 (m, 2H), 6,94-7,10 (m, 3H). MS *m/z* ([M+Na]⁺) 431.

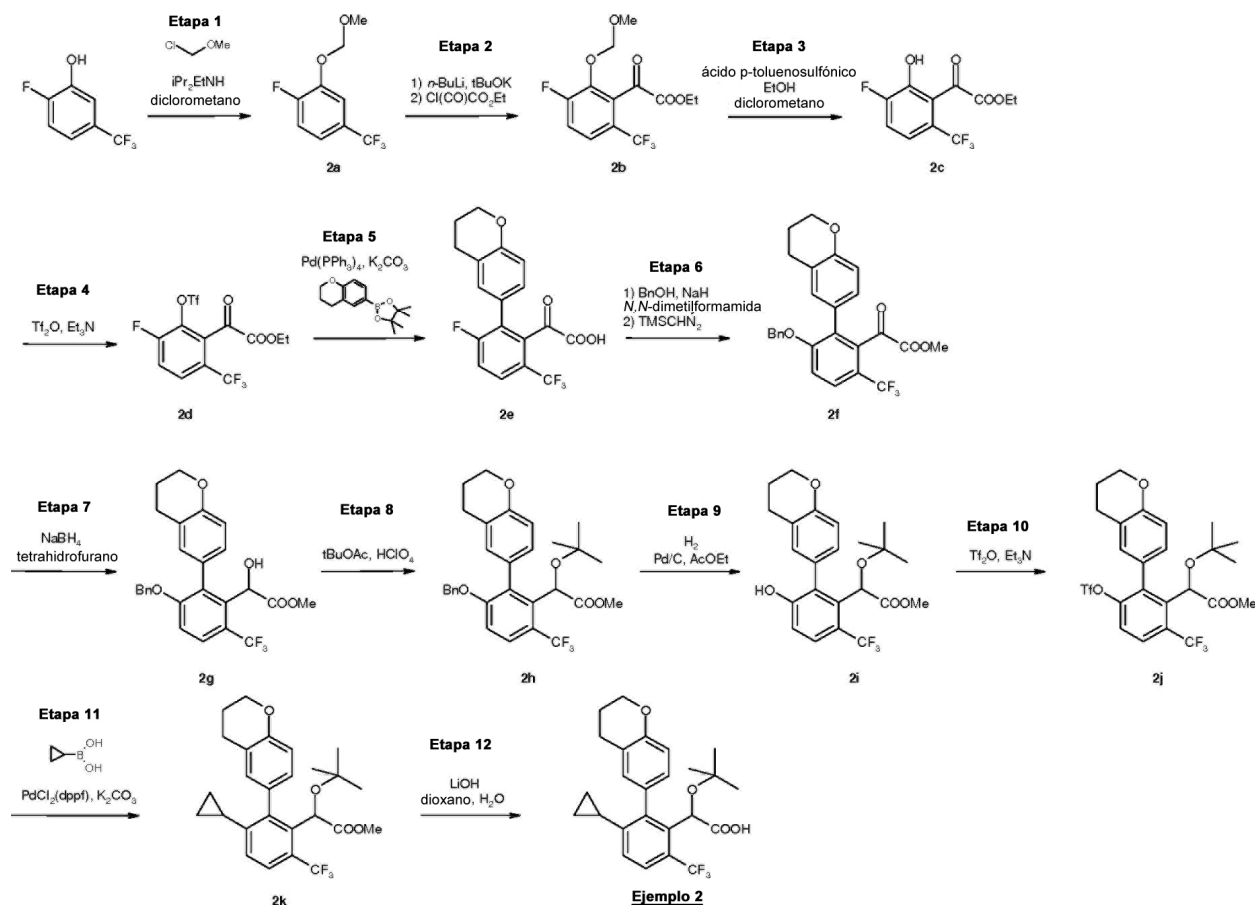
Etapa 12: preparación de ácido 2-(*terc*-butoxi)-2-[3-ciclopropil-2-(3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-6-il)-6-metilfenil]acético (ejemplo 1)

[0100] Una mezcla de 2-(*terc*-butoxi)-2-[3-ciclopropil-2-(3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-6-il)-6-metilfenil]acetato de metilo (**1k**) (279 mg, 0,68 mmol) e hidróxido de litio (131 mg, 5,46 mmol) en dioxano (4 ml) y agua (2 ml) se calentó a 110 °C durante 24 horas. La mezcla se concentró al vacío. Se añadió agua (5 ml) al residuo y esta mezcla se extrajo con éter dietílico (2 x 10 ml). La capa acuosa se acidificó con ácido clorhídrico 1 M hasta pH 3 y se extrajo con éter dietílico (2 x 10 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío para proporcionar ácido 2-(*terc*-butoxi)-2-[3-ciclopropil-2-(3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-6-il)-6-metilfenil]acético (**ejemplo 1**) (247 mg, 0,63 mmol, 91 %) en forma de un sólido de color blanco.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 0,53-0,77 (m, 4H), 1,00 (s, 9H), 1,48-1,55 (m, 1H), 2,00-2,08 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,70-2,87 (m, 2H), 4,21-4,25 (m, 2H), 5,22 (s, 1H), 6,75-6,86 (m, 2H), 6,96-7,05 (m, 2H), 7,23 (s a, 1H). MS *m/z* ([M-H]⁻) 393.

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

[0101]



Ejemplo 2

Etapa 1: preparación del intermedio 1-fluoro-2-(metoximetoxi)-4-(trifluorometil)benceno (2a)

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

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

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

- [0103]** En una atmósfera de nitrógeno, una solución 1,6 M de n-butil litio en hexanos (3,5 ml, 5,6 mmol) y una solución 1 M de terc-butóxido potásico (5,6 ml, 5,6 mmol) se añadieron a anhidro (30 ml) a -78 °C. La mezcla se agitó durante 15 minutos antes de añadir gota a gota una solución de 1-fluoro-2-(metoximetoxi)-4-(trifluorometil)benceno (**2a**) (1,0 g, 4,46 mmol) en (10 ml). La mezcla se agitó a -78 °C durante 2 horas y se añadió a través de canulación a una solución de cloruro de etil oxalilo (1,4 ml, 9,0 mmol) en (20 ml) a -78 °C. La mezcla se agitó a -78 °C durante 45 minutos y se añadió agua (50 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico (30 ml), salmuera (30 ml), se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo, 90/10) para proporcionar 2-[3-fluoro-2-(metoximetoxi)-6-(trifluorometil)fenil]-2-oxoacetato de etilo (840 mg, 2,59 mmol, 58 %) (**2b**) en forma de un aceite de color amarillo.

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

Etapla 3: preparación del intermedio 2-[3-fluoro-2-hidroxi-6-(trifluorometil)fenil]-2-oxoacetato de etilo (2c)

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

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

Etapla 4: preparación del intermedio 2-[3-fluoro-2-[(trifluorometano)sulfonilo]fenil]-2-oxoacetato de etilo (2d)

15 **[0105]** A una solución de 2-[3-fluoro-2-hidroxi-6-(trifluorometil)fenil]-2-oxoacetato de etilo (394 mg, 1,41 mmol) (**2c**) en diclorometano anhidro (5 ml) en una atmósfera de nitrógeno a -78 °C se le añadieron sucesivamente trietilamina (0,24 ml, 1,69 mmol) y anhídrido trifílico (0,26 ml, 1,55 mmol). La mezcla se agitó a -78 °C durante 45 minutos antes de añadir agua (10 ml). Las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con diclorometano (10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico (10 ml), se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío para dar 2-[3-fluoro-2-[(trifluorometano)sulfonilo]fenil]-2-oxoacetato de etilo (**2d**) (548 mg, 1,32 mmol, 94 %) en forma de un aceite de color amarillo que se usó sin purificación adicional.

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

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

30 **[0106]** Una solución desgasificada de 2-[3-fluoro-2-[(trifluorometano)sulfonilo]fenil]-2-oxoacetato de etilo (**2d**) (8,0 g, 19,41 mmol), carbonato potásico (10,73 g, 77,63 mmol), 6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)cromano (6,56 g, 25,23 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina) paladio (2,24 g, 1,94 mmol) en dioxano (167 ml) y agua (33,5 ml) se calentó a 85 °C durante 20 horas. Se añadió agua (30 ml) y la mezcla de reacción se calentó a 85 °C durante 1 h más. Se añadió agua (170 ml) y el dioxano se evaporó al vacío. Se añadió éter dietílico (2 x 80 ml) y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico (170 ml). Las capas acuosas combinadas se acidificaron con ácido clorhídrico 2 N hasta pH 2 y después se extrajeron con éter dietílico (2 x 170 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío para proporcionar ácido 2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-fluoro-6-(trifluorometil)fenil]-2-oxoacético (**2e**) (6,09 g, 16,54 mmol, 85 %) en forma de un aceite de color naranja que se usó sin purificación adicional.

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

Etapla 6: preparación del intermedio 2-[3-(benciloxi)-2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-6-(trifluorometil)fenil]-2-oxoacetato de metilo (2f)

45 **[0107]** A una suspensión de hidruro sódico al 60 % en aceite (340 mg, 14,2 mmol) en *N,N*-dimetilformamida anhidra (14 ml) a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno, se le añadió gota a gota alcohol bencílico anhidro (1,47 ml, 14,2 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos antes de añadir gota a gota una solución de ácido 2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-fluoro-6-(trifluorometil)fenil]-2-oxoacético (**2e**) (1,306 g, 3,55 mmol) en *N,N*-dimetilformamida anhidra (13 ml) a 0 °C. La mezcla de color rojo oscuro se agitó a 60 °C durante 3 horas. La solución de color verde oscuro se enfrió a 0 °C y se añadió cuidadosamente agua (80 ml). La solución básica resultante se extrajo con éter dietílico (2 x 70 ml). La fase acuosa se acidificó con ácido clorhídrico 1 M hasta pH 2, después se extrajo con AcOEt (3 x 70 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío. El residuo se disolvió en tolueno y se concentró. El residuo se disolvió en ciclohexano (41,0 ml) y metanol (20,5 ml) a 0 °C y se añadió una solución 2 M de trimetilsilildiazometano en éter dietílico (4,4 ml, 8,87 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos antes de añadir ácido acético (0,5 ml). La mezcla se concentró al vacío. El residuo se disolvió en acetato de etilo (120 ml), se lavó con una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico (120 ml), salmuera (120 ml), se secó sobre sulfato sódico, se concentró al vacío y después se co-evaporó con tolueno para proporcionar 2-[3-(benciloxi)-2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-6-(trifluorometil)fenil]-2-oxo acetato de metilo (**2f**) (1,31 g, 2,78 mmol, 78 %) en

forma de un aceite de color naranja que se usó sin purificación adicional.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 1,97-2,05 (m, 2H), 2,75 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H), 3,55 (s, 3H), 4,19-4,22 (m, 2H), 5,15 (s, 2H), 6,80 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,85 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 6,99 (dd, $J = 2,1$ Hz, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,11 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,23-7,36 (m, 5H), 7,65 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H).

5

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

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

15

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 2,01-2,09 (m, 2H), 2,75-2,82 (m, 2H), 3,57 y 3,60 (2 s, 3H), 4,24 (t, $J = 5,1$ Hz, 2H), 5,07 (s, 2H), 5,38 (s a, 1H), 6,79-6,85 (m, 2H), 6,97-7,14 (m, 4H), 7,24-7,31 (m, 3H), 7,65 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H).

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

20

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

25

30

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 0,99 y 1,36 y 1,37 (s, 9H), 2,00-2,09 (m, 2H), 2,70-2,85 (m, 2H), 3,59 y 3,61 y 3,69 y 3,70 (s, 3H), 4,22-4,27 (m, 2H), 5,00-5,41 (m, 3H), 6,81-7,32 (m, 9H), 7,63-7,70 (m, 1H).

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

35

[0110] Una solución de 2-[3-(benciloxi)-2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-6-(trifluorometil)fenil]-2-(*tert*-butoxi)acetato de metilo (**2h**) (3,48 g, 6,57 mmol) en acetato de etilo (130 ml) se pasó a través de H-Cube (0,8 ml/min, modo H_2 completo, 40 °C). La solución resultante se concentró al vacío para proporcionar 2-(*tert*-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-hidroxi-6-(trifluorometil)fenil]acetato de metilo (**2i**) (2,62 g, 5,97 mmol, 91 %) en forma de un sólido de color blanco.

40

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 1,00 y 1,01 (s, 9H), 2,05 (m, 2H), 2,78 (m, 2H), 3,66 (s, 3H), 4,25 (m, 2H), 5,04 y 5,05 (s, 1H), 5,10 y 5,13 (s, 1H), 6,89-6,93 (m, 2H), 6,99 (d, $J = 10,0$ Hz, 1H), 7,08-7,11 (m, 1H), 7,62 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H). MS m/z ($[\text{M}-\text{H}]^-$) 437.

45

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

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

55

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 0,98 y 0,99 (s, 9H), 1,98-2,10 (m, 2H), 2,65-2,85 (m, 2H), 3,70 (s, 3H), 4,20-4,28 (m, 2H), 5,12 (s, 1H), 6,80-7,05 (m, 3H), 7,42 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,80 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H).

Etapas 11: preparación del intermedio 2-(*tert*-butoxi)-2-[3-ciclopropil-2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-6-

60

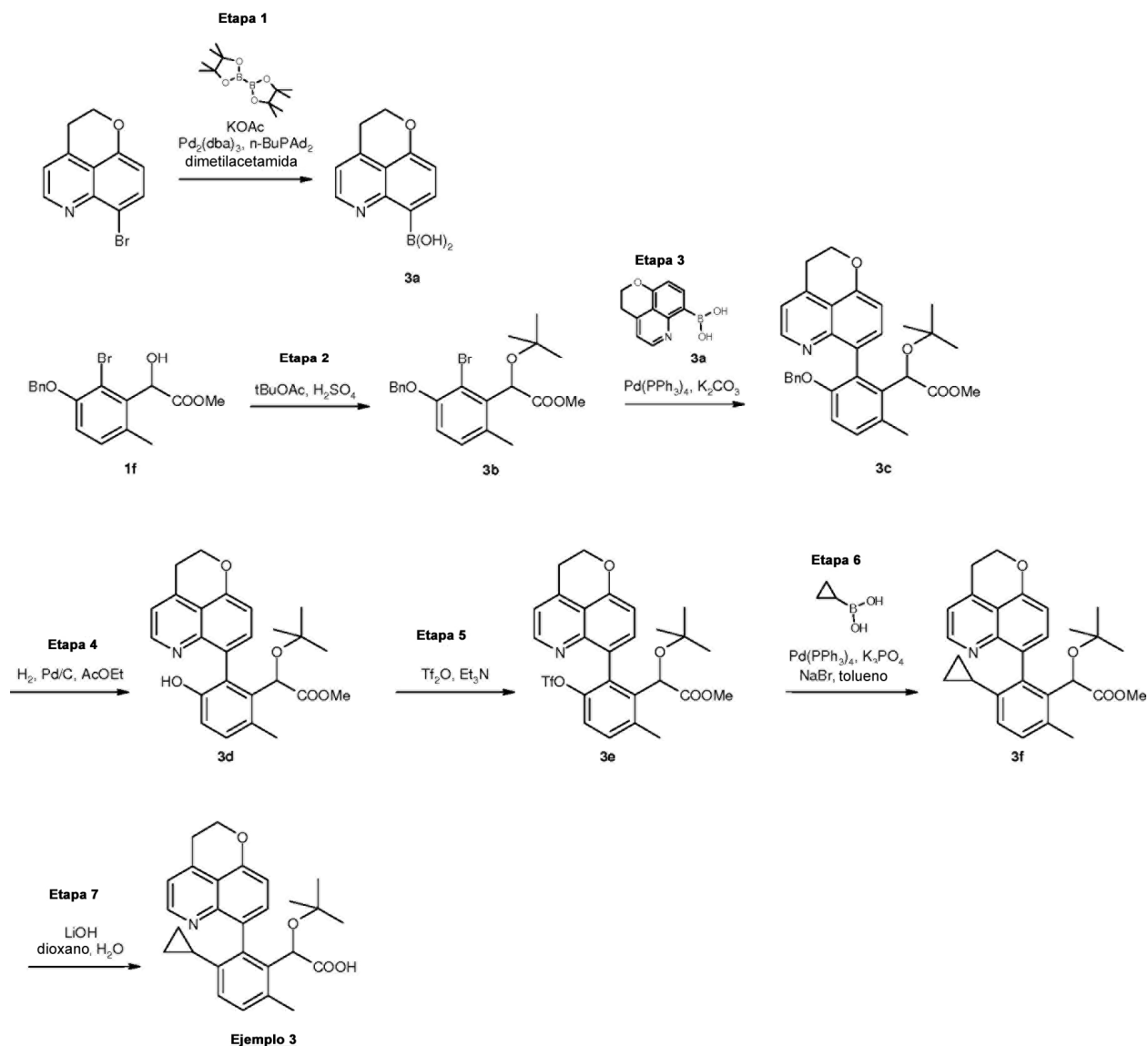
(trifluorometil)fenil]acetato de metilo (2k)

- [0112]** Una solución desgasificada de 2-(*terc*-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-6-il)-3-[(trifluorometano)sulfonilo]fenil] acetato de metilo (**2j**) (50 mg, 0,088 mmol), carbonato potásico (36 mg, 0,263 mmol), ácido ciclopropilborónico (38 mg, 0,438 mmol) y [1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropalladio (II), complejo con diclorometano (7 mg, 0,009 mmol) en dimetoxietano (1 ml) y agua (0,1 ml) se calentó por microondas a 120 °C durante 3 horas. Se añadió agua (5 ml). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 5 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico (5 ml), salmuera (5 ml), se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por TLC preparativa (diclorometano/acetato de etilo: 90/10) seguido de una segunda (diclorometano/ciclohexano: 90/10) para proporcionar 2-(*terc*-butoxi)-2-[3-ciclopropil-2-(3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-6-il)-6-(trifluorometil)fenil]acetato de metilo (**2k**) (20 mg, 0,043 mmol, 49 %).
- ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 0,61-0,86 (m, 4H), 1,00 (s, 9H), 1,46-1,56 (m, 1H), 1,98-2,11 (m, 2H), 2,69-2,87 (m, 2H), 3,65 y 3,67 (s, 3H), 4,21-4,26 (m, 2H), 5,07 y 5,08 (s, 1H), 6,81 y 6,83 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,86-7,04 (m, 3H), 7,59 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H).
- MS *m/z* ([M+Na]⁺) 485.

Etapla 12: preparación de ácido 2-(*terc*-butoxi)-2-[3-ciclopropil-2-(3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-6-il)-6-(trifluorometil)fenil]acético (ejemplo 2)

- [0113]** Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 12, 2-(*terc*-butoxi)-2-[3-ciclopropil-2-(3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-6-il)-6-(trifluorometil)fenil]acetato de metilo (**2k**) (20 mg, 0,043 mmol) se convierte en ácido 2-(*terc*-butoxi)-2-[3-ciclopropil-2-(3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-6-il)-6-(trifluorometil)fenil] acético (**ejemplo 2**) (10 mg, 0,022 mmol, 52 %).
- ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 0,59-0,90 (m, 4H), 1,02 (s, 9H), 1,48-1,57 (m, 1H), 2,00-2,107 (m, 2H), 2,73-2,89 (m, 2H), 4,20-4,26 (m, 2H), 5,20 (s a, 1H), 6,80-7,00 (m, 3H), 7,30 (s a, 1H), 7,60 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H).
- MS *m/z* ([M-H]⁻) 447.

Ejemplo 3: síntesis de ácido 2-(*terc*-butoxi)-2-[3-ciclopropil-2-(2,3-dihidropirano[4,3,2-*de*]quinolin-7-il)-6-metilfenil]acético**[0114]**



Etapas 1: preparación del intermedio ácido (2,3-dihidropirano[4,3,2-*de*]quinolin-7-il)-borónico (3a)

- 5 **[0115]** Un vial que contenía 7-bromo-2,3-dihidro-1-oxa-6-aza-fenaleno (600 mg, 2,40 mmol, preparado según el documento WO2009/062289), tris(dibencilideno acetona)dipaladio (0) (22 mg, 0,024 mmol), di(1-adamantil)-n-butilfosfina (25,8 mg, 0,072 mmol), bis[pinacolato]diboro (731 mg, 2,88 mmol) y acetato potásico (706 mg, 7,20 mmol) se purgó con argón durante 10 minutos y después se añadió dimetilacetamida anhidra desgasificada (2 ml). La mezcla resultante se agitó a 90 °C durante 4 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se
- 10 añadió lentamente agua (40 ml). El precipitado se filtró, se lavó con agua (20 ml) y tolueno (10 ml), se secó al vacío y se trituró en éter dietílico. El polvo se disolvió en acetonitrilo y después la solución se filtró sobre Millipore y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar ácido (2,3-dihidropirano[4,3,2-*de*]quinolin-7-il)-borónico (**3a**) (301 mg, 1,39 mmol, 58 %).
- ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆ + D₂O) δ 3,27 (t, 2H, *J* = 5,8 Hz), 4,44 (t, 2H, *J* = 5,8 Hz), 7,03 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,35
- 15 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H), 8,16 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 8,83 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H).

Etapas 2: preparación del intermedio 2-(3-benciloxi-2-bromo-6-metilfenil)-2-(*terc*-butoxi)-acetato de metilo (3b)

- [0116]** A una suspensión de 2-(3-benciloxi-2-bromo-6-metilfenil)-2-hidroxiacetato de metilo (**1f**) (500 mg,

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

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

10 **Etapa 3: preparación del intermedio 2-[3-benciloxi-2-(2,3-dihidropirano[4,3,2-*de*]quinolin-7-il)-6-metilfenil]-2-(*terc*-butoxi)acetato de metilo (**3c**)**

[0117] A una mezcla desgasificada de 2-(3-benciloxi-2-bromo-6-metilfenil)-2-(*terc*-butoxi)-acetato de metilo (**3b**) (200 mg, 0,47 mmol), carbonato potásico (177 mg, 1,28 mmol) y ácido (2,3-dihidropirano[4,3,2-*de*]quinolin-7-il)-borónico (133 mg, 0,62 mmol) en dimetoxietano (1,6 ml) y agua (0,4 ml) se le añadió tetraquis(trifenilfosfina) paladio (55 mg, 0,05 mmol). La mezcla se calentó por microondas a 120 °C durante 90 minutos. Se añadió agua (5 ml). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 5 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo: 70/30 hasta 50/50) para proporcionar ambos isómeros (relación: 1/2) de metil 2-[3-benciloxi-2-(2,3-dihidropirano[4,3,2-*de*]quinolin-7-il)-6-metilfenil]-2-(*terc*-butoxi) (**3c**) (216 mg, 0,42 mmol, 89 %).

Isómero principal:

25 [0118] ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 0,98 (s, 9H), 2,53 (s, 3H), 3,22-3,36 (m, 2H), 3,42 (s, 3H), 4,45-4,57 (m, 2H), 4,83 (d, *J* = 12,4 Hz, 1H), 4,90 (d, *J* = 12,4 Hz, 1H), 5,00 (s, 1H), 6,79-6,82 (m, 2H), 6,90 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,02-7,12 (m, 5H), 7,16 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,44 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 8,74 (d, *J* = 4,3 Hz, 1H). MS *m/z* ([M+H]⁺) 512.

30 **Isómero secundario:**

[0119] ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 0,93 (s, 9H), 2,43 (s, 3H), 3,20-3,35 (m, 2H), 3,70 (s, 3H), 4,44-4,55 (m, 2H), 4,88 (s, 2H), 5,15 (s, 1H), 6,71 (d, *J* = 7,4 Hz, 2H), 6,89 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,02-7,10 (m, 5H), 7,15 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,69 (dd, *J* = 7,8 Hz, *J* = 0,9 Hz, 1H), 8,73 (dd, *J* = 4,3 Hz, *J* = 0,8 Hz, 1H). MS *m/z* ([M+H]⁺) 512.

Etapa 4: preparación del intermedio 2-(*terc*-butoxi)-2-[2-(2,3-dihidropirano[4,3,2-*de*]quinolin-7-il)-3-hidroxi-6-metilfenil]acetato de metilo (3d**)**

40 [0120] Una mezcla de 2-[3-benciloxi-2-(2,3-dihidropirano[4,3,2-*de*]quinolin-7-il)-6-metilfenil]-2-(*terc*-butoxi)acetato de metilo (**3c**) (143 mg, 0,279 mmol) y paladio sobre carbono (15 mg) en acetato de etilo se agitó a temperatura ambiente a una presión de hidrógeno de 4 bares durante 30 horas. La mezcla se filtró sobre Millipore y se concentró al vacío. El residuo se purificó por TLC preparativa (ciclohexano/acetato de etilo: 20/80) para proporcionar 2-(*terc*-butoxi)-2-[2-(2,3-dihidropirano[4,3,2-*de*]quinolin-7-il)-3-hidroxi-6-metilfenil]acetato de metilo (**3d**) (29 mg, 0,069 mmol, 24 %).

45 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 0,86 (s, 9H), 2,48 (s, 3H), 3,22-3,38 (m, 2H), 3,47 (s, 3H), 4,46-4,56 (m, 2H), 4,94 (s, 1H), 6,91 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,04 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,11-7,13 (m, 2H), 7,44 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 8,78 (d, *J* = 4,3 Hz, 1H).

MS *m/z* ([M+H]⁺) 422.

50 MS *m/z* ([M-H]⁻) 420.

Etapa 5: preparación del intermedio 2-(*terc*-butoxi)-2-[2-(2,3-dihidropirano[4,3,2-*de*]quinolin-7-il)-6-metil-3-trifluorometanosulfonilo-fenil]acetato de metilo (3e**)**

55 [0121] Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 10, el intermedio 2-(*terc*-butoxi)-2-[2-(2,3-dihidropirano[4,3,2-*de*]quinolin-7-il)-3-hidroxi-6-metilfenil]acetato de metilo (**3d**) (29 mg, 0,069 mmol) se convierte en 2-(*terc*-butoxi)-2-[2-(2,3-dihidropirano[4,3,2-*de*]quinolin-7-il)-6-metil-3-trifluorometanosulfonilo-fenil]acetato de metilo (**3e**) (24 mg, 0,043 mmol, 63 %).

60 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 0,96 (s, 9H), 2,62 (s, 3H), 3,22-3,35 (m, 2H), 3,38 (s, 3H), 4,46-4,57 (m, 2H), 5,02 (s, 1H), 7,05 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,09 (d, *J* = 4,3 Hz, 1H), 7,23 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,29 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,47 (d, *J* =

7,9 Hz, 1H), 8,73 (d, $J = 4,3$ Hz, 1H). MS m/z ($[M+H]^+$) 554.

Etapla 6: preparación del intermedio 2-(*tert*-butoxi)-2-[3-ciclopropil-2-(2,3-dihidropirano[4,3,2-*de*]quinolin-7-il)-6-metilfenil]acetato de metilo (3f)

[0122] Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 11, el intermedio 2-(*tert*-butoxi)-2-[2-(2,3-dihidropirano[4,3,2-*de*]quinolin-7-il)-6-metil-3-trifluorometanosulfonilo-fenil]acetato de metilo (**3e**) (24 mg, 0,043 mmol) se convierte, después de la purificación por TLC preparativa (ciclohexano/acetato de etilo: 50/50) en 2-(*tert*-butoxi)-2-[3-ciclopropil-2-(2,3-dihidropirano[4,3,2-*de*]quinolin-7-il)-6-metilfenil] acetato de metilo (**3f**) (6 mg, 0,013 mmol, 30 %).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 0,26-0,36 (m, 3H), 0,59-0,66 (m, 1H), 0,72 (s, 9H), 1,13-1,23 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 3,29 (t, $J = 5,8$ Hz, 2H), 3,64 (s, 3H), 4,52 (t, $J = 5,8$ Hz, 2H), 4,97 (s, 1H), 6,89 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,04-7,08 (m, 2H), 7,12 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,62 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 8,75 (d, $J = 4,3$ Hz, 1H). MS m/z ($[M+H]^+$) 446.

Etapla 7: preparación de ácido 2-(*tert*-butoxi)-2-[3-ciclopropil-2-(2,3-dihidropirano[4,3,2-*de*]quinolin-7-il)-6-metilfenil]acético (ejemplo 3)

[0123] Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 12, el intermedio 2-(*tert*-butoxi)-2-[3-ciclopropil-2-(2,3-dihidropirano[4,3,2-*de*]quinolin-7-il)-6-metilfenil]acetato de metilo (**3f**) (6 mg, 0,013 mmol) se convierte en ácido 2-(*tert*-butoxi)-2-[3-ciclopropil-2-(2,3-dihidropirano[4,3,2-*de*]quinolin-7-il)-6-metilfenil] acético (**ejemplo 3**) (4 mg, 0,009 mmol, 66 %) en forma de un sólido de color blanco.

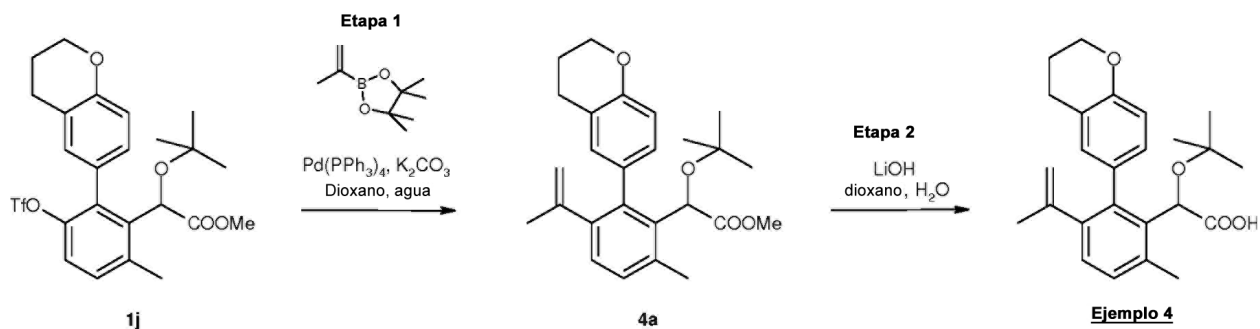
^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 0,18-0,30 (m, 2H), 0,34-0,42 (m, 1H), 0,62-0,68 (m, 1H), 0,81 (s, 9H), 1,16-1,25 (m, 1H), 2,40 (s, 3H), 3,29 (t, $J = 5,8$ Hz, 2H), 4,51 (t, $J = 5,8$ Hz, 2H), 5,16 (s, 1H), 6,93 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,07-7,13 (m, 3H), 7,81 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 8,74 (d, $J = 4,3$ Hz, 1H).

MS m/z ($[M+H]^+$) 432.

MS m/z ($[M-H]^-$) 430.

Ejemplo 4: síntesis de ácido 2-(*tert*-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-6-il)-3-isopropenil-6-metilfenil]acético

[0124]



Etapla 1: preparación del intermedio 2-(*tert*-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-6-il)-3-isopropenil-6-metilfenil]acetato de metilo (4a)

[0125] Una solución desgasificada de 2-(*tert*-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-6-il)-6-metil-3-trifluorometanosulfonilo-fenil]acetato de metilo (**1j**) (100 mg, 0,193 mmol), ácido isopropenilborónico pinacol éster (65 mg, 0,386 mmol), carbonato potásico (72 mg, 0,52 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina) paladio (22 mg, 0,019 mmol) en dioxano (1 ml) y agua (0,25 ml) se calentó en microondas a 110 °C durante 2 horas. Se añadió agua (5 ml). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 5 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (5 ml), se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por TLC preparativa (ciclohexano/acetato de etilo: 90/10) para proporcionar 2-(*tert*-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-6-il)-3-isopropenil-6-metilfenil]acetato de metilo (**4a**) (53 mg, 0,130 mmol, 67 %).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 0,93 (s, 9H), 1,52 y 1,56 (s, 3H), 1,99-2,08 (m, 2H), 2,41 y 2,42 (s, 3H), 2,63-2,82 (m, 2H), 3,70 y 3,72 (s, 3H), 4,20-4,25 (m, 2H), 4,76-4,80 (m, 1H), 4,88-4,91 (m, 1H), 5,18 y 5,19 (s, 1H), 6,78 y 6,78 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 6,83-6,92 (m, 1H), 7,05-7,14 (m, 3H).

MS m/z ($[M+Na]^+$) 431.

Etapla 2: preparación de ácido 2-(*terc*-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-6-il)-3-isopropenil-6-metilfenil]acético (ejemplo 4)

5

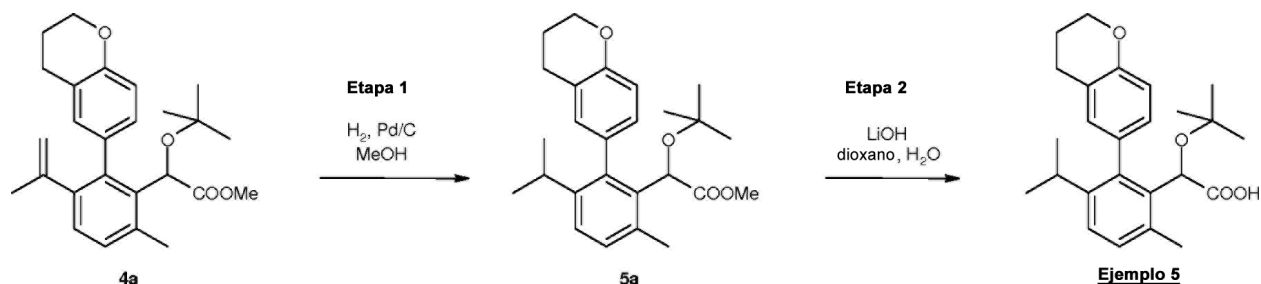
[0126] Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 12, el intermedio 2-(*terc*-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-6-il)-3-isopropenil-6-metilfenil]acetato de metilo (**4a**) (22 mg, 0,054 mmol) se convierte en ácido 2-(*terc*-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-6-il)-3-isopropenil-6-metilfenil]acético (**ejemplo 4**) (17 mg, 0,043 mmol, 81 %) en forma de un sólido de color blanco.

10 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0,95 (s, 9H), 1,49 (s, 3H), 1,99-2,06 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,65-2,81 (m, 2H), 4,20-4,24 (m, 2H), 4,79-4,83 (m, 1H), 4,90-4,93 (m, 1H), 5,33 y 5,34 (s, 1H), 6,73 y 6,80 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 6,85-6,93 (m, 1H), 7,06-7,13 (m, 2H), 7,29 (s, 1H).

MS m/z ($[M-H]^-$) 393.

15 **Ejemplo 5: síntesis de ácido 2-(*terc*-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-6-il)-3-isopropil-6-metilfenil]acético**

[0127]



Etapla 1: preparación del intermedio 2-(*terc*-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-6-il)-3-isopropil-6-metilfenil]acetato de metilo (5a)

25 **[0128]** Una mezcla de 2-(*terc*-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-6-il)-3-isopropenil-6-metilfenil]acetato de metilo (**4a**) (53 mg, 0,129 mmol) y paladio al 10 % sobre carbono (17 mg) en metanol (5 ml) se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante una noche. La mezcla se filtró en Millipore y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar 2-(*terc*-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-6-il)-3-isopropil-6-metilfenil]acetato de metilo (**5a**) (46 mg, 0,112 mmol, 86 %) en forma de un aceite incoloro.

30 1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0,99-1,02 (m, 12H), 1,11 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H), 1,99-2,10 (m, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,58-2,87 (m, 3H), 3,63 y 3,66 (s, 3H), 4,22-4,26 (m, 2H), 4,97 y 5,00 (s, 1H), 6,77-7,04 (m, 3H), 7,12 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,20 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H).

MS m/z ($[M+Na]^+$) 433.

35 **Etapla 2: preparación de ácido 2-(*terc*-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-6-il)-3-isopropil-6-metilfenil]acético (ejemplo 5)**

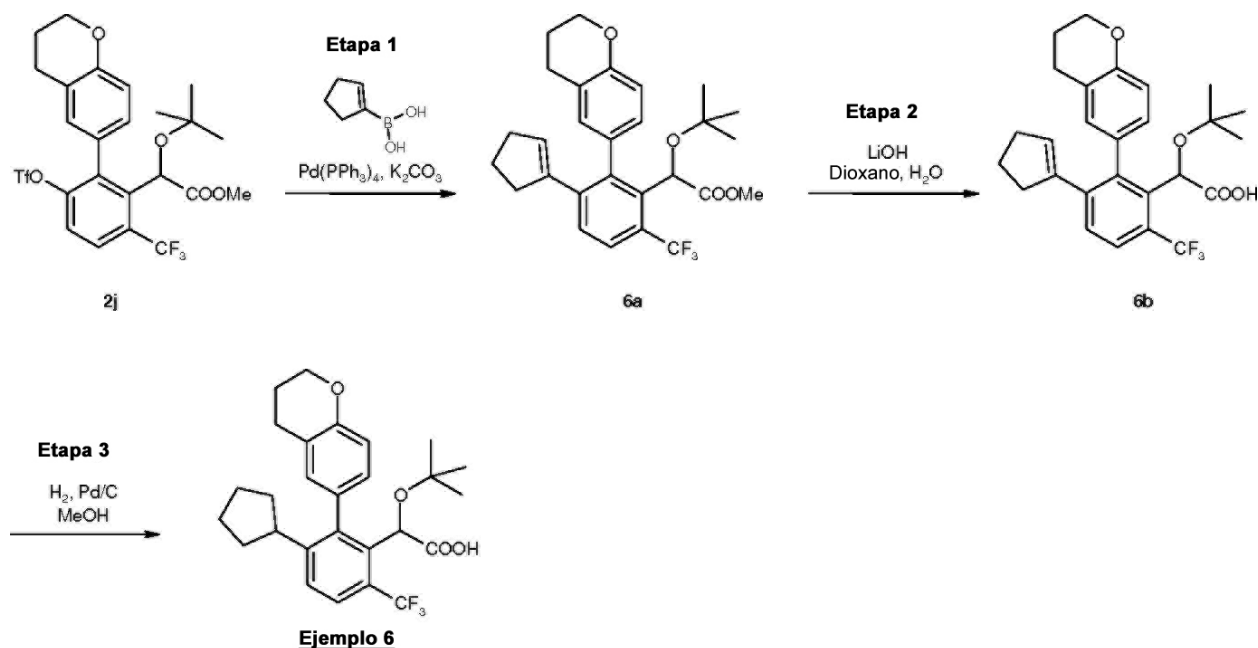
[0129] Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 12, el intermedio 2-(*terc*-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-6-il)-3-isopropil-6-metilfenil]acetato de metilo (**5a**) (46 mg, 0,112 mmol) se convierte en ácido 2-(*terc*-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-6-il)-3-isopropil-6-metilfenil]acético (**ejemplo 1**) (44 mg, 0,112 mmol, 100 %) en forma de un sólido de color blanco.

40 1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0,95-1,02 (m, 12H), 1,14 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 1,99-2,08 (m, 2H), 2,35 y 2,36 (s, 3H), 2,63-2,84 (m, 3H), 4,23 (t, $J = 5,1$ Hz, 2H), 5,12 (s, 1H), 6,78-6,91 (m, 2H), 7,11 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,17-7,23 (m, 2H).

45 MS m/z ($[M-H]^-$) 395.

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

50 **[0130]**



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

5

[0131] Una solución desgasificada del intermedio 2-(*tert*-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-6-il)-3-[(trifluorometano)sulfoniloxi]-6-(trifluorometil) fenil]acetato de metilo (**2j**) (120 mg, 0,210 mmol), carbonato potásico (116 mg, 0,841 mmol), ácido 1-ciclopentenil borónico (28 mg, 0,252 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina) paladio (24 mg, 0,021 mmol) en dioxano (1,8 ml) y agua (0,4 ml) se calentó a 85 °C durante una noche. Se añadió agua (2 ml) y el

10

dioxano se evaporó al vacío. El residuo acuoso se extrajo con acetato de etilo (3 x 4 ml). Los productos orgánicos combinados se lavaron con una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico (4 ml), se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por TLC preparativa (ciclohexano/acetato de etilo: 9/1) para proporcionar el 2-(*tert*-butoxi)-2-[3-(ciclopent-1-en-1-il)-2-(3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-6-il)-6-(trifluorometil)fenil]acetato de metilo esperado (**6a**) (69 mg, 0,141 mmol, 67 %) en forma de un aceite incoloro.

15

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

Etapa 2: preparación del intermedio ácido 2-(*tert*-butoxi)-2-[3-(ciclopent-1-en-1-il)-2-(3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-6-il)-6-(trifluorometil)fenil]acético (**6b**)

20

[0132] Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 12, el intermedio 2-(*tert*-butoxi)-2-[3-(ciclopent-1-en-1-il)-2-(3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-6-il)-6-(trifluorometil)fenil]acetato de metilo (**6a**) (69 mg, 0,141 mmol) se convierte en ácido 2-(*tert*-butoxi)-2-[3-(ciclopent-1-en-1-il)-2-(3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-6-il)-6-(trifluorometil)fenil]acético (**6b**) (40 mg, 0,084 mmol, 59 %) en forma de un sólido de color blanco.

25

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

MS *m/z* ([*M*-H]⁻) 473.

30

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

[0133] Una mezcla de ácido 2-(*tert*-butoxi)-2-[3-(ciclopent-1-en-1-il)-2-(3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-6-il)-6-(trifluorometil)fenil]acético (**6b**) (15 mg, 0,031 mmol) y paladio sobre carbono (5 mg) en metanol (5 ml) se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante una noche. La mezcla se filtró sobre Millipore y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar ácido 2-(*tert*-butoxi)-2-[3-(ciclopentil)-2-(3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-6-il)-6-(trifluorometil)fenil]

35

acético (**ejemplo 6**) (15 mg, 0,031 mmol, 100 %) en forma de un sólido de color blanco.

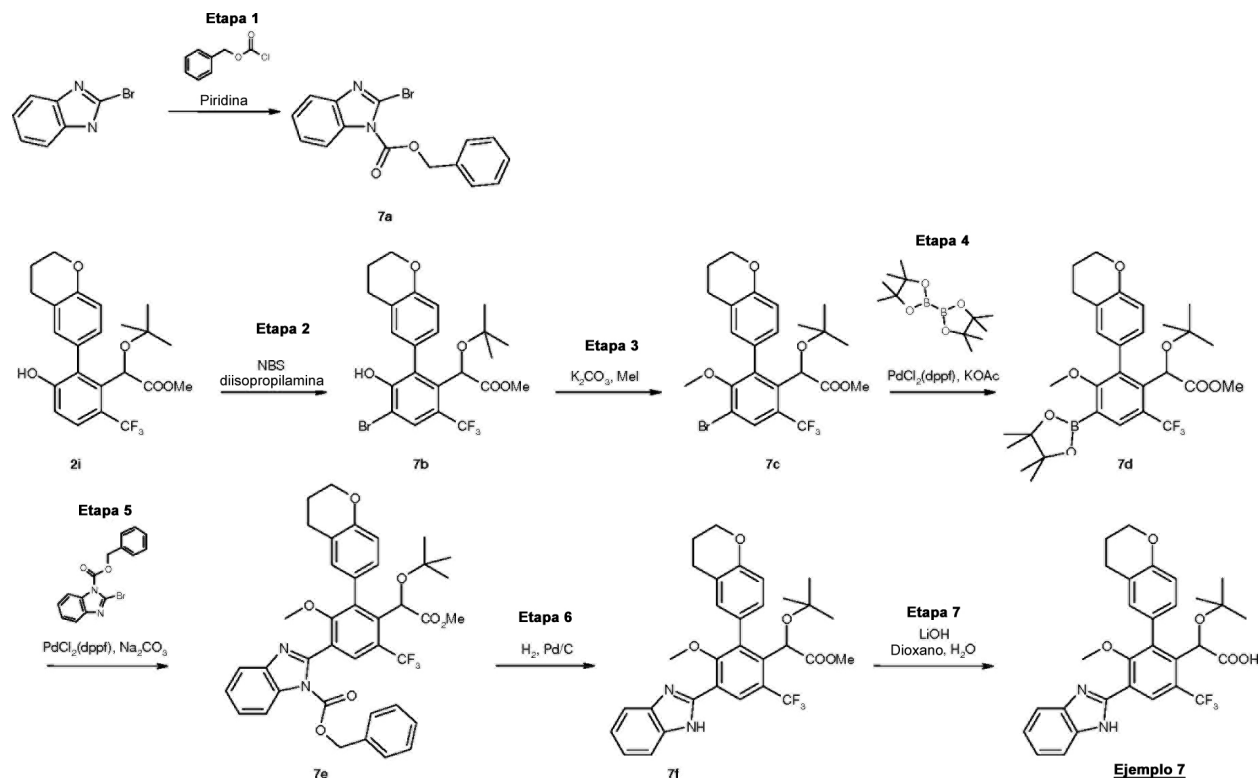
^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 0,96 y 0,97 (s, 9H), 1,42-2,08 (m, 10H), 2,69-2,87 (m, 3H), 4,20-4,23 (m, 2H), 5,02 (s, 1H), 5,54 (s, 1H), 6,75-6,92 (m, 2H), 7,03-7,07 (m, 1H), 7,49 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,67 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H).
MS m/z ($[\text{M}-\text{H}]^-$) 475.

5

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

[0134]

10



Etapas 1: preparación del intermedio 2-bromo-1H-1,3-benzodiazol-1-carboxilato de bencilo (7a)

15 **[0135]** En una atmósfera de nitrógeno, se añadió cloroformato de bencilo (0,174 ml, 1,218 mmol) a una solución de 2-bromo-1H-1,3-benzodiazol (200 mg, 1,015 mmol) y piridina (0,123 ml, 1,523 mmol) en diclorometano anhidro (4 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, después se enfrió a 0 °C. Se añadió agua (5 ml), y una vez a temperatura ambiente, la capa acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 7 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. El residuo se purificó por TLC preparativa (ciclohexano/acetato de etilo: 80/20) para proporcionar 2-bromo-1H-1,3-benzodiazol-1-carboxilato de bencilo (**7a**) (250 mg, 0,755 mmol, 74 %).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 5,54 (s, 2H), 7,30-7,37 (m, 2H), 7,39-7,48 (m, 3H), 7,50-7,55 (m, 2H), 7,64-7,71 (m, 1H), 7,85-7,92 (m, 1H).

25 **Etapas 2: preparación del intermedio 2-[4-bromo-2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-hidroxi-6-(trifluorometil)fenil]-2-(*terc*-butoxi)acetato de metilo (7b)**

[0136] Se añadió lentamente *N*-bromosuccinimida (20 mg, 0,114 mmol) a una solución de 2-(*terc*-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-hidroxi-6-(trifluorometil)fenil]acetato de metilo (**2i**) (50 mg, 0,114 mmol) y diisopropilamina (3 μl , 0,023 mmol) en diclorometano (1 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por TLC preparativa (diclorometano/acetato de etilo: 90/10) para proporcionar 2-[4-bromo-2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-hidroxi-6-(trifluorometil)fenil]-2-(*terc*-butoxi)acetato de metilo (**7b**) (55 mg, 0,106 mmol, 93 %).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 0,99 y 1,00 (s, 9H), 1,99-2,10 (m, 2H), 2,69-2,88 (m, 2H), 3,66 (s, 3H), 4,22-4,27 (m, 2H), 4,99 y 5,00 (s, 1H), 5,60 (s, 1H), 6,87-6,97 (m, 2H), 7,02-7,09 (m, 1H), 7,85 (s, 1H).
MS m/z ([M+H]⁺) 517/519.

5 **Etapas 3:** preparación del intermediario 2-[4-bromo-2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-metoxi-6-(trifluorometil)fenil]-2-(*terc*-butoxi)acetato de metilo (7c)

[0137] A una solución de 2-[4-bromo-2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-hidroxi-6-(trifluorometil)fenil]-2-(*terc*-butoxi)acetato de metilo (**7b**) (55 mg, 0,106 mmol) en acetona (2 ml), se le añadieron carbonato potásico (44 mg, 0,319 mmol) y yodometano (11 µl, 0,212 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante 3 h 30 y después se concentró al vacío. El residuo se disolvió en agua (5 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 5 ml). La capa orgánica se lavó con una solución 2 M de hidróxido sódico (5 ml), se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío para proporcionar 2-[4-bromo-2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-metoxi-6-(trifluorometil)fenil]-2-(*terc*-butoxi)acetato de metilo (**7c**) (52 mg, 0,097 mmol, 92 %).

10 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 0,94 y 0,95 (s, 9H), 1,98-2,10 (m, 2H), 2,67-2,89 (m, 2H), 3,42 y 3,45 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 4,22-4,28 (m, 2H), 5,02 y 5,03 (s, 1H), 6,81 y 6,85 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,94-7,08 (m, 2H), 7,91 (s, 1H).
MS m/z ([M+Na]⁺) 555/557.

20 **Etapas 4:** preparación del intermediario 2-(*terc*-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-metoxi-4-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-6-(trifluorometil)fenil]acetato de metilo (7d)

[0138] Un vial secado a la llama que contenía 2-[4-bromo-2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-metoxi-6-(trifluorometil)fenil]-2-(*terc*-butoxi)acetato de metilo (**7c**) (190 mg, 0,358 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio (II), complejo con diclorometano (58,40 mg, 0,072 mmol), bis[pinacolato]diboro (182 mg, 0,715 mmol) y acetato potásico (106 mg, 1,073 mmol) se purgó con argón durante 10 minutos y después se añadió dioxano anhidro desgasificado (1,5 ml). La mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 40 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó en acetato de etilo (5 ml), se lavó con agua (2 x 5 ml) y salmuera (5 ml), se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por TLC preparativa (ciclohexano/acetato de etilo: 80/20) para proporcionar 2-(*terc*-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-metoxi-4-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-6-(trifluorometil)fenil] acetato de metilo (**7d**) (170 mg, 0,294 mmol, 82 %).

25 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 0,93 y 0,95 (s, 9H), 1,36 y 1,37 (s, 12H), 1,99-2,08 (m, 2H), 2,65-2,87 (m, 2H), 3,41 y 3,45 (s, 3H), 3,69 (s, 3H), 4,20-4,27 (m, 2H), 5,07 y 5,08 (s, 1H), 6,78 y 6,80 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,87-7,07 (m, 2H), 8,05 y 8,06 (s, 1H).

35 **Etapas 5-6:** preparación del intermediario 2-[4-(1H-1,3-benzodiazol-2-il)-2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-metoxi-6-(trifluorometil)fenil]-2-(*terc*-butoxi)acetato de metilo (7e)

[0139] A una solución de 2-(*terc*-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-metoxi-4-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-6-(trifluorometil)fenil] acetato de metilo (**7d**) (60 mg, 0,104 mmol) en dioxano (1,5 ml) se le añadieron 2-bromo-1H-1,3-benzodiazol-1-carboxilato de bencilo (**7a**) (69 mg, 0,207 mmol) y una solución acuosa saturada de carbonato sódico (1 ml). Esta mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos mientras que pasaba una corriente de argón. Se añadió [1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno] dicloropaldio (II), complejo con diclorometano (8 mg, 0,010 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo (5 ml). La capa orgánica se lavó con agua (2 x 5 ml) y salmuera (5 ml), se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. El residuo se purificó por TLC preparativa (ciclohexano/acetato de etilo: 60/40). La mezcla resultante de productos se disolvió en acetato de etilo (2 ml). Se añadió paladio sobre carbono (7 mg) y la mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante 16 horas. La mezcla se filtró sobre Millipore y el filtrado se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por TLC preparativa (diclorometano/acetato de etilo: 95/5) para proporcionar 2-[4-(1H-1,3-benzodiazol-2-il)-2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-metoxi-6-(trifluorometil)fenil]-2-(*terc*-butoxi)acetato de metilo (**7e**) (11 mg, 0,019 mmol, 19 % en dos etapas).

40 ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 0,98 (s, 9H), 2,04-2,14 (m, 2H), 2,77-2,90 (m, 2H), 3,42-3,44 (m, 3H), 3,74 y 3,75 (s, 3H), 4,26-4,32 (m, 2H), 5,13-5,16 (m, 1H), 6,86-6,94 (m, 1H), 7,00-7,10 (m, 1H), 7,16-7,26 (m, 1H), 7,26-7,37 (m, 3H), 7,42-7,52 (m, 1H), 7,85-7,92 (m, 1H).

Etapas 7: preparación de ácido 2-[4-(1H-1,3-benzodiazol-2-il)-2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-metoxi-6-(trifluorometil)fenil]-2-(*terc*-butoxi)acético (ejemplo 7)

60 [0140] Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 12, 2-[4-(1H-1,3-benzodiazol-2-il)-2-(3,4-

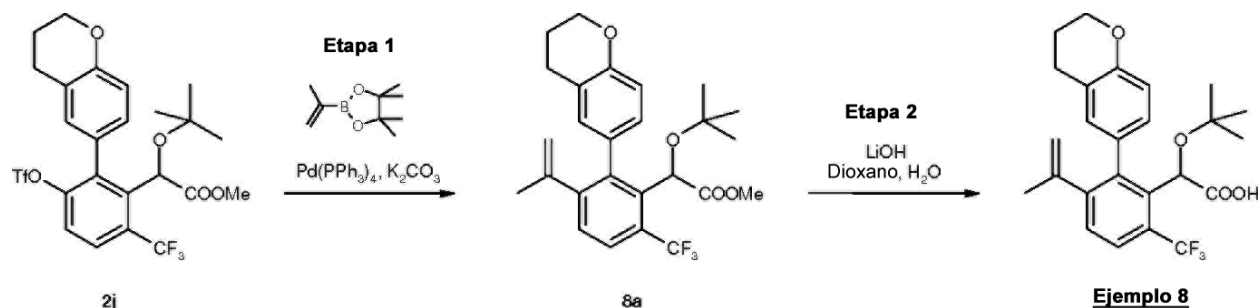
dihidro-2*H*-1-benzopiran-6-il)-3-metoxi-6-(trifluorometil)fenil]-2-(*terc*-butoxi)acetato de metilo (**7e**) (11 mg, 0,019 mmol) se convierte en ácido 2-[4-(1*H*-1,3-benzodiazol-2-il)-2-(3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-6-il)-3-metoxi-6-(trifluorometil)fenil]-2-(*terc*-butoxi)acético (**ejemplo 7**) (7 mg, 0,013 mmol, 65 %).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 0,98 (s, 9H), 1,97-2,15 (m, 2H), 2,76-2,93 (m, 2H), 3,43 y 3,44 (s, 3H), 4,23-4,30 (m, 2H), 5,24 (s a, 1H), 6,91 y 6,93 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,01-7,10 (m, 1H), 7,29-7,32 (m, 2H), 7,44-7,90 (m, 3H), 8,87 y 8,88 (s, 1H).

MS *m/z* ([M+H]⁺) 555.

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

[0141]



15

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

[0142] Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 6, etapa 1, el intermedio 2-(*terc*-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-6-il)-3-[(trifluorometano)sulfonyloxi]-6-(trifluorometil)fenil]acetato de metilo (**2j**) (110 mg, 0,193 mmol) se convierte por reacción con pinacol éster del ácido isopropenilborónico (81 mg, 0,482 mmol), después de la purificación por TLC preparativa (ciclohexano/acetato de etilo: 80/20) en 2-(*terc*-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-6-il)-3-(prop-1-en-2-il)-6-(trifluorometil)fenil]acetato de metilo (**8a**) (88 mg, 0,190 mmol, 99 %).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 0,95 y 0,96 (s, 9H), 1,54 (s, 3H), 2,00-2,07 (m, 2H), 2,67-2,81 (m, 2H), 3,69 y 3,70 (s, 3H), 4,20-4,25 (m, 2H), 4,81-4,86 (m, 1H), 4,95-5,00 (m, 1H), 5,12 y 5,13 (s, 1H), 6,75 y 6,76 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,78-6,88 (m, 1H), 7,01-7,08 (m, 1H), 7,30 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,64 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H).

MS *m/z* ([M+Na]⁺) 485.

Etapla 2: preparación de ácido 2-(*terc*-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-6-il)-3-(prop-1-en-2-il)-6-(trifluorometil)fenil]acético (**ejemplo 8**)

[0143] Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 12, el intermedio 2-(*terc*-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-6-il)-3-(prop-1-en-2-il)-6-(trifluorometil)fenil]acetato de metilo (**8a**) (88 mg, 0,190 mmol) se convierte en ácido 2-(*terc*-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-6-il)-3-(prop-1-en-2-il)-6-(trifluorometil)fenil]acético (**ejemplo 8**) (82 mg, 0,183 mmol, 96 %).

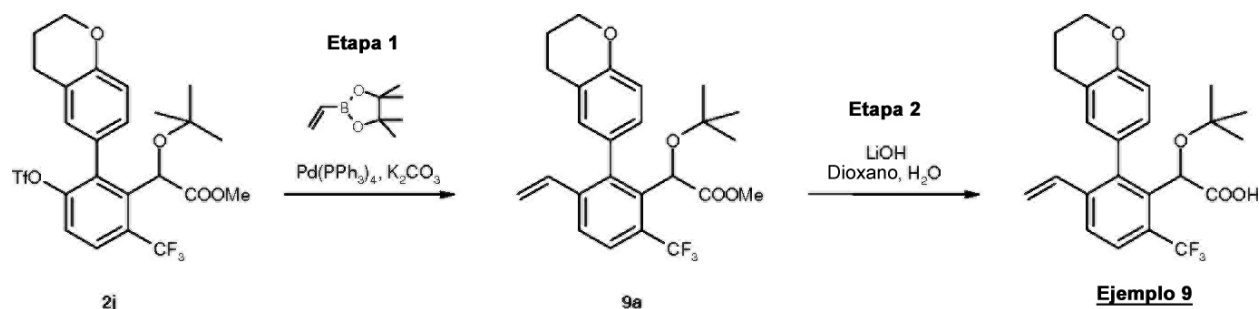
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 0,97 (s, 9H), 1,53 (s, 3H), 1,97-2,08 (m, 2H), 2,65-2,87 (m, 2H), 4,17-4,28 (m, 2H), 4,82-4,89 (m, 1H), 4,97-5,01 (m, 1H), 5,27 y 5,29 (s, 1H), 6,73-6,87 (m, 2H), 7,32-7,45 (m, 2H), 7,65 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H).

MS *m/z* ([M-H]⁻) 447.

Ejemplo 9: síntesis de ácido 2-(*terc*-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-6-il)-3-etenil-6-(trifluorometil)fenil]acético

[0144]

45



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

[0145] Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 6, etapa 1, el intermedio 2-(*tert*-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-6-il)-3-[(trifluorometano)sulfonyl]-6-(trifluorometil)fenil]acetato de metilo (**2j**) (100 mg, 0,175 mmol) se convierte por reacción con pinacol éster del ácido vinil borónico (67 mg, 0,438 mmol), después de la purificación por TLC preparativa (ciclohexano/acetato de etilo: 80/20) en 2-(*tert*-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-6-il)-3-etenil-6-(trifluorometil)fenil]acetato de metilo (**9a**) (62 mg, 0,138 mmol, 79 %).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 0,98 (s, 9H), 1,98-2,10 (m, 2H), 2,68-2,86 (m, 2H), 3,66 y 3,67 (s, 3H), 4,20-4,30 (m, 2H), 5,08 y 5,09 (s, 1H), 5,15-5,20 (m, 1H), 5,67 (d, *J* = 17,4 Hz, 1H), 6,33 y 6,34 (dd, *J* = 17,4 Hz, *J* = 11,0 Hz, 1H), 6,77-6,85 (m, 2H), 6,94-7,00 (m, 1H), 7,65 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,68 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H).

MS *m/z* ([M+Na]⁺) 471.

Etapa 2: preparación de ácido 2-(*tert*-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-6-il)-3-etenil-6-(trifluorometil)fenil]acético (ejemplo 9)

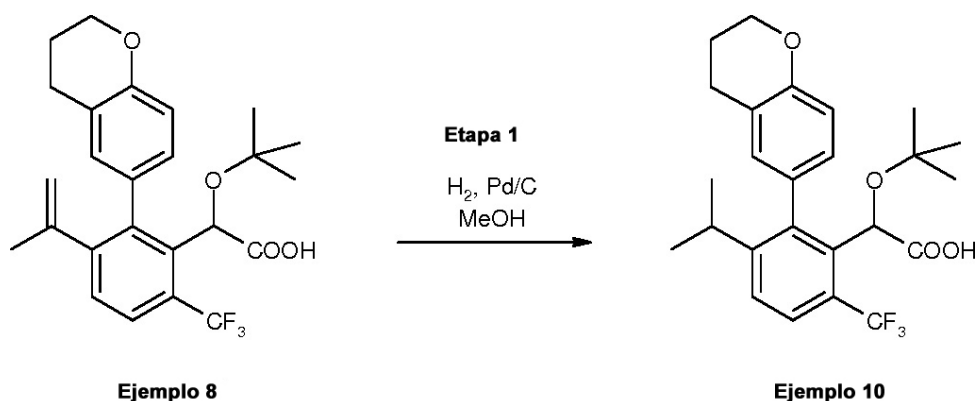
[0146] Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 12, el intermedio 2-(*tert*-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-6-il)-3-etenil-6-(trifluorometil)fenil]acetato de metilo (**9a**) (62 mg, 0,138 mmol) se convierte en ácido 2-(*tert*-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-6-il)-3-etenil-6-(trifluorometil)fenil]acético (**ejemplo 9**) (56 mg, 0,129 mmol, 93 %).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,00 (s, 9H), 2,00-2,08 (m, 2H), 2,70-2,87 (m, 2H), 4,22-4,26 (m, 2H), 5,15-5,25 (m, 2H), 5,68 (d, *J* = 17,5 Hz, 1H), 6,32 y 6,34 (dd, *J* = 17,5 Hz, *J* = 11,0 Hz, 1H), 6,79-6,89 (m, 2H), 7,29 (s, 1H), 7,69 (s, 2H).

MS *m/z* ([M-H]⁻) 433.

Ejemplo 10: síntesis de ácido 2-(*tert*-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-6-il)-3-(propan-2-il)-6-(trifluorometil)fenil]acético

[0147]



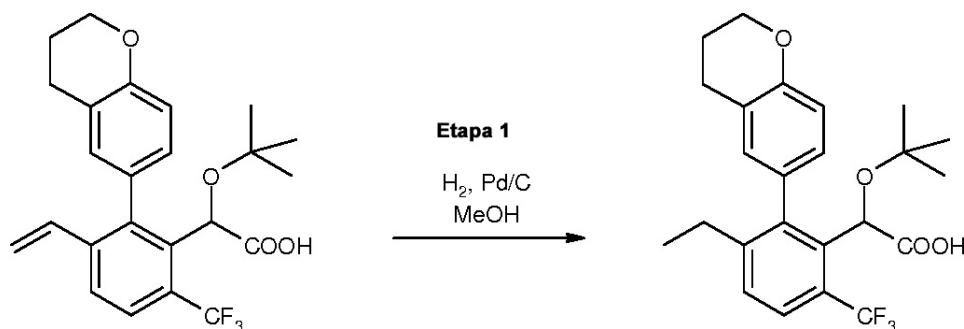
Etapa 1: preparación de ácido 2-(*tert*-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-6-il)-3-(propan-2-il)-6-(trifluorometil)fenil]acético (ejemplo 10)

[0148] Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 6, etapa 3, el ácido 2-(*tert*-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-6-il)-3-(prop-1-en-2-il)-6-(trifluorometil)fenil]acético (**ejemplo 8**) (62 mg, 0,138 mmol) se convierte en ácido 2-(*tert*-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-6-il)-3-(propan-2-il)-6-(trifluoro metil)fenil]acético (**ejemplo 10**) (50 mg, 0,111 mmol, 80 %).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 0,96-1,20 (m, 15H), 2,00-2,09 (m, 2H), 2,65-2,89 (m, 3H), 4,17-4,28 (m, 2H), 5,12 (s, 1H), 6,78-6,92 (m, 2H), 7,20-7,32 (m, 1H), 7,43 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,68 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H).
MS *m/z* ([M-H]⁻) 449.

Ejemplo 11: síntesis de ácido 2-(*tert*-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-6-il)-3-etil-6-(trifluorometil)fenil]acético

[0149]



Ejemplo 9

Ejemplo 11

15

Etapa 1: preparación de ácido 2-(*tert*-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-6-il)-3-etil-6-(trifluorometil)fenil]acético (ejemplo 11)

[0150] Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 6, etapa 3, el intermedio ácido 2-(*tert*-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-6-il)-3-etenil-6-(trifluorometil)fenil]acético (**ejemplo 9**) (36 mg, 0,083 mmol) se convierte en ácido 2-(*tert*-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-6-il)-3-etil-6-(trifluorometil) fenil]acético (**ejemplo 11**) (29 mg, 0,066 mmol, 80 %).

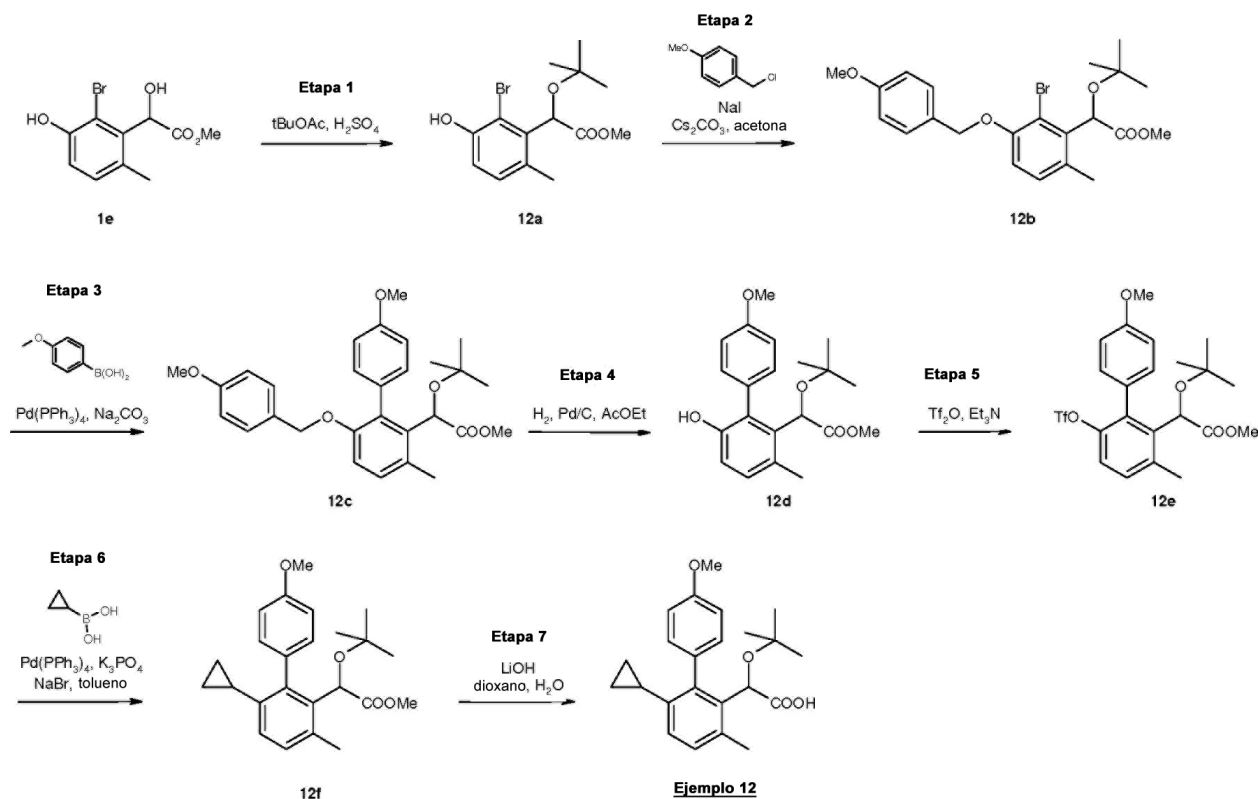
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 1,00-1,10 (m, 12H), 2,00-2,08 (m, 2H), 2,32-2,41 (m, 2H), 2,68-2,93 (m, 2H), 4,20-4,27 (m, 2H), 5,15 (s, 1H), 6,79-6,91 (m, 2H), 7,24 (m, 1H), 7,37 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,65 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H).
MS *m/z* ([M-H]⁻) 435.

25

Ejemplo 12: síntesis de ácido 2-(*tert*-butoxi)-2-(6-ciclopropil-4'-metoxi-3-metil-bifenil-2-il]acético

[0151]

30



Etapas 1: preparación del intermedio 2-(2-bromo-3-hidroxi-6-metilfenil)-2-(terc-butoxi)acetato de metilo (**12a**)

- 5 **[0152]** A una solución de 2-(2-bromo-3-hidroxi-6-metilfenil)-2-hidroxi-acetato de metilo (**1e**) (406 mg, 1,48 mmol) en acetato de terc-butilo (15 ml) a 0 °C se le añadió ácido sulfúrico (0,315 ml, 5,90 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (20 ml) y se lavó con una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo, 80/20) para proporcionar 2-(2-bromo-3-hidroxi-6-metil fenil)-2-(terc-butoxi)acetato de metilo (**12a**) (195 mg, 0,59 mmol, 40 %) en forma de un sólido de color amarillo claro.
- 10 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 1,21 (s, 9H), 2,36 (s, 3H), 3,68 (s, 3H), 5,54 (s, 1H), 5,70 (s, 1H), 6,88 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,00 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H).
MS m/z ($[\text{M}-\text{H}]^-$) 329/331.

15 **Etapas 2:** preparación del intermedio 2-[2-bromo-3-(4-metoxi-benciloxi)-6-metilfenil]-2-(terc-butoxi)-acetato de metilo (**12b**)

- 20 **[0153]** Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 6, el intermedio 2-(2-bromo-3-hidroxi-6-metil fenil)-2-(terc-butoxi)acetato de metilo (**12a**) (1,83 g, 5,52 mmol) se convierte por reacción con cloruro de 4-metoxibencilo (0,82 ml, 6,08 mmol), después de la purificación por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo, 90/10) en 2-[2-bromo-3-(4-metoxi-benciloxi)-6-metilfenil]-2-(terc-butoxi)-acetato de metilo (**12b**) (2,34 g, 5,18 mmol, 93 %) en forma de un sólido de color blanco.
- 25 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 1,22 (s, 9H), 2,36 (s, 3H), 3,68 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 5,04 (s, 2H), 5,95 (s, 1H), 6,80 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,82 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 7,01 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,41 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H).
MS m/z ($[\text{M}+\text{Na}]^+$) 473/475.

30 **Etapas 3:** preparación del intermedio 2-(terc-butoxi)-2-[4'-metoxi-6-(4-metoxi-benciloxi)-3-metil-bifenil-2-il]acetato de metilo (**12c**)

- [0154]** Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 7, el intermedio 2-[2-bromo-3-(4-metoxi-benciloxi)-6-metilfenil]-2-(terc-butoxi)-acetato de metilo (**12b**) (50 mg, 0,11 mmol) se convierte por reacción con ácido

4-metoxifenilborónico (25 mg, 0,17 mmol), después de la purificación por TLC preparativa (ciclohexano/acetato de etilo, 80/20), en 2-(*tert*-butoxi)-2-[4'-metoxi-6-(4-metoxi-benciloxi)-3-metil-bifenil-2-il]acetato de metilo (**12c**) (36 mg, 0,075 mmol, 68 %).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 0,94 (s, 9H), 2,35 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 4,82 (d, J = 11,9 Hz, 1H), 4,89 (d, J = 11,9 Hz, 1H), 5,14 (s, 1H), 6,76-6,82 (m, 2H), 6,86 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,91-6,99 (m, 2H), 7,02-7,08 (m, 3H), 7,22-7,27 (m, 1H), 7,31-7,36 (m, 1H).
MS m/z ([M+Na]⁺) 501.

Etapas 4: preparación del intermedio 2-(*tert*-butoxi)-2-(6-hidroxi-4'-metoxi-3-metil-bifenil-2-il)acetato de metilo (**12d**)

[0155] Una mezcla de 2-(*tert*-butoxi)-2-[4'-metoxi-6-(4-metoxi-benciloxi)-3-metil-bifenil-2-il]acetato de metilo (**12c**) (82 mg, 0,171 mmol) y paladio sobre carbono (18 mg) en acetato de etilo (5 ml) se agitó a temperatura ambiente a una presión de hidrógeno de 5 bares durante 18 horas. La mezcla se filtró sobre Millipore y se concentró al vacío. El residuo se purificó por TLC preparativa (ciclohexano/acetato de etilo, 80/20) para proporcionar 2-(*tert*-butoxi)-2-[6-hidroxi-4'-metoxi-3-metil-bifenil-2-il]acetato de metilo (**12d**) (56 mg, 0,156 mmol, 92 %).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 0,96 (s, 9H), 2,35 (s, 3H), 3,69 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 4,61 (s, 1H), 4,98 (s, 1H), 6,84 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,99-7,09 (m, 3H), 7,22-7,26 (m, 1H), 7,41 (dd, J = 2,0 Hz, J = 8,4 Hz, 1H).
MS m/z ([M+Na]⁺) 381.

MS m/z ([M-H]⁻) 357.

Etapas 5: preparación del intermedio 2-(*tert*-butoxi)-2-(4'-metoxi-3-metil-6-trifluorometanosulfoniloxi-bifenil-2-il)acetato de metilo (**12e**)

[0156] Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 10, el intermedio 2-(*tert*-butoxi)-2-(6-hidroxi-4'-metoxi-3-metil-bifenil-2-il)acetato de metilo (**12d**) (56 mg, 0,156 mmol) se convierte en el intermedio 2-(*tert*-butoxi)-2-(4'-metoxi-3-metil-6-trifluorometanosulfoniloxi-bifenil-2-il)acetato de metilo (**12e**) (63 mg, 0,128 mmol, 82 %).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 0,95 (s, 9H), 2,44 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 5,10 (s, 1H), 6,95-7,01 (m, 2H), 7,16-7,23 (m, 3H), 7,31-7,36 (m, 1H).
MS m/z ([M-H]⁻) 489.

Etapas 6: preparación del intermedio 2-(*tert*-butoxi)-2-(6-ciclopropil-4'-metoxi-3-metil-bifenil-2-il)acetato de metilo (**12f**)

[0157] Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 11, el intermedio 2-(*tert*-butoxi)-2-(4'-metoxi-3-metil-6-trifluorometanosulfoniloxi-bifenil-2-il)acetato de metilo (**12e**) (63 mg, 0,128 mmol) se convierte, después de la purificación por TLC preparativa (ciclohexano/acetato de etilo, 85/15) en 2-(*tert*-butoxi)-2-(6-ciclopropil-4'-metoxi-3-metil-bifenil-2-il)acetato de metilo (**12f**) (10 mg, 0,026 mmol, 20 %).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 0,52-0,74 (m, 4H), 0,97 (s, 9H), 1,37-1,48 (m, 1H), 2,40 (s, 3H), 3,68 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 5,08 (s, 1H), 6,78 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,92-7,00 (m, 2H), 7,06 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,20-7,25 (m, 1H), 7,29-7,34 (m, 1H).
MS m/z ([M+Na]⁺) 405.

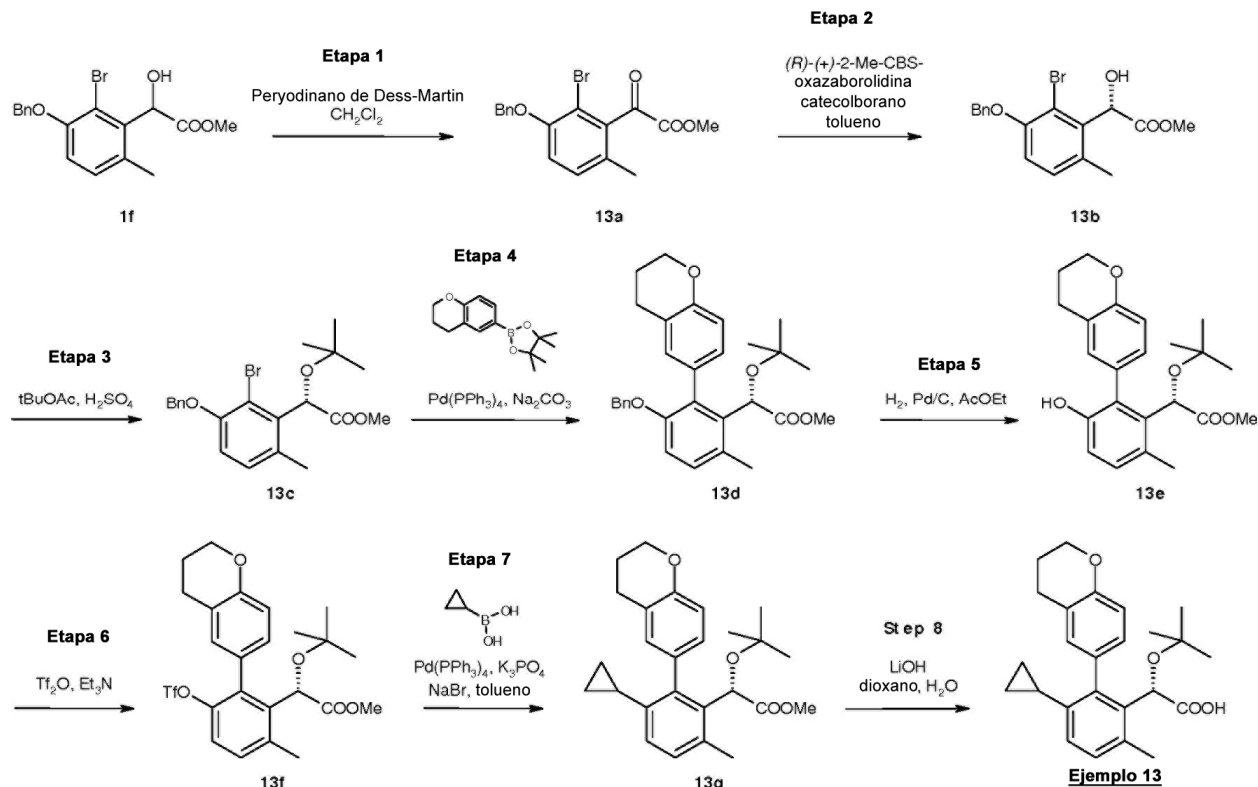
Etapas 7: preparación de ácido 2-(*tert*-butoxi)-2-(6-ciclopropil-4'-metoxi-3-metil-bifenil-2-il)acético (ejemplo 12)

[0158] Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 12, el intermedio 2-(*tert*-butoxi)-2-(6-ciclopropil-4'-metoxi-3-metil-bifenil-2-il)acetato de metilo (**12e**) (10 mg, 0,026 mmol) se convierte en ácido 2-(*tert*-butoxi)-2-(6-ciclopropil-4'-metoxi-3-metil-bifenil-2-il)acético (**ejemplo 12**) (9 mg, 0,024 mmol, 90 %) en forma de un aceite incoloro.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 0,50-0,62 (m, 3H), 0,70-0,76 (m, 1H), 1,00 (s, 9H), 1,44-1,52 (m, 1H), 2,36 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 5,21 (s, 1H), 6,80 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,93-7,00 (m, 2H), 7,05 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,22-7,27 (m, 1H), 7,46-7,52 (m, 1H).
MS m/z ([M-H]⁻) 367.

Ejemplo 13: síntesis de ácido (S)-2-(*tert*-butoxi)-2-[3-ciclopropil-2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-6-metilfenil]acético

[0159]



Etapa 1: preparación del intermedio (3-benciloxi-2-bromo-6-metil-fenil)-oxo-acetato de metilo (13a)

- 5 **[0160]** En un matraz de fondo redondo, en una atmósfera de argón, a temperatura ambiente, se añadió en tres porciones peryodinano de Dess-Martin (3,47 g, 7,95 mmol) a una solución de (3-benciloxi-2-bromo-6-metil-fenil)-hidroxi-acetato de metilo (**1f**) (2,42 g, 6,63 mmol) en diclorometano (29 ml). Después de 1 h 15 a temperatura ambiente, la mezcla se inactivó con una solución saturada de bicarbonato sódico y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se lavó dos veces con una solución saturada de tiosulfato sódico, salmuera, se secó sobre sulfato
- 10 sódico y se concentró al vacío, para proporcionar (3-benciloxi-2-bromo-6-metil-fenil)-oxo-acetato de metilo (**13a**) (2,40 g, 6,61 mmol, 99 %), en forma de un aceite que cristalizó en un sólido de color amarillo claro.
- ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 2,22 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 5,15 (s, 2H), 6,94 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,27-7,47 (m, 5H).

15 **Etapa 2: preparación del intermedio (S)-(3-benciloxi-2-bromo-6-metil-fenil)-hidroxi-acetato de metilo (13b)**

- [0161]** En un matraz de fondo redondo, en una atmósfera de argón, se disolvieron (3-benciloxi-2-bromo-6-metil-fenil)-oxo-acetato de metilo (**13a**) (100 mg, 0,28 mmol) y (R)-(+)-2-Metil-CBS-oxazaborolidina (61 mg, 0,22 mmol) en tolueno (1 ml). La mezcla se enfrió a -20 °C y se añadió lentamente catecolborano (38,8 µl, 0,36 mmol) en tolueno (415 µl). La mezcla se agitó hasta que se completó la reacción. Después de 80 minutos, la mezcla se inactivó con metanol, después se añadió una solución saturada de bicarbonato sódico. Se agitó durante 30 minutos y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución saturada de bicarbonato sódico cinco o seis veces (hasta que la capa acuosa dejó de tener color), después una vez con una solución acuosa 1 N de ácido clorhídrico, salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. El residuo se purificó por TLC preparativa (ciclohexano/acetato de etilo, 80/20) para proporcionar (S)-(3-benciloxi-2-bromo-6-metil-fenil)-hidroxi-acetato de metilo (**13b**) (66 mg, 0,8 mmol, 65 %) con un exceso enantiomérico del 94,8 % (columna Chiralcel® IA, Daicel Chemical Industries, fase móvil de heptano/2-ProOH, 7/3, caudal 1 ml/min, detección por detector de matriz de fotodiodos a 220 nm, tiempo de retención de 8,41 minutos).
- 25 ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 2,34 (s, 3H), 3,49 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 3,78 (s, 3H), 5,13 (s, 2H), 5,86 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 6,84 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,30-7,34 (m, 1H), 7,37-7,41 (m, 2H), 7,47 (d, J = 7,4 Hz, 2H).
- 30

Etapa 3: preparación del intermedio (S)-2-(3-benciloxi-2-bromo-6-metilfenil)-2-(terc-butoxi)-acetato de metilo

(13c)

[0162] Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 12, etapa 1, el intermedio (S)-2-(3-benciloxi-2-bromo-6-metil-fenil)-hidroxi-acetato de metilo (**13b**) (500 mg, 1,37 mmol) se convierte en el intermedio (S)-2-(3-benciloxi-2-bromo-6-metilfenil)-2-(*tert*-butoxi)-acetato de metilo (**13c**) (469 mg, 1,11 mmol, 81 %) en forma de un sólido de color blanco.

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

10 **Etapla 4: preparación del intermedio (S)-2-(*tert*-butoxi)-2-[3-benciloxi-2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-6-metilfenil]acetato de metilo (13d)**

[0163] En un matraz de fondo redondo sellado, a una solución desgasificada de (S)-2-(3-benciloxi-2-bromo-6-metilfenil)-2-(*tert*-butoxi)-acetato de metilo (**13c**) (330 mg, 0,783 mmol) y pinacol éster del ácido croman-6-borónico (224 mg, 0,862 mmol) en dioxano (4 ml) se le añadió una solución de carbonato sódico (249 mg, 2,35 mmol) en agua (0,8 ml) seguido de tetraquis(trifenilfosfina) paladio (91 mg, 0,078 mmol). La mezcla se calentó a 120 °C durante 16 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió agua (10 ml). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo, 90/10) para proporcionar (S)-2-(*tert*-butoxi)-2-[3-benciloxi-2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-6-metilfenil]acetato de metilo (**13d**) (816 mg, 1,71 mmol, 100 %) en forma de un sólido de color blanco.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 0,96 (s, 9H), 2,00-2,09 (m, 2H), 2,35 y 2,36 (s, 3H), 2,72-2,82 (m, 2H), 3,70 y 3,71 (s, 3H), 4,22-4,26 (m, 2H), 4,88-5,01 (m, 2H), 5,16 y 5,18 (s, 1H), 6,81-6,87 (m, 2H), 6,99-7,29 (m, 8H).

25 **Etapla 5: preparación del intermedio (S)-2-(*tert*-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-hidroxi-6-metilfenil]acetato de metilo (13e)**

[0164] Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 12, etapa 4, el intermedio (S)-2-(*tert*-butoxi)-2-[3-benciloxi-2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-6-metilfenil]acetato de metilo (**13d**) (816 mg, 1,72 mmol) se convierte en el intermedio (S)-2-(*tert*-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-hidroxi-6-metilfenil]acetato de metilo (**13e**) (586 mg, 1,52 mmol, 89 %).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 0,97 y 0,98 (s, 9H), 2,01-2,09 (m, 2H), 2,34 y 2,35 (s, 3H), 2,71-2,86 (m, 2H), 3,67 y 3,68 (s, 3H), 4,24-4,27 (m, 2H), 4,63 y 4,67 (s, 1H), 4,99 y 5,00 (s, 1H), 6,82-7,05 (m, 4H), 7,12-7,19 (m, 1H).

35 **Etapla 6: preparación del intermedio (S)-2-(*tert*-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-6-metil-3-trifluorometanosulfoniloxi-fenil]acetato de metilo (13f)**

[0165] A una solución de (S)-2-(*tert*-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-hidroxi-6-metilfenil]acetato de metilo (**13e**) (580 mg, 1,51 mmol) en diclorometano anhidro (15 ml) en una atmósfera de nitrógeno a -78 °C se le añadieron sucesivamente trietilamina (0,631 ml, 4,53 mmol), y anhídrido trifluorometanosulfónico (0,32 ml, 1,89 mmol). La mezcla se agitó a esta temperatura durante 30 minutos antes de añadir agua (10 ml). Las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con diclorometano (10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico (10 ml), se secaron sobre cloruro sódico y se concentraron al vacío para proporcionar el intermedio (S)-2-(*tert*-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-6-metil-3-trifluorometanosulfoniloxi-fenil]acetato de metilo (**13f**) (721 mg, 1,40 mmol, 92 %) en forma de un aceite de color pardo que se usó sin purificación adicional.

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

50 **Etapla 7: preparación del intermedio (S)-2-(*tert*-butoxi)-2-[3-ciclopropil-2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-6-metilfenil]acetato de metilo (13g)**

[0166] Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 11, el intermedio (S)-2-(*tert*-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-6-metil-3-trifluorometanosulfoniloxi-fenil]acetato de metilo (**13f**) (360 mg, 0,697 mmol) se convierte en el intermedio (S)-2-(*tert*-butoxi)-2-[3-ciclopropil-2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-6-metilfenil]acetato de metilo (**13g**) (199 mg, 0,487 mmol, 69 %) en forma de un aceite de color ligeramente amarillo.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 0,52-0,74 (m, 4H), 0,98 (s, 9H), 1,41-1,52 (m, 1H), 1,99-2,10 (m, 2H), 2,39 (s, 3H), 2,67-2,87 (m, 2H), 3,65 y 3,67 (s, 3H), 4,22-4,26 (m, 2H), 5,08 y 5,10 (s, 1H), 6,72-6,85 (m, 2H), 6,94-7,10 (m, 3H).

60 **Etapla 8: preparación de ácido (S)-2-(*tert*-butoxi)-2-[3-ciclopropil-2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-6-**

metilfenil]acético (ejemplo 13)

[0167] Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 12, el (S)-2-(*tert*-butoxi)-2-[3-ciclopropil-2-(3,4-dihidro-2*H*-1-benzopirán-6-il)-6-metilfenil]acetato de metilo (**13g**) (378 mg, 0,925 mmol) se convierte en ácido (S)-2-(*tert*-butoxi)-2-[3-ciclopropil-2-(3,4-dihidro-2*H*-1-benzopirán-6-il)-6-metilfenil]acético (**ejemplo 13**) (313 mg, 0,793 mmol, 85 %).

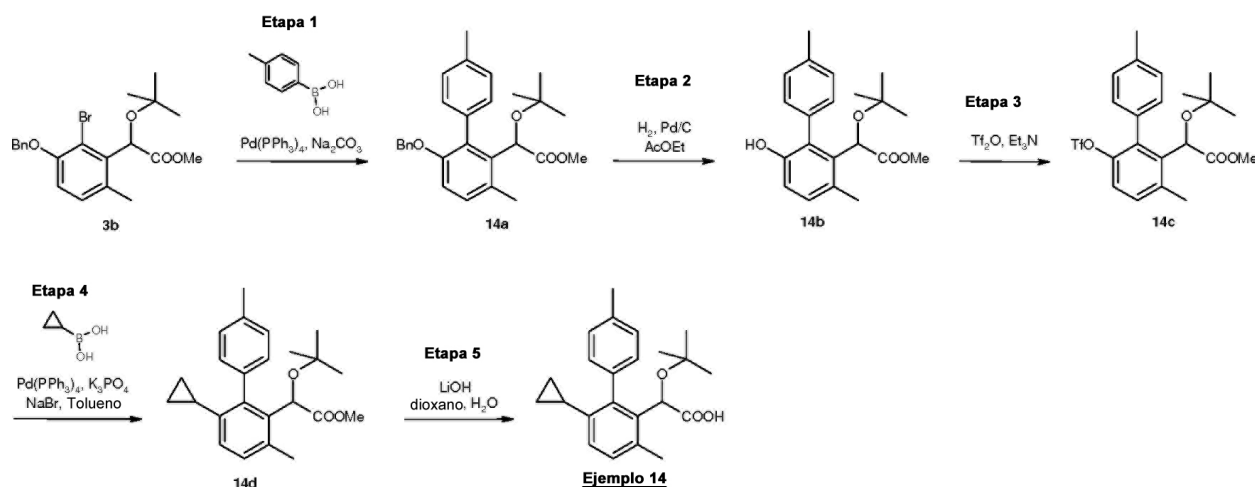
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 0,50-0,73 (m, 4H), 0,88 y 0,89 (s, 9H), 1,35-1,44 (m, 1H), 1,86-2,01 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,61-2,83 (m, 2H), 4,13-4,20 (m, 2H), 4,91 y 4,95 (s, 1H), 6,69-6,73 (m, 1H), 6,78 y 6,81 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,89-7,06 (m, 2H), 12,37 (s, 1H).

MS *m/z* ([M-H]⁻) 393.

Ejemplo 14: síntesis de ácido 2-(*tert*-butoxi)-2-(6-ciclopropil-3,4'-dimetil-bifenil-2-il)-acético

[0168]

15



Etapla 1: preparación del intermedio 2-(6-benciloxi-3,4'-dimetil-bifenil-2-il)-2-(*tert*-butoxi) acetato de metilo (**14a**)

20

[0169] Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 7, el intermedio 2-(3-benciloxi-2-bromo-6-metilfenil)-2-(*tert*-butoxi)-acetato de metilo (**3b**) (100 mg, 0,24 mmol) se convierte por reacción con ácido 4-metilfenilborónico (39 mg, 0,28 mmol), después de la purificación por TLC preparativa (ciclohexano/acetato de etilo, 80/20), en 2-(6-benciloxi-3,4'-dimetil-bifenil-2-il)-2-(*tert*-butoxi) acetato de metilo (**14a**) (52 mg, 0,12 mmol, 51 %).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 0,95 (s, 9H), 2,37 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 4,91 (d, *J* = 12,5 Hz, 1H), 4,97 (d, *J* = 12,5 Hz, 1H), 5,13 (s, 1H), 6,85 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,06 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,09-7,14 (m, 2H), 7,19-7,32 (m, 7H). MS *m/z* ([M+Na]⁺) 455.

Etapla 2: preparación del intermedio 2-(*tert*-butoxi)-2-(6-hidroxil-3,4'-dimetil-bifenil-2-il)-acetato de metilo (**14b**)

30

[0170] Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 12, etapa 4, el intermedio 2-(6-benciloxi-3,4'-dimetil-bifenil-2-il)-2-(*tert*-butoxi) acetato de metilo (**14a**) (99 mg, 0,23 mmol) se convierte en el intermedio 2-(*tert*-butoxi)-2-(6-hidroxil-3,4'-dimetil-bifenil-2-il)-acetato de metilo (**14b**) (78 mg, 0,23 mmol, 100 %) que se usó sin purificación adicional.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 0,95 (s, 9H), 2,35 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 3,69 (s, 3H), 4,59 (s, 1H), 4,97 (s, 1H), 6,85 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,05 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,18-7,24 (m, 1H), 7,27-7,39 (m, 3H). MS *m/z* ([M+Na]⁺) 365.

Etapla 3: preparación del intermedio 2-(*tert*-butoxi)-2-(3,4'-dimetil-6-trifluorometanosulfoniloxi-bifenil-2-il)-acetato de metilo (**14c**)

40

[0171] Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 10, el intermedio 2-(*tert*-butoxi)-2-(6-hidroxil-3,4'-dimetil-bifenil-2-il)-acetato de metilo (**14b**) (78 mg, 0,23 mmol) se convierte, después de la purificación por TLC

preparativa (ciclohexano/acetato de etilo, 80/20), en 2-(*terc*-butoxi)-2-(3,4'-dimetil-6-trifluorometanosulfonilo-bifenil-2-il)-acetato de metilo (**14c**) (91 mg, 0,19 mmol, 84 %).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 0,93 (s, 9H), 2,43 (s, 3H), 2,46 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 5,08 (s, 1H), 7,16-7,30 (m, 6H).
MS m/z ($[\text{M}-\text{H}]^-$) 473.

5

Etapla 4: preparación del intermedio 2-(*terc*-butoxi)-2-(6-ciclopropil-3,4'-dimetil-bifenil-2-il)-acetato de metilo (14d**)**

[0172] Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 11, el intermedio 2-(*terc*-butoxi)-2-(3,4'-dimetil-6-trifluorometanosulfonilo-bifenil-2-il)-acetato de metilo (**14c**) (91 mg, 0,19 mmol) se convierte, después de la purificación por TLC preparativa (ciclohexano/acetato de etilo, 90/10), en 2-(*terc*-butoxi)-2-(6-ciclopropil-3,4'-dimetil-bifenil-2-il)-acetato de metilo (**14d**) (54 mg, 0,15 mmol, 77 %).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 0,51-0,64 (m, 3H), 0,64-0,74 (m, 1H), 0,96 (s, 9H), 1,37-1,45 (m, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 3,67 (s, 3H), 5,05 (s, 1H), 6,77 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,05 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,17-7,30 (m, 4H).

15 MS m/z ($[\text{M}+\text{Na}]^+$) 389.

Etapla 5: preparación de ácido 2-(*terc*-butoxi)-2-(6-ciclopropil-3,4'-dimetil-bifenil-2-il)-acético (ejemplo 14)

[0173] Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 12, el intermedio 2-(*terc*-butoxi)-2-(6-ciclopropil-3,4'-dimetil-bifenil-2-il)-acetato de metilo (**14d**) (54 mg, 0,15 mmol) se convierte en ácido 2-(*terc*-butoxi)-2-(6-ciclopropil-3,4'-dimetil-bifenil-2-il)-acético (**ejemplo 14**) (35 mg, 0,10 mmol, 67 %).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 0,49-0,64 (m, 3H), 0,66-0,77 (m, 1H), 0,99 (s, 9H), 1,41-1,53 (m, 1H), 2,36 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 5,18 (s, 1H), 6,80 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,05 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,17-7,28 (m, 3H), 7,42-7,47 (m, 1H).

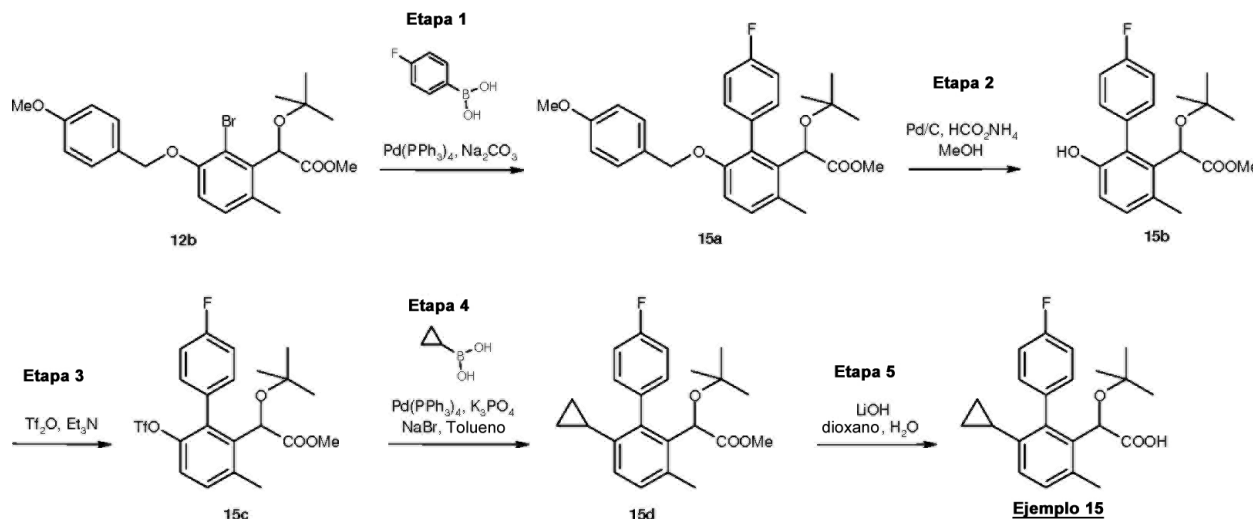
MS m/z ($[\text{M}+\text{Na}]^+$) 375.

25 MS m/z ($[\text{M}-\text{H}]^-$) 351.

Ejemplo 15: síntesis de ácido 2-(*terc*-butoxi)-2-(6-ciclopropil-4'-fluoro-3-metil-bifenil-2-il)-acético

[0174]

30



Etapla 1: preparación del intermedio 2-[4'-fluoro-6-(4-metoxi-benciloxi)-3-metil-bifenil-2-il]-2-(*terc*-butoxi) acetato de metilo (15a**)**

35

[0175] Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 7, el intermedio 2-[2-bromo-3-(4-metoxi-benciloxi)-6-metil-fenil]-2-(*terc*-butoxi)-acetato de metilo (**12b**) (150 mg, 0,33 mmol) se convierte por reacción con ácido 4-fluorofenilborónico (56 mg, 0,40 mmol), después de la purificación por TLC preparativa (ciclohexano/acetato de etilo: 80/20) en 2-[4'-fluoro-6-(4-metoxi-benciloxi)-3-metil-bifenil-2-il]-2-(*terc*-butoxi) acetato de metilo (**15a**) (139 mg, 0,30 mmol, 90 %).

40

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 0,94 (s, 9H), 2,36 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 4,82 (d, $J = 11,8$ Hz, 1H), 4,90 (d, $J = 11,8$ Hz, 1H), 5,04 (s, 1H), 6,76-6,82 (m, 2H), 6,88 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,99-7,16 (m, 5H), 7,24-7,31 (m, 1H), 7,34-

7,41 (m, 1H).
MS m/z ($[M+Na]^+$) 489.

Etapla 2: preparación del intermedio 2-(*tert*-butoxi)-2-(4'-fluoro-6-hidroxi-3-metil-bifenil-2-il)-acetato de metilo (15b)

- [0176] Se añadió paladio sobre carbón activado (Pd al 10 % en peso, 13,9 mg) a una solución de 2-[4'-fluoro-6-(4-metoxi-benciloxi)-3-metil-bifenil-2-il]-2-(*tert*-butoxi) acetato de metilo (**15a**) (139 mg, 0,30 mmol) y formiato de amonio (470 mg, 7,45 mmol) en metanol (3 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante 120 minutos, se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de un lecho de Celite® y se aclaró con metanol y acetato de etilo. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se disolvió en acetato de etilo (5 ml) y se lavó sucesivamente con agua (5 ml) y salmuera (5 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se concentró al vacío para proporcionar 2-(*tert*-butoxi)-2-(4'-fluoro-6-hidroxi-3-metil-bifenil-2-il)-acetato de metilo (**15b**) (103 mg, 0,30 mmol, 100 %), que se usó sin purificación adicional.
- 10 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0,96 (s, 9H), 2,36 (s, 3H), 3,69 (s, 3H), 4,49 (s, 1H), 4,91 (s, 1H), 6,85 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,16-7,26 (m, 2H), 7,28-7,33 (m, 1H), 7,45-7,51 (m, 1H).
MS m/z ($[M+Na]^+$) 369.
MS m/z ($[M-H]^-$) 345.

Etapla 3: preparación del intermedio 2-(*tert*-butoxi)-2-(4'-fluoro-3-metil-6-trifluorometanosulfoniloxi-bifenil-2-il)-acetato de metilo (15c)

- [0177] Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 10, el intermedio 2-(*tert*-butoxi)-2-(4'-fluoro-6-hidroxi-3-metil-bifenil-2-il)-acetato de metilo (**15b**) (103 mg, 0,30 mmol) se convierte, después de la purificación por TLC preparativa (ciclohexano/acetato de etilo, 80/20), en 2-(*tert*-butoxi)-2-(4'-fluoro-3-metil-6-trifluorometanosulfoniloxi-bifenil-2-il)-acetato de metilo (**15c**) (114 mg, 0,24 mmol, 80 %).
- 25 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0,95 (s, 9H), 2,46 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 5,05 (s, 1H), 7,11-7,30 (m, 5H), 7,39-7,45 (m, 1H).
MS m/z ($[M-H]^-$) 477.

Etapla 4: preparación del intermedio 2-(*tert*-butoxi)-2-(6-ciclopropil-4'-fluoro-3-metil-bifenil-2-il)-acetato de metilo (15d)

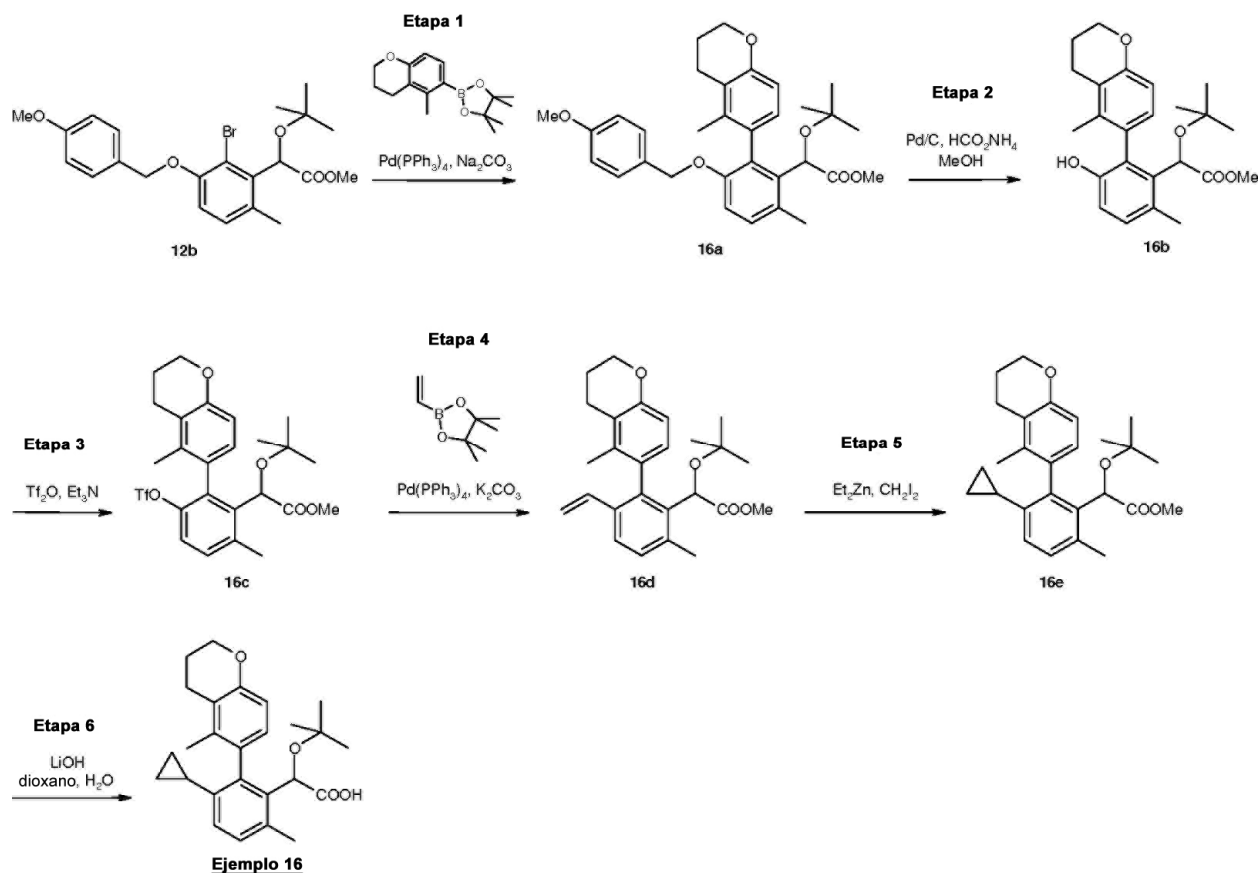
- [0178] Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 11, el intermedio 2-(*tert*-butoxi)-2-(4'-fluoro-3-metil-6-trifluorometanosulfoniloxi-bifenil-2-il)-acetato de metilo (**15c**) (114 mg, 0,24 mmol) se convierte, después de la purificación por TLC preparativa (ciclohexano/acetato de etilo, 90/10), en 2-(*tert*-butoxi)-2-(6-ciclopropil-4'-fluoro-3-metil-bifenil-2-il)-acetato de metilo (**15d**) (66 mg, 0,19 mmol, 75 %).
- 35 1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0,50-0,74 (m, 4H), 0,97 (s, 9H), 1,30-1,42 (m, 1H), 2,40 (s, 3H), 3,67 (s, 3H), 4,99 (s, 1H), 6,80 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,04-7,18 (m, 3H), 7,23-7,30 (m, 1H), 7,34-7,42 (m, 1H).
40 MS m/z ($[M+Na]^+$) 393.

Etapla 5: preparación de ácido 2-(*tert*-butoxi)-2-(6-ciclopropil-4'-fluoro-3-metil-bifenil-2-il)-acético (ejemplo 15)

- [0179] Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 12, el intermedio 2-(*tert*-butoxi)-2-(6-ciclopropil-4'-fluoro-3-metil-bifenil-2-il)-acetato de metilo (**15d**) (66 mg, 0,18 mmol) se convierte en ácido 2-(*tert*-butoxi)-2-(6-ciclopropil-4'-fluoro-3-metil-bifenil-2-il)-acético (**ejemplo 15**) (51 mg, 0,14 mmol, 80 %).
- 45 1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0,48-0,64 (m, 3H), 0,68-0,77 (m, 1H), 1,00 (s, 9H), 1,36-1,48 (m, 1H), 2,37 (s, 3H), 5,11 (s, 1H), 6,84 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,04-7,20 (m, 3H), 7,24-7,35 (m, 1H), 7,50-7,61 (m, 1H).
MS m/z ($[M+Na]^+$) 379.
50 MS m/z ($[M-H]^-$) 355.

Ejemplo 16: síntesis de ácido 2-(*tert*-butoxi)-2-[3-ciclopropil-6-metil-2-(5-metil-croman-6-il)-fenil]acético

- [0180]
- 55



Etapa 1: preparación del intermedio 2-[3-(4-metoxi-benciloxi)-6-metil-2-(5-metil-croman-6-il)-fenil]-2-(*tert*-butoxi)-acetato de metilo (16a)

5

[0181] Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 7, el intermedio 2-[2-bromo-3-(4-metoxi-benciloxi)-6-metil-fenil]-2-(*tert*-butoxi)-acetato de metilo (**12b**) (150 mg, 0,33 mmol) se convierte por reacción con 4,4,5,5-tetrametil-2-(5-metil-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-1,3,2-dioxaborolano (109 mg, 0,40 mmol), después de la purificación por TLC preparativa (ciclohexano/acetato de etilo, 80/20) en 2-[3-(4-metoxi-benciloxi)-6-metil-2-(5-metil-croman-6-il)-fenil]-2-(*tert*-butoxi)-acetato de metilo (**16a**) (129 mg, 0,25 mmol, 75 %).

10

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1,11 (s, 9H), 1,85 (s, 3H), 2,06-2,16 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,65-2,73 (m, 2H), 3,56 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 4,18-4,24 (m, 2H), 4,81-4,88 (m, 2H), 5,08 (s, 1H), 6,71 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 6,76 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 6,81 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 6,87 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 6,96 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,06 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H). MS m/z ($[\text{M}+\text{Na}]^+$) 541.

15

Etapa 2: preparación del intermedio 2-(*tert*-butoxi)-2-[3-hidroxi-6-metil-2-(5-metil-croman-6-il)-fenil]acetato de metilo (16b)

[0182] Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 15, etapa 2, el intermedio 2-[3-(4-metoxi-benciloxi)-6-metil-2-(5-metil-croman-6-il)-fenil]-2-(*tert*-butoxi)-acetato de metilo (**16a**) (129 mg, 0,25 mmol) se convierte, después de la purificación por TLC preparativa (diclorometano/acetato de etilo, 70/30) en 2-(*tert*-butoxi)-2-[3-hidroxi-6-metil-2-(5-metil-croman-6-il)-fenil]acetato de metilo (**16b**) (91 mg, 0,23 mmol, 92 %).

20

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1,09 (s, 9H), 1,91 (s, 3H), 2,06-2,17 (m, 2H), 2,43 (s, 3H), 2,67-2,75 (m, 2H), 3,58 (s, 3H), 4,18-4,24 (m, 2H), 4,40 (s, 1H), 4,93 (s, 1H), 6,77 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 6,83 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 6,93 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,06 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H). MS m/z ($[\text{M}+\text{Na}]^+$) 421.

25

MS m/z ($[\text{M}-\text{H}]^-$) 397.

Etapa 3: preparación del intermedio 2-(*tert*-butoxi)-2-[6-metil-2-(5-metil-croman-6-il)-3-trifluorometanosulfoniloxi-fenil]acetato de metilo (16c)

[0183] Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 10, el intermedio 2-(*tert*-butoxi)-2-[3-hidroxi-6-metil-2-(5-metil-croman-6-il)-fenil]acetato de metilo (**16b**) (91 mg, 0,23 mmol) se convierte, después de la purificación por TLC preparativa (ciclohexano/acetato de etilo, 85/15), en 2-(*tert*-butoxi)-2-[6-metil-2-(5-metil-croman-6-il)-3-trifluorometanosulfonilo-fenil]acetato de metilo (**16c**) (106 mg, 0,20 mmol, 87 %).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,09 (s, 9H), 1,84 (s, 3H), 2,06-2,13 (m, 2H), 2,53 (s, 3H), 2,65-2,71 (m, 2H), 3,58 (s, 3H), 4,16-4,22 (m, 2H), 5,08 (s, 1H), 6,72 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,88 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,16 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,21 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H).

MS *m/z* ([M-H]⁻) 529.

Etapla 4: preparación del intermedio 2-(*tert*-butoxi)-2-[6-metil-2-(5-metil-croman-6-il)-3-vinil-fenil] acetato de metilo (16d)

[0184] Una solución desgasificada de 2-(*tert*-butoxi)-2-[6-metil-2-(5-metil-croman-6-il)-3-trifluorometanosulfonilo-fenil] acetato de metilo (**16c**) (106 mg, 0,20 mmol), carbonato potásico (75 mg, 0,54 mmol), pinacol éster del ácido vinilborónico (62 mg, 0,40 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina) paladio (23 mg, 0,020 mmol) en dioxano (1 ml) y agua (0,25 ml) se calentó con microondas a 120 °C durante 5 horas. Se añadió agua (2 ml) y la mezcla se extrajo con AcOEt (3 x 4 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (6 ml), se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. El residuo se purificó por TLC preparativa (ciclohexano/AcOEt, 85/15) para proporcionar 2-(*tert*-butoxi)-2-[6-metil-2-(5-metil-croman-6-il)-3-vinil-fenil] acetato de metilo (**16d**) (30 mg, 0,073 mmol, 37 %).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,09 (s, 9H), 1,77 (s, 3H), 2,06-2,15 (m, 2H), 2,51 (s, 3H), 2,65-2,72 (m, 2H), 3,56 (s, 3H), 4,17-4,23 (m, 2H), 4,95 (dd, *J* = 1,3 Hz, *J* = 11,0 Hz, 1H), 5,04 (s, 1H), 5,52 (dd, *J* = 1,3 Hz, *J* = 17,5 Hz, 1H), 6,14 (dd, *J* = 11,0 Hz, *J* = 17,5 Hz, 1H), 6,70 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,83 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,14 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,47 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H). MS *m/z* ([M+Na]⁺) 431.

Etapla 5: preparación del intermedio 2-(*tert*-butoxi)-2-[3-ciclopropil-6-metil-2-(5-metil-croman-6-il)-fenil] acetato de metilo (16e)

[0185] En una atmósfera de nitrógeno, una solución de 2-(*tert*-butoxi)-2-[6-metil-2-(5-metil-croman-6-il)-3-vinil-fenil] acetato de metilo (**16d**) (30 mg, 0,073 mmol) en 1,2-dicloroetano anhidro (2 ml) se enfrió a 0 °C. Se añadieron diiodometano (59 µl, 0,734 mmol) y una solución de dietilcinc al 15 % en peso en tolueno (334 µl, 0,367 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 40 horas. La mezcla se inactivó con una solución saturada de cloruro de amonio (5 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 5 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (6 ml), se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. El residuo se purificó por TLC preparativa (ciclohexano/AcOEt, 95/5) para proporcionar 2-(*tert*-butoxi)-2-[3-ciclopropil-6-metil-2-(5-metil-croman-6-il)-fenil] acetato de metilo (**16e**) (6,7 mg, 0,016 mmol, 22 %).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 0,48-0,69 (m, 4H), 1,08 (s, 9H), 1,23-1,33 (m, 1H), 1,86 (s, 3H), 2,05-2,16 (m, 2H), 2,47 (s, 3H), 2,63-2,76 (m, 2H), 3,57 (s, 3H), 4,16-4,24 (m, 2H), 5,03 (s, 1H), 6,68-6,72 (m, 2H), 6,89 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,06 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H).

MS *m/z* ([M+Na]⁺) 445.

Etapla 6: preparación de ácido 2-(*tert*-butoxi)-2-[3-ciclopropil-6-metil-2-(5-metil-croman-6-il)-fenil] acético (ejemplo 16)

[0186] Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 12, el intermedio 2-(*tert*-butoxi)-2-[3-ciclopropil-6-metil-2-(5-metil-croman-6-il)-fenil] acetato de metilo (**16e**) (6,7 mg, 0,016 mmol) se convierte en ácido 2-(*tert*-butoxi)-2-[3-ciclopropil-6-metil-2-(5-metil-croman-6-il)-fenil] acético (6 mg, 0,015 mmol, 93 %).

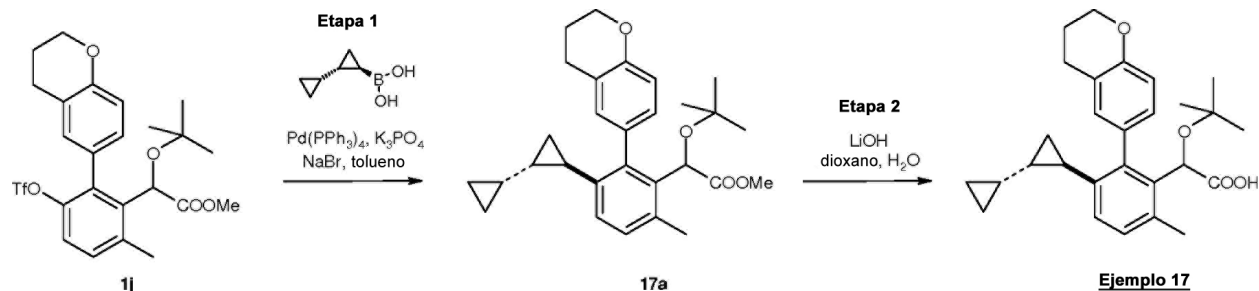
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 0,48-0,59 (m, 2H), 0,59-0,70 (m, 2H), 1,11 (s, 9H), 1,27-1,36 (m, 1H), 1,94 (s, 3H), 2,04-2,12 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,62-2,72 (m, 2H), 4,15-4,20 (m, 2H), 5,11 (s, 1H), 6,69 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,73 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 6,88-6,94 (m, 1H), 7,05 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H).

MS *m/z* ([M+Na]⁺) 431.

MS *m/z* ([M-H]⁻) 407.

Ejemplo 17: síntesis de ácido (trans-3-biciclopropil-2-il-2-croman-6-il-6-metil-fenil)-*tert*-butoxi-acético

[0187]



Etapa 1: preparación del intermedio éster metílico del ácido terc-butoxi-[2-croman-6-il-6-metil-3-(trans-2-ciclopropil-ciclopropil)-fenil]-acético (17a)

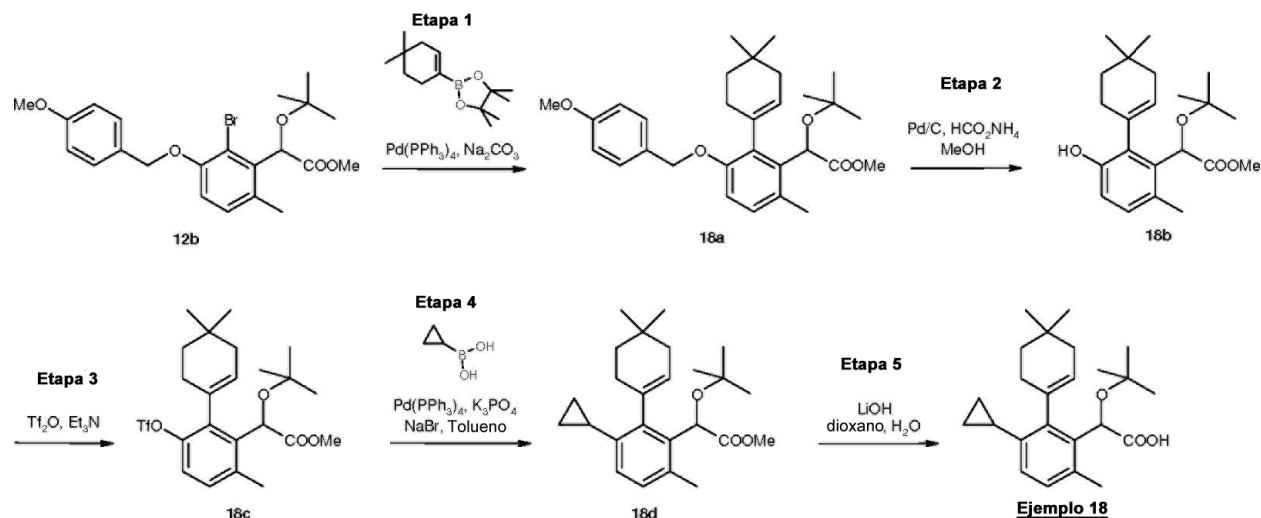
- 5 **[0188]** Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 11, el intermedio 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopirán-6-il)-6-metil-3-trifluorometanosulfoniloxi-fenil]acetato de metilo (**1j**) (100 mg, 0,19 mmol) se convierte por reacción con ácido trans-2-ciclopropil-ciclopropilborónico (138 mg, 1,10 mmol), después de la purificación por TLC preparativa (ciclohexano/acetato de etilo, 90/10), en el intermedio éster metílico del ácido terc-butoxi-[2-croman-6-il-6-metil-3-(trans-2-ciclopropil-ciclopropil)-fenil]-acético (**17a**) (9 mg, 0,035 mmol, 10 %) contaminado con el 20 % de ácido trans-2-ciclopropil-ciclopropilborónico.
- 10 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ -0,18- -0,12 (m, 1H), -0,01-0,43 (m, 3H), 0,45- 0,95 (m, 4H), 1,01-1,08 (m, 9H), 1,27-1,38 (m, 1H), 2,04-2,13 (m, 2H), 2,42 y 2,43 (s, 3H), 2,72-2,89 (m, 2H), 3,69 y 3,71 (s, 3H), 4,26-4,30 (m, 2H), 5,11-5,14 (m, 1H), 6,71-7,15 (m, 5H).
- 15 MS m/z ($[\text{M}+\text{Na}]^+$) 471.

Etapa 2: preparación de ácido 3-(trans-biciclopropil-2-il)-2-croman-6-il-6-metil-fenil-terc-butoxi-acético (ejemplo 17)

- 20 **[0189]** Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 12, el éster metílico del ácido terc-butoxi-[2-croman-6-il-6-metil-3-(trans-2-ciclopropil-ciclopropil)-fenil]-acético (**17a**) (9 mg, 0,020 mmol, pureza del 80 %) se convierte en ácido 3-(trans-biciclopropil-2-il)-2-croman-6-il-6-metil-fenil-terc-butoxi-acético (**ejemplo 17**) (9,2 mg, 0,021 mmol, 100 %, pureza del 70 %) en forma de un sólido de color blanco.
- 25 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ -0,24- -0,20 (m, 1H), -0,01-0,53 (m, 3H), 0,67-0,91 (m, 2H), 1,01 (m, 9H), 1,15-1,43 (m, 2H), 1,56 (s a, 1H), 2,00-2,10 (m, 2H); 2,34 (s, 3H), 2,73-2,87 (m, 2H), 4,22-4,25 (m, 2H), 5,22-5,25 (m, 1H), 6,70-7,03 (m, 4H), 7,19-7,23 (m, 1H), 9,82 (s a, 1H).
- MS m/z ($[\text{M}+\text{Na}]^+$) 457.
MS m/z ($[\text{M}-\text{H}]^-$) 433.

30 **Ejemplo 18: síntesis de ácido 2-(terc-butoxi)-2-[3-ciclopropil-2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-6-metil-fenil]-acético**

[0190]



Etapa 1: preparación del intermedio 2-[2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-3-(4-metoxi-benciloxi)-6-metil-fenil]-2-(*tert*-butoxi) acetato de metilo (18a)

Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 7, el intermedio 2-[2-bromo-3-(4-metoxi-benciloxi)-6-metil-fenil]-2-(*tert*-butoxi)-acetato de metilo (**12b**) (150 mg, 0,33 mmol) se convierte por reacción con pinacol éster del ácido 4,4-(dimetilciclohexeno-1-il)borónico (94 mg, 0,40 mmol), después de la purificación por TLC preparativa (ciclohexano/acetato de etilo, 90/10) en 2-[2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-3-(4-metoxi-benciloxi)-6-metil-fenil]-2-(*tert*-butoxi)acetato de metilo (**18a**) (144 mg, 0,30 mmol, 90 %).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 0,84 y 0,90 (s, 3H), 0,99 y 1,01 (s, 3H), 1,18 y 1,20 (s, 9H), 1,38-1,49 (m, 2H), 1,84-2,07 y 2,58-2,70 (m, 3H), 2,24-2,32 (m, 1H), 2,36 y 2,40 (s, 3H), 3,63 y 3,65 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 4,86-4,97 (m, 2H), 5,40 y 5,63 (s, 1H), 5,49 y 5,57 (s, 1H), 6,78 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,84-6,90 (m, 2H), 6,97 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,28-7,34 (m, 2H).

Etapa 2: preparación del intermedio 2-(*tert*-butoxi)-2-[2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-3-hidroxi-6-metil-fenil] acetato de metilo (18b)

Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 15, etapa 2, el intermedio 2-[2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-3-(4-metoxi-benciloxi)-6-metil-fenil]-2-(*tert*-butoxi) acetato de metilo (**18a**) (144 mg, 0,30 mmol) se convierte en 2-(*tert*-butoxi)-2-[2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-3-hidroxi-6-metil-fenil] acetato de metilo (**18b**) (103 mg, 0,29 mmol, 95 %) que se usó sin purificación adicional.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,04 (s, 3H), 1,07 (s, 3H), 1,18 y 1,21 (s, 9H), 1,46-1,61 (m, 2H), 1,94-2,30 (m, 3H), 2,34 y 2,41 (s, 3H), 2,44-2,55 (m, 1H), 3,63 y 3,66 (s, 3H), 4,94 y 5,10 (s, 1H), 5,20 y 5,27 (s, 1H), 5,63-5,81 (m, 1H), 6,74-7,10 (m, 3H). MS *m/z* ([M+Na]⁺) 383.

MS *m/z* ([M-H]⁻) 359.

Etapa 3: preparación del intermedio 2-(*tert*-butoxi)-2-[2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-6-metil-3-trifluorometanosulfoniloxi-fenil] acetato de metilo (18c)

Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 10, el intermedio 2-(*tert*-butoxi)-2-[2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-3-hidroxi-6-metil-fenil] acetato de metilo (**18b**) (103 mg, 0,29 mmol) se convierte, después de la purificación por TLC preparativa (ciclohexano/acetato de etilo, 85/15), en 2-(*tert*-butoxi)-2-[2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-6-metil-3-trifluorometanosulfoniloxi-fenil] acetato de metilo (**18c**) (134 mg, 0,27 mmol, 95 %).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,02-1,07 (m, 6H), 1,18 y 1,19 (s, 9H), 1,44-1,66 (m, 2H), 1,86-2,19 (m, 3H), 2,30-2,42 (m, 1H), 2,46 y 2,48 (s, 3H), 3,66 (s, 3H), 5,41 y 5,42 (s, 1H), 5,53-5,76 (m, 1H), 7,07 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 8,5 Hz, 1H).

Etapa 4: preparación del intermedio 2-(*tert*-butoxi)-2-[3-ciclopropil-2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-6-metil-fenil] acetato de metilo (18d)

Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 11, el intermedio 2-(*tert*-butoxi)-2-[2-(4,4-

dimetil-ciclohex-1-enil)-6-metil-3-trifluorometanosulfonilo-fenil] acetato de metilo (**18c**) (80 mg, 0,162 mmol) se convierte, después de la purificación por TLC preparativa (ciclohexano/acetato de etilo, 80/20) en 2-(*tert*-butoxi)-2-[3-ciclopropil-2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-6-metil-fenil] acetato de metilo (**18d**) (32 mg, 0,083 mmol, 51 %).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 0,50-0,75 (m, 2H), 0,77-0,91 (m, 2H), 1,03 (s, 3H), 1,07 (s, 3H), 1,19 y 1,21 (s, 9H), 1,48-1,57 (m, 2H), 1,85-2,05 (m, 3H), 2,15-2,30 (m, 1H), 2,36-2,55 (m, 4H), 3,63 y 3,64 (s, 3H), 5,41-5,62 (m, 2H), 6,68 y 6,70 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 7,9 Hz, 1H).
MS *m/z* ([M+Na]⁺) 407.

10 **Etapla 5: preparación de ácido 2-(*tert*-butoxi)-2-[3-ciclopropil-2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-6-metil-fenil] acético (ejemplo 18)**

[0195] Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 12, el intermedio 2-(*tert*-butoxi)-2-[3-ciclopropil-2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-6-metil-fenil] acetato de metilo (**18d**) (32 mg, 0,083 mmol) se convierte en ácido 2-(*tert*-butoxi)-2-[3-ciclopropil-2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-6-metil-fenil] acético (**18d**) (22 mg, 0,059 mmol, 71 %).

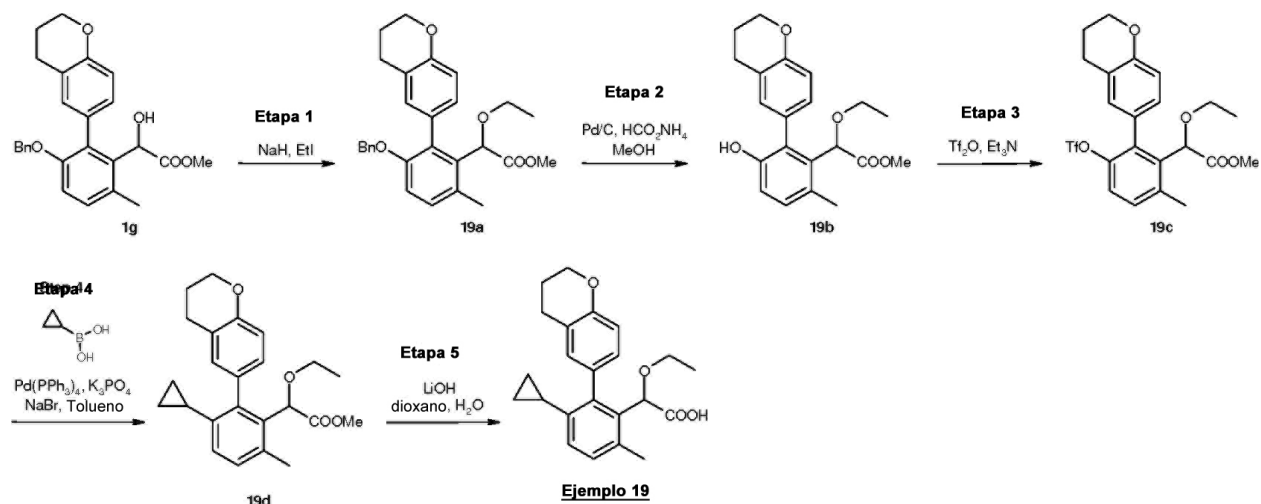
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 0,50-0,75 (m, 2H), 0,78-0,94 (m, 2H), 0,98-1,08 (m, 6H), 1,19-1,26 (m, 9H), 1,46-1,56 (m, 2H), 1,81-2,10 (m, 3H), 2,10-2,64 (m, 5H), 5,28-5,98 (m, 2H), 6,68-6,77 (m, 1H), 6,91-7,00 (m, 1H).

MS *m/z* ([M+Na]⁺) 393.

MS *m/z* ([M-H]⁻) 369.

20 **Ejemplo 19: síntesis de ácido 2-(2-croman-6-il-3-ciclopropil-6-metil-fenil)-2-etoxi-acético**

[0196]



Etapla 1: preparación del intermedio 2-(3-benciloxi-2-croman-6-il-6-metil-fenil)-2-etoxi acetato de metilo (19a)

[0197] En una atmósfera de nitrógeno, una solución de 2-[3-benciloxi-2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-6-metil-fenil]-2-hidroxiacetato de metilo (**1g**) (100 mg, 0,24 mmol) en *N,N*-dimetilformamida anhidra (5 ml) se enfrió a 0 °C. Se añadió en porciones hidruro sódico al 60 % en aceite (9,5 mg, 0,24 mmol). Después de agitar durante 15 minutos, se añadió yodoetano (58 µl, 0,72 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. La mezcla se inactivó a 0 °C con agua (5 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 5 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (10 ml), después se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. El residuo se purificó por TLC preparativa (ciclohexano/acetato de etilo, 90/10) para proporcionar 2-(3-benciloxi-2-croman-6-il-6-metil-fenil)-2-etoxi acetato de metilo (**19a**) (106 mg, 0,24 mmol, 100 %).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,08-1,13 (m, 3H), 2,01-2,09 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,71-2,86 (m, 2H), 3,23-3,33 (m, 1H), 3,35-3,51 (m, 1H), 3,69 y 3,70 (s, 3H), 4,21-4,26 (m, 2H), 4,93-4,99 (m, 2H), 5,01 y 5,02 (s, 1H), 6,83 y 6,84 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,86 y 6,88 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,92-7,09 (m, 3H), 7,13-7,18 (m, 2H), 7,20-7,30 (m, 3H).

MS *m/z* ([M+Na]⁺) 469.

Etapla 2: preparación del intermedio 2-(2-croman-6-il-3-hidroxi-6-metil-fenil)-2-etoxi acetato de metilo (19b)

[0198] Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 15, etapa 2, el intermedio 2-(3-benciloxi-2-croman-6-il-6-metil-fenil)-2-etoxi acetato de metilo (**19a**) (106 mg, 0,24 mmol) se convierte en 2-(2-croman-6-il-3-hidroxi-6-metil-fenil)-2-etoxi acetato de metilo (**19b**) (82 mg, 0,23 mmol, 97 %) que se usó sin purificación adicional.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,08-1,14 (m, 3H), 2,01-2,10 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,73-2,87 (m, 2H), 3,23-3,33 (m, 1H), 3,35-3,49 (m, 1H), 3,68 y 3,69 (s, 3H), 4,22-4,27 (m, 2H), 4,66 y 4,68 (s, 1H), 4,86 y 4,87 (s, 1H), 6,84-6,99 (m, 3H), 7,03-7,10 (m, 2H).

MS *m/z* ([M+Na]⁺) 379.

Etapa 3: preparación del intermedio 2-(2-croman-6-il-6-metil-3-trifluoro metanosulfonilo-fenil)-2-etoxi-acetato de metilo (19c)

[0199] Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 10, el intermedio 2-(2-croman-6-il-3-hidroxi-6-metil-fenil)-2-etoxi acetato de metilo (**19b**) (82 mg, 0,23 mmol) se convierte en 2-(2-croman-6-il-6-metil-3-trifluorometanosulfonilo-fenil)-2-etoxi-acetato de metilo (**19c**) (104 mg, 0,21 mmol, 93 %) que se usó sin purificación adicional.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 1,11 y 1,12 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,99-2,09 (m, 2H), 2,39 y 2,40 (s, 3H), 2,68-2,90 (m, 2H), 3,20-3,32 (m, 1H), 3,39-3,51 (m, 1H), 3,69 y 3,70 (s, 3H), 4,20-4,27 (m, 2H), 4,96 y 4,97 (s, 1H), 6,81-6,87 (m, 1H), 6,89-6,04 (m, 2H), 7,21 (s, 2H).

MS *m/z* ([M-H]⁻) 487.

Etapa 4: preparación del intermedio 2-(2-croman-6-il-3-ciclopropil-6-metil-fenil)-2-etoxi-acetato de metilo (19d)

[0200] Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 11, el intermedio 2-(2-croman-6-il-6-metil-3-trifluorometanosulfonilo-fenil)-2-etoxi-acetato de metilo (**19c**) (104 mg, 0,21 mmol) se convierte, después de la purificación por TLC preparativa (ciclohexano/acetato de etilo, 80/20), en 2-(2-croman-6-il-3-ciclopropil-6-metil-fenil)-2-etoxi-acetato de metilo (**19d**) (40 mg, 0,105 mmol, 49 %).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 0,49-0,74 (m, 4H), 1,09 y 1,11 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,42-1,53 (m, 1H), 1,99-2,11 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,70-2,88 (m, 2H), 3,19-3,33 (m, 1H), 3,33-3,51 (m, 1H), 3,67 y 3,69 (s, 3H), 4,20-4,27 (m, 2H), 4,93 y 4,96 (s, 1H), 6,74-6,85 (m, 2H), 6,88-7,09 (m, 3H).

MS *m/z* ([M+Na]⁺) 403.

Etapa 5: preparación de ácido 2-(2-croman-6-il-3-ciclopropil-6-metil-fenil)-2-etoxi-acético (ejemplo 19)

[0201] Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 12, el intermedio 2-(2-croman-6-il-3-ciclopropil-6-metil-fenil)-2-etoxi-acetato de metilo (**19d**) (40 mg, 0,105 mmol) se convierte en ácido 2-(2-croman-6-il-3-ciclopropil-6-metil-fenil)-2-etoxi-acético (**ejemplo 19**) (30 mg, 0,082 mmol, 78 %).

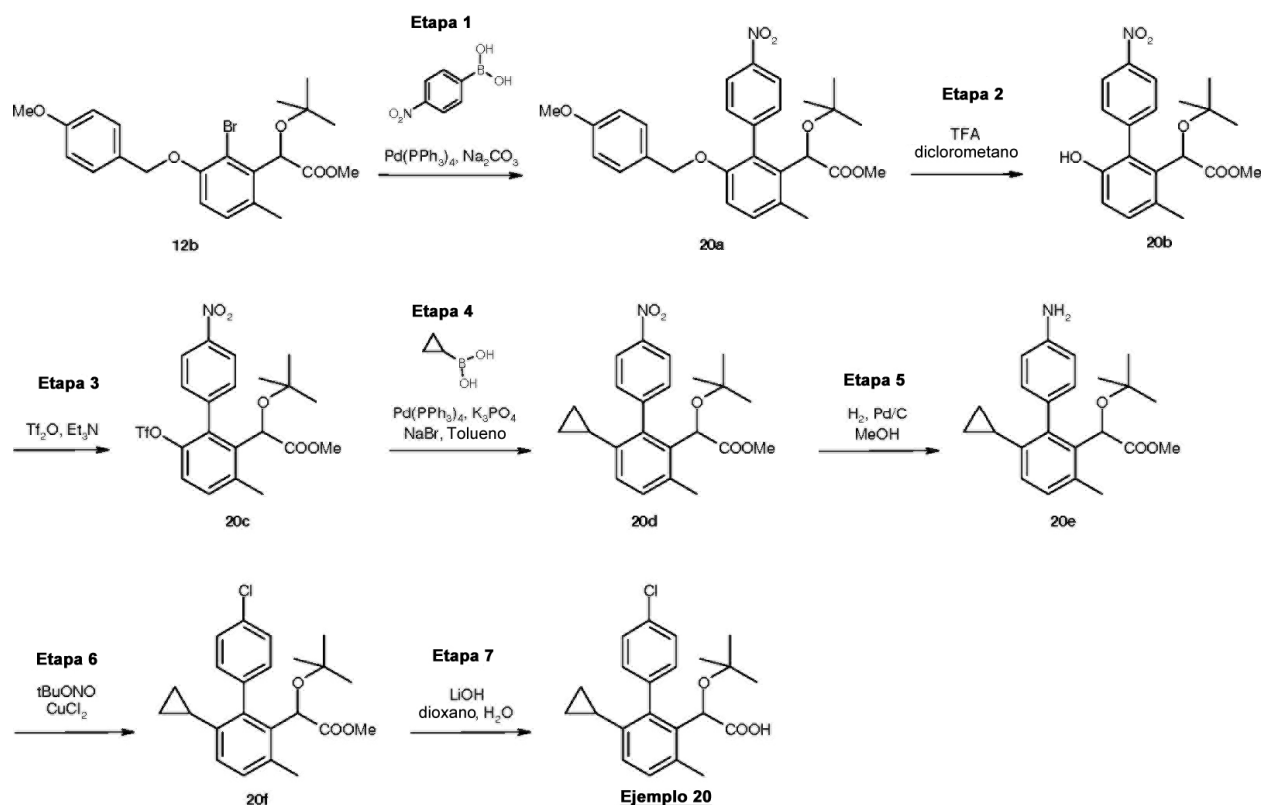
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 0,51-0,76 (m, 4H), 1,10 y 1,11 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,44-1,54 (m, 1H), 1,99-2,09 (m, 2H), 2,31 y 2,32 (s, 3H), 2,72-2,87 (m, 2H), 3,20-3,42 (m, 2H), 4,20-4,26 (m, 2H), 5,04 y 5,06 (s, 1H), 6,77-6,84 (m, 2H), 6,87-6,94 (m, 1H), 7,01-7,09 (m, 2H).

MS *m/z* ([M+Na]⁺) 389.

MS *m/z* ([M-H]⁻) 365.

Ejemplo 20: síntesis de ácido 2-(terc-butoxi)-2-(4'-cloro-6-ciclopropil-3-metil-bifenil-2-il) acético

[0202]



Etapa 1: preparación del intermedio 2-(*terc*-butoxi)-2-[6-(4-metoxi-benciloxi)-3-metil-4'-nitro-bifenil-2-il]acetato de metilo (**20a**)

5

[0203] Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 7, el intermedio 2-[2-bromo-3-(4-metoxi-benciloxi)-6-metil-fenil]-2-(*terc*-butoxi)-acetato de metilo (**12b**) (500 mg, 1,11 mmol) se convierte por reacción con ácido 4-nitrofenilborónico (222 mg, 1,33 mmol), después de la purificación por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo, 100/0 a 95/05), en 2-(*terc*-butoxi)-2-[6-(4-metoxi-benciloxi)-3-metil-4'-nitro-bifenil-2-il] acetato de metilo (**20a**) (497 mg, 1,01 mmol, 91 %).

10

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 0,94 (s, 9H), 2,38 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 4,84 (d, J = 11,8 Hz, 1H), 4,88 (s, 1H), 4,91 (d, J = 11,8 Hz, 1H), 6,76-6,82 (m, 2H), 6,91 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,97-7,03 (m, 2H), 7,15 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,45 (dd, J = 1,7 Hz, J = 8,4 Hz, 1H), 7,60 (dd, J = 1,7 Hz, J = 8,4 Hz, 1H), 8,23 (dd, J = 2,4 Hz, J = 8,4 Hz, 1H), 8,28 (dd, J = 2,4 Hz, J = 8,4 Hz, 1H).

15 MS m/z ([M+Na]⁺) 516.

Etapa 2: preparación del intermedio 2-(*terc*-butoxi)-2-(6-hidroxi-3-metil-4'-nitro-bifenil-2-il)acetato de metilo (**20b**)

20 **[0204]**

Se añadió ácido trifluoroacético (0,98 ml, 12,79 mmol) a una solución de 2-(*terc*-butoxi)-2-[6-(4-metoxi-benciloxi)-3-metil-4'-nitro-bifenil-2-il] acetato de metilo (**20a**) (485 mg, 0,98 mmol) en diclorometano (19,6 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos y se interrumpió inmediatamente con una solución saturada de bicarbonato sódico (25 ml). La mezcla se extrajo con diclorometano (2 x 20 ml), se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. El residuo se purificó por TLC preparativa (ciclohexano/acetato de etilo, 60/40) para proporcionar 2-(*terc*-butoxi)-2-(6-hidroxi-3-metil-4'-nitro-bifenil-2-il) acetato de metilo (**20b**) (319 mg, 0,59 mmol, 87 %).

25

MS m/z ([M+Na]⁺) 396.MS m/z ([M-H]⁻) 472.

Etapa 3: preparación del intermedio 2-(*terc*-butoxi)-2-(3-metil-4'-nitro-6-trifluorometanosulfoniloxi-bifenil-2-il)acetato de metilo (**20c**)

30

[0205] Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 10, el intermedio 2-(*tert*-butoxi)-2-(6-hidroxi-3-metil-4'-nitro-bifenil-2-il) acetato de metilo (**20b**) (360 mg, 0,96 mmol) se convierte en 2-(*tert*-butoxi)-2-(3-metil-4'-nitro-6-trifluorometanosulfonilo-bifenil-2-il) acetato de metilo (**20c**) (487 mg, 0,96 mmol, 100 %) que se usó sin purificación adicional.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 0,96 (s, 9H), 2,49 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 4,88 (s, 1H), 7,24 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,44-7,50 (m, 1H), 7,62-7,68 (m, 1H), 8,30-8,37 (m, 2H).
MS *m/z* ([M-H]⁻) 504.

10 **Etapa 4: preparación del intermedio 2-(*tert*-butoxi)-2-(6-ciclopropil-3-metil-4'-nitro-bifenil-2-il)acetato de metilo (20d)**

[0206] Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 11, el intermedio 2-(*tert*-butoxi)-2-(3-metil-4'-nitro-6-trifluorometanosulfonilo-bifenil-2-il)acetato de metilo (**20c**) (387 mg, 0,77 mmol) se convierte, después de la purificación por TLC preparativa (ciclohexano/acetato de etilo, 80/20), en 2-(*tert*-butoxi)-2-(6-ciclopropil-3-metil-4'-nitro-bifenil-2-il)acetato de metilo (**20d**) (209 mg, 0,53 mmol, 69 %).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 0,51-0,63 (m, 3H), 0,63-0,72 (m, 1H), 0,98 (s, 9H), 1,22-1,30 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 3,67 (s, 3H), 4,85 (s, 1H), 6,86 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,47 (dd, J = 1,6 Hz, J = 8,0 Hz, 1H), 7,62 (dd, J = 1,6 Hz, J = 8,2 Hz, 1H), 8,26-8,34 (m, 2H).

20 **Etapa 5: preparación del intermedio 2-(4'-amino-6-ciclopropil-3-metil-bifenil-2-il)-2-(*tert*-butoxi)acetato de metilo (20e)**

[0207] Una solución de 2-(*tert*-butoxi)-2-(6-ciclopropil-3-metil-4'-nitro-bifenil-2-il) acetato de metilo (**20d**) (209 mg, 0,53 mmol) y paladio sobre carbono (21 mg) en metanol (8 ml) se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de hidrógeno durante 1 hora. La mezcla se filtró sobre Millipore y se concentró al vacío para proporcionar 2-(4'-amino-6-ciclopropil-3-metil-bifenil-2-il)-2-(*tert*-butoxi)acetato de metilo (**20e**) (190 mg, 0,52 mmol, 98 %) que se usó sin purificación adicional.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 0,50-0,65 (m, 3H), 0,66-0,74 (m, 1H), 0,98 (s, 9H), 1,43-1,51 (m, 1H), 2,39 (s, 3H), 3,67 (s, 3H), 5,14 (s, 1H), 6,74-6,84 (m, 3H), 7,04 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,11 (dd, J = 1,9 Hz, J = 7,9 Hz, 1H), 7,20 (dd, J = 1,9 Hz, J = 7,9 Hz, 1H).
MS *m/z* ([M+Na]⁺) 390.

35 **Etapa 6: preparación del intermedio 2-(*tert*-butoxi)-2-(4'-cloro-6-ciclopropil-3-metil-bifenil-2-il) acetato de metilo (20f)**

[0208] En una atmósfera de nitrógeno, se añadió nitrito de *tert*-butilo (23 µl, 0,20 mmol) a una suspensión de cloruro de cobre (II) (26 mg, 0,19 mmol) en acetonitrilo anhidro (1 ml), enfriada previamente a 0 °C. Se añadió gota a gota una solución de 2-(4'-amino-6-ciclopropil-3-metil-bifenil-2-il)-2-(*tert*-butoxi) acetato de metilo (**20e**) (50 mg, 0,14 mmol) en acetonitrilo anhidro (1 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche y se concentró al vacío. El residuo se purificó por TLC preparativa (ciclohexano/acetato de etilo, 85/15) para proporcionar 2-(*tert*-butoxi)-2-(4'-cloro-6-ciclopropil-3-metil-bifenil-2-il) acetato de metilo (**20f**) (24 mg, 0,06 mmol, 46 %).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 0,52-0,65 (m, 3H), 0,65-0,73 (m, 1H), 0,98 y 0,99 (s, 9H), 1,31-1,40 (m, 1H), 2,41 (s, 3H), 3,67 y 3,68 (s, 3H), 4,96 y 4,97 (s, 1H), 6,78-6,84 (m, 1H), 7,06-7,12 (m, 1H), 7,22-7,28 (m, 1H), 7,33-7,46 (m, 3H).
MS *m/z* ([M+Na]⁺) 409.

Etapa 7: preparación de ácido 2-(*tert*-butoxi)-2-(4'-cloro-6-ciclopropil-3-metil-bifenil-2-il) acético (ejemplo 20)

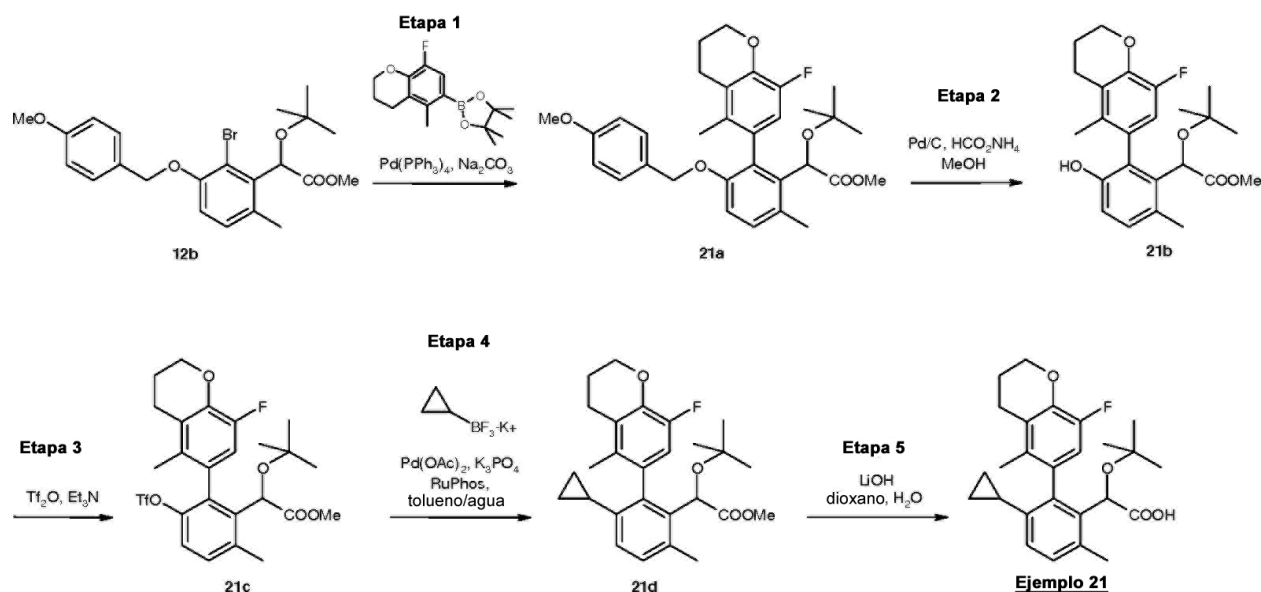
50 [0209] Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 12, el intermedio 2-(*tert*-butoxi)-2-(4'-cloro-6-ciclopropil-3-metil-bifenil-2-il) acetato de metilo (**20f**) (24 mg, 0,062 mmol) se convierte en ácido 2-(*tert*-butoxi)-2-(4'-cloro-6-ciclopropil-3-metil-bifenil-2-il) acético (**ejemplo 20**) (23 mg, 0,062 mmol, 99 %).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 0,48-0,64 (m, 3H), 0,68-0,76 (m, 1H), 1,01 (s, 9H), 1,36-1,45 (m, 1H), 2,37 (s, 3H), 5,08 (s, 1H), 6,84 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,22-7,29 (m, 1H), 7,35-7,45 (m, 2H), 7,50-7,58 (m, 1H).

55 MS *m/z* ([M+Na]⁺) 395.
MS *m/z* ([M-H]⁻) 371.

Ejemplo 21: síntesis de ácido *tert*-butoxi-[3-ciclopropil-2-(8-fluoro-5-metil-croman-6-il)-6-metil-fenil]-acético

60 [0210]



Etapa 1: preparación del intermedio éster metílico del ácido [3-benciloxi-2-(8-fluoro-5-metil-croman-6-il)-6-metil-fenil]-*tert*-butoxi-acético (21a)

[0211] Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 7, el intermedio 2-(3-benciloxi-2-bromo-6-metilfenil)-2-(*tert*-butoxi)-acetato de metilo (**12b**) (500 mg, 1,19 mmol), en reacción con 2-(8-fluoro-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-6-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (416 mg, 1,42 mmol), se convierte, después de la purificación por TLC preparativa (ciclohexano/acetato de etilo, 80/20), en éster metílico del ácido [3-benciloxi-2-(8-fluoro-5-metil-croman-6-il)-6-metil-fenil]-*tert*-butoxi-acético (**21a**) (526 mg, 1,04 mmol, 87 %).

MS m/z ($[\text{M}+\text{Na}]^+$) 529.

Etapa 2: preparación del intermedio éster metílico del ácido *tert*-butoxi-[2-(8-fluoro-5-metil-croman-6-il)-3-hidroxi-6-metil-fenil]-acético (21b)

[0212] Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 15, etapa 2, el intermedio éster metílico del ácido 3-benciloxi-2-(8-fluoro-5-metil-croman-6-il)-6-metil-fenil]-*tert*-butoxi-acético (**21a**) (520 mg, 1,03 mmol) se convierte, después de la purificación por TLC preparativa (ciclohexano/acetato de etilo, 70/30) en éster metílico del ácido *tert*-butoxi-[2-(8-fluoro-5-metil-croman-6-il)-3-hidroxi-6-metil-fenil]-acético (**21b**) (320 mg, 0,77 mmol, 75 %).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 1,10 (s, 9H), 1,88 (s, 3H), 2,08-2,20 (m, 2H), 2,43 (s, 3H), 2,68-2,77 (m, 2H), 3,58 (s, 3H), 4,25-4,32 (m, 2H), 4,38 (s, 1H), 4,92 (s, 1H), 6,77 (d, $J = 11,2$ Hz, 1H), 6,83 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,07 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H).

Etapa 3: preparación del intermedio éster metílico del ácido *tert*-butoxi-[2-(8-fluoro-5-metil-croman-6-il)-6-metil-3-trifluorometanosulfonyloxi-fenil]-acético (21c)

[0213] Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 10, el intermedio éster metílico del ácido *tert*-butoxi-[2-(8-fluoro-5-metil-croman-6-il)-3-hidroxi-6-metil-fenil]-acético (**21b**) (320 mg, 0,77 mmol) se convierte en éster metílico del ácido *tert*-butoxi-[2-(8-fluoro-5-metil-croman-6-il)-6-metil-3-trifluorometanosulfonyloxi-fenil]-acético (**21c**) (420 mg, 0,77 mmol, 99 %), que se usó sin purificación adicional.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1,11 (s, 9H), 1,81 (s, 3H), 2,09-2,17 (m, 2H), 2,53 (s, 3H), 2,66-2,73 (m, 2H), 3,59 (s, 3H), 4,24-4,31 (m, 2H), 5,04 (s, 1H), 6,74 (d, $J = 11,2$ Hz, 1H), 7,17 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,23 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H).

MS m/z ($[\text{M}-\text{H}]^-$) 547.

Etapa 4: preparación del intermedio éster metílico del ácido *tert*-butoxi-[3-ciclopropil-2-(8-fluoro-5-metil-croman-6-il)-6-metil-fenil]-acético (21d)

[0214] Una solución de éster metílico del ácido *tert*-butoxi-[2-(8-fluoro-5-metil-croman-6-il)-6-metil-3-trifluorometano sulfonyloxi-fenil]-acético (**21c**) (420 mg, 0,77 mmol), ciclopropiltrifluoroborato potásico (147 mg,

0,99 mmol), fosfato potásico tribásico monohidrato (581 mg, 2,53 mmol), y 2-diciclohexilfosfino-2',6'-diisopropoxibifenilo (RuPhos) (143 mg, 0,31 mmol) en una mezcla de tolueno (2,3 ml) y agua (0,75 ml) se burbujeó con nitrógeno durante 5 minutos. Se añadió acetato de paladio (II) (17 mg, 0,08 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 4 horas. Se añadió agua (5 ml). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 5 ml).

5 Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (5 ml), se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por TLC preparativa (ciclohexano/acetato de etilo, 80/20) para proporcionar éster metílico del ácido *terc*-butoxi-[3-ciclopropil-2-(8-fluoro-5-metil-croman-6-il)-6-metil-fenil]-acético (**21d**) (293 mg, 0,66 mmol, 87 %).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 0,46-0,71 (m, 4H), 1,10 (s, 9H), 1,19-1,32 (m, 1H), 1,82 (s, 3H), 2,08-2,19 (m, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,66-2,76 (m, 2H), 3,57 (s, 3H), 4,24-4,31 (m, 2H), 4,99 (s, 1H), 6,68-6,78 (m, 2H), 7,07 (d, J = 7,9 Hz, 1H). MS m/z ([M+Na]⁺) 463.

Etapla 5: preparación de ácido *terc*-butoxi-[3-ciclopropil-2-(8-fluoro-5-metil-croman-6-il)-6-metil-fenil]-acético (ejemplo 21)

15

[0215] Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 12, el intermedio éster metílico del ácido *terc*-butoxi-[3-ciclopropil-2-(8-fluoro-5-metil-croman-6-il)-6-metil-fenil]-acético (**21d**) (33 mg, 0,07 mmol) se convierte en ácido *terc*-butoxi-[3-ciclopropil-2-(8-fluoro-5-metil-croman-6-il)-6-metil-fenil]-acético (**ejemplo 21**) (28 mg, 0,06 mmol, 88 %).

20 ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 0,50-0,59 (m, 2H), 0,59-0,71 (m, 2H), 1,13 (s, 9H), 1,23-1,36 (m, 1H), 1,90 (s, 3H), 2,06-2,17 (m, 2H), 2,39 (s, 3H), 2,63-2,76 (m, 2H), 4,22-4,30 (m, 2H), 5,08 (s, 1H), 6,70-6,80 (m, 2H), 7,07 (d, J = 7,9 Hz, 1H).

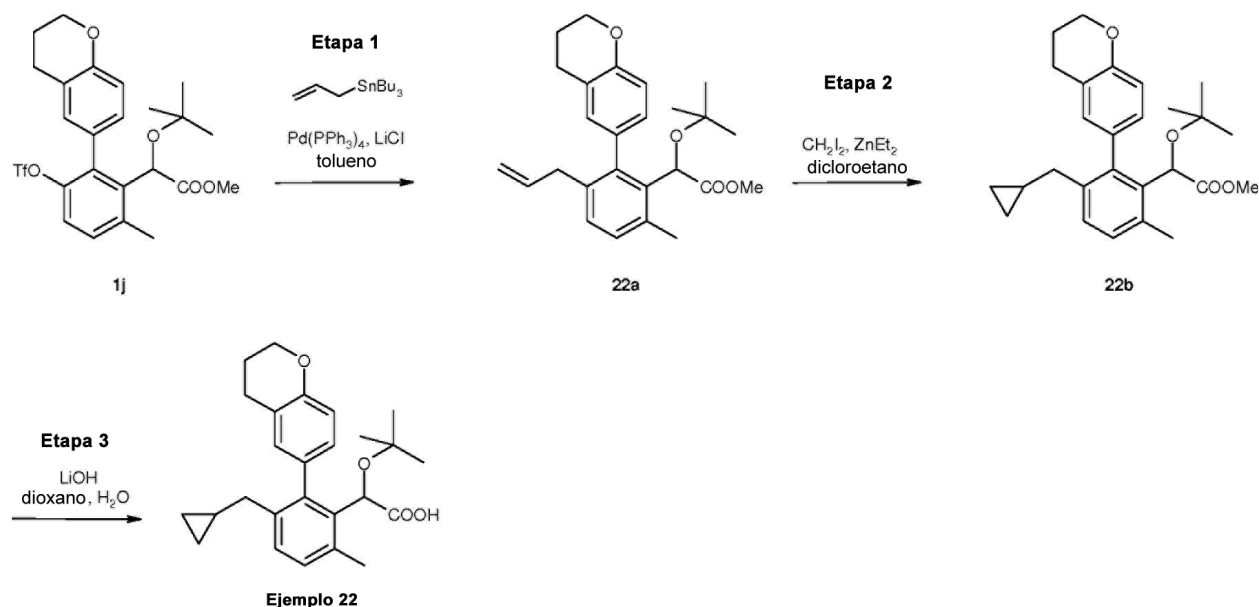
MS m/z ([M+Na]⁺) 449.

MS m/z ([M-H]⁻) 425.

25

Ejemplo 22: síntesis de ácido *terc*-Butoxi-(2-croman-6-il-3-ciclopropilmetil-6-metil-fenil)-acético

[0216]



30

Etapla 1: preparación del intermedio éster metílico del ácido (3-alil-2-croman-6-il-6-metil-fenil)-*terc*-butoxi-acético (22a)

35 [0217] Una solución desgasificada de 2-(*terc*-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopirán-6-il)-6-metil-3-trifluorometanosulfonyloxi-fenil]acetato de metilo (**1j**) (200 mg, 0,387 mmol), alil tributilestannano (141 mg, 0,426 mmol), cloruro de litio (49 mg, 1,16 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina) paladio (45 mg, 0,039 mmol) en tolueno (2,5 ml) se calentó a 110 °C durante 18 horas. Se añadió amoniaco acuoso al 10 % (30 ml). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (5 ml), se secaron

sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por TLC preparativa (ciclohexano/acetato de etilo, 80/20) para proporcionar éster metílico del ácido (3-alil-2-croman-6-il-6-metil-fenil)-terc-butoxi-acético (**22a**) (80 mg, 0,147 mmol, 38 %).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 0,99 (s, 9H), 2,00-2,10 (m, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,67-2,85 (m, 2H), 2,99-3,19 (m, 2H), 3,65 y 3,67 (s, 3H), 4,23-4,25 (m, 2H), 4,84 (d, J = 17,0 Hz, 1H), 4,94 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 5,05 y 5,07 (s, 1H), 5,75-5,85 (m, 1H), 6,78-7,12 (m, 5H) MS *m/z* ([M+Na]⁺) 431.

Etapa 2: preparación del intermedio éster metílico del ácido terc-butoxi-(2-croman-6-il-3-ciclopropilmetil-6-metil-fenil)-acético (22b)

10

[0218] A una solución de éster metílico del ácido (3-alil-2-croman-6-il-6-metil-fenil)-terc-butoxi-acético (**22a**) (80 mg, 0,147 mmol) y diiodometano (118 µl, 1,47 mmol) en 1,2-dicloroetano (1 ml) en una atmósfera de argón se le añadió lentamente una solución 1 M de dietil cinc en heptano (734 µl, 0,734 mmol). La reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla se concentró al vacío. Se añadió una solución saturada de cloruro de amonio (10 ml) al residuo y se extrajo con acetato de etilo (3 x 5 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (10 ml), se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío. El residuo se diluyó en una mezcla de acetona/acetonitrilo (0,5/0,5 ml). A esta solución se le añadió óxido de 4-metilmorfolina (22 mg, 0,191 mmol) y una solución de tetraóxido de osmio al 4 % en peso en agua (45 µl, 0,007 mmol), y la reacción se agitó durante una noche. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se purificó por TLC preparativa (ciclohexano/acetato de etilo, 90/10) para proporcionar éster metílico del ácido terc-butoxi-(2-croman-6-il-3-ciclopropil metil-6-metil-fenil)-acético (**22b**) (11 mg, 0,026 mmol, 17 %).

15

20

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ -0,05-0,07 (m, 2H), 0,36-0,47 (m, 2H), 0,75-0,83 (m, 1H), 0,99 (s, 9H), 1,98-2,09 (m, 2H), 2,12-2,25 (m, 2H), 2,38-2,42 (2s, 3H), 2,65-2,81 (m, 2H), 3,64 y 3,66 (s, 3H), 4,21-4,27 (m, 2H), 5,00 y 5,03 (s, 1H), 6,77-7,11 (m, 4H), 7,30-7,33 (m, 1H).

25

MS *m/z* ([M+Na]⁺) 445.

Etapa 3: preparación de ácido terc-butoxi-(2-croman-6-il-3-ciclopropilmetil-6-metil-fenil)-acético (ejemplo 22)

[0219] Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 12, el intermedio éster metílico del ácido terc-butoxi-(2-croman-6-il-3-ciclopropilmetil-6-metil-fenil)-acético (**22b**) (11 mg, 0,026 mmol) se convierte en ácido terc-butoxi-(2-croman-6-il-3-ciclopropilmetil-6-metil-fenil)-acético (**ejemplo 22**) (6,5 mg, 0,016 mmol, 61 %) en forma de un sólido de color blanco.

30

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ -0,12- -0,06 (m, 1H), -0,02-0,04 (m, 1H), 0,31-0,41 (m, 2H), 0,68-0,80 (m, 1H), 0,94 (s, 9H), 1,93-2,07 (m, 2H), 2,10-2,33 (m, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,69-2,87 (m, 2H), 4,16-4,23 (m, 2H), 4,96 y 4,99 (s, 1H), 6,68-6,76 (m, 1H), 6,85-6,89 (m, 1H), 6,97- 7,03 (m, 1H), 7,19-7,35 (m, 2H).

35

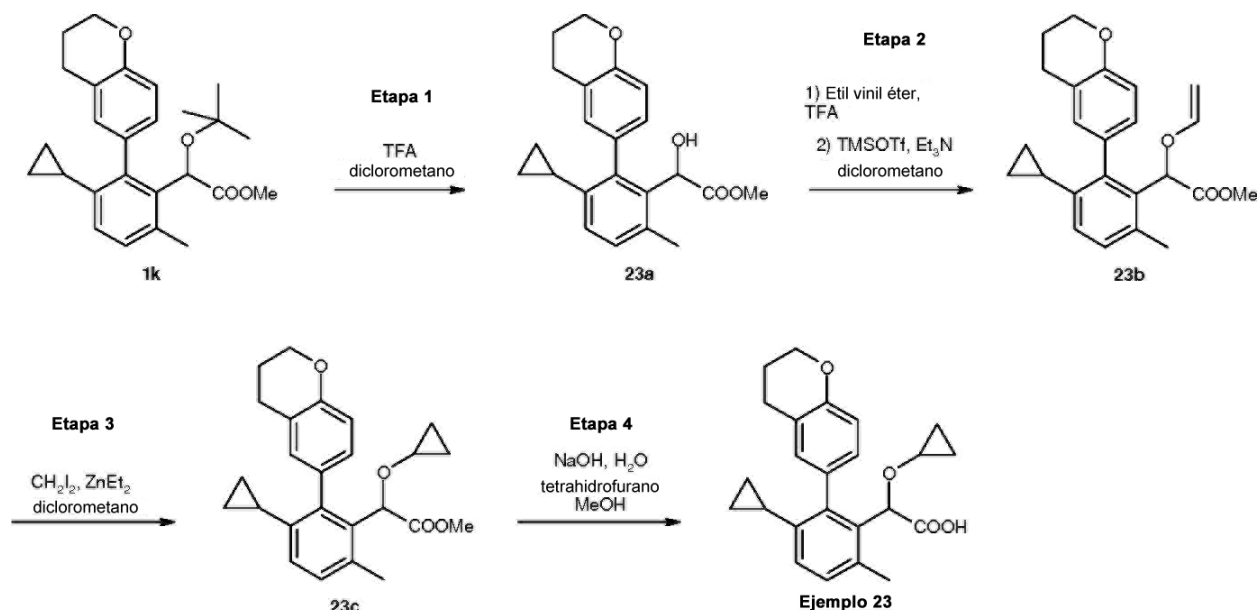
MS *m/z* ([M+Na]⁺) 431.

MS *m/z* ([M-H]⁻) 407.

Ejemplo 23: síntesis de ácido 2-[3-ciclopropil-2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-6-metilfenil]-2-ciclopropoxiacético

40

[0220]



Etapa 1: preparación del intermedio 2-[3-ciclopropil-2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-6-metilfenil]-2-hidroxiacetato de metilo (23a)

5

[0221] A una solución de 2-(*terc*-butoxi)-2-[3-ciclopropil-2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-6-metilfenil]acetato de metilo **1k** (957 mg, 2,34 mmol) en diclorometano anhidro (21 ml) a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno se le añadió gota a gota ácido trifluoroacético (1,05 ml). La mezcla se agitó durante 2 horas a 0 °C y después se neutralizó con una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío para proporcionar 2-[3-ciclopropil-2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-6-metilfenil]-2-hidroxiacetato de metilo (**23a**) (825 mg, 2,34 mmol, 100 %) en forma de un sólido amorfo de color amarillo claro.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 0,51-0,71 (m, 4H), 1,43-1,51 (m, 1H), 2,01-2,08 (m, 2H), 2,29 et 2,30 (s, 3H), 2,77-2,83 (m, 2H), 3,01 y 3,06 (d, J = 2,96 Hz, 1H), 3,70 y 3,71 (s, 3H), 4,21-4,26 (m, 2H), 5,20 y 5,22 (d, J = 2,96 Hz, 1H), 6,78-6,83 (m, 2H), 6,94-7,01 (m, 2H), 7,06-7,09 (m, 1H).
MS *m/z* ([M+Na]⁺) 375.

Etapa 2: preparación del intermedio 2-[3-ciclopropil-2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-6-metilfenil]-2-viniloxiacetato de metilo (23b)

20

[0222] A una solución agitada de 2-[3-ciclopropil-2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-6-metilfenil]-2-hidroxiacetato de metilo (**23a**) (665 mg, 1,887 mmol) en etil vinil éter (3,6 ml) a temperatura ambiente se le añadió TFA (1 gota). La agitación continuó durante 4 días antes de concentrar la mezcla de reacción al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo, de 90/10 a 80/20) para proporcionar el intermedio acetal (720 mg, 1,696 mmol, 90 %) y el material de partida (64 mg, 0,181 mmol, 9 %). El intermedio acetal se disolvió directamente en diclorometano anhidro (2,4 ml), se enfrió a 0 °C y se añadieron gota a gota trietilamina (355 l, 2,54 mmol) y trifluorometanosulfonato de trimetilsililo (400 l, 2,20 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente 2 horas antes de interrumpir la reacción con una solución 1 M de hidróxido sódico. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo, 80/20) para dar 2-[3-ciclopropil-2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-6-metilfenil]-2-viniloxiacetato de metilo (**23b**) (580 mg, 1,53 mmol, 81 %) en forma de un aceite incoloro.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 0,52-0,74 (m, 4H), 1,46-1,55 (m, 1H), 2,01-2,09 (m, 2H), 2,32 et 2,33 (s, 3H), 2,76-2,83 (m, 2H), 3,69 y 3,71 (s, 3H), 3,97-4,00 (m, 1H), 4,21-4,29 (m, 3H), 5,32 y 5,34 (s, 1H), 6,07-6,17 (m, 1H), 6,79-7,05 (m, 4H), 7,07-7,09 (m, 1H).
MS *m/z* ([M+H]⁺) 401.

Etapa 3: preparación del intermedio 2-[3-ciclopropil-2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-6-metilfenil]-2-ciclopropoxiacetato de metilo (23c)

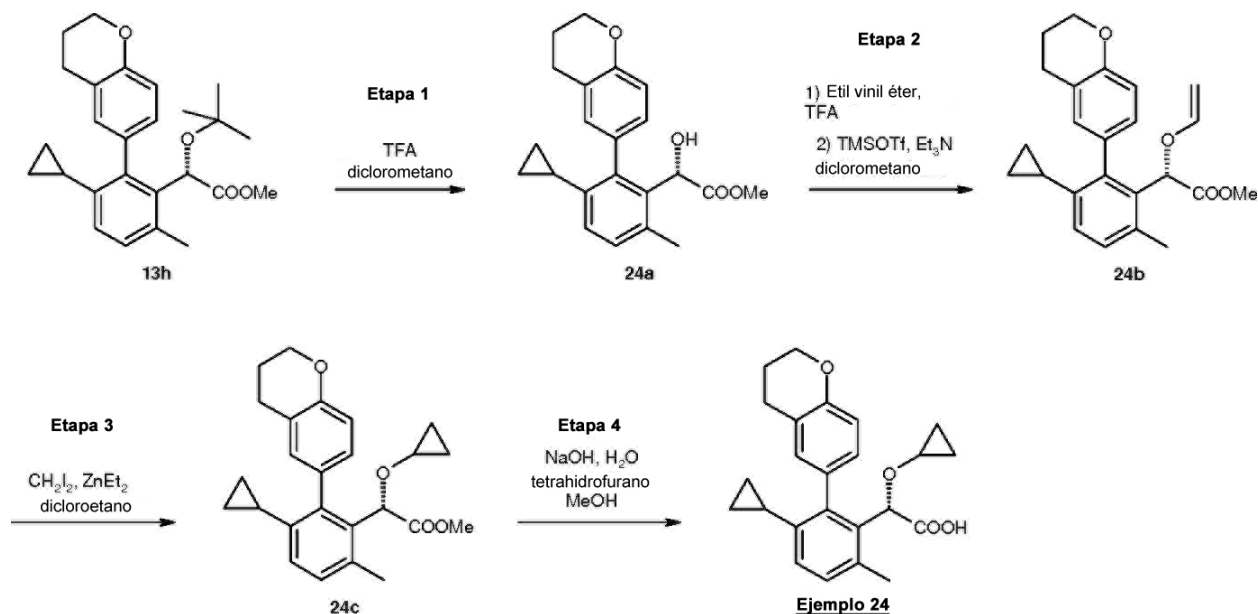
[0223] A una solución agitada de 2-[3-ciclopropil-2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-6-metilfenil]-2-viniloxiacetato de metilo (**23b**) (580 mg, 1,53 mmol) en 1,2-dicloroetano (30 ml) a 0 °C se le añadieron gota a gota dietil cinc (15 % en tolueno, 27,9 ml, 30,65 mmol) y después diyodometano (4,94 ml, 61,30 mmol). La agitación continuó durante 16 horas a temperatura ambiente antes de interrumpir la reacción con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo, 90/10) para dar 2-[3-ciclopropil-2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-6-metilfenil]-2-ciclopropoxiacetato de metilo (**23c**) (447 mg, 1,14 mmol, 74 %) en forma de un aceite incoloro. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 0,21-0,74 (m, 8H), 1,43-1,53 (m, 1H), 2,01-2,10 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,77-2,83 (m, 2H), 3,26-3,41 (m, 1H), 3,67 y 3,70 (s, 3H), 4,22-4,26 (m, 2H), 5,03 y 5,08 (s, 1H), 6,76-7,07 (m, 5H). MS m/z ([M+Na]⁺) 415.

Etapas 4: preparación de ácido 2-[3-ciclopropil-2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-6-metilfenil]-2-ciclopropoxiacético (ejemplo 23)

[0224] Una mezcla de 2-[3-ciclopropil-2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-6-metilfenil]-2-ciclopropoxiacetato de metilo (**23c**) (252 mg, 0,642 mmol) e hidróxido sódico 2 M en agua (642 l, 1,284 mmol) en una mezcla 1/1 de e/metanol (6,4 ml) se calentó a 70 °C durante 16 horas. La mezcla se concentró al vacío. Se añadió agua (4 ml) al residuo y la capa acuosa se acidificó con ácido clorhídrico 1 M hasta pH 3 y se extrajo con acetato de etilo (2 x 15 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío para proporcionar ácido 2-[3-ciclopropil-2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-6-metilfenil]-2-ciclopropoxiacético (**ejemplo 23**) (220,9 mg, 0,584 mmol, 91 %) en forma de un sólido amorfo de color blanco sin purificación adicional. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 0,23-0,75 (m, 8H), 1,45-1,53 (m, 1H), 2,00-2,10 (m, 2H), 2,32 y 2,34 (s, 3H), 2,71-2,86 (m, 2H), 3,18-3,30 (m, 1H), 4,21-4,25 (m, 2H), 5,12 y 5,14 (s, 1H), 6,78-6,84 (m, 2H), 6,91-6,97 (m, 1H), 7,00-7,08 (m, 2H). MS m/z ([M+Na]⁺) 401. MS m/z ([M-H]⁻) 377.

Ejemplo 24: síntesis de ácido (S)-2-[3-ciclopropil-2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-6-metilfenil]-2-ciclopropoxiacético

[0225]



Etapas 1: preparación del intermedio 2-[3-ciclopropil-2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-6-metilfenil]-2-hidroxiacetato de (S)-metilo (24a)

[0226] Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 23, etapa 1, el (S)-2-(*terc*-butoxi)-2-[3-ciclopropil-2-(3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-6-il)-6-metilfenil]acetato de metilo (**13h**) (1,074 g, 2,629 mmol) se convierte en 2-[3-ciclopropil-2-(3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-6-il)-6-metilfenil]-2-hidroxiacetato de (S)-metilo (**24a**) (861 mg, 2,443 mmol, 93 %).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 0,51-0,71 (m, 4H), 1,43-1,51 (m, 1H), 2,01-2,08 (m, 2H), 2,29 et 2,30 (s, 3H), 2,77-2,83 (m, 2H), 3,01 y 3,06 (d, *J* = 2,96 Hz, 1H), 3,70 y 3,71 (s, 3H), 4,21-4,26 (m, 2H), 5,20 y 5,22 (d, *J* = 2,96 Hz, 1H), 6,78-6,83 (m, 2H), 6,94-7,01 (m, 2H), 7,06-7,09 (m, 1H).
MS *m/z* ([M+Na]⁺) 375.

10 Etapa 2: preparación del intermedio 2-[3-ciclopropil-2-(3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-6-il)-6-metilfenil]-2-viniloxiacetato de (S)-metilo (24b)

[0227] Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 23, etapa 2, 2-[3-ciclopropil-2-(3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-6-il)-6-metilfenil]-2-hidroxiacetato de (S)-metilo (**24a**) (861 mg, 2,443 mmol) se convierte en 2-[3-ciclopropil-2-(3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-6-il)-6-metilfenil]-2-viniloxiacetato de (S)-metilo (**24b**) (225 mg, 0,594 mmol, 65 %).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 0,52-0,74 (m, 4H), 1,46-1,55 (m, 1H), 2,01-2,09 (m, 2H), 2,32 et 2,33 (s, 3H), 2,76-2,83 (m, 2H), 3,69 y 3,71 (s, 3H), 3,97-4,00 (m, 1H), 4,21-4,29 (m, 3H), 5,32 y 5,34 (s, 1H), 6,07-6,17 (m, 1H), 6,79-7,05 (m, 4H), 7,07-7,09 (m, 1H).

¹H MS *m/z* ([M+H]⁺) 401.

Etapa 3: preparación del intermedio 2-[3-ciclopropil-2-(3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-6-il)-6-metilfenil]-2-ciclopropoxiacetato de (S)-metilo (24c)

25 [0228] Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 23, etapa 3, el 2-[3-ciclopropil-2-(3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-6-il)-6-metilfenil]-2-viniloxiacetato de (S)-metilo (**24b**) (370 mg, 0,978 mmol) se convierte en 2-[3-ciclopropil-2-(3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-6-il)-6-metilfenil]-2-ciclopropoxiacetato de (S)-metilo (**24c**) (316 mg, 0,805 mmol, 82 %).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 0,21-0,74 (m, 8H), 1,43-1,53 (m, 1H), 2,01-2,10 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,77-2,83 (m, 2H), 3,26-3,41 (m, 1H), 3,67 y 3,70 (s, 3H), 4,22-4,26 (m, 2H), 5,03 y 5,08 (s, 1H), 6,76-7,07 (m, 5H).
MS *m/z* ([M+Na]⁺) 415.

Etapa 4: preparación de ácido (S) 2-[3-ciclopropil-2-(3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-6-il)-6-metilfenil]-2-ciclopropoxiacético (ejemplo 24)

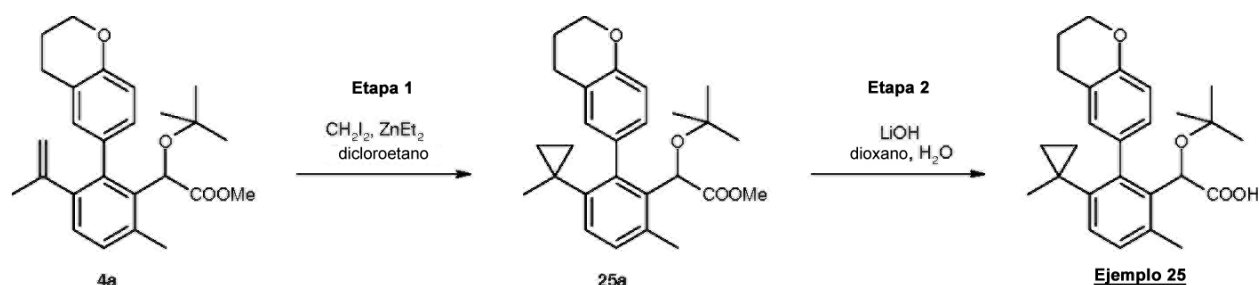
35 [0229] Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 23, etapa 4, el 2-[3-ciclopropil-2-(3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-6-il)-6-metilfenil]-2-ciclopropoxiacetato de (S)-metilo (**24c**) (309 mg, 0,787 mmol) se convierte en ácido (S) 2-[3-ciclopropil-2-(3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-6-il)-6-metilfenil]-2-ciclopropoxiacético (**ejemplo 24**) (279 mg, 0,737 mmol, 94 %). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 0,23-0,75 (m, 8H), 1,45-1,53 (m, 1H), 2,00-2,10 (m, 2H), 2,32 y 2,34 (s, 3H), 2,71-2,86 (m, 2H), 3,18-3,30 (m, 1H), 4,21-4,25 (m, 2H), 5,12 y 5,14 (s, 1H), 6,78-6,84 (m, 2H), 6,91-6,97 (m, 1H), 7,00-7,08 (m, 2H).

MS *m/z* ([M+Na]⁺) 401.

MS *m/z* ([M-H]⁻) 377.

45 Ejemplo 25: síntesis de ácido *terc*-butoxi-[2-croman-6-il-6-metil-3-(1-metil-ciclopropil)-fenil]-acético

[0230]



50

Etapa 1: preparación del intermedio éster metílico del ácido *terc*-butoxi-[2-croman-6-il-6-metil-3-(1-metil-

ciclopropil)-fenil]-acético (25a)

[0231] Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 22, etapa 2, el 2-(*terc*-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2*H*-1-benzopirán-6-il)-3-isopropenil-6-metilfenil]acetato de metilo (**4a**) (42 mg, 0,103 mmol) se convierte en éster metílico del ácido *terc*-butoxi-[2-croman-6-il-6-metil-3-(1-metil-ciclopropil)-fenil]-acético (**25a**) (15 mg, 0,035 mmol, 34 %).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 0,24-0,28 (m, 1H), 0,38-0,42 (m, 1H), 0,54-0,65 (m, 2H), 0,99 (s, 9H), 1,07 y 1,08 (s, 3H), 1,99-2,13 (m, 2H), 2,40 y 2,41 (s, 3H), 2,67-2,86 (m, 2H), 3,63 y 3,66 (s, 3H), 4,21-4,28 (m, 2H), 5,00 y 5,02 (s, 1H), 6,80 (dd, *J* = 8,2 Hz, *J* = 6,9 Hz, 1H), 6,93-7,07 (m, 3H), 7,27 y 7,28 (s, 1H).

MS *m/z* ([M+Na]⁺) 445.

Etapla 2: preparación de ácido *terc*-butoxi-[2-croman-6-il-6-metil-3-(1-metil-ciclopropil)-fenil]-acético (ejemplo 25)

[0232] Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 12, el intermedio éster metílico del ácido *terc*-butoxi-[2-croman-6-il-6-metil-3-(1-metil-ciclopropil)-fenil]-acético (**25a**) (15 mg, 0,035 mmol) se convierte en ácido *terc*-butoxi-[2-croman-6-il-6-metil-3-(1-metil-ciclopropil)-fenil]-acético (**ejemplo 25**) (11,5 mg, 0,028 mmol, 81 %) en forma de un sólido de color blanco.

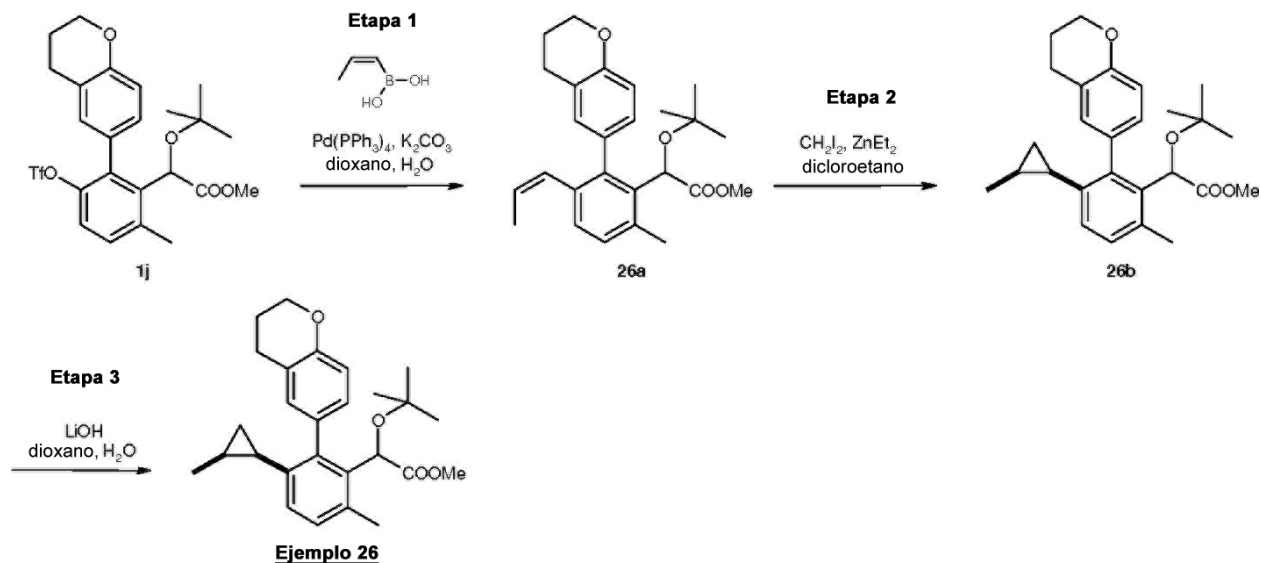
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 0,21-0,25 (m, 1H), 0,42-0,46 (m, 1H), 0,51-0,63 (m, 2H), 0,98 (s, 9H), 1,07 y 1,08 (s, 3H), 1,97-2,12 (m, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,71-2,89 (m, 2H), 4,22-4,29 (m, 2H), 5,12 y 5,14 (s, 1H), 6,80 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,92-7,09 (m, 2H), 7,18-7,30 (m, 2H).

MS *m/z* ([M+Na]⁺) 431.

MS *m/z* ([M-H]⁻) 407.

Ejemplo 26: síntesis de ácido *terc*-Butoxi-[2-croman-6-il-6-metil-3-(*cis*-2-metil-ciclopropil)-fenil]-acético

[0233]



Etapla 1: preparación del intermedio éster metílico del ácido *terc*-butoxi-[2-croman-6-il-6-metil-3-((*Z*)-propenil)-fenil]-acético (26a)

[0234] Una solución desgasificada de 2-(*terc*-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2*H*-1-benzopirán-6-il)-6-metil-3-trifluorometanosulfonyloxi-fenil]acetato de metilo (**1j**) (100 mg, 0,19 mmol), ácido *cis*-1-propen-1-ilborónico (50 mg, 0,582 mmol), carbonato potásico (80 mg, 0,580 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina) paladio (22 mg, 0,02 mmol) en una mezcla de 1,4-dioxano y agua (1,6/0,4 ml) se calentó en microondas a 110 °C durante 2 horas. Se añadió agua (5 ml). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 5 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (5 ml), se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por TLC preparativa (ciclohexano/acetato de etilo, 90/10) para proporcionar éster metílico del ácido *terc*-butoxi-[2-croman-6-il-6-metil-3-((*Z*)-propenil)-fenil]-acético (**26a**) (70 mg, 0,17 mmol, 88 %).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 0,96 (s, 9H), 1,77-1,82 (m, 3H), 1,98-2,09 (m, 2H), 2,43 (s, 3H), 2,60-2,82 (m, 2H), 3,67 y 3,70 (s, 3H), 4,22-4,25 (m, 2H), 5,11 y 5,13 (s, 1H), 5,46-5,57 (m, 1H), 5,90-5,96 (m, 1H), 6,74-6,85 (m, 2H), 7,00-7,08 (m, 2H), 7,19-7,22 (m, 1H).
MS m/z ($[\text{M}+\text{Na}]^+$) 431.

5

Etapla 2: preparación del intermedio éster metílico del ácido terc-butoxi-[2-croman-6-il-6-metil-3-(cis-2-metil-ciclopropil)-fenil]-acético (26b)

[0235] Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 22, etapa 2, el éster metílico del ácido terc-butoxi-[2-croman-6-il-6-metil-3-(Z)-propenil]-fenil]-acético (**26a**) (70 mg, 0,171 mmol) se convierte en éster metílico del ácido terc-butoxi-[2-croman-6-il-6-metil-3-(cis-2-metil-ciclopropil)-fenil]-acético (**26b**) (20 mg, 0,042 mmol, 20 %).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 0,58-0,64 (m, 1H), 0,73-0,77 (m, 1H), 0,80-0,82 (m, 2H), 0,97-1,00 (m, 9H), 1,09-1,25 (m, 1H), 1,46-1,55 (m, 1H), 2,00-2,10 (m, 2H), 2,40 y 2,42 (s, 3H), 2,68-2,87 (m, 2H), 3,67 y 3,69 (s, 3H), 4,20-4,30 (m, 2H), 5,07-5,13 (m, 1H), 6,74-7,06 (m, 4H), 6,79-7,11 (m, 5H).

15 MS m/z ($[\text{M}+\text{Na}]^+$) 445.

Etapla 3: preparación de ácido terc-butoxi-[2-croman-6-il-6-metil-3-(cis-2-metil-ciclopropil)-fenil]-acético (ejemplo 26)

20 **[0236]** Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 12, el intermedio éster metílico del ácido terc-butoxi-[2-croman-6-il-6-metil-3-(cis-2-metil-ciclopropil)-fenil]-acético (**26b**) (20 mg, 0,042 mmol) se convierte en ácido terc-butoxi-[2-croman-6-il-6-metil-3-(cis-2-metil-ciclopropil)-fenil]-acético (**ejemplo 26**) (5,3 mg, 0,013 mmol, 27 %) en forma de un sólido de color blanco.

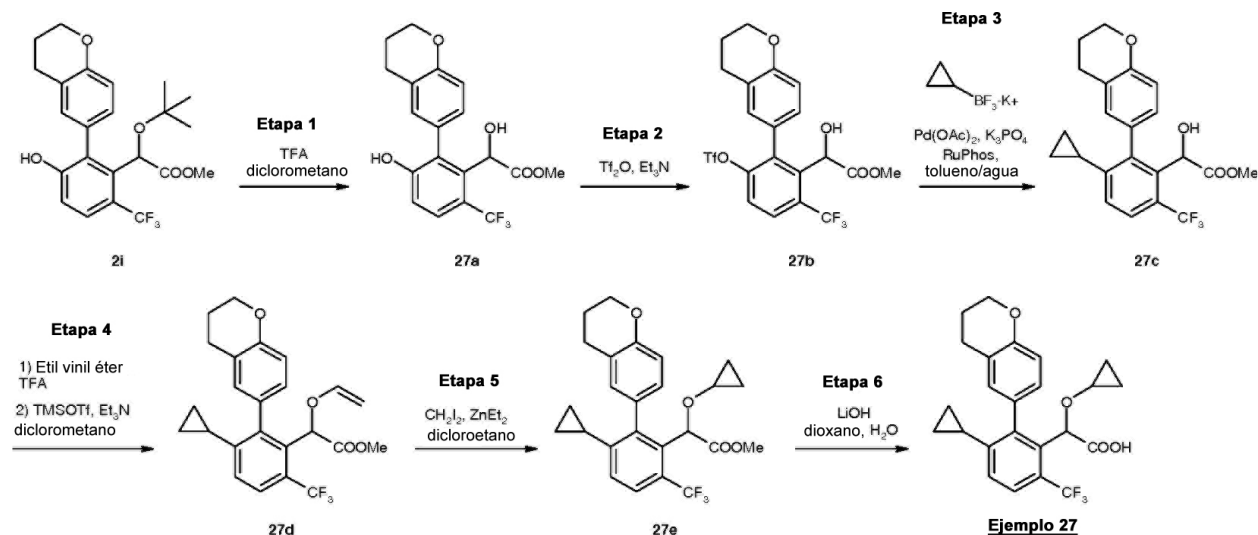
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 0,57-0,62 (m, 1H), 0,80-0,83 (m, 3H), 0,99-1,02 (m, 9H), 1,10-1,34 (m, 1H), 1,47-1,55 (m, 2H), 1,98-2,10 (m, 2H), 2,35 y 2,36 (s, 3H), 2,70-2,88 (m, 2H), 4,19-4,27 (m, 2H), 5,20-5,26 (m, 1H), 6,74-7,06 (m, 4H), 7,15-7,22 (m, 1H), 9,79 (s a, 1H).

MS m/z ($[\text{M}+\text{Na}]^+$) 431.

MS m/z ($[\text{M}-\text{H}]^-$) 407.

30 **Ejemplo 27: síntesis de ácido (2-croman-6-il-3-ciclopropil-6-trifluorometil-fenil)-ciclopropoxi-acético**

[0237]



35

Etapla 1: preparación del intermedio (2-croman-6-il-3-hidroxi-6-trifluorometil-fenil)-hidroxi-acetato de metilo (27a)

[0238] Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 23, etapa 1, 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-hidroxi-6-(trifluorometil)fenil]acetato de metilo (**2i**) (300 mg, 0,68 mmol) se convierte en (2-croman-6-il-3-hidroxi-6-trifluorometil-fenil)-hidroxi-acetato de metilo (**27a**) (260 mg, 0,68 mmol, 99 %) que se usó sin purificación adicional.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 1,96-2,12 (m, 2H), 2,70-2,90 (m, 2H), 3,12 (s a, 1H), 3,58 y 3,60 (s, 3H), 4,21-4,30 (m, 2H), 5,12 (s, 1H), 5,33 y 5,35 (s, 1H), 6,77-6,83 (m, 1H), 6,84-6,94 (m, 1H), 7,05 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,08-7,14 (m, 1H), 7,65 (d, J = 8,7 Hz, 1H).
MS *m/z* ([M-H]⁻) 381.

5

Etapla 2: preparación del intermedio (2-croman-6-il-3-trifluorometano sulfoniloxi-6-trifluorometil-fenil)-hidroxi-acetato de metilo (27b)

[0239] Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 10, el intermedio (2-croman-6-il-3-hidroxi-6-trifluorometil-fenil)-hidroxi-acetato de metilo (**27a**) (260 mg, 0,68 mmol), se convierte en (2-croman-6-il-3-trifluorometanosulfoniloxi-6-trifluorometil-fenil)-hidroxi-acetato de metilo (**27b**) (350 mg, 0,68 mmol, 100 %) que se usó sin purificación adicional.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 1,97-2,09 (m, 2H), 2,68-2,86 (m, 2H), 3,19 (s a, 1H), 3,59 y 3,61 (s, 3H), 4,20-4,28 (m, 2H), 5,40 (s, 1H), 6,73-6,86 (m, 2H), 7,02-7,09 (m, 1H), 7,47 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 8,8 Hz, 1H).

15 MS *m/z* ([M-H]⁻) 513.

Etapla 3: preparación del intermedio (2-croman-6-il-3-ciclopropil-6-trifluoro metil-fenil)-hidroxi-acetato de metilo (27c)

20 **[0240]** Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 21, etapa 4, el intermedio (2-croman-6-il-3-trifluorometanosulfoniloxi-6-trifluorometil-fenil)-hidroxi-acetato de metilo (**27b**) (350 mg, 0,68 mmol), se convierte, después de la purificación por TLC preparativa (ciclohexano/acetato de etilo, 70/30), en (2-croman-6-il-3-ciclopropil-6-trifluorometil-fenil)-hidroxi-acetato de metilo (**27c**) (85 mg, 0,21 mmol, 31 %).

25 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 0,57-0,72 (m, 2H), 0,72-0,85 (m, 2H), 1,41-1,51 (m, 1H), 1,98-2,11 (m, 2H), 2,71-2,86 (m, 2H), 3,07 y 3,09 (d, J = 4,3 Hz, 1H), 3,58 y 3,61 (s, 3H), 4,20-4,27 (m, 2H), 5,38 (d, J = 4,3 Hz, 1H), 6,74-6,85 (m, 2H), 6,93 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,01-7,06 (m, 1H), 7,62 (d, J = 8,3 Hz, 1H).

Etapla 4: preparación del intermedio (2-croman-6-il-3-ciclopropil-6-trifluoro metil-fenil)-viniloxi-acetato de metilo (27d)

30

[0241] Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 23, etapa 2, el intermedio (2-croman-6-il-3-ciclopropil-6-trifluorometil-fenil)-hidroxi-acetato de metilo (**27c**) (85 mg, 0,21 mmol) se convierte, después de la purificación por TLC preparativa (ciclohexano/acetato de etilo, 80/20) en (2-croman-6-il-3-ciclopropil-6-trifluorometil-fenil)-viniloxi-acetato de metilo (**27d**) (65 mg, 0,15 mmol, 72 %).

35 ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 0,58-0,89 (m, 4H), 1,45-1,57 (m, 1H), 1,99-2,10 (m, 2H), 2,74-2,85 (m, 2H), 3,59 y 3,61 (s, 3H), 4,03 y 4,04 (dd, J = 2,0 Hz, J = 6,4 Hz, 1H), 4,19-4,26 (m, 2H), 4,31 y 4,33 (dd, J = 2,0 Hz, J = 14,0 Hz, 1H), 5,47 (s, 1H), 6,16 y 6,20 (dd, J = 6,4 Hz, J = 14,0 Hz, 1H), 6,76-6,86 (m, 2H), 6,95 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,02-7,08 (m, 1H), 7,63 (d, J = 8,4 Hz, 1H).

MS *m/z* ([M+Na]⁺) 455.

40

Etapla 5: preparación del intermedio (2-croman-6-il-3-ciclopropil-6-trifluorometil-fenil)-ciclopropoxi-acetato de metilo (27e)

45 **[0242]** Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 23, etapa 3, el intermedio (2-croman-6-il-3-ciclopropil-6-trifluorometil-fenil)-viniloxi-acetato de metilo (**27d**) (65 mg, 0,15 mmol) se convierte, después de la purificación por TLC preparativa (ciclohexano/acetato de etilo, 80/20) en (2-croman-6-il-3-ciclopropil-6-trifluorometil-fenil)-ciclopropoxi-acetato de metilo (**27e**) (47 mg, 0,11 mmol, 70 %).

50 ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 0,29-0,38 (m, 2H), 0,47-0,58 (m, 2H), 0,62-0,73 (m, 2H), 0,75-0,86 (m, 2H), 1,45-1,55 (m, 1H), 2,00-2,11 (m, 2H), 2,71-2,84 (m, 2H), 3,29-3,38 (m, 1H), 3,61 y 3,62 (s, 3H), 4,20-4,27 (m, 2H), 5,19 y 5,20 (s, 1H), 6,77-7,01 (m, 4H), 7,61 (d, J = 8,4 Hz, 1H).

MS *m/z* ([M+Na]⁺) 469.

Etapla 6: preparación de ácido (2-croman-6-il-3-ciclopropil-6-trifluorometil-fenil)-ciclopropoxi-acético (ejemplo 27)

55

[0243] Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 12, el intermedio (2-croman-6-il-3-ciclopropil-6-trifluorometil-fenil)-ciclopropoxi-acetato de metilo (**27e**) (47 mg, 0,11 mmol) se convierte en ácido (2-croman-6-il-3-ciclopropil-6-trifluorometil-fenil)-ciclopropoxi-acético (**ejemplo 27**) (32 mg, 0,07 mmol, 70 %).

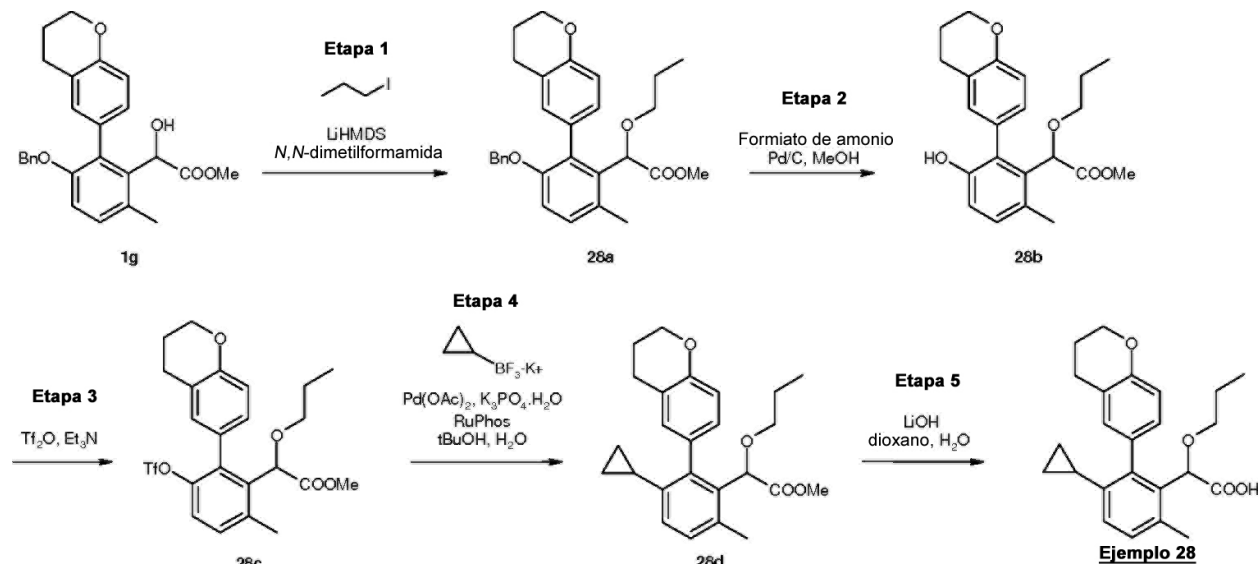
60 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 0,31-0,55 (m, 4H), 0,62-0,72 (m, 2H), 0,75-0,87 (m, 2H), 1,47-1,56 (m, 1H), 1,99-2,09 (m, 2H), 2,72-2,84 (m, 2H), 3,21-3,30 (m, 1H), 4,20-4,26 (m, 2H), 5,22 y 5,25 (s, 1H), 6,79-6,91 (m, 2H), 6,95 (d, J =

8,4 Hz, 1H), 7,01-7,07 (m, 1H), 7,63 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H).
MS m/z ($[M+Na]^+$) 455.

Ejemplo 28: síntesis de ácido (2-croman-6-il-3-ciclopropil-6-metil-fenil)-propoxi-acético

5

[0244]



10 Etapa 1: preparación del intermedio éster metílico del ácido (3-benciloxi-2-croman-6-il-6-metil-fenil)-propoxi-acético (28a)

[0245] A una solución de 2-[3-benciloxi-2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopirano-6-il)-6-metilfenil]-2-hidroxiacetato de metilo (**1g**) (128 mg, 0,306 mmol) en N,N -dimetilformamida anhidra (3 ml) en una atmósfera de nitrógeno a 0 °C se le añadieron sucesivamente bis(trimetilsilil)amida de litio 1 M en e (351 μ l, 0,351 mmol) y 2-yodopropano (228 μ l, 1,71 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas antes de añadir agua (10 ml). Las capas se separaron y la acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo, 90/10) para proporcionar éster metílico del ácido (3-benciloxi-2-croman-6-il-6-metil-fenil)-propoxi-acético (**28a**) (102 mg, 0,221 mmol, 72 %) en forma de un aceite incoloro.
MS m/z ($[M+Na]^+$) 483.

Etapa 2: preparación del intermedio éster metílico del ácido (2-croman-6-il-3-hidroxi-6-metil-fenil)-propoxi-acético (28b)

25

[0246] A una solución de éster metílico del ácido (3-benciloxi-2-croman-6-il-6-metil-fenil)-propoxi-acético (**28a**) (102 mg, 0,221 mmol) y formiato de amonio (349 mg, 5,53 mmol), en metanol anhidro (1 ml) desgasificado con argón, se le añadió paladio sobre carbono al 10 % (12 mg, 0,011 mmol). La reacción se calentó a reflujo durante 16 horas, después se enfrió a temperatura ambiente y se filtró sobre Millipore. Se añadió agua (5 ml). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 5 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío para proporcionar éster metílico del ácido 2-croman-6-il-3-hidroxi-6-metil-fenil)-propoxi-acético (**28b**) (36 mg, 0,097 mmol, 44 %) en forma de un sólido de color blanco.

1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0,84 (t, 3H, $J = 7,4$ Hz), 1,47-1,51 (m, 2H), 2,02-2,11 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,77-2,83 (m, 2H), 3,12-3,19 (m, 1H), 3,28-3,39 (m, 1H), 3,67 y 3,68 (s, 3H), 4,23-4,27 (m, 2H), 4,65 y 4,66 (s, 1H), 4,83 y 4,84 (s, 1H), 6,86-6,95 (m, 3H), 7,05-7,07 (m, 2H).

MS m/z ($[M+Na]^+$) 393.

Etapa 3: preparación del intermedio éster metílico del ácido (2-croman-6-il-6-metil-3-trifluorometano sulfonilo-fenil)-propoxi-acético (28c)

40

[0247] Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 10, el intermedio éster metílico del ácido 2-croman-6-il-3-hidroxi-6-metil-fenil)-propoxi-acético (**28b**) (36 mg, 0,097 mmol) se convierte en el intermedio éster metílico del ácido (2-croman-6-il-6-metil-3-trifluorometanosulfonilo-fenil)-propoxi-acético (**28c**) (51 mg, 0,097 mmol, 100 %) en forma de un aceite de color pardo. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 0,84 (dt, 3H, J = 7,4 Hz, J = 1,4 Hz), 1,44-1,53 (m, 2H), 2,00-2,07 (m, 2H), 2,38 y 2,39 (s, 3H), 2,68-2,88 (m, 2H), 3,09-3,17 (m, 1H), 3,33-3,42 (m, 1H), 3,68 y 3,69 (s, 3H), 4,21-4,24 (m, 2H), 4,93 y 4,94 (s, 1H), 6,82-6,84 (m, 1H), 6,90-7,03 (m, 2H), 7,20 (s, 2H). MS m/z ([M+Na]⁺) 525.

10 Etapa 4: preparación del intermedio éster metílico del ácido (2-croman-6-il-3-ciclopropil-6-metil-fenil)-propoxi-acético (**28d**)

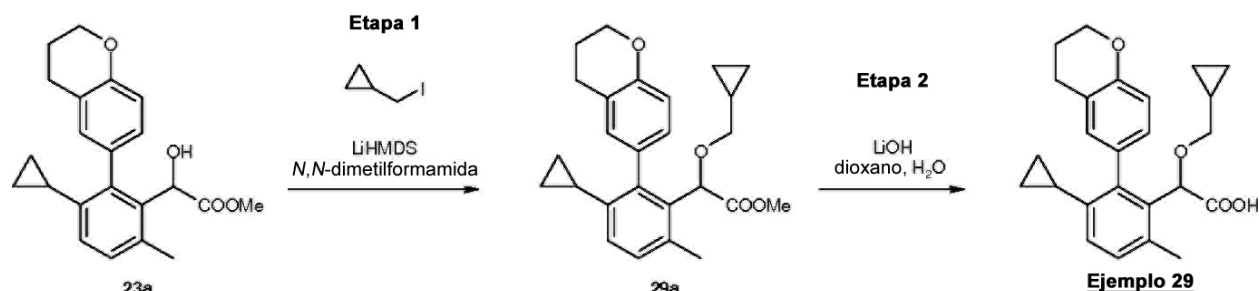
[0248] Una solución desgasificada de éster metílico del ácido (2-croman-6-il-6-metil-3-trifluorometanosulfonilo-fenil)-propoxi-acético (**28c**) (51 mg, 0,097 mmol), fosfato potásico tribásico monohidrato (144 mg, 0,626 mmol), ciclopropiltrifluoroborato potásico (20 mg, 0,132 mmol), acetato de paladio (0,6 mg, 0,025 mmol) y 2-diciclohexilfosfina-2',6'-diisopropoxibifenilo (RuPhos) (2,3 mg, 0,050 mmol) en terc-butanol (0,1 ml) y agua (0,1 ml) se calentó a 105 °C durante una noche. Se añadió agua (5 ml). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 5 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por TLC preparativa (ciclohexano/acetato de etilo, 90/10) para proporcionar éster metílico del ácido (2-croman-6-il-3-ciclopropil-6-metil-fenil)-propoxi-acético (**28d**) (18 mg, 0,045 mmol, 47 %). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 0,51-0,72 (m, 4H), 0,81-0,87 (m, 3H), 1,43-1,56 (m, 3H), 2,02-2,09 (m, 2H), 3,32 (s, 3H), 2,70-2,88 (m, 2H), 3,09-3,18 (m, 1H), 3,27-3,42 (m, 1H), 3,66 y 3,68 (s, 3H), 4,22-4,25 (m, 2H), 4,91 y 4,93 (s, 1H), 6,77 (dd, 1H, J = 7,9 Hz, J = 1,4 Hz), 6,82 (dd, 1H, J = 8,3 Hz, J = 3,4 Hz), 6,89-7,03 (m, 2H), 7,06 (d, 1H, J = 8,0 Hz). MS m/z ([M+Na]⁺) 417.

Etapa 5: preparación de ácido (2-croman-6-il-3-ciclopropil-6-metil-fenil)-propoxi-acético (ejemplo 28)

[0249] Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 12, el intermedio éster metílico del ácido (2-croman-6-il-3-ciclopropil-6-metil-fenil)-propoxi-acético (**28d**) (18 mg, 0,045 mmol) se convierte en ácido (2-croman-6-il-3-ciclopropil-6-metil-fenil)-propoxi-acético (6,3 mg, 0,016 mmol, 36 %) (ejemplo 28) en forma de un sólido de color blanco. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 0,55-0,76 (m, 4H), 0,81-0,87 (m, 3H), 1,43-1,54 (m, 3H), 2,00-2,09 (m, 2H), 3,32 y 3,33 (s, 3H), 2,68-2,88 (m, 2H), 3,13-3,30 (m, 2H), 4,22-4,25 (m, 2H), 5,02 y 5,03 (s, 1H), 6,77-6,84 (m, 2H), 6,88-6,93 (m, 1H), 7,02-7,09 (m, 2H). MS m/z ([M+Na]⁺) 403. MS m/z ([M-H]⁻) 379.

Ejemplo 29: síntesis de ácido (2-croman-6-il-3-ciclopropil-6-metil-fenil)-ciclopropil metoxi-acético

40 [0250]



45 Etapa 1: preparación del intermedio éster metílico del ácido (2-croman-6-il-3-ciclopropil-6-metil-fenil)-ciclopropilmetoxi-acético (**29a**)

[0251] Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 28, etapa 1, el intermedio éster metílico del ácido (2-croman-6-il-3-ciclopropil-6-metil-fenil)-hidroxi-acético (**23a**) (50 mg, 0,142 mmol) se convierte, por reacción con yodometilciclopropano (145 mg, 0,795 mmol), después de la purificación por TLC preparativa (ciclohexano/acetato de etilo, 90/10), en éster metílico del ácido (2-croman-6-il-3-ciclopropil-6-metil-fenil)-ciclopropilmetoxi-acético (**29a**)

(7 mg, 0,017 mmol, 12 %) en forma de un sólido de color blanco.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 0,04-0,10 (m, 2H), 0,35-0,45 (m, 2H), 0,50-0,74 (m, 4H), 0,87-1,00 (m, 1H), 1,43-1,53 (m, 1H), 1,99-2,09 (m, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,68-2,88 (m, 2H), 2,94-3,03 (m, 1H), 3,23-3,35 (m, 1H), 3,66 y 3,69 (s, 3H), 4,21-4,25 (m, 2H), 4,99 y 5,00 (s, 1H), 6,75-6,84 (m, 2H), 6,89-7,07 (m, 3H).

5 MS m/z ($[\text{M}+\text{Na}]^+$) 429.

Etapla 2: preparación de ácido (2-croman-6-il-3-ciclopropil-6-metil-fenil)-ciclopropil metoxi-acético (ejemplo 29)

- 10 **[0252]** Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 12, el intermedio éster metílico del ácido (2-croman-6-il-3-ciclopropil-6-metil-fenil)-ciclopropilmetoxi-acético (**29a**) (7 mg, 0,017 mmol) se convierte en ácido (2-croman-6-il-3-ciclopropil-6-metil-fenil)-ciclopropilmetoxi-acético (**ejemplo 29**) (3,8 mg, 0,010 mmol, 56 %) en forma de un sólido de color blanco. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ -0,10-0,04 (m, 2H), 0,34 (s a, 2H), 0,48-0,72 (m, 4H), 1,43-1,51 (m, 1H), 1,94-2,07 (m, 2H), 2,36 (s a, 3H), 2,71-2,86 (m, 3H), 3,20-3,40 (m, 2H), 4,17-4,20 (m, 2H), 4,74-4,94 (m, 1H), 6,72-6,76 (m, 2H), 6,87 (d, 1H, $J = 7,5$ Hz), 7,01(d, 1H, $J = 7,8$ Hz), 7,13 (s a, 1H).

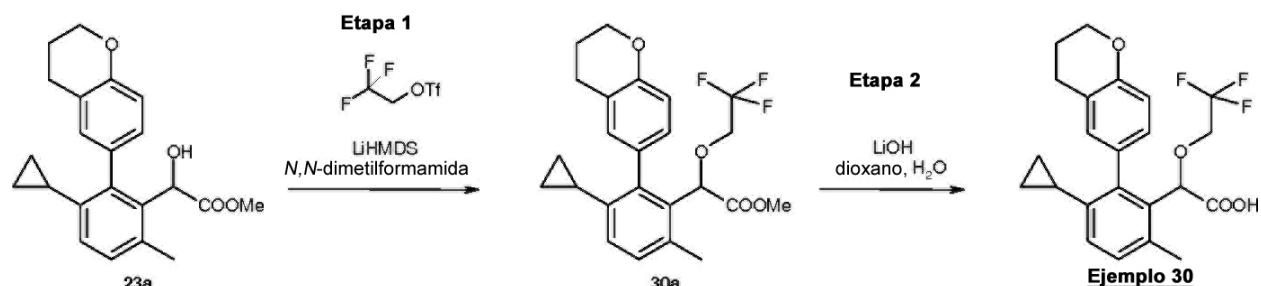
15 MS m/z ($[\text{M}+\text{Na}]^+$) 415.

MS m/z ($[\text{M}-\text{H}]^-$) 391.

Ejemplo 30: síntesis de ácido (2-croman-6-il-3-ciclopropil-6-metil-fenil)-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-acético

20

[0253]



- 25 **Etapla 1: preparación del intermedio éster metílico del ácido (2-croman-6-il-3-ciclopropil-6-metil-fenil)-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-acético (30a)**

[0254] Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 28, etapa 1, el intermedio éster metílico del ácido (2-croman-6-il-3-ciclopropil-6-metil-fenil)-hidroxi-acético (**23a**) (50 mg, 0,142 mmol) se convierte por reacción con trifluorometanosulfonato de 2,2,2-trifluoroetilo (115 μl , 0,755 mmol), después de la purificación por TLC preparativa (ciclohexano/acetato de etilo, 90/10) en éster metílico del ácido (2-croman-6-il-3-ciclopropil-6-metil-fenil)-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-acético (**30a**) (30 mg, 0,069 mmol, 48 %) en forma de un aceite incoloro.

- 30 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 0,50-0,62 (m, 2H), 0,64-0,74 (m, 2H), 1,42-1,54 (m, 1H), 2,00-2,08 (m, 2H), 2,26 y 2,28 (s, 3H), 2,60-2,85 (m, 2H), 3,49-3,61 (m, 1H), 3,67 y 3,68 (s, 3H), 3,83-4,15 (m, 1H), 4,21-4,24 (m, 2H), 5,02 (s, 1H), 6,78-6,83 (m, 2H), 6,89-6,99 (m, 2H), 7,07 (d, 1H, $J = 7,9$ Hz).

35 MS m/z ($[\text{M}+\text{Na}]^+$) 457.

Etapla 2: preparación de ácido (2-croman-6-il-3-ciclopropil-6-metil-fenil)-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-acético (ejemplo 30)

40

[0255] Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 12, el intermedio éster metílico del ácido (2-croman-6-il-3-ciclopropil-6-metil-fenil)-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-acético (**30a**) (30 mg, 0,069 mmol) se convierte en ácido (2-croman-6-il-3-ciclopropil-6-metil-fenil)-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-acético (**ejemplo 30**) (15 mg, 0,035 mmol, 51 %) en forma de un sólido de color blanco después de la purificación por TLC preparativa (diclorometano/metanol, 95/5).

- 45 ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 0,48-0,74 (m, 4H), 1,44-1,52 (m, 1H), 1,92-2,06 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,74-2,86 (m, 2H), 3,40-3,59 (m, 1H), 3,82-4,02 (m, 1H), 4,15-4,23 (m, 2H), 4,75-5,00 (m, 1H), 6,70-6,80 (m, 2H), 6,89 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz), 7,04 (d, 1H, $J = 7,8$ Hz), 7,10 (s a, 1H).

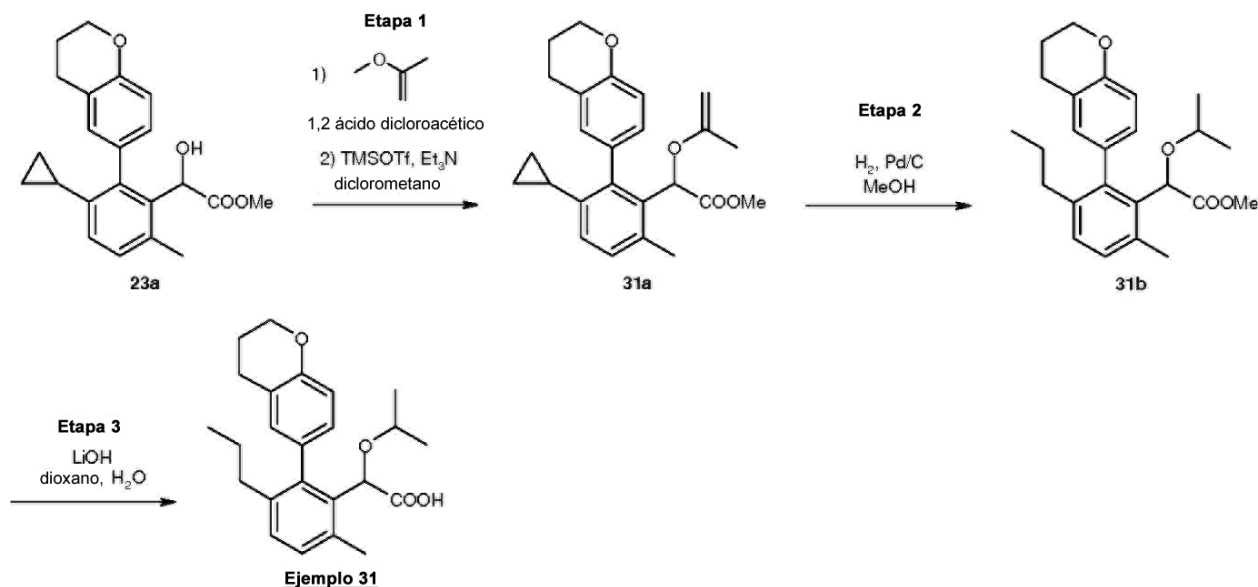
MS m/z ($[\text{M}+\text{Na}]^+$) 443.

MS m/z ($[\text{M}-\text{H}]^-$) 419.

50

Ejemplo 31: síntesis de ácido 2-croman-6-il-6-metil-3-propil-fenil)-isopropoxi-acético

[0256]



5

Etapa 1: preparación del intermedio éster metílico del ácido (2-croman-6-il-3-ciclopropil-6-metil-fenil)-isopropeniloxi-acético (**31a**)

[0257] A una solución agitada de éster metílico del ácido (2-croman-6-il-3-ciclopropil-6-metil-fenil)-hidroxi-acético (**23a**) (149 mg, 0,423 mmol) en 2-metoxipropeno (800 μ l) a temperatura ambiente se le añadió ácido 1,2-dicloroacético (1 gota). La agitación continuó durante 4 días antes de que la mezcla de reacción se concentrara por lavado con nitrógeno. El residuo se disolvió directamente en diclorometano anhidro (1 ml), se enfrió a 0 °C y se añadieron gota a gota trietilamina (88 μ l, 0,634 mmol) y trifluorometanosulfonato de trimetilsililo (100 μ l, 0,550 mmol) a -78 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente 48 horas antes de interrumpir la reacción con una solución 1 M de hidróxido sódico. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó por cromatografía en TLC preparativa (ciclohexano/acetato de etilo, 95/5) para dar éster metílico del ácido (2-croman-6-il-3-ciclopropil-6-metil-fenil)-isopropeniloxi-acético (**31a**) (30 mg, 0,078 mmol, 18 %) que contenía el 21 % de material de partida (**23a**) en forma de un aceite incoloro. MS m/z ($[M+Na]^+$) 415.

20

Etapa 2: preparación del intermedio éster metílico del ácido (2-croman-6-il-6-metil-3-propil-fenil)-isopropoxi-acético (**31b**)

[0258] Una mezcla de éster metílico del ácido (2-croman-6-il-3-ciclopropil-6-metil-fenil)-isopropeniloxi-acético (**31a**) (30 mg, 0,053 mmol) y paladio sobre carbono al 5 % (17 mg, 0,008 mmol) en metanol se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de presión de hidrógeno durante 16 horas. La mezcla se filtró sobre Millipore y se concentró al vacío. El residuo se purificó por TLC preparativa (ciclohexano/acetato de etilo, 90/10) para proporcionar éster metílico del ácido 2-croman-6-il-6-metil-3-propil-fenil)-isopropoxi-acético (**31b**) (17 mg, 0,042 mmol, 80 %). 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0,79 (t, 3H, $J = 7,3$ Hz), 0,93 (d, 3H, $J = 6,1$ Hz), 1,05 (d, 3H, $J = 6,1$ Hz), 1,36-1,46 (m, 2H), 1,96-2,12 (m, 2H), 2,20-2,30 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,68-2,85 (m, 2H), 3,48-3,59 (m, 1H), 3,65 (s, 3H), 4,19-4,28 (m, 2H), 4,94 (s, 1H), 6,76-6,84 (m, 2H), 6,90-6,95 (m, 1H), 7,08 (d, 1H, $J = 7,8$ Hz), 7,12 (d, 1H, $J = 7,8$ Hz). MS m/z ($[M+Na]^+$) 419.

30

Etapa 3: preparación de ácido 2-croman-6-il-6-metil-3-propil-fenil)-isopropoxi-acético

35

(ejemplo 31)

[0259] Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 12, el intermedio éster metílico del ácido 2-croman-6-il-6-metil-3-propil-fenil)-isopropoxi-acético (**31b**) (17 mg, 0,042 mmol) se convierte en ácido 2-croman-6-il-

40

6-metil-3-propil-fenil)-isopropoxi-acético (**ejemplo 31**) (12 mg, 0,031 mmol, 74 %) en forma de un sólido de color blanco después de la purificación por TLC preparativa (diclorometano/metanol, 95/5).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 0,78 (t, 3H, J = 7,3 Hz), 0,90 (d, 3H, J = 4,7 Hz), 1,05 (d, 3H, J = 5,2 Hz), 1,37-1,46 (m, 2H), 1,98-2,10 (m, 2H), 2,16-2,40 (m, 5H), 2,67-2,86 (m, 2H), 3,42-3,56 (m, 1H), 4,18-4,27 (m, 2H), 5,00 y 5,03 (s, 1H), 6,77-6,84 (m, 2H), 6,90-7,15 (m, 3H).

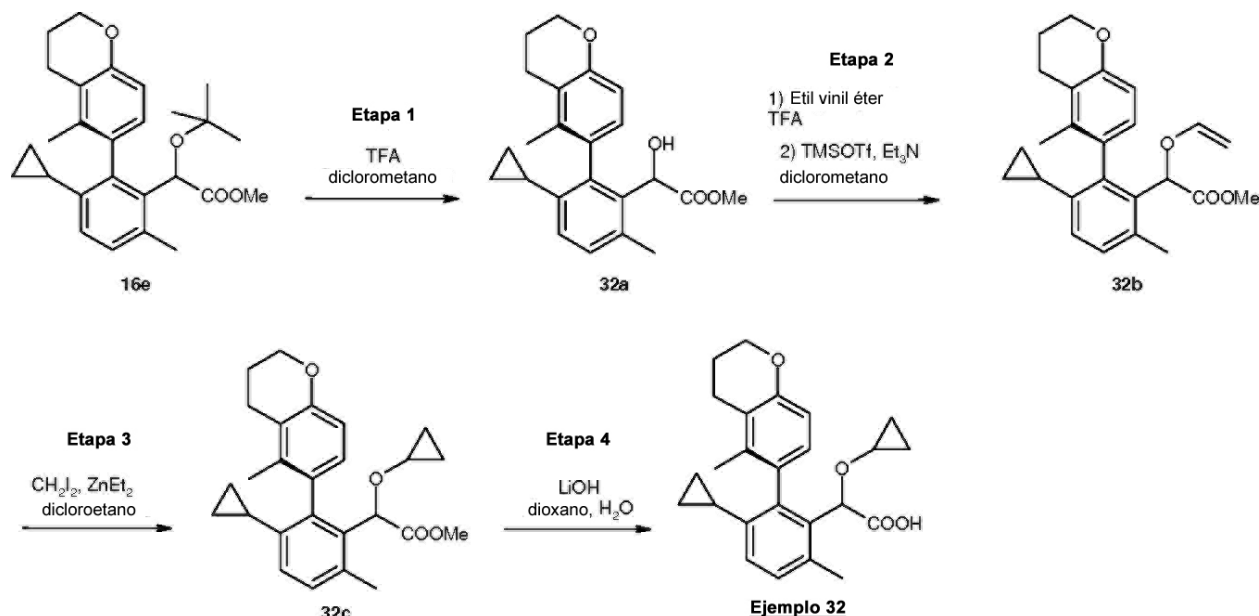
MS m/z ([M+Na]⁺) 405.

MS m/z ([M-H]⁻) 381.

Ejemplo 32: síntesis de ácido ciclopropoxi-[3-ciclopropil-6-metil-2-(5-metil-croman-6-il)-fenil]-acético

10

[0260]



15 **Etapa 1: preparación del intermedio [3-ciclopropil-6-metil-2-(5-metil-croman-6-il)-fenil]-hidroxi-acetato de metilo (32a)**

[0261] Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 23, etapa 1, 2-(*terc*-butoxi)-2-[3-ciclopropil-6-metil-2-(5-metil-croman-6-il)-fenil]acetato de metilo (**16e**) (226 mg, 0,54 mmol) se convierte en [3-ciclopropil-6-metil-2-(5-metil-croman-6-il)-fenil]-hidroxi-acetato de metilo (**32a**) (191 mg, 0,52 mmol, 97 %) que se usó sin purificación adicional.

20 ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 0,48-0,75 (m, 4H), 1,28-1,40 (m, 1H), 1,91 (s, 3H), 2,03-2,14 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,69 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 2,93 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 3,69 (s, 3H), 4,15-4,21 (m, 2H), 5,06 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 6,70-6,78 (m, 2H), 6,88 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 8,0 Hz, 1H).

25 **Etapa 2: preparación del intermedio [3-ciclopropil-6-metil-2-(5-metil-croman-6-il)-fenil]-viniloxi-acetato de metilo (32b)**

[0262] Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 23, etapa 2, el intermedio [3-ciclopropil-6-metil-2-(5-metil-croman-6-il)-fenil]-hidroxi-acetato de metilo (**32a**) (191 mg, 0,52 mmol) se convierte, después de la purificación por TLC preparativa (ciclohexano/acetato de etilo, 80/20) en [3-ciclopropil-6-metil-2-(5-metil-croman-6-il)-fenil]-viniloxi-acetato de metilo (**32b**) (35 mg, 0,089 mmol, 17 %).

30 ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 0,52-0,74 (m, 4H), 1,29-1,40 (m, 1H), 1,92 (s, 3H), 2,06-2,13 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,70 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 3,67 (s, 3H), 3,99 (dd, J = 1,9 Hz, J = 6,4 Hz, 1H), 4,17-4,22 (m, 2H), 4,27 (dd, J = 1,9 Hz, J = 13,9 Hz, 1H), 5,17 (s, 1H), 6,12 (dd, J = 6,4 Hz, J = 13,9 Hz, 1H), 6,72 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 8,0 Hz, 1H).

MS m/z ([M+Na]⁺) 415.

Etapa 3: preparación del intermedio ciclopropoxi-[3-ciclopropil-6-metil-2-(5-metil-croman-6-il)-fenil]-acetato de metilo (32c)

[0263] Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 23, etapa 3, el intermedio [3-ciclopropil-6-metil-2-(5-metil-croman-6-il)-fenil]-viniloxi-acetato de metilo (**32b**) (35 mg, 0,089 mmol) se convierte, después de la purificación por TLC preparativa (ciclohexano/acetato de etilo, 80/20) en ciclopropoxi-[3-ciclopropil-6-metil-2-(5-metil-croman-6-il)-fenil]-acetato de metilo (**32c**) (18 mg, 0,044 mmol, 49 %).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 0,22-0,30 (m, 1H), 0,34-0,46 (m, 2H), 0,51-0,71 (m, 5H), 1,27-1,38 (m, 1H), 1,91 (s, 3H), 2,06-2,16 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,64-2,77 (m, 2H), 3,44-3,50 (m, 1H), 3,64 (s, 3H), 4,16-4,24 (m, 2H), 4,93 (s, 1H), 6,69-6,76 (m, 2H), 6,86 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,06 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H).

MS m/z ($[\text{M}+\text{Na}]^+$) 429.

10

Etapla 4: preparación de ácido ciclopropoxi-[3-ciclopropil-6-metil-2-(5-metil-croman-6-il)-fenil]-acético (ejemplo 32)

[0264] Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 12, el intermedio ciclopropoxi-[3-ciclopropil-6-metil-2-(5-metil-croman-6-il)-fenil]-acetato de metilo (**32c**) (18 mg, 0,044 mmol) se convierte en ácido ciclopropoxi-[3-ciclopropil-6-metil-2-(5-metil-croman-6-il)-fenil]-acético (**ejemplo 32**) (11 mg, 0,028 mmol, 63 %).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 0,32-0,43 (m, 2H), 0,44-0,72 (m, 6H), 1,30-1,40 (m, 1H), 1,92 (s, 3H), 2,05-2,13 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,62-2,75 (m, 2H), 3,29-3,35 (m, 1H), 4,15-4,22 (m, 2H), 5,00 (s, 1H), 6,69 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 6,78 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,88 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,09 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H).

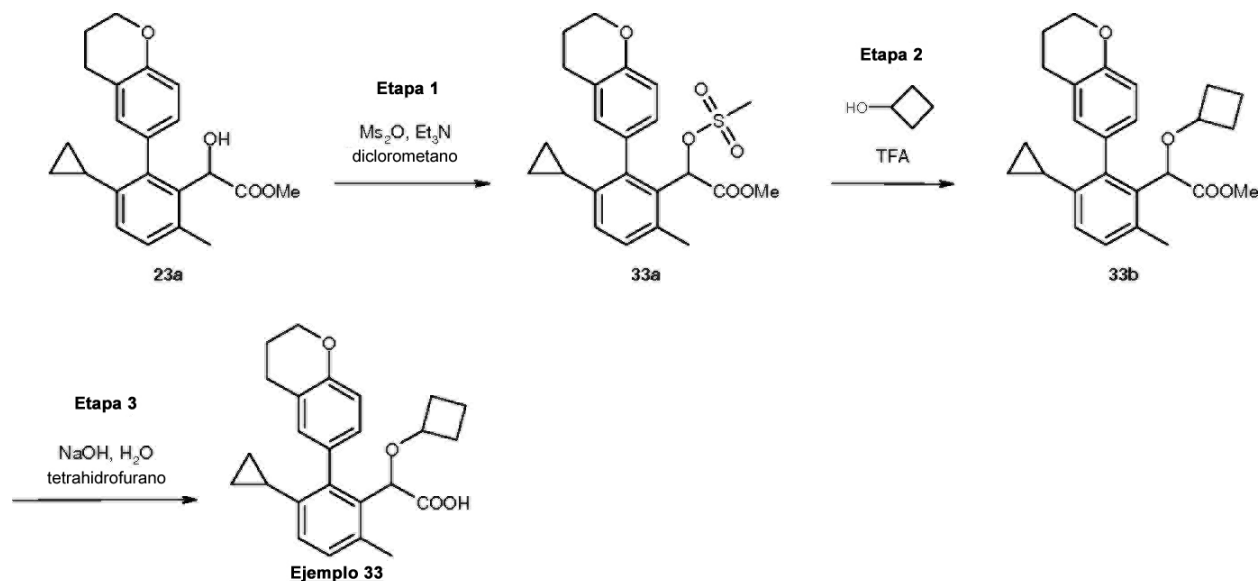
MS m/z ($[\text{M}+\text{Na}]^+$) 415.

MS m/z ($[\text{M}-\text{H}]^-$) 391.

20

Ejemplo 33: síntesis de ácido (2-croman-6-il-3-ciclopropil-6-metil-fenil)-ciclobutoxi-acético

25 **[0265]**



Etapla 1: preparación del intermedio éster metílico del ácido (2-croman-6-il-3-ciclopropil-6-metil-fenil)-metanosulfonilo-acético (33a)

30

[0266] A una solución del intermedio éster metílico del ácido (2-croman-6-il-3-ciclopropil-6-metil-fenil)-hidroxiacético (**23a**) (219 mg, 0,624 mmol) en diclorometano anhidro (4 ml) a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno se le añadieron sucesivamente trietilamina (174 μl , 1,25 mmol), y anhídrido metanosulfónico (119 mg, 1,25 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche antes de añadir agua (5 ml). Las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 5 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución saturada de cloruro sódico (5 ml), se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío para proporcionar éster metílico del ácido (2-croman-6-il-3-ciclopropil-6-metil-fenil)-metanosulfonilo-acético (**33a**) (232 mg, 0,323 mmol, 51 %) que contenía el 40 % de material de partida (**23a**) en forma de un aceite incoloro. Este aceite se usará en la siguiente etapa sin purificación adicional.

40

MS m/z ($[M+Na]^+$) 453.

Etapla 2: preparación del intermedio éster metílico del ácido (2-croman-6-il-3-ciclopropil-6-metil-fenil)-ciclobutoxi-acético (33b)

5

[0267] A una solución de éster metílico del ácido metil (2-croman-6-il-3-ciclopropil-6-metil-fenil)-metanosulfonil oxi-acético (**33a**) (114 mg, 0,265 mmol) en ciclobutanol (0,5 ml) se le añadió ácido trifluoroacético (23 μ l, 0,291 mmol). La mezcla se agitó a 90 °C durante 2 horas y se vertió en una solución saturada de bicarbonato sódico (10 ml). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 5 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con

10 agua (20 ml), se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por TLC preparativa (ciclohexano/diclorometano, 55/45) para proporcionar éster metílico del ácido (2-croman-6-il-3-ciclopropil-6-metil-fenil)-ciclobutoxi-acético (**33b**) (14 mg, 0,034 mmol, 13 %) en forma de un sólido de color blanco.

1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0,51-0,75 (m, 4H), 1,24-1,38 (m, 1H), 1,44-1,61 (m, 2H), 1,71-1,94 (m, 3H), 1,96-2,05 (m, 3H), 2,32 y 2,33 (s, 3H), 2,72-2,86 (m, 2H), 3,66 y 3,69 (s, 3H), 3,77-3,90 (m, 1H), 4,19-4,28 (m, 2H), 4,89 y 4,94

15 (s, 1H), 6,77 (dd, 1H, $J = 7,9$ Hz, $J = 2,1$ Hz), 6,82 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 6,92-7,01 (m, 2H), 7,05 (d, 1H, $J = 7,9$ Hz).

MS m/z ($[M+Na]^+$) 429.

Etapla 3: preparación de ácido (2-croman-6-il-3-ciclopropil-6-metil-fenil)-ciclobutoxi-acético (ejemplo 33)

20 [0268] Una mezcla de éster metílico del ácido (2-croman-6-il-3-ciclopropil-6-metil-fenil)-ciclobutoxi-acético (**33b**) (14 mg, 0,034 mmol) e hidróxido sódico 2 M en agua (0,5 ml, 1,00 mmol) en tetrahidrofurano (1 ml) se calentó a 90 °C durante 48 horas. Se añadió agua (5 ml) al residuo y la capa acuosa se acidificó con a ácido clorhídrico 1 M hasta pH 3 y se extrajo con acetato de etilo (2 x 5 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se

25 secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por TLC preparativa (diclorometano/metanol, 90/10) para proporcionar ácido (2-croman-6-il-3-ciclopropil-6-metil-fenil)-ciclobutoxi-acético (**ejemplo 33**) (13 mg, 0,033 mmol, 99 %) en forma de un sólido de color blanco.

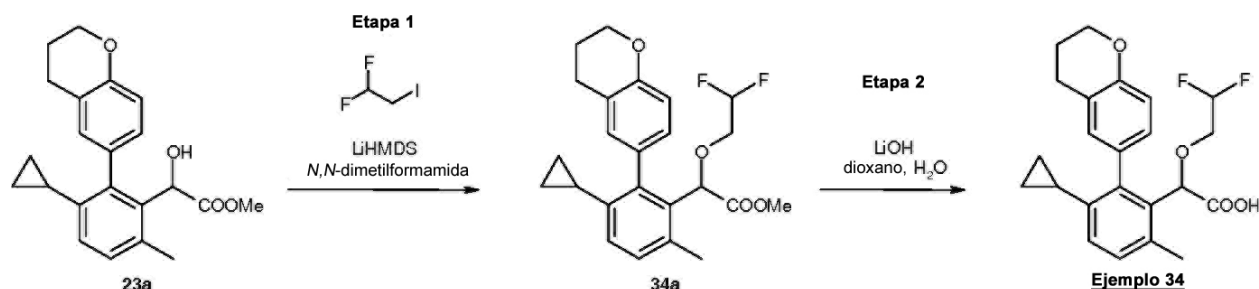
1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 0,47-0,73 (m, 4H), 1,22-1,40 (m, 1H), 1,42-1,60 (m, 2H), 1,64-1,92 (m, 4H), 1,94-2,08 (m, 3H), 2,33 (s a, 3H), 2,70-2,92 (m, 2H), 3,68-3,90 (m, 1H), 4,14-4,22 (m, 2H), 4,89 (s a, 1H), 6,73-6,80 (m, 2H), 6,90-7,16 (m, 3H).

30 MS m/z ($[M+Na]^+$) 415.

MS m/z ($[M-H]^-$) 391.

Ejemplo 34: síntesis de ácido (2-croman-6-il-3-ciclopropil-6-metil-fenil)-(2,2-difluoro-etoxi)-acético

35 [0269]



40 **Etapla 1: preparación del intermedio éster metílico del ácido (2-croman-6-il-3-ciclopropil-6-metil-fenil)-(2,2-difluoro-etoxi)-acético (34a)**

[0270] Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 28, etapa 1, el intermedio éster metílico del ácido (2-croman-6-il-3-ciclopropil-6-metil-fenil)-hidroxi-acético (**23a**) (50 mg, 0,142 mmol) se convierte, por reacción con 1,1-difluoro-2-yodoetano (153 mg, 0,795 mmol), después de la purificación por TLC preparativa (ciclohexano/acetato de etilo, 80/20), en éster metílico del ácido (2-croman-6-il-3-ciclopropil-6-metil-fenil)-(2,2-difluoro-etoxi)-acético (**34a**)

45 (5 mg, 0,012 mmol, 8 %) en forma de un aceite de color amarillo.

1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0,51-0,76 (m, 4H), 1,42-1,53 (m, 1H), 2,02-2,09 (m, 2H), 2,29 y 2,30 (s, 3H), 2,74-2,86 (m, 2H), 3,33-3,48 (m, 1H), 3,59-3,82 (m, 4H), 4,19-4,30 (m, 2H), 4,96 y 4,99 (s, 1H), 5,58-6,00 (m, 1H), 6,78-6,85 (m, 2H), 6,91-7,01 (m, 2H), 7,07 (d, 1H, $J = 7,9$ Hz).

50 MS m/z ($[M+Na]^+$) 439

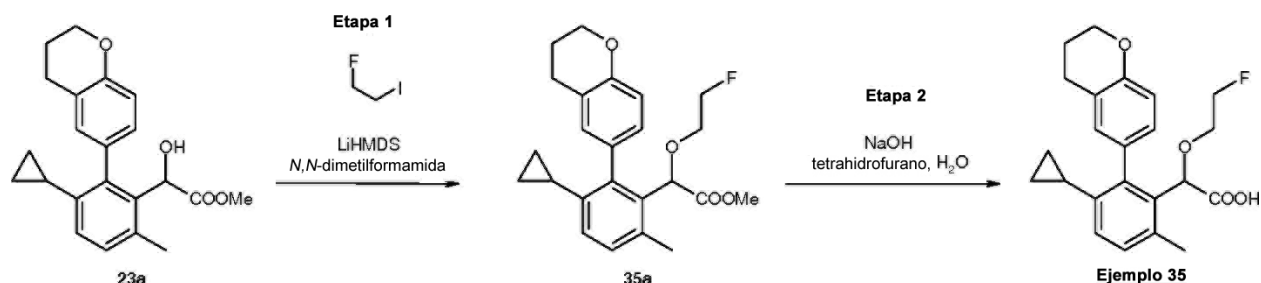
Etapla 2: preparación de ácido (2-croman-6-il-3-ciclopropil-6-metil-fenil)-(2,2-difluoro-etoxi)-acético (ejemplo 34)

5 **[0271]** Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 12, el intermedio éster metílico del ácido (2-croman-6-il-3-ciclopropil-6-metil-fenil)-(2,2-difluoro-etoxi)-acético (**34a**) (5 mg, 0,012 mmol) se convierte en ácido (2-croman-6-il-3-ciclopropil-6-metil-fenil)-(2,2-difluoro-etoxi)-acético (**ejemplo 34**) (2 mg, 0,005 mmol, 41 %) en forma de un sólido de color blanco.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 0,52-0,78 (m, 4H), 1,43-1,55 (m, 1H), 1,97-2,10 (m, 2H), 2,29-2,36 (m, 3H), 2,77-2,85 (m, 2H), 3,38-3,61 (m, 2H), 4,19-4,28 (m, 2H), 5,11 y 5,12 (s, 1H), 5,54-5,95 (m, 1H), 6,79-6,85 (m, 2H), 6,88-7,04 (m, 2H), 7,09 (d, 1H, J = 8,0 Hz). MS m/z ([M+Na]⁺) 425.
MS m/z ([M-H]⁻) 401.

Ejemplo 35: síntesis de ácido (2-croman-6-il-3-ciclopropil-6-metil-fenil)-(2-fluoro-etoxi)-acético

15

[0272]

20 **Etapla 1: preparación del intermedio éster metílico del ácido (2-croman-6-il-3-ciclopropil-6-metil-fenil)-(2-fluoro-etoxi)-acético (35a)**

[0273] Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 28, etapa 1, el intermedio éster metílico del ácido (2-croman-6-il-3-ciclopropil-6-metil-fenil)-hidroxi-acético (**23a**) (50 mg, 0,142 mmol) se convierte por reacción con 1-fluoro-2-yodoetano (138 mg, 0,795 mmol), después de la purificación por TLC preparativa (ciclohexano/acetato de etilo, 80/20) en éster metílico del ácido (2-croman-6-il-3-ciclopropil-6-metil-fenil)-(2-fluoro-etoxi)-acético (**35a**) (34 mg, 0,085 mmol, 60 %) en forma de un aceite de color amarillo.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 0,51-0,73 (m, 4H), 1,44-1,54 (m, 1H), 2,00-2,10 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,72-2,86 (m, 2H), 3,37-3,84 (m, 5H), 4,20-4,26 (m, 2H), 4,31-4,62 (m, 2H), 4,96 y 5,00 (s, 1H), 6,77-6,84 (m, 2H), 6,88-7,05 (m, 2H), 7,07 (d, 1H, J = 7,9 Hz). MS m/z ([M+Na]⁺) 421.

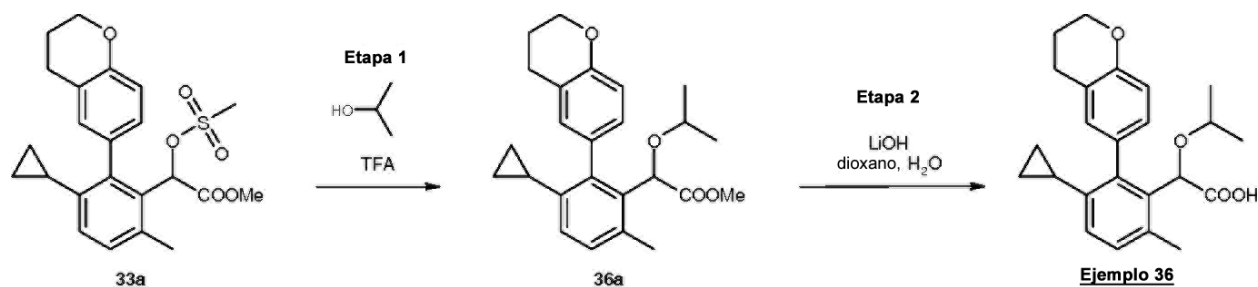
Etapla 2: preparación de ácido (2-croman-6-il-3-ciclopropil-6-metil-fenil)-(2-fluoro-etoxi)-acético (ejemplo 35)

35 **[0274]** Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 33, etapa 3, el intermedio éster metílico del ácido (2-croman-6-il-3-ciclopropil-6-metil-fenil)-(2-fluoro-etoxi)-acético (**35a**) (34 mg, 0,085 mmol) se convierte en ácido (2-croman-6-il-3-ciclopropil-6-metil-fenil)-(2-fluoro-etoxi)-acético (**ejemplo 35**) (20 mg, 0,052 mmol, 61 %) en forma de un sólido de color blanco.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 0,52-0,79 (m, 4H), 1,42-1,53 (m, 1H), 2,00-2,08 (m, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,73-2,85 (m, 2H), 3,41-3,70 (m, 2H), 4,19-4,26 (m, 2H), 4,31-4,38 (m, 1H), 4,47-4,54 (m, 1H), 5,08 y 5,09 (s, 1H), 6,74-6,86 (m, 2H), 6,87-6,94 (m, 1H), 6,98-7,12 (m, 2H). MS m/z ([M+Na]⁺) 407.
MS m/z ([M-H]⁻) 383.

45 **Ejemplo 36: síntesis de ácido (2-croman-6-il-3-ciclopropil-6-metil-fenil)-isopropoxi-acético**

[0275]



Etapa 1: preparación del intermedio éster metílico del ácido (2-croman-6-il-3-ciclopropil-6-metil-fenil)-isopropoxi-acético (36a)

5 [0276] Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 33, etapa 2, el intermedio éster metílico del ácido (2-croman-6-il-3-ciclopropil-6-metil-fenil)-metanosulfonilo-acético (**36a**) (102 mg, 0,237 mmol) se convierte por reacción con isopropanol (0,5 ml), después de la purificación por TLC preparativa (ciclohexano/diclorometano, 50/50) en éster metílico del ácido (2-croman-6-il-3-ciclopropil-6-metil-fenil)-isopropoxi-acético (**36a**) (20 mg, 0,051 mmol, 10 21 %).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 0,49-0,75 (m, 4H), 0,95 (dd, 3H, J = 6,1 Hz, J = 2,8 Hz), 1,03 (dd, 3H, J = 9,7 Hz, J = 6,1 Hz), 1,42-1,53 (m, 1H), 1,98-2,13 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,67-2,88 (m, 2H), 3,43-3,59 (m, 1H), 3,66 y 3,68 (s, 3H), 4,21-4,27 (m, 2H), 5,01 y 5,05 (s, 1H), 6,76 (dd, J = 7,9 Hz, 1H), 6,82 (t, J = 8,5 Hz, 1H), 6,90-7,03 (m, 2H), 7,05 (d, J = 8,0 Hz, 1H).

15 MS m/z ([M+Na]⁺) 417.

Etapa 2: preparación de ácido (2-croman-6-il-3-ciclopropil-6-metil-fenil)-isopropoxi-acético (ejemplo 36)

20 [0277] Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 12, el éster metílico del ácido (2-croman-6-il-3-ciclopropil-6-metil-fenil)-isopropoxi-acético (**36a**) (20 mg, 0,051 mmol) se convierte, después de la purificación por TLC preparativa (diclorometano/metanol, 90/10), en ácido (2-croman-6-il-3-ciclopropil-6-metil-fenil)-isopropoxi-acético (**ejemplo 36**) (12 mg, 0,031 mmol, 61 %) en forma de un sólido de color blanco.

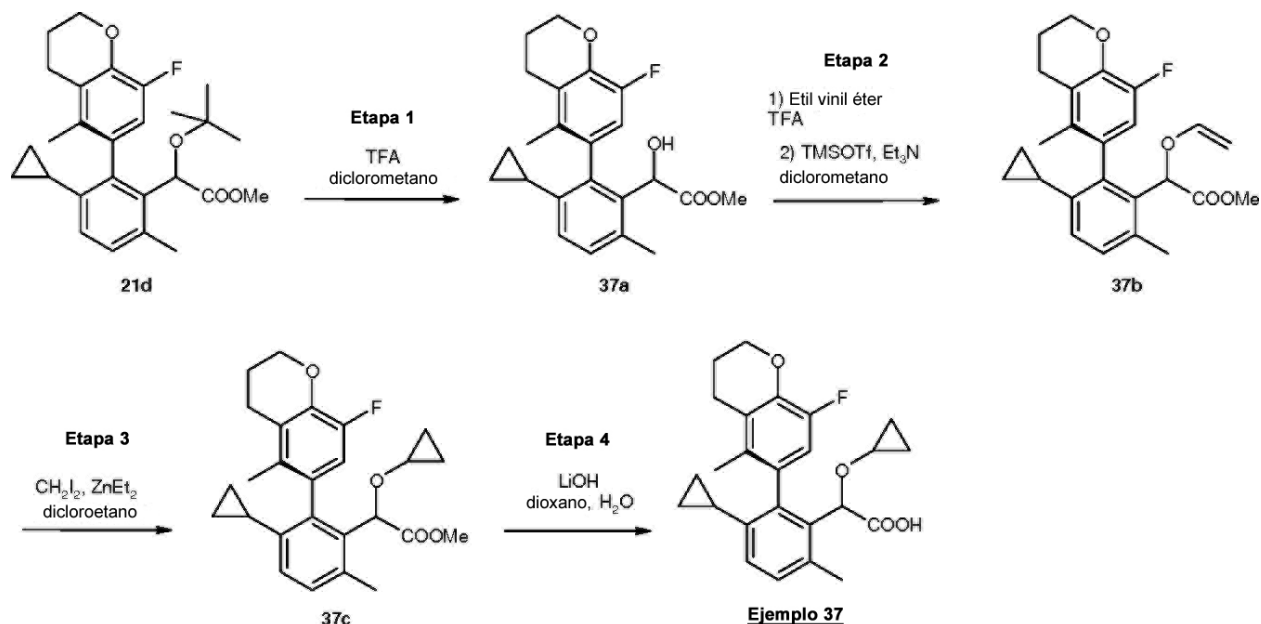
¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 0,50-0,75 (m, 4H), 0,80-1,00 (m, 6H), 1,42-1,53 (m, 1H), 1,95-2,10 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,70-2,88 (m, 2H), 3,40-3,70 (m, 1H), 4,13-4,25 (m, 2H), 5,00 (s, 1H), 6,74-6,78 (m, 2H), 6,90-6,94 (m, 1H), 7,02-7,15 (m, 2H).

25 MS m/z ([M+Na]⁺) 403.

MS m/z ([M-H]⁻) 379.

Ejemplo 37: síntesis de ácido ciclopropoxi-[3-ciclopropil-2-(8-fluoro-5-metil-croman-6-il)-6-metil-fenil]-acético

30 [0278]



Etapa 1: preparación del intermedio [3-ciclopropil-2-(8-fluoro-5-metil-croman-6-il)-6-metil-fenil]-hidroxi-acetato de metilo (37a)

5

[0279] Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 23, etapa 1, *tert*-butoxi-[3-ciclopropil-2-(8-fluoro-5-metil-croman-6-il)-6-metil-fenil]-acetato de metilo (**21d**) (290 mg, 0,66 mmol) se convierte en [3-ciclopropil-2-(8-fluoro-5-metil-croman-6-il)-6-metil-fenil]-hidroxi-acetato de metilo (**37a**) (230 mg, 0,60 mmol, 90 %) que se usó sin purificación adicional.

10 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 0,49-0,74 (m, 4H), 1,27-1,36 (m, 1H), 1,86 (s, 3H), 2,08-2,15 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,70 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 2,94 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 3,70 (s, 3H), 4,23-4,28 (m, 2H), 5,04 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 6,75 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 6,76 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 8,0 Hz, 1H).

Etapa 2: preparación del intermedio [3-ciclopropil-2-(8-fluoro-5-metil-croman-6-il)-6-metil-fenil]-viniloxi-acetato de metilo (37b)

15

[0280] Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 23, etapa 2, el intermedio [3-ciclopropil-2-(8-fluoro-5-metil-croman-6-il)-6-metil-fenil]-hidroxi-acetato de metilo (**37a**) (100 mg, 0,26 mmol) se convierte, después de la purificación por TLC preparativa (ciclohexano/acetato de etilo, 70/30) en [3-ciclopropil-2-(8-fluoro-5-metil-croman-6-il)-6-metil-fenil]-viniloxi-acetato de metilo (**37b**) (51 mg, 0,12 mmol, 48 %).

20 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 0,50-0,75 (m, 4H), 1,29-1,38 (m, 1H), 1,88 (s, 3H), 2,08-2,18 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,66-2,77 (m, 2H), 3,68 (s, 3H), 4,04 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 4,22-4,30 (m, 3H), 5,14 (s, 1H), 6,14 (dd, J = 6,4 Hz, J = 13,9 Hz, 1H), 6,68 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 6,78 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 8,0 Hz, 1H).
MS m/z ([M+Na]⁺) 433.

25

Etapa 3: preparación del intermedio ciclopropoxi-[3-ciclopropil-2-(8-fluoro-5-metil-croman-6-il)-6-metil-fenil]-acetato de metilo (37c)

[0281] Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 23, etapa 3, el intermedio [3-ciclopropil-2-(8-fluoro-5-metil-croman-6-il)-6-metil-fenil]-viniloxi-acetato de metilo (**37b**) (50 mg, 0,12 mmol) se convierte, después de la purificación por TLC preparativa (ciclohexano/acetato de etilo, 80/20) en ciclopropoxi-[3-ciclopropil-2-(8-fluoro-5-metil-croman-6-il)-6-metil-fenil]-acetato de metilo (**37c**) (44 mg, 0,10 mmol, 85 %).

30 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 0,29-0,35 (m, 1H), 0,38-0,50 (m, 2H), 0,50-0,73 (m, 5H), 1,27-1,36 (m, 1H), 1,87 (s, 3H), 2,08-2,19 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,65-2,78 (m, 2H), 3,41-3,48 (m, 1H), 3,64 (s, 3H), 4,24-4,31 (m, 2H), 4,90 (s, 1H), 6,70-6,77 (m, 2H), 7,08 (d, J = 8,0 Hz, 1H).
MS m/z ([M+Na]⁺) 447.

35

Etapa 6: preparación de ácido ciclopropoxi-[3-ciclopropil-2-(8-fluoro-5-metil-croman-6-il)-6-metil-fenil]-

acético (ejemplo 37)

[0282] Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 12, el intermedio ciclopropoxi-[3-ciclopropil-2-(8-fluoro-5-metil-croman-6-il)-6-metil-fenil]-acetato de metilo (**37c**) (44 mg, 0,10 mmol) se convierte en ácido ciclopropoxi-[3-ciclopropil-2-(8-fluoro-5-metil-croman-6-il)-6-metil-fenil]-acético (**ejemplo 37**) (32 mg, 0,078 mmol, 75 %).

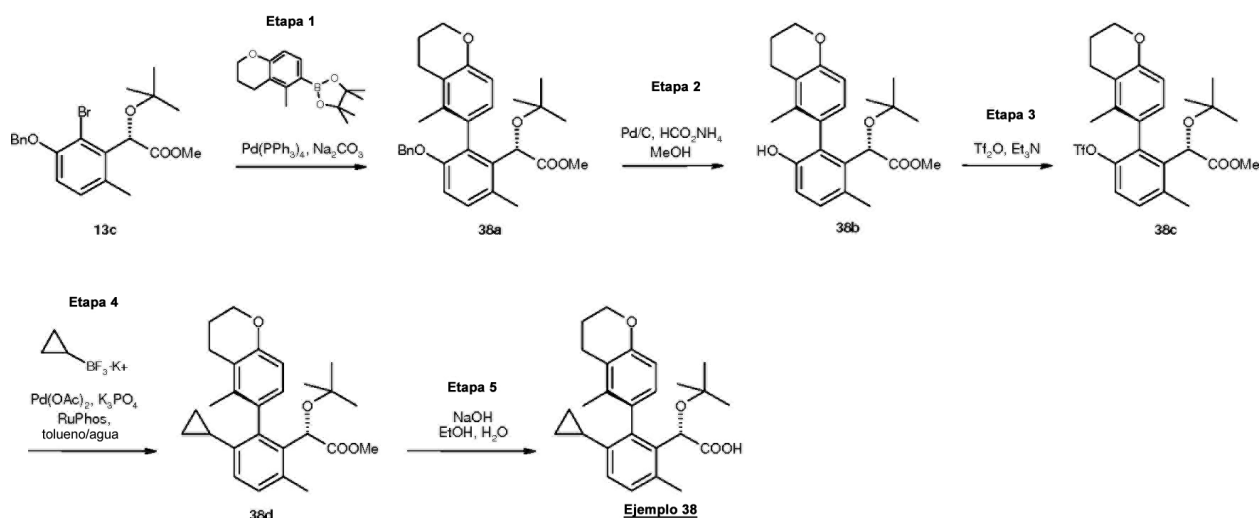
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 0,37-0,61 (m, 6H), 0,64-0,73 (m, 2H), 1,29-1,39 (m, 1H), 1,89 (s, 3H), 2,08-2,17 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,64-2,76 (m, 2H), 3,27-3,34 (m, 1H), 4,22-4,31 (m, 2H), 4,95 (s, 1H), 6,75 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 6,79 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 8,0 Hz, 1H).

10 MS *m/z* ([M+Na]⁺) 433.

MS *m/z* ([M-H]⁻) 409.

Ejemplo 38: síntesis de ácido (S)-*tert*-butoxi-[3-ciclopropil-6-metil-2-(5-metil-croman-6-il)-fenil]-acético

15 [0283]



Etapla 1: preparación del intermedio (S)-[3-benciloxi-6-metil-2-(5-metil-croman-6-il)-fenil]-*tert*-butoxi-acetato de metilo (**38a**)

20

[0284] Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 7, el intermedio (S)-2-(3-benciloxi-2-bromo-6-metilfenil)-2-(*tert*-butoxi)-acetato de metilo (**13c**) (3,00 g, 7,12 mmol) se convierte por reacción con 4,4,5,5-tetrametil-2-(5-metil-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-1,3,2-dioxaborolano (2,34 g, 8,54 mmol), después de la purificación por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo, de 100/0 a 95/5) en (S)-[3-benciloxi-6-metil-2-(5-metil-croman-6-il)-fenil]-*tert*-butoxi-acetato de metilo (**38a**) (3,13 g, 6,98 mmol, 90 %).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,12 (s, 9H), 1,87 (s, 3H), 2,06-2,18 (m, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,65-2,74 (m, 2H), 3,57 (s, 3H), 4,18-4,25 (m, 2H), 4,88-4,97 (m, 2H), 5,10 (s, 1H), 6,72 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,81 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,89 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,01-7,09 (m, 3H), 7,18-7,25 (m, 3H).

30 MS *m/z* ([M+Na]⁺) 511.

Etapla 2: preparación del intermedio (S)-*tert*-butoxi-[3-hidroxi-6-metil-2-(5-metil-croman-6-il)-fenil]-acetato de metilo (**38b**)

35 [0285]

Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 15, etapa 2, el intermedio (S)-[3-benciloxi-6-metil-2-(5-metil-croman-6-il)-fenil]-*tert*-butoxi-acetato de metilo (**38a**) (3,13 g, 6,98 mmol) se convierte, después de la purificación por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo, de 100/0 a 90/10) en (S)-*tert*-butoxi-[3-hidroxi-6-metil-2-(5-metil-croman-6-il)-fenil]-acetato de metilo (**38b**) (2,01 g, 5,04 mmol, 78 %).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,09 (s, 9H), 1,91 (s, 3H), 2,06-2,17 (m, 2H), 2,43 (s, 3H), 2,67-2,75 (m, 2H), 3,58 (s, 3H), 4,18-4,24 (m, 2H), 4,40 (s, 1H), 4,93 (s, 1H), 6,77 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,83 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 8,3 Hz, 1H). MS *m/z* ([M-H]⁻) 398.

40

Etapla 3: preparación del intermedio (S)-terc-butoxi-[6-metil-2-(5-metil-croman-6-il)-3-trifluorometanosulfonilo-fenil]-acetato de metilo (38c)

[0286] Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 10, el intermedio (S)-terc-butoxi-[3-hidroxi-6-metil-2-(5-metil-croman-6-il)-fenil]-acetato de metilo (**38b**) (2,01 g, 5,04 mmol) se convierte en (S)-terc-butoxi-[6-metil-2-(5-metil-croman-6-il)-3-trifluorometanosulfonilo-fenil]-acetato de metilo (**38c**) (2,68 g, 5,04 mmol, 100 %), que se usó sin purificación adicional.
MS *m/z* ([M-H]⁻) 529.

10 Etapla 4: preparación del intermedio (S)-terc-butoxi-[3-ciclopropil-6-metil-2-(5-metil-croman-6-il)-fenil]-acetato de metilo (38d)

[0287] Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 21, etapa 4, el intermedio (S)-terc-butoxi-[6-metil-2-(5-metil-croman-6-il)-3-trifluorometanosulfonilo-fenil]-acetato de metilo (**38c**) (2,68 g, 5,04 mmol), se convierte, después de la purificación por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo, de 100/0 a 80/20) en (S)-terc-butoxi-[3-ciclopropil-6-metil-2-(5-metil-croman-6-il)-fenil]-acetato de metilo (**38d**) (1,14 g, 2,69 mmol, 53 %).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 0,48-0,69 (m, 4H), 1,08 (s, 9H), 1,23-1,33 (m, 1H), 1,86 (s, 3H), 2,05-2,16 (m, 2H), 2,47 (s, 3H), 2,63-2,76 (m, 2H), 3,57 (s, 3H), 4,16-4,24 (m, 2H), 5,03 (s, 1H), 6,70 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 6,89 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,06 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H). MS *m/z* ([M+Na]⁺) 445.

Etapla 5: preparación de ácido (S)-terc-butoxi-[3-ciclopropil-6-metil-2-(5-metil-croman-6-il)-fenil]-acético (ejemplo 38)

[0288] A una solución de (S)-terc-butoxi-[3-ciclopropil-6-metil-2-(5-metil-croman-6-il)-fenil]-acetato de metilo (**38d**) (285 mg, 0,67 mmol) en etanol (2,8 ml) se le añadió una solución 2 M de hidróxido sódico (1,35 ml, 2,70 mmol). La mezcla se calentó a 70 °C durante 16 horas. El etanol se evaporó al vacío. Se añadió agua (5 ml). El etanol residual se eliminó al vacío. La solución acuosa resultante se extrajo con acetato de etilo (2 x 5 ml). La capa orgánica se lavó con ácido clorhídrico 1 M (10 ml), se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío para proporcionar ácido (S)-terc-butoxi-[3-ciclopropil-6-metil-2-(5-metil-croman-6-il)-fenil]-acético (**ejemplo 38**) (241 mg, 0,59 mmol, 87 %).

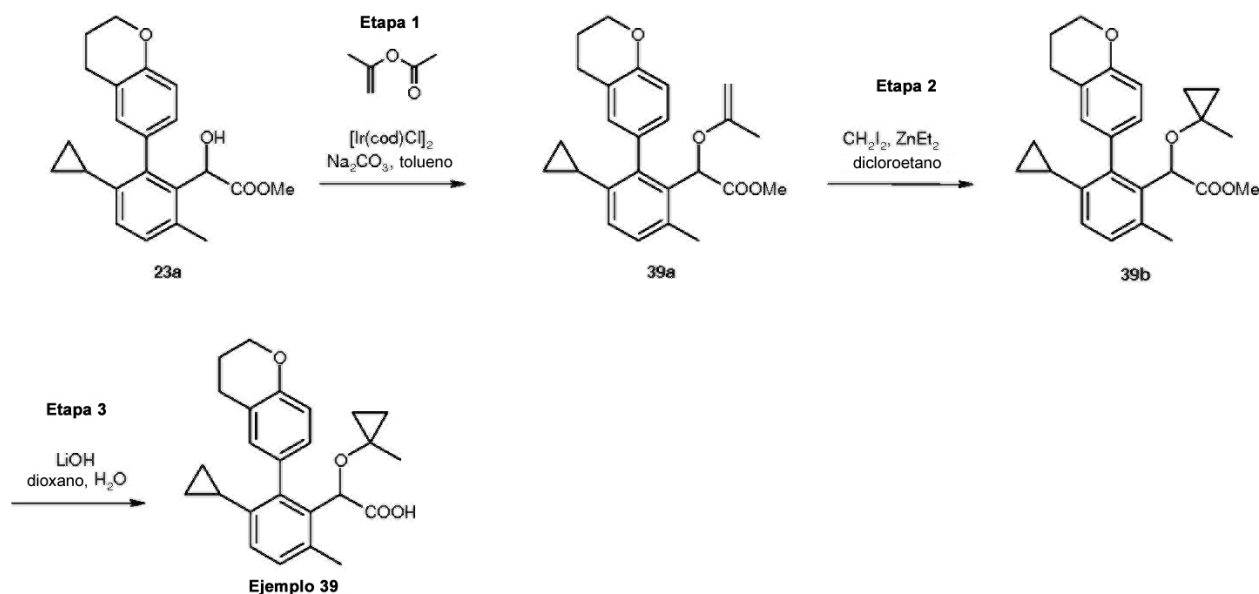
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 0,48-0,59 (m, 2H), 0,59-0,70 (m, 2H), 1,11 (s, 9H), 1,27-1,36 (m, 1H), 1,94 (s, 3H), 2,04-2,12 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,62-2,72 (m, 2H), 4,15-4,20 (m, 2H), 5,11 (s, 1H), 6,69 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,73 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,91 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,06 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H).

MS *m/z* ([M+Na]⁺) 431.

MS *m/z* ([M-H]⁻) 407.

Ejemplo 39: síntesis de ácido (2-croman-6-il-3-ciclopropil-6-metil-fenil)-(1-metil-ciclopropoxi)-acético

[0289]



Etapla 1: preparación del intermedio éster metílico del ácido (2-croman-6-il-3-ciclopropil-6-metil-fenil)-isopropeniloxi-acético (39a)

5

[0290] A una mezcla desgasificada de éster metílico del ácido (2-croman-6-il-3-ciclopropil-6-metil-fenil)-hidroxi-acético (**23a**) (86 mg, 0,244 mmol) y carbonato sódico (15,5 mg, 0,146 mmol) en tolueno (0,5 ml) se le añadieron acetato de isopropenilo (54 μ l, 0,488 mmol) y dicloruro de bis(1,5-ciclooctadieno)diiridio (I) (16 mg, 0,024 mmol). La mezcla se calentó por microondas a 120 °C durante 42 horas. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo/trietilamina de 95/5/0,5) para proporcionar éster metílico del ácido (2-croman-6-il-3-ciclopropil-6-metil-fenil)-isopropeniloxi-acético (**39a**) (25 mg, 0,049 mmol, 20 %) en forma de un aceite incoloro que contenía el 24 % de material de partida (**23a**). Este aceite se usará en la siguiente etapa sin purificación adicional.

MS del producto deseado m/z ($[M+Na]^+$) 415.

15

Etapla 2: preparación del intermedio éster metílico del ácido (2-croman-6-il-3-ciclopropil-6-metil-fenil)-(1-metil-ciclopropoxi)-acético (39b)

[0291] Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 23, etapa 3, el intermedio éster metílico del ácido (2-croman-6-il-3-ciclopropil-6-metil-fenil)-isopropeniloxi-acético (**39a**) (25 mg, 0,064 mmol) se convierte, después de la purificación por TLC preparativa (ciclohexano/AcOEt, 80/20), en éster metílico del ácido (2-croman-6-il-3-ciclopropil-6-metil-fenil)-(1-metil-ciclopropoxi)-acético (**39b**) (10 mg, 0,024 mmol, 38 %).

1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0,13-0,30 (m, 4H), 0,47-0,79 (m, 6H), 1,09 y 1,10 (s, 3H), 1,48-1,58 (m, 1H), 2,02-2,15 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,74-2,92 (m, 2H), 3,70 y 3,73 (s, 3H), 4,23-4,34 (m, 2H), 5,22 y 5,25 (s, 1H), 6,80 (dd, $J=7,9$ Hz, $J=2,7$ Hz, 1H), 6,87 (t, $J=8,1$ Hz, 1H), 7,02-7,08 (m, 3H).

MS m/z ($[M+Na]^+$) 429.

Etapla 3: preparación de ácido (2-croman-6-il-3-ciclopropil-6-metil-fenil)-(1-metil-ciclopropoxi)-acético (ejemplo 39)

30

[0292] Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 12, el éster metílico del ácido (2-croman-6-il-3-ciclopropil-6-metil-fenil)-(1-metil-ciclopropoxi)-acético (**39b**) (10 mg, 0,024 mmol) se convierte en ácido (2-croman-6-il-3-ciclopropil-6-metil-fenil)-(1-metil-ciclopropoxi)-acético (**ejemplo 39**) (5 mg, 0,012 mmol, 50 %) en forma de un sólido de color blanco.

1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0,19-0,31 (m, 2H), 0,44-0,77 (m, 6H), 1,05 y 1,06 (s, 3H), 1,46-1,55 (m, 1H), 2,00-2,10 (m, 2H), 2,26 y 2,28 (s, 3H), 2,70-2,87 (m, 2H), 4,19-4,28 (m, 2H), 5,25 y 5,27 (s, 1H), 6,77-6,85 (m, 2H), 6,96-7,10 (m, 3H).

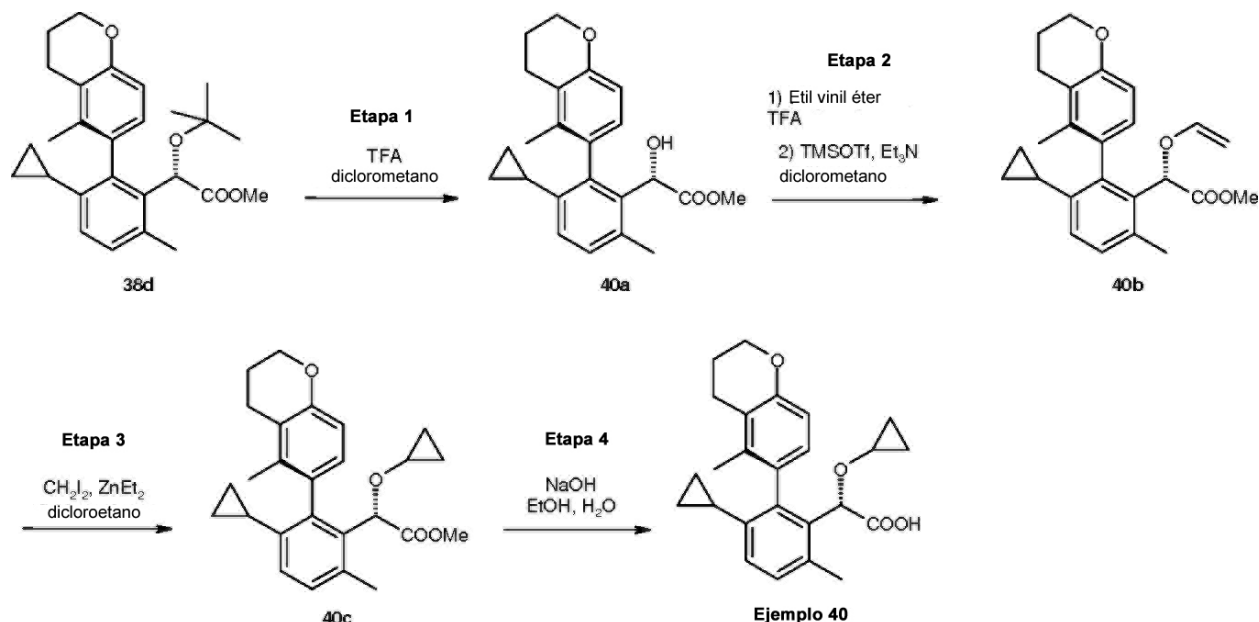
MS m/z ($[M+Na]^+$) 415.

MS m/z ($[M-H]^-$) 391.

Ejemplo 40: síntesis de ácido (S)-ciclopropoxi-[3-ciclopropil-6-metil-2-(5-metil-croman-6-il)-fenil]-acético

[0293]

5

**Etapa 1: preparación de (S)-[3-ciclopropil-6-metil-2-(5-metil-croman-6-il)-fenil]-hidroxi-acetato de metilo (40a)**

- 10 [0294] Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 23, etapa 1, (S)-*tert*-butoxi-[3-ciclopropil-6-metil-2-(5-metil-croman-6-il)-fenil]-acetato de metilo (**38d**) (850 mg, 2,01 mmol) se convierte en (S)-[3-ciclopropil-6-metil-2-(5-metil-croman-6-il)-fenil]-hidroxi-acetato de metilo (**40a**) (737 mg, 2,01 mmol, 97 %) que se usó sin purificación adicional.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 0,48-0,75 (m, 4H), 1,28-1,40 (m, 1H), 1,91 (s, 3H), 2,03-2,14 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,69

- 15 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 2,93 (s, 1H), 3,69 (s, 3H), 4,15-4,21 (m, 2H), 5,06 (s, 1H), 6,70-6,77 (m, 2H), 6,88 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 8,0 Hz, 1H). **Etapa 2:** preparación de (S)-[3-ciclopropil-6-metil-2-(5-metil-croman-6-il)-fenil]-viniloxi-acetato de metilo (**40b**)

[0295] Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 23, etapa 2, el intermedio (S)-[3-ciclopropil-6-metil-2-(5-metil-croman-6-il)-fenil]-hidroxi-acetato de metilo (**40a**) (737 mg, 2,01 mmol) se convierte, después de la purificación por TLC preparativa (ciclohexano/acetato de etilo, 80/20) en (S)-[3-ciclopropil-6-metil-2-(5-metil-croman-6-il)-fenil]-viniloxi-acetato de metilo (**40b**) (417 mg, 1,06 mmol, 53 %).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 0,52-0,74 (m, 4H), 1,29-1,40 (m, 1H), 1,92 (s, 3H), 2,06-2,13 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,70 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 3,67 (s, 3H), 3,99 (dd, J = 1,9 Hz, J = 6,4 Hz, 1H), 4,17-4,22 (m, 2H), 4,27 (dd, J = 1,9 Hz, J = 13,9 Hz, 1H), 5,17 (s, 1H), 6,12 (dd, J = 6,4 Hz, J = 13,9 Hz, 1H), 6,72 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 8,0 Hz, 1H).

MS *m/z* ([M+Na]⁺) 415.

Etapa 3: preparación de (S)-ciclopropoxi-[3-ciclopropil-6-metil-2-(5-metil-croman-6-il)-fenil]-acetato de metilo (40c)

- 30 [0296] Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 23, etapa 3, el intermedio (S)-[3-ciclopropil-6-metil-2-(5-metil-croman-6-il)-fenil]-viniloxi-acetato de metilo (**40b**) (417 mg, 1,06 mmol) se convierte, después de la purificación por TLC preparativa (ciclohexano/acetato de etilo, 80/20) en (S)-ciclopropoxi-[3-ciclopropil-6-metil-2-(5-metil-croman-6-il)-fenil]-acetato de metilo (**40c**) (238 mg, 0,59 mmol, 55 %).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 0,21-0,32 (m, 1H), 0,32-0,48 (m, 2H), 0,51-0,73 (m, 5H), 1,27-1,38 (m, 1H), 1,91 (s, 3H), 2,06-2,16 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,66-2,75 (m, 2H), 3,43-3,51 (m, 1H), 3,64 (s, 3H), 4,16-4,24 (m, 2H), 4,93 (s, 1H), 6,69-6,76 (m, 2H), 6,86 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 8,0 Hz, 1H).

MS m/z ($[M+Na]^+$) 429.

Etapla 4: preparación de ácido (S)-ciclopropoxi-[3-ciclopropil-6-metil-2-(5-metil-croman-6-il)-fenil]-acético (ejemplo 40)

5

[0297] Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 38, etapa 5, el intermedio (S)-ciclopropoxi-[3-ciclopropil-6-metil-2-(5-metil-croman-6-il)-fenil]-acetato de metilo (**40c**) (238 mg, 0,59 mmol) se convierte en ácido (S)-ciclopropoxi-[3-ciclopropil-6-metil-2-(5-metil-croman-6-il)-fenil]-acético (**ejemplo 40**) (180 mg, 0,46 mmol, 78 %).

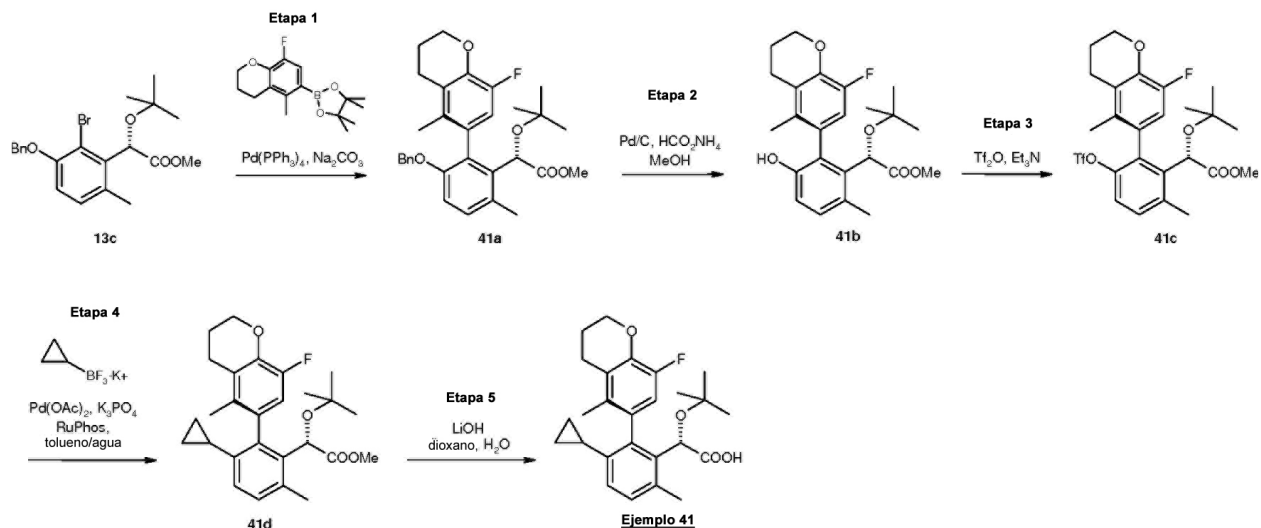
1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0,32-0,73 (m, 8H), 1,30-1,41 (m, 1H), 1,92 (s, 3H), 2,03-2,15 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,64-2,73 (m, 2H), 3,27-3,36 (m, 1H), 4,15-4,22 (m, 2H), 5,00 (s, 1H), 6,69 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 6,78 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,88 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,09 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H).

MS m/z ($[M+Na]^+$) 415.

MS m/z ($[M-H]^-$) 391.

15 Ejemplo 41: síntesis de ácido (S)-terc-butoxi-[3-ciclopropil-2-(8-fluoro-5-metil-croman-6-il)-6-metil-fenil]-acético

[0298]



20

Etapla 1: preparación del intermedio éster metílico del ácido (S)-[3-benciloxi-2-(8-fluoro-5-metil-croman-6-il)-6-metil-fenil]-terc-butoxi-acético (41a)

25 [0299] Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 7, el intermedio 2-(3-benciloxi-2-bromo-6-metilfenil)-2-(terc-butoxi)-acetato de (S)-metilo (**13c**) (3,32 g, 7,89 mmol), en reacción con 2-(8-fluoro-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (2,76 g, 9,46 mmol), se convierte, después de la purificación por cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo, 80/20), en éster metílico del ácido (S)-[3-benciloxi-2-(8-fluoro-5-metil-croman-6-il)-6-metil-fenil]-terc-butoxi-acético (**41a**) (1,45 g, 2,86 mmol, 36 %).

1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,12 (s, 9H), 1,83 (s, 3H), 2,07-2,20 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,64-2,76 (m, 2H), 3,57 (s, 3H), 4,27-4,31 (m, 2H), 4,94 (m, 2H), 5,05 (s, 1H), 6,72 (d, $J = 11,7$ Hz, 1H), 6,81 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,04-7,09 (m, 3H), 7,22-7,27 (m, 3H).

MS m/z ($[M+Na]^+$) 529.

35 Etapla 2: preparación del intermedio éster metílico del ácido (S)-terc-butoxi-[2-(8-fluoro-5-metil-croman-6-il)-3-hidroxi-6-metil-fenil]-acético (41b)

[0300] Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 15, etapa 2, el intermedio éster metílico del ácido (S)-3-benciloxi-2-(8-fluoro-5-metil-croman-6-il)-6-metil-fenil]-terc-butoxi-acético (**41a**) (3,19 g, 6,29 mmol) se convierte, después de la purificación por cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo, 70/30) en éster metílico del ácido (S)-terc-butoxi-[2-(8-fluoro-5-metil-croman-6-il)-3-hidroxi-6-metil-fenil]-acético (**41b**) (2,61 g, 6,27 mmol, 100 %).

40

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 1,10 (s, 9H), 1,88 (s, 3H), 2,08-2,20 (m, 2H), 2,43 (s, 3H), 2,68-2,77 (m, 2H), 3,58 (s, 3H), 4,25-4,32 (m, 2H), 4,38 (s, 1H), 4,92 (s, 1H), 6,77 (d, $J = 11,2$ Hz, 1H), 6,83 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,07 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H).

MS m/z ($[\text{M}-\text{H}]^-$) 415.

5

Etapa 3: preparación del intermedio éster metílico del ácido (S)-*terc*-butoxi-[2-(8-fluoro-5-metil-croman-6-il)-6-metil-3-trifluorometanosulfonilo-fenil]-acético (41c)

[0301] Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 10, el intermedio éster metílico del ácido (S)-*terc*-butoxi-[2-(8-fluoro-5-metil-croman-6-il)-3-hidroxi-6-metil-fenil]-acético (**41b**) (2,61 g, 6,27 mmol) se convierte en éster metílico del ácido (S)-*terc*-butoxi-[2-(8-fluoro-5-metil-croman-6-il)-6-metil-3-trifluorometanosulfonilo-fenil]-acético (**41c**) (3,26 g, 5,94 mmol, 95 %), que se usó sin purificación adicional.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1,11 (s, 9H), 1,81 (s, 3H), 2,09-2,17 (m, 2H), 2,53 (s, 3H), 2,66-2,73 (m, 2H), 3,59 (s, 3H), 4,24-4,31 (m, 2H), 5,04 (s, 1H), 6,74 (d, $J = 11,2$ Hz, 1H), 7,17 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,23 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H).

15 MS m/z ($[\text{M}-\text{H}]^-$) 547.

Etapa 4: preparación del intermedio éster metílico del ácido (S)-*terc*-butoxi-[3-ciclopropil-2-(8-fluoro-5-metil-croman-6-il)-6-metil-fenil]-acético (41d)

20 **[0302]** Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 21, etapa 4, el intermedio éster metílico del ácido (S)-*terc*-butoxi-[2-(8-fluoro-5-metil-croman-6-il)-6-metil-3-trifluorometanosulfonilo-fenil]-acético (**41c**) (3,26 g, 5,94 mmol) se convierte, después de la purificación por cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo, 95/5) en éster metílico del ácido (S)-*terc*-butoxi-[3-ciclopropil-2-(8-fluoro-5-metil-croman-6-il)-6-metil-fenil]-acético (**41d**) (2,38 g, 5,41 mmol, 91 %).

25 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 0,46-0,58 (m, 2H), 0,58-0,71 (m, 2H), 1,10 (s, 9H), 1,19-1,32 (m, 1H), 1,82 (s, 3H), 2,08-2,19 (m, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,66-2,76 (m, 2H), 3,57 (s, 3H), 4,24-4,31 (m, 2H), 4,99 (s, 1H), 6,71 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 6,74 (d, $J = 10,3$ Hz, 1H), 7,07 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H).

MS m/z ($[\text{M}+\text{Na}]^+$) 463.

30 **Etapa 5: preparación de ácido (S)-*terc*-butoxi-[3-ciclopropil-2-(8-fluoro-5-metil-croman-6-il)-6-metil-fenil]-acético (ejemplo 41)**

[0303] Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 12, el intermedio éster metílico del ácido (S)-*terc*-butoxi-[3-ciclopropil-2-(8-fluoro-5-metil-croman-6-il)-6-metil-fenil]-acético (**41d**) (315 mg, 0,72 mmol) se convierte en ácido (S)-*terc*-butoxi-[3-ciclopropil-2-(8-fluoro-5-metil-croman-6-il)-6-metil-fenil]-acético (**ejemplo 41**) (204 mg, 0,48 mmol, 67 %).

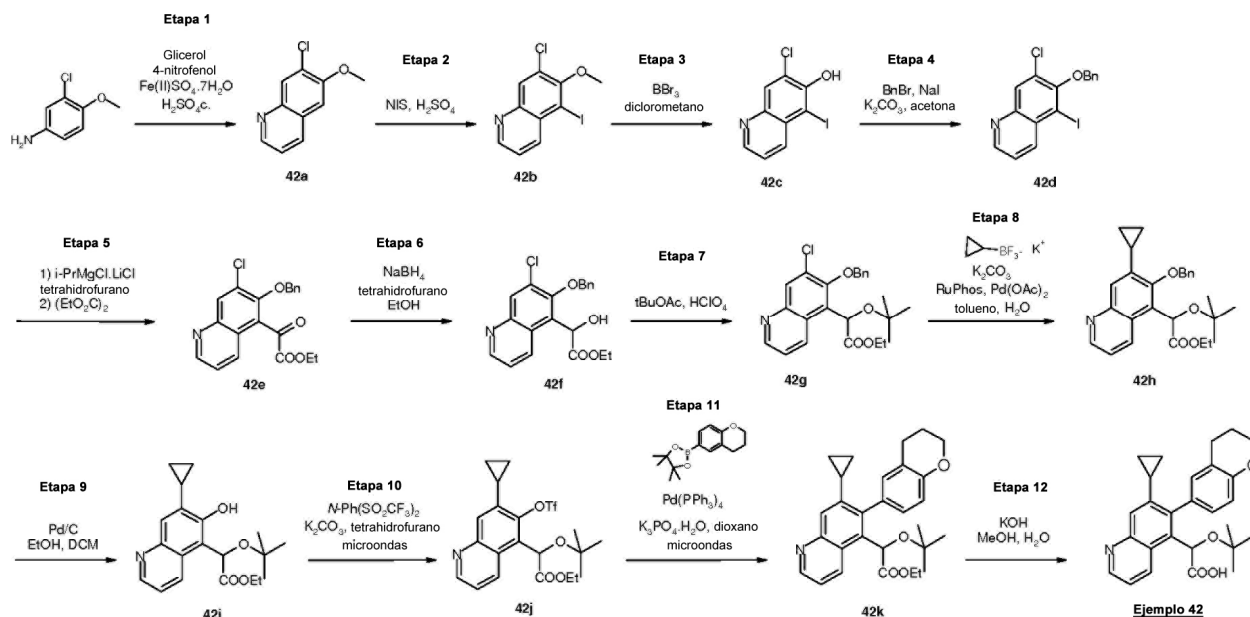
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 0,53-0,56 (m, 2H), 0,64-0,68 (m, 2H), 1,13 (s, 9H), 1,24-1,31 (m, 1H), 1,91 (s, 3H), 2,09-2,14 (m, 2H), 2,39 (s, 3H), 2,63-2,76 (m, 2H), 4,25-4,28 (m, 2H), 5,09 (s, 1H), 6,76 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,78 (d, $J = 10,4$ Hz, 1H), 7,08 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 9,43-9,97 (s a, 1H).

40 MS m/z ($[\text{M}+\text{Na}]^+$) 449.

MS m/z ($[\text{M}-\text{H}]^-$) 425.

Ejemplo 42: síntesis de ácido *terc*-butoxi-(6-croman-6-il-7-ciclopropil-quinolin-5-il)-acético

45 **[0304]**



Etapa 1: preparación del intermedio 7-cloro-6-metoxiquinolina (42a)

- 5 **[0305]** En un matraz de fondo redondo se añadieron, en orden, 3-cloro-4-metoxianilina (3,0 g, 19,04 mmol), 4-nitrofenol (2,12 g, 15,20 mmol), sulfato de hierro (II) heptahidrato (159 mg, 0,57 mmol) y glicerol (8,3 ml, 114,20 mmol). La mezcla agitada se enfrió en un baño de hielo y se añadió gota a gota ácido sulfúrico concentrado (3,2 ml). Después, el baño de hielo se retiró y la mezcla agitada se calentó cuidadosamente a 140 °C durante 21 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se vertió en hielo-agua, después se basificó con una
- 10 solución acuosa al 28 % de hidróxido sódico. Después, la mezcla se extrajo tres veces con cloroformo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución 3 M de hidróxido sódico, con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (del 100 % de diclorometano a 90/10 de diclorometano/acetato de etilo) para proporcionar solamente un regioisómero, 7-cloro-6-metoxi-quinolina (**42a**) (2,44 g, 12,60 mmol, 66 %) en forma de un sólido de color blanco.
- 15 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 4,00 (s, 3H), 7,52 (dd, *J* = 8,4 Hz, *J* = 4,4 Hz 1H), 7,58 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,30 (dd, *J* = 8,4 Hz, *J* = 1,6 Hz, 1H), 8,78 (dd, *J* = 4,4 Hz, *J* = 1,6 Hz, 1H).
MS *m/z* ([M+H]⁺) 194/196.

Etapa 2: preparación del intermedio 7-cloro-5-yodo-6-metoxiquinolina (42b)

- 20 **[0306]** A una solución de 7-cloro-6-metoxiquinolina (**42a**) (3,43 g, 17,71 mmol) en ácido sulfúrico concentrado (37 ml) se le añadió en tres porciones *N*-yodosuccinimida (4,18 g, 18,60 mmol) a temperatura ambiente. Y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 23 horas. La mezcla de reacción se vertió en hielo-agua. La mezcla acuosa se ajustó a pH ~10 con una solución acuosa al 28 % de hidróxido sódico y después se extrajo tres
- 25 veces con diclorometano. El extracto combinado se lavó dos veces con una solución saturada de tiosulfato sódico, con salmuera, después se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío para proporcionar 7-cloro-5-yodo-6-metoxiquinolina (**42b**) (5,55 g, 17,36 mmol, 98 %) en forma de un sólido de color gris sin purificación.
- ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 3,91 (s, 3H), 7,67 (dd, *J* = 8,6 Hz, *J* = 4,2 Hz, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,41 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 8,88 (dd, *J* = 4,2 Hz, *J* = 1,6 Hz, 1H).
30 MS *m/z* ([M+H]⁺) 320/322.

Etapa 3: preparación del intermedio 7-cloro-5-yodo-quinolin-6-ol (42c)

- [0307]** A una solución de 7-cloro-5-yodo-6-metoxiquinolina (**42b**) (5,50 g, 17,21 mmol) en diclorometano
- 35 (165 ml) se le añadió lentamente tribromuro de boro (1 M en diclorometano, 86 ml, 86,06 mmol). La mezcla se agitó durante 3 días y se enfrió a -5 °C. Se añadió lentamente metanol (45 ml) y la mezcla se agitó durante 20 minutos a temperatura ambiente. Los disolventes se eliminaron al vacío. El sólido de color amarillo resultante se disolvió en metanol (60 ml) y se trató con una solución 1 N de hidróxido sódico (pH ~12). La mezcla se agitó durante 3 horas y se añadió ácido acético para ajustar el pH a 4-5. La mezcla se filtró y se lavó dos veces con agua. El sólido de color

gris se secó a presión reducida para dar 7-cloro-5-yodo-quinolin-6-ol (**42c**) (4,91 g, 16,07 mmol, 93 %).

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,58 (dd, $J = 8,6$ Hz, $J = 4,4$ Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,30-8,32 (m, 1H), 8,73 (dd, $J = 4,4/1,6$ Hz, 1H), 10,63 (s a, 1H).

MS m/z ($[\text{M}+\text{H}]^+$) 306/308.

5

Etapla 4: preparación del intermedio 6-benciloxi-7-cloro-5-yodoquinolina (42d)

[0308] A una solución de 7-cloro-5-yodo-quinolin-6-ol (**42c**) (4,91 g, 16,07 mmol) en acetona (45 ml) se le añadieron sucesivamente carbonato potásico (2,70 g, 19,28 mmol), bromuro de bencilo (2,1 ml, 17,68 mmol) y yoduro sódico (482 mg, 3,21 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante 3 horas. El disolvente se eliminó por evaporación al vacío. El residuo se disolvió en agua y acetato de etilo. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo dos veces. Las capas orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (del 100 % de diclorometano a 98/2 de diclorometano/acetato de etilo) para proporcionar 6-benciloxi-7-cloro-5-yodoquinolina (**42d**) (4,87 g, 12,31 mmol, 77 %) en forma de un sólido de color blanco.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 5,10 (s, 2H), 7,42-7,49 (m, 3H), 7,65-7,70 (m, 3H), 8,30 (s, 1H), 8,44 (dd, $J = 0,7$ Hz, $J = 8,6$ Hz, 1H), 8,90 (dd, $J = 4,2$ Hz, $J = 1,4$ Hz, 1H).

MS m/z ($[\text{M}+\text{H}]^+$) 396/398.

Etapla 5: preparación del intermedio éster etílico del ácido (6-benciloxi-7-cloro-quinolin-5-il)-oxo-acético (42e)

[0309] En un matraz de fondo redondo, en una atmósfera de argón, a -30 °C, se añadió lentamente una solución de complejo de cloruro de isopropilmagnesio-cloruro de litio (1,3 M en tetrahidofurano, 9,25 ml, 12,02 mmol) durante 20 minutos a una solución agitada de 6-benciloxi-7-cloro-5-yodo-quinolina (**42d**) (4,67 g, 11,44 mmol) en (21 ml). Después, la mezcla de reacción se agitó durante 5 minutos con la temperatura mantenida a -30 °C. La mezcla se enfrió a -50 °C y se añadió lentamente oxalato de dietilo (1,70 ml, 12,58 mmol) con una jeringa. Se agitó a -40 °C durante 1 hora y se calentó suavemente a temperatura ambiente durante 1 hora más. La mezcla se enfrió a 0 °C, se inactivó con una solución saturada de cloruro de amonio y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (del 100 % de diclorometano a 96/4 de diclorometano/acetato de etilo) para proporcionar éster etílico del ácido (6-benciloxi-7-cloro-quinolin-5-il)-oxo-acético (**42e**) (3,20 g, 8,65 mmol, 76 %) en forma de un sólido de color blanco.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1,15 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 4,10 (c, $J = 7,2$ Hz, 2H), 5,14 (s, 2H), 7,36-7,42 (m, 3H), 7,47-7,52 (m, 3H), 8,42 (s, 1H), 8,55-8,57 (m, 1H), 8,93 (dd, $J = 4,2$ Hz, $J = 1,6$ Hz, 1H).

MS m/z ($[\text{M}+\text{H}]^+$) 370/372.

Etapla 6: preparación del intermedio éster etílico del ácido (6-benciloxi-7-cloro-quinolin-5-il)-hidroxi-acético (42f)

[0310] En una atmósfera de argón, se añadió borohidruro sódico (85 mg, 2,26 mmol) a una solución de éster etílico del ácido (6-benciloxi-7-cloro-quinolin-5-il)-oxo-acético (**42e**) (980 mg, 2,65 mmol) en (16,6 ml) y etanol (4,2 ml) a -5 °C y la mezcla se agitó durante 40 minutos. Después, la mezcla se inactivó con etanol y agua y se extrajo con acetato de etilo dos veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa 1 N de ácido clorhídrico, con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (del 100 % de diclorometano a 90/10 de diclorometano/acetato de etilo) para proporcionar éster etílico del ácido (6-benciloxi-7-cloro-quinolin-5-il)-hidroxi-acético (**42f**) (973 mg, 2,62 mmol, 99 %) en forma de un sólido de color blanco.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1,09 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 3,35 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 4,11-4,22 (m, 2H), 5,14 (s, 2H), 5,98 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 7,39-7,44 (m, 4H), 7,55-7,57 (m, 2H), 8,26 (s, 1H), 8,40-8,42 (m, 1H), 8,88 (dd, $J = 1,6$ Hz, $J = 4,2$ Hz, 1H).

MS m/z ($[\text{M}+\text{H}]^+$) 372/374.

Etapla 7: preparación del intermedio éster etílico del ácido (6-benciloxi-7-cloro-quinolin-5-il)-terc-butoxi-acético (42g)

[0311] En una atmósfera de argón, a temperatura ambiente, se añadió en una porción rápida ácido perclórico (3,8 ml, 62,80 mmol) a una solución de éster etílico del ácido (6-benciloxi-7-cloro-quinolin-5-il)-hidroxi-acético (**1f**) (2,78 g, 7,48 mmol) y el matraz se selló. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla se enfrió a 0 °C, se inactivó con una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico y se extrajo con acetato de etilo dos veces. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. El residuo

se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (de 95/5 a 80/20 de diclorometano/acetato de etilo) para proporcionar éster etílico del ácido (6-benciloxi-7-cloro-quinolin-5-il)-*terc*-butoxi-acético (**42g**) (2,60 g, 6,08 mmol, 81 %) en forma de un polvo de color blanco.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,12-1,15 (m, 12H), 4,05-4,21 (m, 2H), 5,11 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 5,39 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 6,09 (s, 1H), 7,36-7,48 (m, 4H), 7,60-7,62 (m, 2H), 8,18 (s, 1H), 8,83-8,87 (m, 2H).
MS m/z ([M+H]⁺) 428/430.

Etapa 8: preparación del intermedio éster etílico del ácido (6-benciloxi-7-ciclopropil-quinolin-5-il)-*terc*-butoxi-acético (42h)

10

[0312] A una mezcla desgasificada de éster etílico del ácido (6-benciloxi-7-cloro-quinolin-5-il)-*terc*-butoxi-acético (**42g**) (2,90 g, 6,78 mmol), carbonato potásico (2,8 g, 20,30 mmol), ciclopropiltrifluoroborato potásico (1,6 g, 10,84 mmol) en tolueno (25 ml) y agua (2,4 ml), se le añadieron acetato de paladio (II) (76 mg, 0,34 mmol) y 2-diciclohexilfosfino-2',6'-diisopropoxibifenilo («RuPhos», 221 mg, 0,47 mmol). La mezcla se calentó a 90 °C durante 21 horas y después se añadió agua. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo dos veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo, 80/20) para proporcionar éster etílico del ácido (6-benciloxi-7-ciclopropil-quinolin-5-il)-*terc*-butoxi-acético (**42h**) (2,73 g, 6,30 mmol, 93 %).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 0,81-0,88 (m, 1H), 1,02-1,16 (m, 6H), 1,18 (s, 9H), 2,33-2,40 (m, 1H), 4,03-4,23 (m, 2H), 5,21 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 5,30 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 6,15 (s, 1H), 7,29 (dd, J = 4,2 Hz, J = 8,6 Hz, 1H), 7,37-7,48 (m, 3H), 7,55-7,59 (m, 3H), 8,77 (dd, J = 4,2 Hz, J = 1,6 Hz, 1H), 8,80-8,83 (m, 1H).
MS m/z ([M+H]⁺) 434.

Etapa 9: preparación del intermedio éster etílico del ácido *terc*-butoxi-(7-ciclopropil-6-hidroxi-quinolin-5-il)-acético (42i)

25

[0313] Una suspensión de éster etílico del ácido (6-benciloxi-7-ciclopropil-quinolin-5-il)-*terc*-butoxi-acético (**42h**) (2,47 g, 5,70 mmol) y paladio sobre carbono (10 %, 61 mg) en etanol (38 ml) y diclorometano (13 ml) se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de hidrógeno durante 3 horas. La mezcla se filtró sobre Millipore y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (diclorometano/acetato de etilo, 90/10) para proporcionar éster etílico del ácido *terc*-butoxi-(7-ciclopropil-6-hidroxi-quinolin-5-il)-acético (**42i**) (1,96 g, 5,70 mmol, 100 %).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 0,82-0,86 (m, 2H), 1,06-1,09 (m, 2H), 1,14 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,33 (s, 9H), 2,33-2,39 (m, 1H), 4,04-4,20 (m, 2H), 5,88 (s, 1H), 7,33 (dd, J = 4,2 Hz, J = 8,6 Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 8,31 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,70 (dd, J = 4,2 Hz, J = 1,6 Hz, 1H), 9,18 (s, 1H).
MS m/z ([M+H]⁺) 344.

Etapa 10: preparación del intermedio éster etílico del ácido *terc*-butoxi-(7-ciclopropil-6-trifluorometano sulfonilo-quinolin-5-il)-acético (42j)

40

[0314] En una atmósfera de argón, se mezclaron éster etílico del ácido *terc*-butoxi-(7-ciclopropil-6-hidroxi-quinolin-5-il)-acético (**42i**) (1,96 g, 5,70 mmol), *N*-fenil-bis(trifluorometano-sulfonimida) (2,22 g, 6,23 mmol), carbonato potásico (2,0 g, 14,55 mmol) y (12 ml) en un vial para microondas Biotage® (10-20 ml) con un agitador magnético. La mezcla de reacción se agitó y se calentó a 110 °C durante 75 minutos en un sintetizador para microondas Biotage® Initiator™ 2.5. La mezcla se diluyó con una solución saturada de cloruro de amonio y acetato de etilo. Las capas se separaron y la orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo, 80/20) para proporcionar éster etílico del ácido *terc*-butoxi-(7-ciclopropil-6-trifluorometanosulfonilo-quinolin-5-il)-acético (**42j**) (1,75 g, 3,68 mmol, 65 %) en forma de un sólido de color blanco.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 0,86-0,98 (m, 2H), 1,04-1,20 (m, 5H), 1,21 (s, 9H), 2,20-2,25 (m, 1H), 3,98-4,06 (m, 1H), 4,14-4,22 (m, 1H), 5,88 (s, 1H), 7,37 (dd, J = 8,6 Hz, J = 4,2 Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 8,73-8,75 (m, 1H), 8,90 (dd, J = 1,6 Hz, J = 4,2 Hz, 1H).
MS m/z ([M+H]⁺) 476.

Etapa 11: preparación del intermedio éster etílico del ácido *terc*-butoxi-(6-croman-6-il-7-ciclopropil-quinolin-5-il)-acético (42k)

[0315] En una atmósfera de argón, éster etílico del ácido *terc*-butoxi-(7-ciclopropil-6-trifluorometanosulfonilo-quinolin-5-il)-acético (**42j**) (758 mg, 1,59 mmol), pinacol éster del ácido croman-6-borónico (498 mg, 1,91 mmol), fosfato potásico tribásico monohidrato (732 mg, 3,18 mmol) y dioxano (6,8 ml) se añadieron en un vial para

microondas Biotage® (10-20 ml) con un agitador magnético. La mezcla se desgasificó en una atmósfera de argón durante 10 minutos y se añadió tetraquis(trifenilfosfina) paladio (111 mg, 0,10 mmol). El vial se selló y se calentó en un sintetizador para microondas Biotage® Initiator™ 2.5 a 160 °C durante 7 horas. La mezcla se diluyó con acetato de etilo, se filtró sobre Celite® (se hicieron varios lavados con acetato de etilo) y el filtrado se concentró al vacío. El

residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo, 85/15) para proporcionar éster etílico del ácido *terc*-butoxi-(6-croman-6-il-7-ciclopropil-quinolin-5-il)-acético (**42k**) (277 mg, 0,60 mmol, 38 %), en forma de una mezcla de atropisómeros.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 0,77-0,87 (m, 4H), 1,04 (s, 9H), 1,10-1,18 (m, 3H), 1,56-1,61 (m, 1H), 2,07-2,11 (m, 2H), 2,81-2,87 (m, 2H), 3,95-4,19 (m, 2H), 4,26-4,30 (m, 2H), 5,35-5,39 (m, 1H), 6,86-7,07 (m, 2H), 7,14-7,18 (m, 1H), 7,31 (dd, J = 8,62 Hz, J = 4,2 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,81 (dd, J = 1,6 Hz, J = 4,2 Hz, 1H), 9,01-9,04 (m, 1H).

MS m/z ([M+H]⁺) 460.

Etapla 12: preparación de ácido *terc*-butoxi-(6-croman-6-il-7-ciclopropil-quinolin-5-il)-acético (ejemplo 42)

[0316] Una mezcla de éster etílico del ácido *terc*-butoxi-(6-croman-6-il-7-ciclopropil-quinolin-5-il)-acético (**42k**) (44 mg, 0,10 mmol) e hidróxido potásico (11 mg, 0,19 mmol) en metanol (0,9 ml) y agua (1 ml) se calentó a 70 °C durante 16 horas. La mezcla se concentró al vacío. Se añadieron agua y acetato de etilo al residuo y esta mezcla se acidificó con ácido clorhídrico 1 M hasta pH 4-5. La capa acuosa se extrajo dos veces. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. El residuo se purificó por TLC preparativa (diclorometano/metanol, 90/10) para proporcionar ácido *terc*-butoxi-(6-croman-6-il-7-ciclopropil-quinolin-5-il)-acético (**ejemplo 42**) (28 mg, 0,06 mmol, 68 %) en forma de un sólido de color blanco, en forma de una mezcla de atropisómeros.

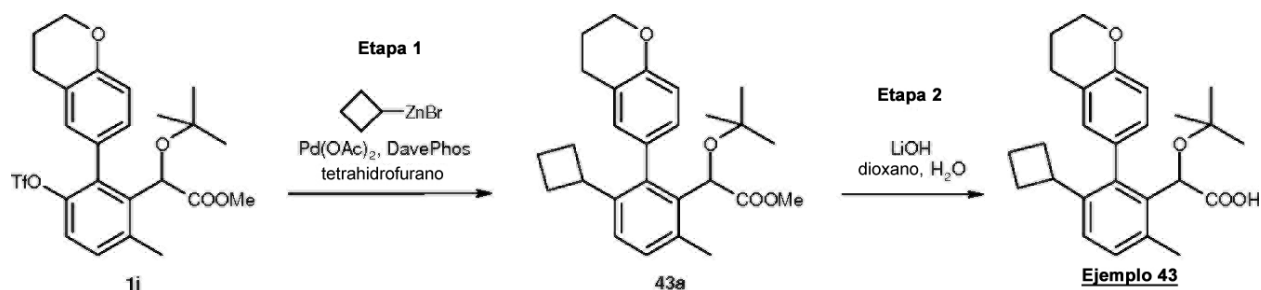
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 0,75-0,89 (m, 4H), 1,00 (s, 9H), 1,62-1,64 (m, 1H), 2,05-2,09 (m, 2H), 2,79-2,86 (m, 2H), 4,22-4,30 (m, 2H), 5,51-5,53 (m, 1H), 6,87-7,11 (m, 3H), 7,31-7,35 (m, 1H), 7,61 (s, 1H), 8,56-8,82 (m, 2H).

MS m/z ([M+H]⁺) 432.

MS m/z ([M-H]⁻) 430.

Ejemplo 43: síntesis de ácido *terc*-butoxi-(2-croman-6-il-3-ciclobutil-6-metil-fenil)-acético

[0317]



Etapla 1: preparación del intermedio éster metílico del ácido *terc*-butoxi-(2-croman-6-il-3-ciclobutil-6-metil-fenil)-acético (43a)

[0318] A 2-(*terc*-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-6-metil-3-trifluorometanosulfonilo-fenil]acetato de metilo (**1j**) (220 mg, 0,426 mmol) se le añadió una solución de bromuro de ciclobutilcinc 0,5 M en (3,40 ml, 1,70 mmol). La mezcla se desgasificó por burbujeo de argón durante 5 minutos. Se añadieron sucesivamente 2-diciclohexilfosfino-2'-(*N,N*-dimetilamino)bifenilo (DavePhos) (17 mg, 0,043 mmol) y acetato de paladio (4,70 mg, 0,021 mmol) y la mezcla se calentó a 60 °C durante 4 horas. El calentamiento se detuvo y cuando la temperatura alcanzó 30 °C, se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (10 ml). La capa acuosa se extrajo con ciclohexano (3 x 5 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por TLC preparativa (ciclohexano/acetato de etilo, 90/10) para proporcionar éster metílico del ácido *terc*-butoxi-(2-croman-6-il-3-ciclobutil-6-metil-fenil)-acético (**43a**) (143 mg, 0,338 mmol, 79 %) en forma de un aceite de color amarillo.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 0,97 (s, 9H), 1,60-1,79 (m, 3H), 1,88-2,12 (m, 5H), 2,41 (s, 3H), 2,62-2,87 (m, 2H), 3,19-3,30 (m, 1H), 3,64 y 3,66 (s, 3H), 4,21-4,29 (m, 2H), 5,03 y 5,05 (s, 1H), 6,77-6,87 (m, 2H), 6,95-7,02 (m, 1H), 7,12 (d, 1H J = 7,9 Hz), 7,26 (d, 1H, J = 7,9 Hz).

MS m/z ([M+Na]⁺) 445.

Etapla 2: preparación de ácido terc-butoxi-(2-croman-6-il-3-ciclobutil-6-metil-fenil)-acético (ejemplo 43)

[0319] Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 12, el éster metílico del ácido terc-butoxi-(2-croman-6-il-3-ciclobutil-6-metil-fenil)-acético (**43a**) (143 mg, 0,338 mmol) se convierte, después de la purificación sobre gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo, de 90/0 a 70/30) en ácido terc-butoxi-(2-croman-6-il-3-ciclobutil-6-metil-fenil)-acético (**ejemplo 43**) (131 mg, 0,320 mmol, 94 %) en forma de un sólido de color blanco.

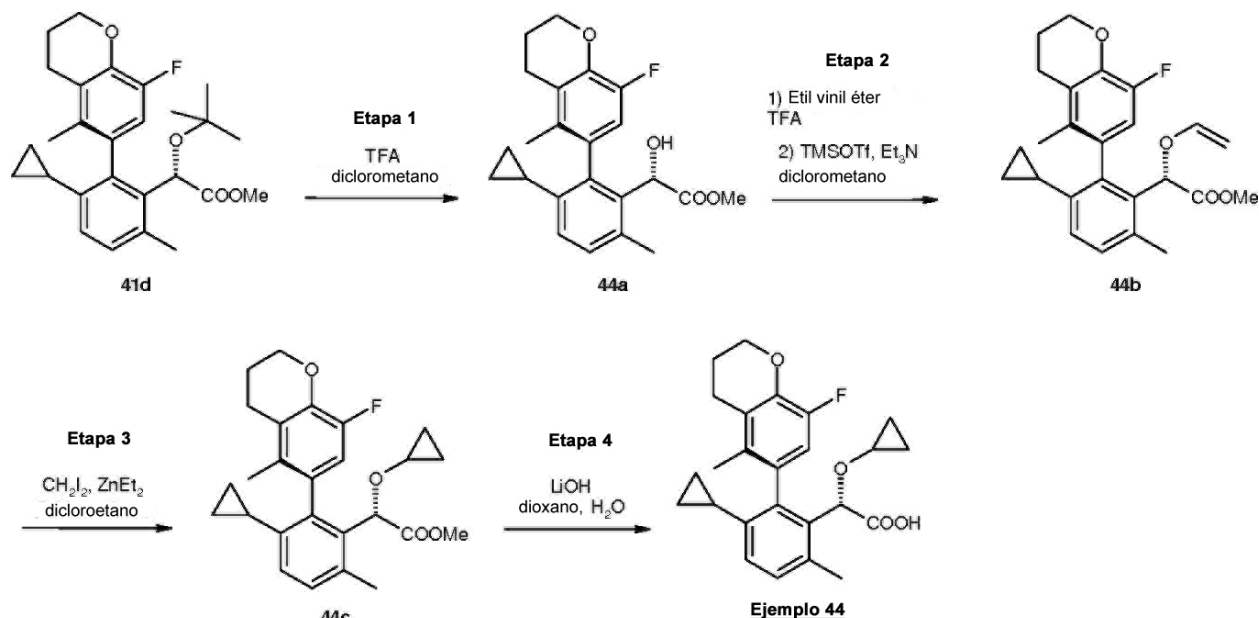
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 0,99 (s, 9H), 1,57-1,92 (m, 4H), 2,00-2,11 (m, 4H), 2,36 (s, 3H), 2,67-2,86 (m, 2H), 3,21-3,39 (m, 1H), 4,19-4,30 (m, 2H), 5,18 (s, 1H), 6,78-6,87 (m, 2H), 7,11-7,19 (m, 2H), 7,26-7,28 (m, 1H), 9,10-10,60 (s a, 1H).

MS *m/z* ([M+Na]⁺) 431.

MS *m/z* ([M-H]⁻) 407.

Ejemplo 44: síntesis de ácido (S)-ciclopropoxi-[3-ciclopropil-2-(8-fluoro-5-metil-croman-6-il)-6-metil-fenil]-acético

[0320]

**Etapla 1: preparación del intermedio éster metílico del ácido (S)-[3-ciclopropil-2-(8-fluoro-5-metil-croman-6-il)-6-metil-fenil]-hidroxi-acético (44a)**

[0321] Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 23, etapa 1, éster metílico del ácido (S)-*tert*-butoxi-[3-ciclopropil-2-(8-fluoro-5-metil-croman-6-il)-6-metil-fenil]-acético (**41d**) (2,07 g, 4,69 mmol) se convierte en éster metílico del ácido (S)-[3-ciclopropil-2-(8-fluoro-5-metil-croman-6-il)-6-metil-fenil]-hidroxi-acético (**44a**) (1,68 g, 4,36 mmol, 93 %) que se usó sin purificación adicional.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 0,49-0,63 (m, 2H), 0,63-0,74 (m, 2H), 1,27-1,36 (m, 1H), 1,86 (s, 3H), 2,08-2,16 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,67-2,73 (m, 2H), 2,94 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 3,70 (s, 3H), 4,23-4,28 (m, 2H), 5,04 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 6,75 (d, *J* = 11,3 Hz, 1H), 6,76 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,09 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H).

MS *m/z* ([M+Na]⁺) 407.

Etapla 2: preparación del intermedio éster metílico del ácido (S)-[3-ciclopropil-2-(8-fluoro-5-metil-croman-6-il)-6-metil-fenil]-viniloxi-acético (44b)

[0322] A una solución agitada de éster metílico del ácido (S)-[3-ciclopropil-2-(8-fluoro-5-metil-croman-6-il)-6-metil-fenil]-hidroxi-acético (**44a**) (1,54 g, 4,00 mmol) en una mezcla de etil vinil éter (8,0 ml) y diclorometano (8,0 ml) a temperatura ambiente se le añadió TFA (90 µl, 1,20 mmol). La agitación continuó durante 7 horas antes de que la

mezcla de reacción se inactivada por la adición de trietilamina (220 µl, 1,60 mmol) y se concentró al vacío. El intermedio acetal se disolvió directamente en diclorometano anhidro (10 ml), se enfrió a 0 °C antes de añadir sucesivamente trietilamina (840 µl, 6,00 mmol) y trifluorometanosulfonato de trimetilsililo (940 µl, 5,20 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente 2 horas antes de interrumpir la reacción con una solución 1 M de hidróxido

- 5 sódico. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo, 70/30) para dar éster metílico del ácido (S)-[3-ciclopropil-2-(8-fluoro-5-metil-croman-6-il)-6-metil-fenil]-viniloxi-acético (**44b**) (1,31 g, 3,19 mmol, 80 %) en forma de un sólido de color amarillo.
- 10 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 0,51-0,61 (m, 2H), 0,62-0,74 (m, 2H), 1,30-1,37 (m, 1H), 1,88 (s, 3H), 2,10-2,16 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,70-2,73 (m, 2H), 3,68 (s, 3H), 4,03 (dd, $J = 6,4$ Hz, $J = 2,0$ Hz, 1H), 4,24-4,28 (m, 3H), 5,14 (s, 1H), 6,14 (dd, $J = 13,6$ Hz, $J = 6,4$ Hz, 1H), 6,69 (d, $J = 11,6$ Hz, 1H), 6,78 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,11 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H).
- MS m/z ($[\text{M}+\text{Na}]^+$) 433.

15 **Etapla 3: preparación del intermedio éster metílico del ácido (S)-ciclopropoxi-[3-ciclopropil-2-(8-fluoro-5-metil-croman-6-il)-6-metil-fenil]-acético (44c)**

[0323] Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 23, etapa 3, el intermedio éster metílico del ácido (S)-[3-ciclopropil-2-(8-fluoro-5-metil-croman-6-il)-6-metil-fenil]-viniloxi-acético (**44b**) (503 mg, 1,23 mmol) se convierte,

20 después de la purificación por cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo, 80/20) en éster metílico del ácido (S)-ciclopropoxi-[3-ciclopropil-2-(8-fluoro-5-metil-croman-6-il)-6-metil-fenil]-acético (**44c**) (520 mg, 1,23 mmol, 100 %).

- ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 0,29-0,36 (m, 1H), 0,38-0,49 (m, 2H), 0,51-0,62 (m, 3H), 0,63-0,72 (m, 2H), 1,28-1,35 (m, 1H), 1,87 (s, 3H), 2,10-2,17 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,70-2,74 (m, 2H), 3,42-3,47 (m, 1H), 3,64 (s, 3H), 4,26-4,29 (m, 2H), 4,90 (s, 1H), 6,73 (d, $J = 11,6$ Hz, 1H), 6,75 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,07 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H).
- 25 MS m/z ($[\text{M}+\text{Na}]^+$) 447.

Etapla 4: preparación de ácido (S)-ciclopropoxi-[3-ciclopropil-2-(8-fluoro-5-metil-croman-6-il)-6-metil-fenil]-acético (ejemplo 44)

30 [0324] Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 12, el intermedio éster metílico del ácido (S)-ciclopropoxi-[3-ciclopropil-2-(8-fluoro-5-metil-croman-6-il)-6-metil-fenil]-acético (**44c**) (520 mg, 1,23 mmol) se convierte en ácido (S)-ciclopropoxi-[3-ciclopropil-2-(8-fluoro-5-metil-croman-6-il)-6-metil-fenil]-acético (**ejemplo 44**) (410 mg, 1,00 mmol, 82 %).

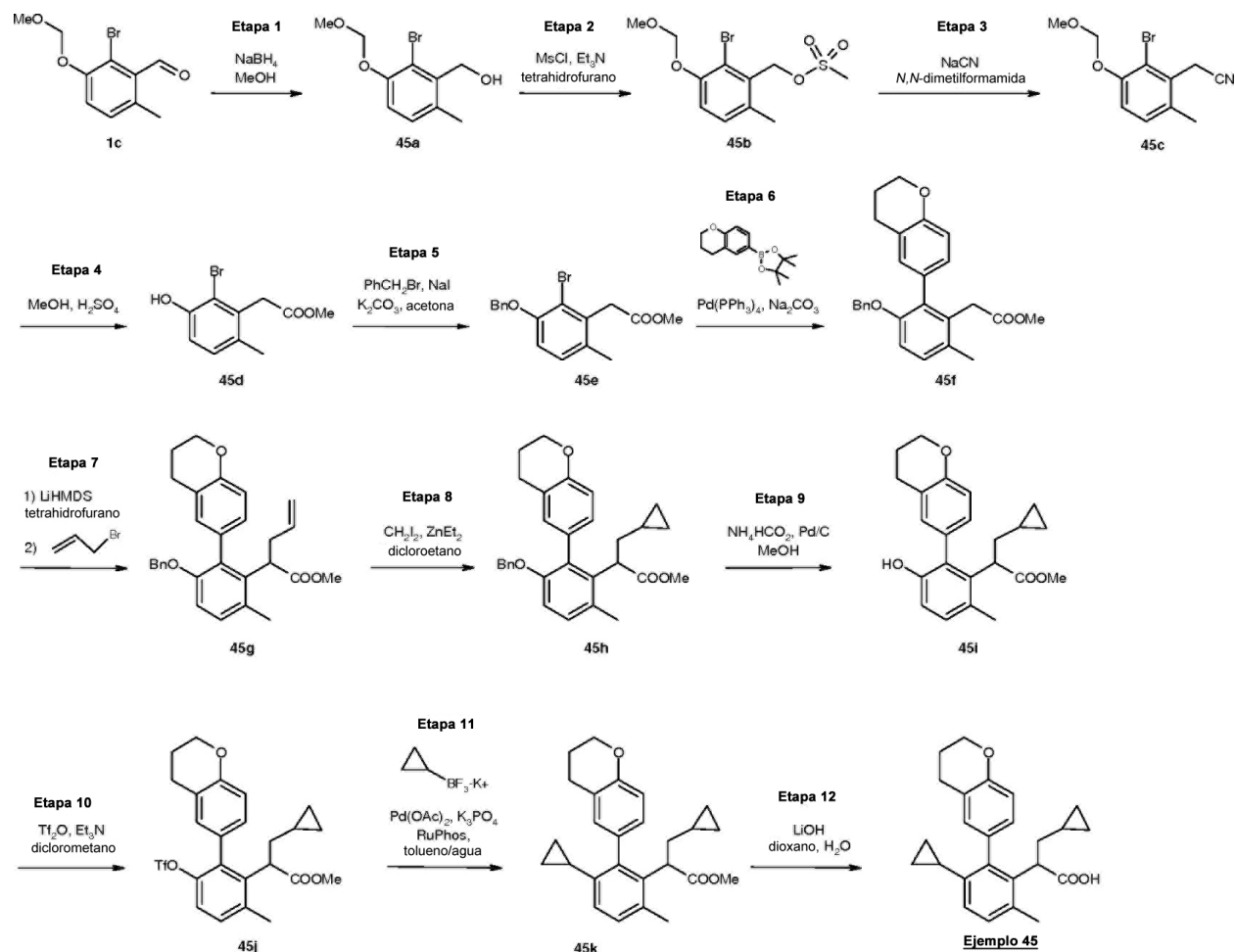
- 35 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 0,41-0,59 (m, 6H), 0,66-0,71 (m, 2H), 1,32-1,38 (m, 1H), 1,89 (s, 3H), 2,08-2,17 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,68-2,72 (m, 2H), 3,27-3,33 (m, 1H), 4,25-4,29 (m, 2H), 4,95 (s, 1H), 6,75 (d, $J = 11,4$ Hz, 1H), 6,79 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,11 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 8,53-9,56 (s a, 1H).
- ^{19}F RMN (282 MHz, CDCl_3) -142,0 (s, 1F).

MS m/z ($[\text{M}+\text{Na}]^+$) 433.

- 40 MS m/z ($[\text{M}-\text{H}]^-$) 409.

Ejemplo 45: síntesis de ácido 3-ciclopropil-2-[3-ciclopropil-2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-6-metilfenil]propanoico

- 45 [0325]



Etapa 1: preparación del intermedio (2-bromo-3-(metoximetoxi)-6-metilfenil)metanol (45a)

- 5 **[0326]** A una solución del compuesto 2-bromo-3-(metoximetoxi)-6-metil-benzaldehído **1c** (3,3 g, 12,74 mmol) en metanol anhidro (127 ml) se le añadió tetraborohidruro sódico (482 mg, 12,74 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el producto en bruto (2-bromo-3-(metoximetoxi)-6-metilfenil)metanol (3,40 g, 12,74 mmol, 100 %) en forma de un aceite incoloro que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.
- 10 MS m/z ($[\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}]^+$) 243/245.

Etapa 2: preparación del intermedio metanosulfonato de (2-bromo-3-(metoximetoxi)-6-metilfenil)metilo (45b)

- 15 **[0327]** A una solución del compuesto (2-bromo-3-(metoximetoxi)-6-metilfenil)metanol (**45a**) (3,32 g, 12,74 mmol) en anhidro (64 ml) se le añadió a 0 °C cloruro de metanosulfonilo (1,18 ml, 15,29 mmol) y trietilamina (2,49 ml, 17,84 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, después se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el producto en bruto metanosulfonato de (2-bromo-3-(metoximetoxi)-6-metilfenil)metilo (**45b**) (4,32 g, 12,74 mmol, 100 %) en forma de una goma de color beige que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.
- 20

Etapa 3: preparación del intermedio 2-(2-bromo-3-(metoximetoxi)-6-metilfenil) acetonitrilo (45c)

- 25 **[0328]** El compuesto metanosulfonato de (2-bromo-3-(metoximetoxi)-6-metilfenil)metilo (**45b**) (4,32 g, 12,74 mmol) se disolvió en N,N -dimetilformamida anhidra (36 ml) y se le añadió cianuro sódico (750 mg,

15,29 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente y se concentró a sequedad para eliminar la *N,N*-dimetilformamida. Después, el residuo se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, y la capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (ciclohexano/diclorometano, 40/60) para proporcionar 2-(2-bromo-3-(metoximetoxi)-6-metilfenil)acetonitrilo (**45c**) (3,16 g, 11,70 mmol, 92 % en 3 etapas) en forma de un sólido de color beige.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 2,41 (s, 3H), 3,51 (s, 3H), 3,92 (s, 2H), 5,23 (s, 1H), 7,06 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,12 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H).

10 **Etapas 4:** preparación del intermedio 2-(2-bromo-3-hidroxi-6-metilfenil)acetato de metilo (**45d**)

[0329] Se disolvió 2-(2-bromo-3-(metoximetoxi)-6-metilfenil)acetonitrilo (**45c**) (1,38 g, 5,11 mmol) a 0 °C en una mezcla 9/1 de metanol/ácido sulfúrico (27 ml). La mezcla se calentó a reflujo a 90 °C durante 3 días, después se enfrió a temperatura ambiente y se vertió lentamente en agua (80 ml). La capa acuosa se extrajo dos veces con éter dietílico (2 x 100 ml) y después dos veces con acetato de etilo (2 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico (80 ml), salmuera (80 ml), se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío para proporcionar 2-(2-bromo-3-hidroxi-6-metilfenil)acetato de metilo (**45d**) (1,32 g, 5,11 mmol, 100 %) en forma de un sólido de color beige que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

MS *m/z* ([*M*+*H*]⁺) 259/261.

20 **Etapas 5:** preparación del intermedio 2-(3-(benciloxi)-2-bromo-6-metilfenil) acetato de metilo (**45e**)

[0330] Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 42, etapa 4, 2-(2-bromo-3-hidroxi-6-metilfenil)acetato de metilo (**45d**) (1,32 g, 5,11 mmol) se convierte en 2-(3-(benciloxi)-2-bromo-6-metilfenil)acetato de metilo (**45e**) (1,61 g, 4,61 mmol, 90 % en 2 etapas) en forma de un aceite de color amarillo después de la purificación por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo, 90/10).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 2,29 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 3,95 (s, 2H), 5,13 (s, 2H), 6,79 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,06 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,30-7,34 (m, 1H), 7,36-7,41 (m, 2H), 7,46-7,50 (m, 2H).

MS *m/z* ([*M*+*H*]⁺) 349/351.

30 MS *m/z* ([*M*-*H*]⁻) 347/349.

Etapas 6: preparación del intermedio 2-[3-(benciloxi)-2-(3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-6-il)-6-metilfenil]acetato de metilo (**45f**)

35 **[0331]** Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 7, 2-(3-(benciloxi)-2-bromo-6-metilfenil)acetato de metilo (**45e**) (1,6 g, 4,58 mmol) se convierte en 2-[3-(benciloxi)-2-(3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-6-il)-6-metilfenil]acetato de metilo (**45f**) (1,78 g, 4,42 mmol, 96 %) en forma de una goma de color amarillo después de la purificación por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo, 90/10).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 2,01-2,07 (m, 2H), 2,23 (s, 3H), 2,76-2,80 (m, 2H), 3,50 (d, *J* = 1,94 Hz, 2H), 3,64 (s, 3H), 4,22-4,24 (m, 2H), 4,97 (s, 2H), 6,81-6,85 (m, 2H), 6,88-6,90 (m, 1H), 6,93-6,96 (m, 1H), 7,08-7,10 (m, 1H), 7,16-7,18 (m, 2H), 7,20-7,30 (m, 3H).

40 MS *m/z* ([*M*-*H*]⁻) 401.

45 **Etapas 7:** preparación del intermedio 2-[3-(benciloxi)-2-(3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-6-il)-6-metilfenil]pent-4-enoato de metilo (**45g**)

[0332] A una solución de 2-[3-(benciloxi)-2-(3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-6-il)-6-metilfenil]acetato de metilo (**45f**) (134 mg, 0,33 mmol) en anhídrido (3,3 ml) en una atmósfera de nitrógeno a 0 °C se le añadió gota a gota una solución 1 M de bis(trimetilsilil)amida de litio en e (832 l, 0,83 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos, después se añadió bromuro de alilo (288 µl, 3,33 mmol) y la mezcla de reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió una solución acuosa de cloruro de amonio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se concentró al vacío y el residuo se purificó por TLC preparativa (ciclohexano/acetato de etilo, 90/10) para proporcionar 2-[3-(benciloxi)-2-(3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-6-il)-6-metilfenil]pent-4-enoato de metilo (**45g**) (117 mg, 0,26 mmol, 74 %) en forma de un aceite incoloro.

50 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 2,01-2,08 (m, 2H), 2,21 (s, 3H), 2,27-2,38 (m, 1H), 2,73-2,90 (m, 3H), 3,63 y 3,64 (s, 3H), 3,88-3,93 (m, 1H), 4,22-4,26 (m, 2H), 4,81-5,00 (m, 4H), 5,49-5,61 (m, 1H), 6,80-7,00 (m, 4H), 7,04-7,06 (m, 1H), 7,12-7,15 (m, 2H), 7,20-7,29 (m, 3H).

55 MS *m/z* ([*M*+*H*]⁺) 443, ([*M*+Na]⁺) 465.

MS *m/z* ([*M*-*H*]⁻) 441.

60

Etapla 8: preparación del intermedio 2-[3-(benciloxi)-2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-6-metilfenil]-3-ciclopropilpropanoato de metilo (45h)

[0333] Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 23, etapa 3, el intermedio 2-[3-(benciloxi)-2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-6-metilfenil]pent-4-enoato de metilo (**45g**) (157 mg, 0,35 mmol) se convierte, después de la purificación por TLC preparativa (ciclohexano/acetato de etilo, 86/14) para proporcionar 2-[3-(benciloxi)-2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-6-metilfenil]-3-ciclopropilpropanoato de metilo (**45h**) (89,7 mg, 0,196 mmol, 55 %) en forma de un aceite incoloro.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ -0,30- -0,25 (m, 1H), -0,16-(-)0,10 (m, 1H), 0,14-0,28 (m, 2H), 0,50-0,61 (m, 1H), 1,35-1,43 (m, 1H), 1,99-2,09 (m, 3H), 2,20 y 2,21 (s, 3H), 2,75-2,84 (m, 2H), 3,64 y 3,66 (s, 3H), 3,97-4,03 (m, 1H), 4,23-4,25 (m, 2H), 4,91-5,00 (m, 2H), 6,80-7,05 (m, 5H), 7,12-7,15 (m, 2H), 7,20-7,28 (m, 3H).

MS *m/z* ([M+H]⁺) 457, ([M+Na]⁺) 479.

MS *m/z* ([M-H]⁻) 455.

15 Etapla 9: preparación del intermedio 3-ciclopropil-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-hidroxi-6-metilfenil]propanoato de metilo (45i)

[0334] Una suspensión desgasificada de 2-[3-(benciloxi)-2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-6-metilfenil]-3-ciclopropilpropanoato de metilo (**45h**) (82 mg, 0,18 mmol) con formiato de amonio (283 mg, 4,49 mmol) y paladio sobre carbono (8 mg) en metanol (2 ml) se calentó a reflujo durante 4 horas. Se añadió más cantidad de formiato de amonio (283 mg, 4,49 mmol) y paladio sobre carbono (8 mg) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante una noche hasta la conversión completa del material de partida, después se filtró sobre un lecho de Celite® y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró, se concentró al vacío y se purificó por TLC preparativa (ciclohexano/acetato de etilo, 70/30) para proporcionar 3-ciclopropil-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-hidroxi-6-metilfenil]propanoato de metilo (**45i**) (49,3 mg, 0,13 mmol, 76 %).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ -0,28- -0,22 (m, 1H), -0,15- -0,10 (m, 1H), 0,17-0,29 (m, 2H), 0,50-0,59 (m, 1H), 1,39-1,47 (m, 1H), 1,94-2,10 (m, 3H), 2,19 y 2,20 (s, 3H), 2,74-2,85 (m, 2H), 3,63 y 3,64 (s, 3H), 3,79-3,85 (m, 1H), 4,23-4,27 (m, 2H), 4,60 y 4,62 (s, 1H), 6,79-6,82 (m, 1H), 6,86-6,93 (m, 2H), 7,01-7,07 (m, 2H).

MS *m/z* ([M+H]⁺) 367.

MS *m/z* ([M-H]⁻) 365.

35 Etapla 10: preparación del intermedio 3-ciclopropil-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-6-metil-3-(trifluorometanosulfonilo)fenil]propanoato de metilo (45j)

[0335] Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 10, el intermedio 3-ciclopropil-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-hidroxi-6-metilfenil]propanoato de metilo (**45i**) (49 mg, 0,13 mmol) se convierte en 3-ciclopropil-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-6-metil-3-(trifluorometanosulfonilo)fenil]propanoato de metilo (**45j**) (67 mg, 0,13 mmol, 100 %) en forma de un aceite de color amarillo transparente que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ -0,28- -0,22 (m, 1H), -0,15- -0,08 (m, 1H), 0,15-0,31 (m, 2H), 0,43-0,57 (m, 1H), 1,35-1,45 (m, 1H), 1,98-2,10 (m, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,73-2,85 (m, 2H), 3,64 y 3,65 (s, 3H), 3,96-4,01 (m, 1H), 4,21-4,25 (m, 2H), 6,78-7,00 (m, 3H), 7,12-7,19 (m, 2H).

MS *m/z* ([M+H]⁺) 499.

45 MS *m/z* ([M-H]⁻) 497.

Etapla 11: preparación del intermedio 3-ciclopropil-2-[3-ciclopropil-2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-6-metilfenil]propanoato de metilo (45k)

50 **[0336]** Una solución desgasificada de 3-ciclopropil-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-6-metil-3-(trifluorometanosulfonilo)fenil]propanoato de metilo (**45j**) (67 mg, 0,135 mmol), ciclopropiltrifluoroborato potásico (26 mg, 0,176 mmol), 2-diciclohexilfosfino-2',6'-diisopropoxibifenilo (RuPhos) (3,1 mg, 0,007 mmol), fosfato potásico tribásico monohidrato (193 mg, 0,837 mmol) y acetato de paladio (II) (0,8 mg, 0,003 mmol) en una mezcla 1/1 de *tert*-butanol/agua (0,27 ml) se calentó a 105 °C durante 4 horas. Se añadió más cantidad 2-diciclohexilfosfino-2',6'-diisopropoxibifenilo (RuPhos) (3,1 mg, 0,007 mmol) y acetato de paladio (II) (0,8 mg, 0,003 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2 horas más antes de inactivarse. Se añadió agua (3 ml). La capa acuosa se extrajo con ciclohexano (2 x 6 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 ml), se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por TLC preparativa (ciclohexano/acetato de etilo, 90/10) para proporcionar 3-ciclopropil-2-[3-ciclopropil-2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-6-metilfenil]propanoato de metilo (**45k**) (40 mg, 0,102 mmol, 75 %) en forma de una goma incolora.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ -0,15- -0,07 (m, 1H), 0,13-0,32 (m, 2H), 0,52-0,72 (m, 5H), 1,24-1,39 (m, 2H), 1,41-1,50 (m, 1H), 2,00-2,14 (m, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,76-2,83 (m, 2H), 3,62 y 3,64 (s, 3H), 3,86-3,95 (m, 1H), 4,22-4,25 (m, 2H), 6,69-6,72 (m, 1H), 6,78-6,90 (m, 2H), 6,94-7,04 (m, 2H).
MS m/z ($[\text{M}+\text{H}]^+$) 391.

5

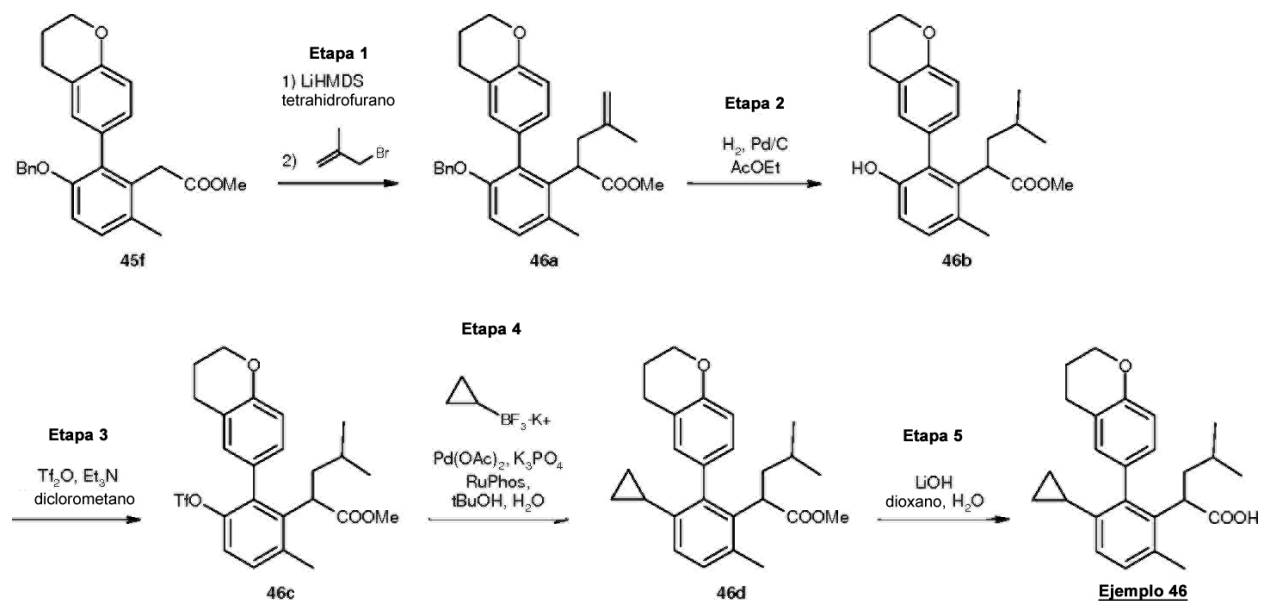
Etapla 12: preparación de ácido 3-ciclopropil-2-[3-ciclopropil-2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-6-metilfenil]propanoico (ejemplo 45)

[0337] Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 12, 3-ciclopropil-2-[3-ciclopropil-2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-6-metilfenil]propanoato de metilo (40 mg, 0,10 mmol) se convierte por reacción con hidróxido de litio (20 mg, 0,82 mmol) en ácido 3-ciclopropil-2-[3-ciclopropil-2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-6-metilfenil]propanoico (27,1 mg, 0,072 mmol, 69 %) (**ejemplo 45**) en forma de un sólido amorfo de color blanco después de la purificación por TLC preparativa (ciclohexano/acetato de etilo, 75/25).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ -0,30- -0,21 (m, 1H), -0,15- -0,09 (m, 1H), 0,15-0,30 (m, 2H), 0,52-0,70 (m, 5H), 1,29-1,49 (m, 2H), 1,98-2,11 (m, 3H), 2,27 y 2,28 (s, 3H), 2,72-2,83 (m, 2H), 3,91-4,01 (m, 1H), 4,20-4,26 (m, 2H), 6,70-6,72 (m, 1H), 6,78-6,90 (m, 2H), 6,95-7,04 (m, 2H).
MS m/z ($[\text{M}+\text{H}]^+$) 377, ($[\text{M}+\text{Na}]^+$) 399.
MS m/z ($[\text{M}-\text{H}]^-$) 375.

Ejemplo 46: síntesis de ácido 2-[3-ciclopropil-2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-6-metilfenil]-4-metilpentanoico

[0338]



25

Etapla 1: preparación del intermedio 2-[3-(benciloxi)-2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-6-metilfenil]-4-metilpent-4-enoato de metilo (**46a**)

[0339] Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 45, etapa 7, 2-[3-(benciloxi)-2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-6-metilfenil]acetato de metilo (**45f**) (146 mg, 0,362 mmol) se convierte por reacción con 3-bromo-2-metil-1-propeno (365 l, 3,62 mmol) en 2-[3-(benciloxi)-2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-6-metilfenil]-4-metilpent-4-enoato de metilo (**46a**) (114 mg, 0,25 mmol, 69 %) en forma de un aceite incoloro después de la purificación por TLC preparativa (ciclohexano/acetato de etilo, 90/10).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1,37 y 1,38 (s, 3H), 2,01-2,08 (m, 2H), 2,19-2,24 (m, 4H), 2,68-2,81 (m, 2H), 2,84-2,91 (m, 1H), 3,64 y 3,66 (s, 3H), 4,01-4,08 (m, 1H), 4,19-4,25 (m, 2H), 4,39 (m, 1H), 4,59 (m, 1H), 4,91-5,00 (m, 2H), 6,79-7,06 (m, 5H), 7,13-7,15 (m, 2H), 7,20-7,29 (m, 3H).
MS m/z ($[\text{M}+\text{H}]^+$) 457.
MS m/z ($[\text{M}-\text{H}]^-$) 455.

Etapla 2: preparación del intermedio 2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-hidroxi-6-metilfenil]-4-metilpentanoato de metilo (46b)

- 5 **[0340]** Una suspensión de 2-[3-(benciloxi)-2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-6 metilfenil]-4-metilpent-4-enoato de metilo (**46a**) (114 mg, 0,25 mmol) y paladio al 10 % sobre carbono (12 mg) en acetato de etilo (4,3 ml) se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de hidrógeno (5 bares) durante 24 horas. La mezcla se filtró sobre Millipore y se concentró al vacío para proporcionar 2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-hidroxi-6-metilfenil]-4-metilpentanoato de metilo (**46b**) (97 mg, 0,25 mmol, 100 %) en forma de un aceite incoloro usado en la siguiente
- 10 etapa sin purificación adicional.
- ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 0,53-0,60 (m, 3H), 0,69 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,31-1,39 (m, 1H), 1,40-1,51 (m, 1H), 1,95-2,11 (m, 2H), 2,23 y 2,24 (s, 3H), 2,74-2,89 (m, 2H), 3,66 y 3,68 (s, 3H), 3,74-3,81 (m, 1H), 4,24-4,30 (m, 2H), 4,67 y 4,69 (s, 1H), 6,83-6,85 (m, 1H), 6,90-6,98 (m, 2H), 7,04-7,11 (m, 2H).
- MS m/z ([M-H]⁻) 367.

Etapla 3: preparación del intermedio 2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-6-metil-3-(trifluorometanosulfonilo)fenil]-4-metilpentanoato de metilo (46c)

- [0341]** Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 10, 2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-hidroxi-6-metilfenil]-4-metilpentanoato de metilo (**46b**) (97 mg, 0,25 mmol) se convierte en 2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-6-metil-3-(trifluorometanosulfonilo)fenil]-4-metilpentanoato de metilo (**46c**) (120 mg, 0,24 mmol, 96 %) en forma de un aceite incoloro después de la purificación por TLC preparativa (ciclohexano/acetato de etilo, 90/10).
- 20 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 0,55-0,59 (m, 3H), 0,64-0,66 (m, 3H), 1,22-1,43 (m, 3H), 1,98-2,12 (m, 2H), 2,28 y 2,29 (s, 3H), 2,67-2,86 (m, 2H), 3,65 y 3,66 (s, 3H), 3,88-3,93 (m, 1H), 4,20-4,25 (m, 2H), 6,80-6,89 (m, 2H), 6,94-7,00 (m, 1H), 7,12-7,18 (m, 2H). MS m/z ([M-H]⁻) 499.

Etapla 4: preparación del intermedio 2-[3-ciclopropil-2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-6-metilfenil]-4-metilpentanoato de metilo (46d)

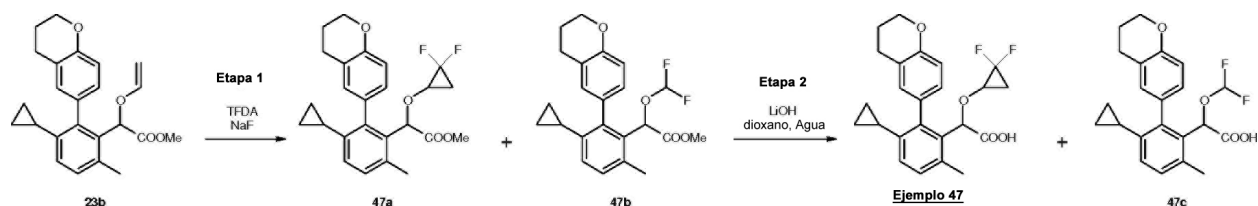
- 30 **[0342]** Una solución desgasificada de 2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-6-metil-3-(trifluorometanosulfonilo)fenil]-4-metilpentanoato de metilo (**46c**) (120 mg, 0,24 mmol), ciclopropiltrifluoroboronato potásico (46 mg, 0,31 mmol), 2-diciclohexilfosfino-2',6'-diisopropoxibifenilo (RuPhos) (0,6 mg, 0,012 mmol), fosfato potásico tribásico monohidrato (342 mg, 1,49 mmol) y acetato de paladio (II) (0,13 mg, 0,006 mmol) en una mezcla
- 35 1/1 de terc-butanol/agua (0,6 ml) se calentó a 105 °C durante 4 horas. Se añadió agua (3 ml). La capa acuosa se extrajo con ciclohexano (2 x 6 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 ml), se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por TLC preparativa (diclorometano al 100 %) para proporcionar 2-[3-ciclopropil-2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-6-metilfenil]-4-metil pentanoato de metilo (**46d**) (75 mg, 0,19 mmol, 80 %) en forma de una goma incolora.
- 40 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 0,53-0,71 (m, 10H), 1,18-1,30 (m, 1H), 1,41-1,53 (m, 2H), 1,94-2,15 (m, 3H), 2,22 y 2,23 (s, 3H), 2,69-2,85 (m, 2H), 3,61 y 3,63 (s, 3H), 3,79-3,92 (m, 1H), 4,19-4,24 (m, 2H), 6,69-6,72 (m, 1H), 6,78-6,91 (m, 2H), 6,96-7,03 (m, 2H). MS m/z ([M+Na]⁺) 415.

Etapla 5: preparación de ácido 2-[3-ciclopropil-2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-6-metilfenil]-4-metilpentanoico (ejemplo 46)

- [0343]** Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 12, 2-[3-ciclopropil-2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-6-metilfenil]-4-metilpentanoato de metilo (**46d**) (75 mg, 0,19 mmol) se convierte en ácido 2-[3-ciclopropil-2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-6-metilfenil]-4-metilpentanoico (**ejemplo 46**) (72 mg, 0,19 mmol, 100 %) en forma de un sólido amorfo de color blanco sin purificación adicional.
- 50 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 0,54-0,73 (m, 10H), 1,20-1,33 (m, 1H), 1,41-1,52 (m, 2H), 1,95-2,13 (m, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,67-2,83 (m, 2H), 3,86-3,95 (m, 1H), 4,19-4,24 (m, 2H), 6,71-6,73 (m, 1H), 6,77-6,92 (m, 2H), 6,98-7,05 (m, 2H).
- MS m/z ([M+H]⁺) 379.
- 55 MS m/z ([M-H]⁻) 377.

Ejemplo 47: síntesis de ácido (2-croman-6-il-3-ciclopropil-6-metil-fenil)-(2,2-difluoro-ciclopropoxi)-acético**[0344]**

60



Etapa 1: preparación del intermedio éster metílico del ácido (2-croman-6-il-3-ciclopropil-6-metil-fenil)-(2,2-difluoro-ciclopropoxi)-acético (47a)

5

[0345] En un reactor seco con un agitador magnético se cargó éster metílico del ácido (2-croman-6-il-3-ciclopropil-6-metil-fenil)-viniloxi-acético (**23b**) (100 mg, 0,264 mmol) y fluoruro sódico (1 mg, 0,024 mmol). La mezcla se calentó a 105 °C en una atmósfera de nitrógeno y se añadió lentamente fluorosulfonildifluoroacetato de trimetilsililo (80 µl, 0,396 mmol) durante un periodo de 2 horas. Tras la finalización de la adición, la mezcla de reacción se agitó 2 horas, se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo (3 ml). La solución se lavó con agua y se secó sobre sulfato sódico. El disolvente se evaporó y el producto en bruto se purificó por TLC preparativa sobre gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo, 80/20) para proporcionar una mezcla no separada (30 mg) de éster metílico del ácido 2-croman-6-il-3-ciclopropil-6-metil-fenil)-(2,2-difluoro-ciclopropoxi)-acético (**47a**), el producto deseado, contaminado por éster metílico del ácido (2-croman-6-il-3-ciclopropil-6-metil-fenil)-difluorometoxi-acético (**47b**) con una relación 60/40. Esta mezcla se usará en la siguiente etapa sin purificación adicional.

(**47a**) MS *m/z* ([M+Na]⁺) 451.

(**47b**) MS *m/z* ([M+Na]⁺) 425.

Etapa 2: preparación de ácido (2-croman-6-il-3-ciclopropil-6-metil-fenil)-(2,2-difluoro-ciclopropoxi)-acético (ejemplo 47)

[0346] Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 12, la mezcla no separada (30 mg) de éster metílico del ácido 2-croman-6-il-3-ciclopropil-6-metil-fenil)-(2,2-difluoro-ciclopropoxi)-acético (**47a**) contaminada por éster metílico del ácido (2-croman-6-il-3-ciclopropil-6-metil-fenil)-difluorometoxi-acético (**47b**) con una relación 60/40 se convierte, después de la purificación por TLC preparativa (diclorometano/Metanol 95/5) en una mezcla no separada de ácido 2-croman-6-il-3-ciclopropil-6-metil-fenil)-(2,2-difluoro-ciclopropoxi)-acético (**ejemplo 47**) contaminada por ácido (2-croman-6-il-3-ciclopropil-6-metil-fenil)-difluorometoxi-acético (**47c**) con una relación 69/31 (13 mg) en forma de un sólido de color blanco.

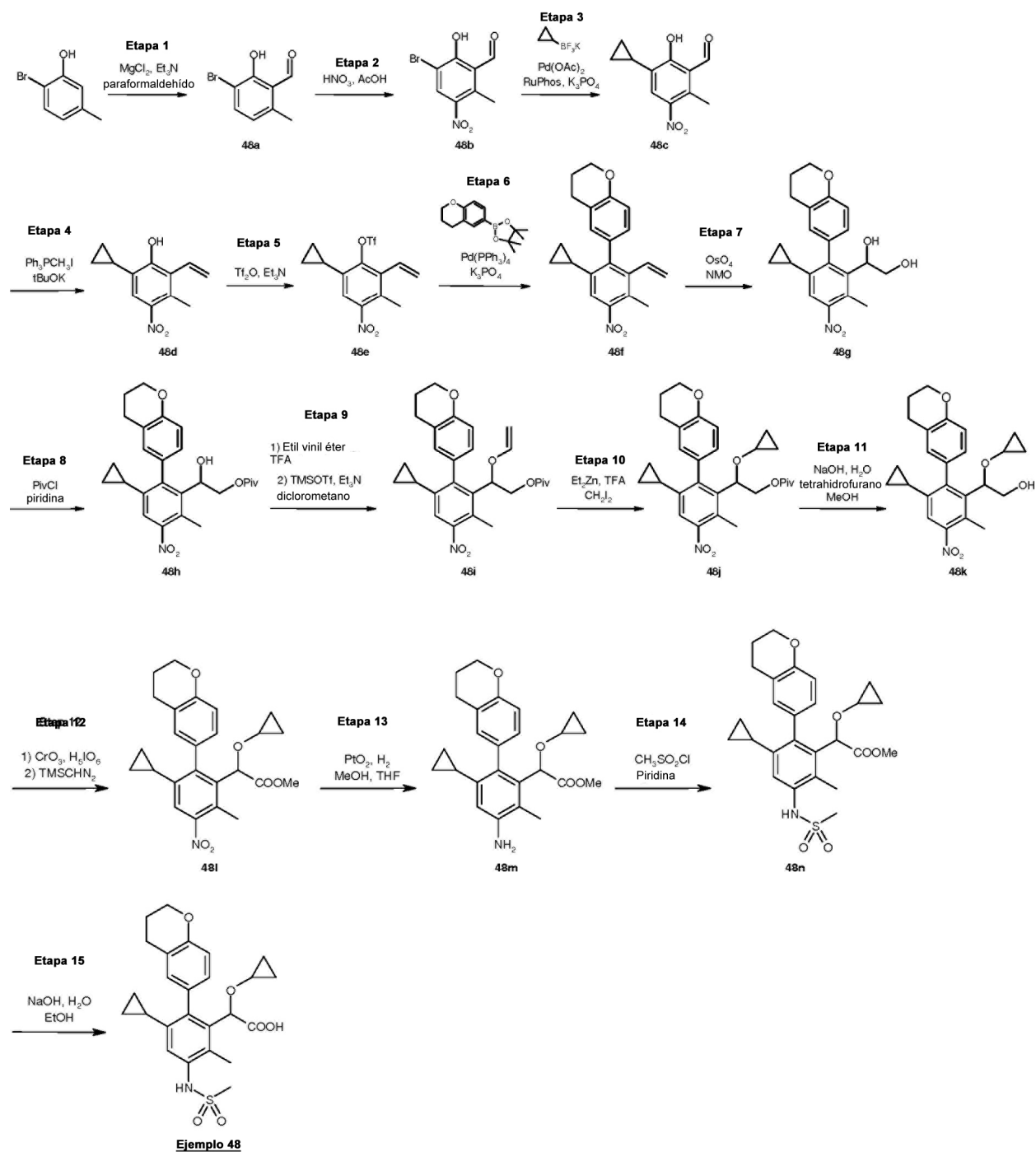
(**ejemplo 47**) MS *m/z* ([M+Na]⁺) 451.

(**47c**) MS *m/z* ([M+Na]⁺) 425.

Ejemplo 48: síntesis de ácido 2-[2-croman-6-il-3-ciclopropil-5-(metanosulfonamido)-6-metil-fenil]-2-(ciclopropoxi)acético

35

[0347]



Etapa 1: preparación del intermedio 3-bromo-2-hidroxi-6-metilbenzaldehído (48a)

5 [0348] Se añadieron trietilamina (27,6 ml, 198 mmol) y cloruro de magnesio (7,64 g, 80 mmol) a una solución de 2-bromo-5-metilfenol (10,0 g, 53 mmol) en acetonitrilo (200 ml). Después de la agitación durante 15 minutos a temperatura ambiente, se añadió paraformaldehído (10,76 g, 358 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 8 horas y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en ácido clorhídrico al 10 % (200 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió acetato de etilo (200 ml) y las capas se separaron. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. El residuo se purificó a través de una torta de sílice

(ciclohexano/acetato de etilo, 80/20) para proporcionar 3-bromo-2-hidroxi-6-metilbenzaldehído (48a) (7,33 g, 34 mmol, 64 %).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 2,59 (s, 3H), 6,65 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,63 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 10,27 (s, 1H), 12,53 (s, 1H).

5 MS m/z ($[\text{M}+\text{H}]^+$) 215/217.

Etapa 2: preparación del intermedio 3-bromo-2-hidroxi-6-metil-5-nitrobenzaldehído (48b)

10 **[0349]** Una solución de ácido nítrico (1,60 ml, 37,49 mmol) en ácido acético (15 ml) se añadió lentamente a una solución de 3-bromo-2-hidroxi-6-metilbenzaldehído (48a) (7,33 g, 34,08 mmol) en ácido acético (73 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 20 minutos a temperatura ambiente. Se añadió agua (50 ml), el precipitado se eliminó por filtración y se aclaró con agua. Después, el sólido se secó a presión reducida en presencia de pentóxido de fósforo para proporcionar 3-bromo-2-hidroxi-6-metil-5-nitrobenzaldehído (48b) (5,65 g, 21,73 mmol, 64 %), que se usó sin purificación adicional.

15 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 2,80 (s, 3H), 8,37 (s, 1H), 10,42 (s, 1H), 13,31 (s, 1H).
MS m/z ($[\text{M}-\text{H}]^-$) 258/260.

Etapa 3: preparación del intermedio 3-ciclopropil-2-hidroxi-6-metil-5-nitrobenzaldehído (48c)

20 **[0350]** Una solución de 3-bromo-2-hidroxi-6-metil-5-nitrobenzaldehído (48b) (2,00 g, 7,7 mmol), ciclopropiltrifluoroborato potásico (2,96 g, 20 mmol), fosfato potásico tribásico monohidrato (5,85 g, 25,4 mmol), y 2-diciclohexilfosfino-2',6'-diisopropoxi bifenilo (359,3 mg, 0,77 mmol) en una mezcla de tolueno (24 ml) y agua (8 ml) se burbujeó con nitrógeno durante 5 minutos. Se añadió acetato de paladio (II) (86,4 mg, 0,384 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante una noche. Se añadió agua (10 ml). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo, 100/0 a 95/5) para proporcionar 3-ciclopropil-2-hidroxi-6-metil-5-nitrobenzaldehído (48c) (1,316 g, 5,95 mmol, 77 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

25 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 0,69-0,75 (m, 2H), 1,02-1,08 (m, 2H), 2,14-2,23 (m, 1H), 2,77 (s, 3H), 7,63 (s, 1H), 10,44 (s, 1H), 13,07 (s, 1H).
MS m/z ($[\text{M}+\text{H}]^+$) 222.
MS m/z ($[\text{M}-\text{H}]^-$) 220.

Etapa 4: preparación del intermedio 6-ciclopropil-3-metil-4-nitro-2-vinil-fenol (48d)

35 **[0351]** A una suspensión de yoduro de metiltrifenilfosfonio (4,05 g, 10 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (10 ml) a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno se le añadió gota a gota una solución 1 M de terc-butóxido potásico en tetrahidrofurano (21 ml, 21 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 minutos antes de añadir una solución de 3-ciclopropil-2-hidroxi-6-metil-5-nitro-benzaldehído (48c) (2,1 g, 9,49 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (20 ml). La mezcla se agitó a 0 °C durante 45 minutos antes de añadir agua (30 ml) y una solución 1 M de ácido clorhídrico hasta pH 3. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 ml). Las capas orgánicas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice (ciclohexano/acetato de etilo, 90/10), después se trituró en ciclohexano para proporcionar 6-ciclopropil-3-metil-4-nitro-2-vinil-fenol (48d) (1,29 g, 5,88 mmol, 62 %) en forma de un sólido de color naranja.

40 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 0,56-0,82 (m, 2H), 0,90-1,09 (m, 2H), 1,97-2,04 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 5,61 (dd, $J = 18,1$ Hz, $J = 1,6$ Hz, 1H), 5,85 (dd, $J = 11,5$ Hz, $J = 1,6$ Hz, 1H), 6,24 (s, 1H), 6,67 (dd, $J = 18,2$ Hz, $J = 11,5$ Hz, 1H), 7,53 (s, 1H).
MS m/z ($[\text{M}+\text{H}]^+$) 220.
MS m/z ($[\text{M}-\text{H}]^-$) 218.

50

Etapa 5: preparación del intermedio trifluorometanosulfonato de (6-ciclopropil-3-metil-4-nitro-2-vinil-fenilo) (48e)

[0352] A una solución de 6-ciclopropil-3-metil-4-nitro-2-vinil-fenol (48d) (1,29 g, 5,88 mmol) en diclorometano anhidro (15 ml) a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno se le añadieron sucesivamente trietilamina (1,23 ml, 8,82 mmol) y anhídrido triflico (1,1 ml, 6,48 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió agua (15 ml). La capa acuosa se extrajo con diclorometano (15 ml). Las capas orgánicas se lavaron con una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico (15 ml), se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío para proporcionar trifluorometanosulfonato de (6-ciclopropil-3-metil-4-nitro-2-vinil-fenilo) (48e) (2,1 g, 5,88 mmol, 100 %) en forma de un aceite de color pardo que se usó sin purificación adicional.

60

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 0,78-0,82 (m, 2H), 1,13-1,19 (m, 2H), 2,10-2,17 (m, 1H), 2,40 (s, 3H), 5,50 (dd, $J = 18,0$ Hz, $J = 1,2$ Hz, 1H), 5,81 (dd, $J = 11,6$ Hz, $J = 1,2$ Hz, 1H), 6,62 (dd, $J = 18,0$ Hz, $J = 11,6$ Hz, 1H), 7,34 (s, 1H).

Etapla 6: preparación del intermedio 6-(6-ciclopropil-3-metil-4-nitro-2-vinil-fenil)cromano (48f)

5

[0353] En un matraz de fondo redondo sellado se desgasificó una solución de trifluorometanosulfonato de (6-ciclopropil-3-metil-4-nitro-2-vinil-fenil) **(48e)** (1,86 g, 5,29 mmol), 6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)cromano (1,51 g, 5,82 mmol) en tolueno (6 ml) y agua (2 ml) por burbujeo de argón durante 10 minutos. Se añadieron fosfato potásico (2,44 g, 10,59 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (306 mg, 0,26 mmol) y la mezcla se calentó a 120°C durante una noche. La mezcla se diluyó con tolueno (20 ml) y se lavó con agua (10 ml) y salmuera (10 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (ciclohexano/diclorometano, 50/50) para proporcionar 6-(6-ciclopropil-3-metil-4-nitro-2-vinil-fenil)cromano **(48f)** (1,63 g, 4,86 mmol, 91 %) en forma de un aceite de color amarillo.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 0,60-0,68 (m, 2H), 0,76-0,82 (m, 2H), 1,55-1,62 (m, 1H), 2,01-2,08 (m, 2H), 2,44 (s, 3H), 2,79 (t, $J = 6,5$ Hz, 2H), 4,23 (dd, $J = 5,9$ Hz, $J = 4,5$ Hz, 2H), 5,07 (dd, $J = 17,9$ Hz, $J = 1,7$ Hz, 1H), 5,37 (dd, $J = 11,5$ Hz, $J = 1,7$ Hz, 1H), 6,31 (dd, $J = 17,9$ Hz, $J = 11,5$ Hz, 1H), 6,76-6,87 (m, 3H), 7,21 (s, 1H).

MS m/z ($[\text{M}+\text{H}]^+$) 336.

Etapla 7: preparación del intermedio 1-(2-croman-6-il-3-ciclopropil-6-metil-5-nitrofenil)etano-1,2-diol (48g)

20

[0354] A una solución de 6-(6-ciclopropil-3-metil-4-nitro-2-vinil-fenil)cromano **(48f)** (1,77 g, 5,27 mmol) en acetona (22,5 ml) y agua (2,5 ml) se le añadieron una solución de tetróxido de osmio al 4 % en peso en agua (0,80 ml, 0,13 mmol) y *N*-óxido de 4-metilmorfolina (1,30 g, 11,08 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. Se añadió una solución de tiosulfato sódico al 15 % en agua (20 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. El sólido se eliminó por filtración y se lavó con agua. El sólido se secó por co-evaporación de tolueno al vacío. El residuo se trituró en terc-butil metil éter (5 ml) y se filtró para proporcionar 1-(2-croman-6-il-3-ciclopropil-6-metil-5-nitro-fenil)etano-1,2-diol **(48g)** (1,45 g, 3,92 mmol, 74 %) en forma de un sólido de color blanco.

^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 0,51-0,78 (m, 4H), 1,29-1,38 (m, 1H), 1,90-2,02 (m, 2H), 2,48 (s, 3H), 2,73-2,82 (m, 2H), 3,34-3,44 (m, 1H), 3,55-3,64 (m, 1H), 4,15-4,22 (m, 2H), 4,60-4,69 (m, 2H), 5,29 (d, $J = 4,0$ Hz, 1H), 6,75-6,93 (m, 3H), 7,16 (s, 1H).

MS m/z ($[\text{M}+\text{HCOO}]^-$) 414.

Etapla 8: preparación del intermedio 2,2-dimetilpropanoato de [2-(2-croman-6-il-3-ciclopropil-6-metil-5-nitrofenil)-2-hidroxi-etilo] (48h)

35

[0355] A una suspensión de 1-(2-croman-6-il-3-ciclopropil-6-metil-5-nitro-fenil)etano-1,2-diol **(48g)** (1,45 g, 3,92 mmol) en diclorometano (20 ml) y piridina (6,6 ml) se le añadió gota a gota cloruro de pivaloilo (0,73 ml, 5,90 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a esta temperatura durante 2 horas y se diluyó con diclorometano (20 ml). La mezcla se lavó con una solución 1 M de ácido clorhídrico (2 x 25 ml) y una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico (20 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío para proporcionar 2,2-dimetilpropanoato de [2-(2-croman-6-il-3-ciclopropil-6-metil-5-nitro-fenil)-2-hidroxi-etilo] **(48h)** (1,92 g, 3,92 mmol, 100 %) en forma de un aceite de color amarillo que contenía trazas de diclorometano. El producto se usó sin purificación adicional.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 0,55-0,65 (m, 2H), 0,71-0,79 (m, 2H), 1,13 y 1,14 (s, 9H), 1,41-1,50 (m, 1H), 2,00-2,10 (m, 2H), 2,31 y 2,39 (d, $J = 4,2$ Hz, 1H), 2,61 (s, 3H), 2,76-2,88 (m, 2H), 4,08-4,26 (m, 3H), 4,38 y 4,47 (dd, $J = 11,8$ Hz, $J = 8,8$ Hz, 1H), 4,97 y 5,02 (dt, $J = 8,8$ Hz, $J = 3,7$ Hz, 1H), 6,79-6,93 (m, 3H), 7,15 (s, 1H).

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

Etapla 9: preparación del intermedio 2,2-dimetilpropanoato de [2-(2-croman-6-il-3-ciclopropil-6-metil-5-nitrofenil)-2-viniloxi-etilo] (48i)

50

[0356] A una solución de 2,2-dimetilpropanoato de [2-(2-croman-6-il-3-ciclopropil-6-metil-5-nitro-fenil)-2-hidroxi-etilo] **(48h)** (1,78g, 3,92 mmol) en diclorometano (8 ml) y etil vinil éter (7,5 ml, 78 mmol) se le añadió ácido trifluoroacético (0,09 ml, 1,18 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas antes de añadir una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico (10 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en diclorometano anhidro (10 ml) enfriado a 0°C y se añadieron sucesivamente trietilamina (1,64 ml, 11,8 mmol) y trifluorometanosulfonato de trimetilsililo (1,85 ml, 10,2 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió una solución 2 M de hidróxido sódico (10 ml). La mezcla se agitó durante 10

minutos y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con diclorometano (10 ml). Las capas orgánicas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (ciclohexano/diclorometano, 40/60) para proporcionar 2,2-dimetilpropanoato de [2-(2-croman-6-il-3-ciclopropil-6-metil-5-nitro-fenil)-2-viniloxi-etilo] (**48i**) (1,30 g, 2,71 mmol, 69 %) en forma de un aceite de color

5 amarillo.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 0,58-0,66 (m, 2H), 0,73-0,81 (m, 2H), 1,12 (s, 9H), 1,41-1,51 (m, 1H), 2,00-2,12 (m, 2H), 2,56 (s, 3H), 2,74-2,91 (m, 2H), 3,91-3,97 (m, 1H), 4,13-4,32 (m, 4H), 4,47 y 4,55 (dd, J = 12,1 Hz, J = 8,9 Hz, 1H), 4,97 y 5,06 (dd, J = 8,8 Hz, J = 3,1 Hz, 1H), 6,03-6,14 (m, 1H), 6,80-6,89 (m, 3H), 7,15 (s, 1H).

10 **Etapla 10: preparación del intermedio 2,2-dimetilpropanoato de [2-(2-croman-6-il-3-ciclopropil-6-metil-5-nitrofenil)-2-(ciclopropoxi)etilo] (**48j**)**

[0357] Una mezcla de diclorometano (2,6 ml) y una solución de dietilcinc al 15 % en peso en tolueno (4,9 ml, 5,42 mmol) se enfrió a 0 °C. Se añadió gota a gota una solución de ácido trifluoroacético (0,42 ml, 5,42 mmol) en diclorometano (2,6 ml). La mezcla se agitó a 0 °C durante 20 minutos. Se añadió gota a gota una solución de diiodometano (0,44 ml, 5,42 mmol) en diclorometano (2,6 ml). La mezcla se agitó a 0 °C durante 20 minutos y después se añadió gota a gota una solución de 2,2-dimetilpropanoato de [2-(2-croman-6-il-3-ciclopropil-6-metil-5-nitro-fenil)-2-viniloxi-etilo] (**48i**) (1,30 g, 2,71 mmol) en diclorometano (2,6 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos y se añadió una solución 0,1 M de ácido clorhídrico (50 ml). La mezcla se agitó durante

20 15 minutos. Las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 20 ml). Las capas orgánicas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo, 95/5) para proporcionar 2,2-dimetilpropanoato de [2-(2-croman-6-il-3-ciclopropil-6-metil-5-nitro-fenil)-2-(ciclopropoxi)etilo] (**48j**) (1,03 g, 2,08 mmol, 76 %) en forma de un aceite de color

amarillo.

25 ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 0,21-0,65 (m, 6H), 0,72-0,82 (m, 2H), 1,09 y 1,10 (s, 9H), 1,44-1,55 (m, 1H), 1,99-2,11 (m, 2H), 2,58 (s, 3H), 2,74-2,87 (m, 2H), 3,06-3,17 (m, 1H), 4,02-4,45 (m, 4H), 4,63-4,79 (m, 1H), 6,76-6,92 (m, 3H), 7,14 (s, 1H).
MS m/z ([M+Na]⁺) 516.

30 **Etapla 11: preparación del intermedio 2-(2-croman-6-il-3-ciclopropil-6-metil-5-nitrofenil)-2-(ciclopropoxi)etanol (**48k**)**

[0358] A una solución de 2,2-dimetilpropanoato de [2-(2-croman-6-il-3-ciclopropil-6-metil-5-nitro-fenil)-2-(ciclopropoxi)etilo] (**48j**) (1,03 g, 2,08 mmol) en tetrahidrofurano (9,5 ml) y metanol (1,5 ml) se le añadió una solución

35 2 M de hidróxido sódico (4,2 ml, 8,4 mmol). La mezcla se agitó a 70 °C durante 7 horas. Se añadió agua (10 ml). Los disolventes orgánicos se evaporaron al vacío. La solución se extrajo con acetato de etilo (2 x 10 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. El residuo se precipitó en ciclohexano, se trituró y se filtró para proporcionar 2-(2-croman-6-il-3-ciclopropil-6-metil-5-nitro-fenil)-2-(ciclopropoxi)etanol (**48k**) (420 mg, 1,02 mmol, 49 %). El filtrado se concentró al vacío. El residuo se trituró en metanol y se filtró para proporcionar más

40 cantidad de 2-(2-croman-6-il-3-ciclopropil-6-metil-5-nitro-fenil)-2-(ciclopropoxi)etanol (**48k**) (190 mg, 0,46 mmol, 22 %).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 0,23-0,67 (m, 6H), 0,71-0,81 (m, 2H), 1,40-1,52 (m, 1H), 1,84-2,12 (m, 3H), 2,56 (s, 3H), 2,72-2,90 (m, 2H), 3,11-3,21 (m, 1H), 3,37-3,51 (m, 1H), 3,80-3,92 (m, 1H), 4,20-4,30 (m, 2H), 4,69 y 4,72 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 6,72-6,92 (m, 3H), 7,12 (s, 1H).

45 MS m/z ([M+HCOO]⁻) 454.

Etapla 12: preparación del intermedio 2-(2-croman-6-il-3-ciclopropil-6-metil-5-nitro-fenil)-2-(ciclopropoxi)acetato de metilo (48l**)**

50 [0359] A una suspensión de 2-(2-croman-6-il-3-ciclopropil-6-metil-5-nitro-fenil)-2-(ciclopropoxi)etanol (**48k**) (605 mg, 1,48 mmol) en acetonitrilo que contenía agua al 0,75 % (15 ml) a 0 °C se le añadió una solución de ácido peryódico/trióxido de cromo (8,5 ml) en acetonitrilo húmedo [esta solución se preparó disolviendo ácido peryódico (5 g, 21,9 mmol) y trióxido de cromo (20 mg, 0,20 mmol) en acetonitrilo que contenía agua al 0,75 % (50 ml)]. La mezcla se agitó a 0 °C durante 90 minutos. Se añadió una solución 1 M de ácido clorhídrico (15 ml). Las capas se

55 separaron. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 15 ml). Las capas orgánicas unificadas se lavaron con una solución al 15 % de tiosulfato sódico (30 ml), se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío. El residuo se disolvió en ciclohexano (8 ml) y metanol (2 ml) y se enfrió a 0 °C. Se añadió gota a gota una solución de trimetilsilildiazometano 2 M en éter dietílico (1,5 ml, 3,0 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 hora. Se añadieron algunas gotas de ácido acético. La mezcla se diluyó con ciclohexano (15 ml) y se lavó con una solución

60 saturada de hidrogenocarbonato sódico (10 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró al

vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo, 90/10) para proporcionar 2-(2-croman-6-il-3-ciclopropil-6-metil-5-nitro-fenil)-2-(ciclopropoxi)acetato de metilo (**48l**) (496 mg, 1,13 mmol, 76 %) en forma de un aceite de color amarillo.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 0,25-0,41 (m, 3H), 0,48-0,57 (m, 1H), 0,58-0,69 (m, 2H), 0,72-0,84 (m, 2H), 1,47-1,55 (m, 1H), 2,02-2,10 (m, 2H), 2,39 y 2,40 (s, 3H), 2,73-2,89 (m, 2H), 3,32-3,37 y 3,39-3,45 (m, 1H), 3,70 y 3,73 (s, 3H), 4,21-4,30 (m, 2H), 5,10 y 5,15 (s, 1H), 6,83-6,97 (m, 3H), 7,22 y 7,23 (s, 1H).
MS m/z ([M+Na]⁺) 460.

Etapa 13: preparación del intermedio 2-(5-amino-2-croman-6-il-3-ciclopropil-6-metil-fenil)-2-(ciclopropoxi)acetato de metilo (48m)

[0360] A una solución de 2-(2-croman-6-il-3-ciclopropil-6-metil-5-nitro-fenil)-2-(ciclopropoxi)acetato de metilo (**48l**) (496 mg, 1,13 mmol) en metanol (5 ml) y tetrahidrofurano (3 ml) se le añadió óxido de platino (25 mg, 0,06 mmol). La mezcla se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante 3 horas. La mezcla se filtró sobre milipore y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo, 70/30) para proporcionar 2-(5-amino-2-croman-6-il-3-ciclopropil-6-metil-fenil)-2-(ciclopropoxi)acetato de metilo (**48m**) (369 mg, 0,90 mmol, 80 %) en forma de un sólido de color blanco después de la precipitación en metanol.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 0,20-0,70 (m, 8H), 1,39-1,51 (m, 1H), 2,00-2,10 (m, 2H), 2,12 y 2,13 (s, 3H), 2,70-2,85 (m, 2H), 3,31-3,45 (m, 1H), 3,60 (s a, 2H), 3,66 y 3,69 (s, 3H), 4,19-4,28 (m, 2H), 5,01 y 5,06 (s, 1H), 6,23 (s, 1H), 6,77-6,83 (m, 1H), 6,88-7,02 (m, 2H).
MS m/z ([M+H]⁺) 408.

Etapa 14: preparación del intermedio 2-[2-croman-6-il-3-ciclopropil-5-(metanosulfonamido)-6-metil-fenil]-2-(ciclopropoxi)acetato de metilo (48n)

[0361] A una solución de 2-(5-amino-2-croman-6-il-3-ciclopropil-6-metil-fenil)-2-(ciclopropoxi)acetato de metilo (**48m**) (55 mg, 0,135 mmol) en diclorometano anhidro (1 ml) a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno se le añadieron sucesivamente piridina (12 µl, 0,148 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (11 µl, 0,140 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche y después se diluyó con diclorometano (5 ml). La mezcla se lavó con ácido clorhídrico 1 M, se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. El residuo se purificó por TLC preparativa (ciclohexano/acetato de etilo, 70/30) para proporcionar 2-[2-croman-6-il-3-ciclopropil-5-(metanosulfonamido)-6-metil-fenil]-2-(ciclopropoxi)acetato de metilo (**48n**) (57 mg, 0,117 mmol, 86 %) en forma de un aceite de color amarillo.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 0,21-0,40 (m, 3H), 0,45-0,78 (m, 5H), 1,42-1,54 (m, 1H), 2,00-2,11 (m, 2H), 2,26 (s, 3H), 2,70-2,89 (m, 2H), 3,00 (s, 3H), 3,29-3,43 (m, 1H), 3,67 y 3,70 (s, 3H), 4,18-4,30 (m, 2H), 5,05 y 5,10 (s, 1H), 6,37 (s a, 1H), 6,79-7,01 (m, 4H).
MS m/z ([M-H]⁻) 484.

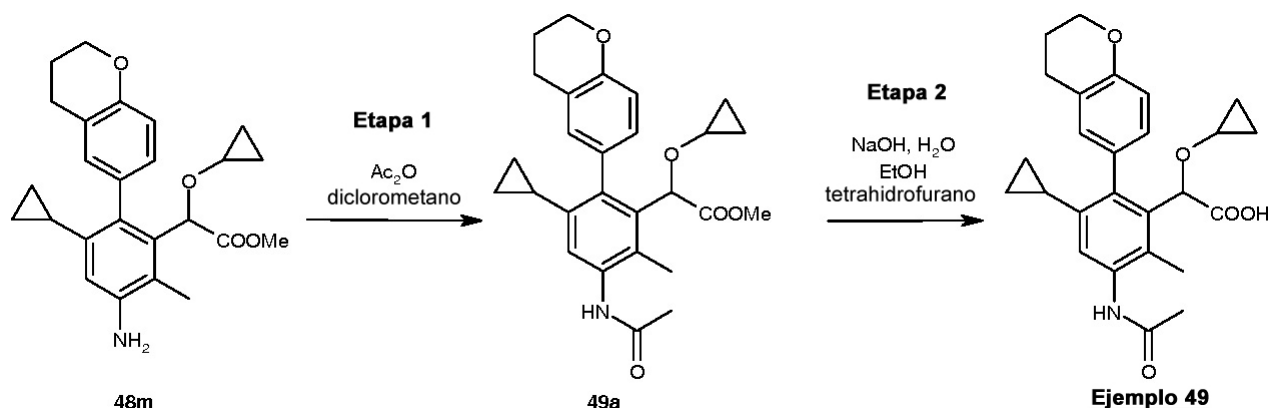
Etapa 15: preparación de ácido 2-[2-croman-6-il-3-ciclopropil-5-(metanosulfonamido)-6-metil-fenil]-2-(ciclopropoxi)acético (ejemplo 48)

[0362] A una solución de 2-[2-croman-6-il-3-ciclopropil-5-(metanosulfonamido)-6-metil-fenil]-2-(ciclopropoxi)acetato de metilo (**48n**) (57 mg, 0,117 mmol) en etanol (0,5 ml) se le añadió una solución 2 M de hidróxido sódico (0,235 ml, 0,47 mmol). La mezcla se calentó a 100 °C durante 3 horas. La mezcla se concentró al vacío. Se añadió agua (3 ml) al residuo y la solución se extrajo con *tert*-butil metil éter (5 ml). La capa acuosa se acidificó con ácido clorhídrico 1 M hasta pH 3. La mezcla se extrajo con *tert*-butil metil éter (2 x 3 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en acetato de etilo (5 ml) y se concentró al vacío para proporcionar ácido 2-[2-croman-6-il-3-ciclopropil-5-(metano sulfonamido)-6-metil-fenil]-2-(ciclopropoxi)acético (**ejemplo 48**) (39 mg, 0,082 mmol, 71 %) en forma de un sólido de color beige.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 0,10-0,42 (m, 4H), 0,46-0,60 (m, 2H), 0,65-0,75 (m, 2H), 1,32-1,46 (m, 1H), 1,90-2,01 (m, 2H), 2,22 (s, 3H), 2,66-2,82 (m, 2H), 2,97 (s, 3H), 3,30-3,41 (m, 1H), 4,14-4,21 (m, 2H), 4,78 y 4,84 (s, 1H), 6,74 y 6,75 (s, 1H), 6,78-6,93 (m, 3H), 8,97 (s, 1H), 12,73 (s a, 1H).
MS m/z ([M+NH₄]⁺) 489.
MS m/z ([M-H]⁻) 470.

Ejemplo 49: síntesis de ácido 2-(5-acetamido-2-croman-6-il-3-ciclopropil-6-metil-fenil)-2-(ciclopropoxi)acético

[0363]



Etapa 1: preparación del intermedio 2-(5-acetamido-2-croman-6-il-3-ciclopropil-6-metil-fenil)-2-(ciclopropoxi)acetato de metilo (49a)

5

[0364] A una solución de 2-(5-amino-2-croman-6-il-3-ciclopropil-6-metil-fenil)-2-(ciclopropoxi)acetato de metilo (**48a**) (50 mg, 0,123 mmol) en diclorometano anhidro (1 ml) a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno se le añadió anhídrido acético (14 μ l, 0,15 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 90 minutos antes de diluirse con diclorometano (5 ml), se lavó con una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico (5 ml), se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. Se añadió ciclohexano (2 ml) al residuo para precipitar el producto. La mezcla se concentró al vacío para proporcionar 2-(5-acetamido-2-croman-6-il-3-ciclopropil-6-metil-fenil)-2-(ciclopropoxi)acetato de metilo (**49a**) (54 mg, 0,120 mmol, 98 %) en forma de un sólido de color blanco.

10

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 0,20-0,80 (m, 8H), 1,39-1,51 (m, 1H), 2,00-2,11 (m, 2H), 2,20 (s, 6H), 2,70-2,88 (m, 2H), 3,28-3,42 (m, 1H), 3,66 y 3,69 (s, 3H), 4,20-4,28 (m, 2H), 5,06 y 5,10 (s, 1H), 6,78-7,00 (m, 4H), 7,30 y 7,31 (s, 1H).

15

MS m/z ($[\text{M}+\text{HCOO}]^-$) 494.

MS m/z ($[\text{M}-\text{H}]^-$) 448.

Etapa 2: preparación de ácido 2-(5-acetamido-2-croman-6-il-3-ciclopropil-6-metil-fenil)-2-(ciclopropoxi)acético (ejemplo 49)

20

[0365] A una solución de 2-(5-acetamido-2-croman-6-il-3-ciclopropil-6-metil-fenil)-2-(ciclopropoxi)acetato de metilo (**49a**) (54 mg, 0,120 mmol) en etanol (0,8 ml) y tetrahidrofurano (0,2 ml) se le añadió una solución 2 M de hidróxido sódico (0,48 ml, 0,96 mmol). La mezcla se calentó a 100 °C durante 1 hora. La mezcla se concentró al vacío. Se añadió agua (5 ml) al residuo y la solución se extrajo con acetato de etilo (5 ml). La capa acuosa se acidificó con ácido clorhídrico 1 M hasta pH 1. La mezcla se extrajo con *tert*-butil metil éter (5 ml). La capa orgánica se lavó con ácido clorhídrico 1 M (5 ml), se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en acetato de etilo (5 ml) y se filtró sobre Millipore. Se añadió acetato de etilo (1 ml) al residuo y se añadió heptano (5 ml). El precipitado se filtró para proporcionar ácido 2-(5-acetamido-2-croman-6-il-3-ciclopropil-6-metil-fenil)-2-(ciclopropoxi)acético (**ejemplo 49**) (24 mg, 0,055 mmol, 46 %) en forma de un sólido de color beige.

25

^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 0,12-0,52 (m, 6H), 0,61-0,72 (m, 2H), 1,32-1,44 (m, 1H), 1,91-2,00 (m, 2H), 2,03 (s, 3H), 2,09 (s, 3H), 2,68-2,83 (m, 2H), 3,32-3,42 (m, 1H), 4,13-4,22 (m, 2H), 4,78 y 4,84 (s, 1H), 6,79-6,83 (m, 2H), 6,85-6,92 (m, 2H), 9,22 (s, 1H), 12,70 (s a, 1H).

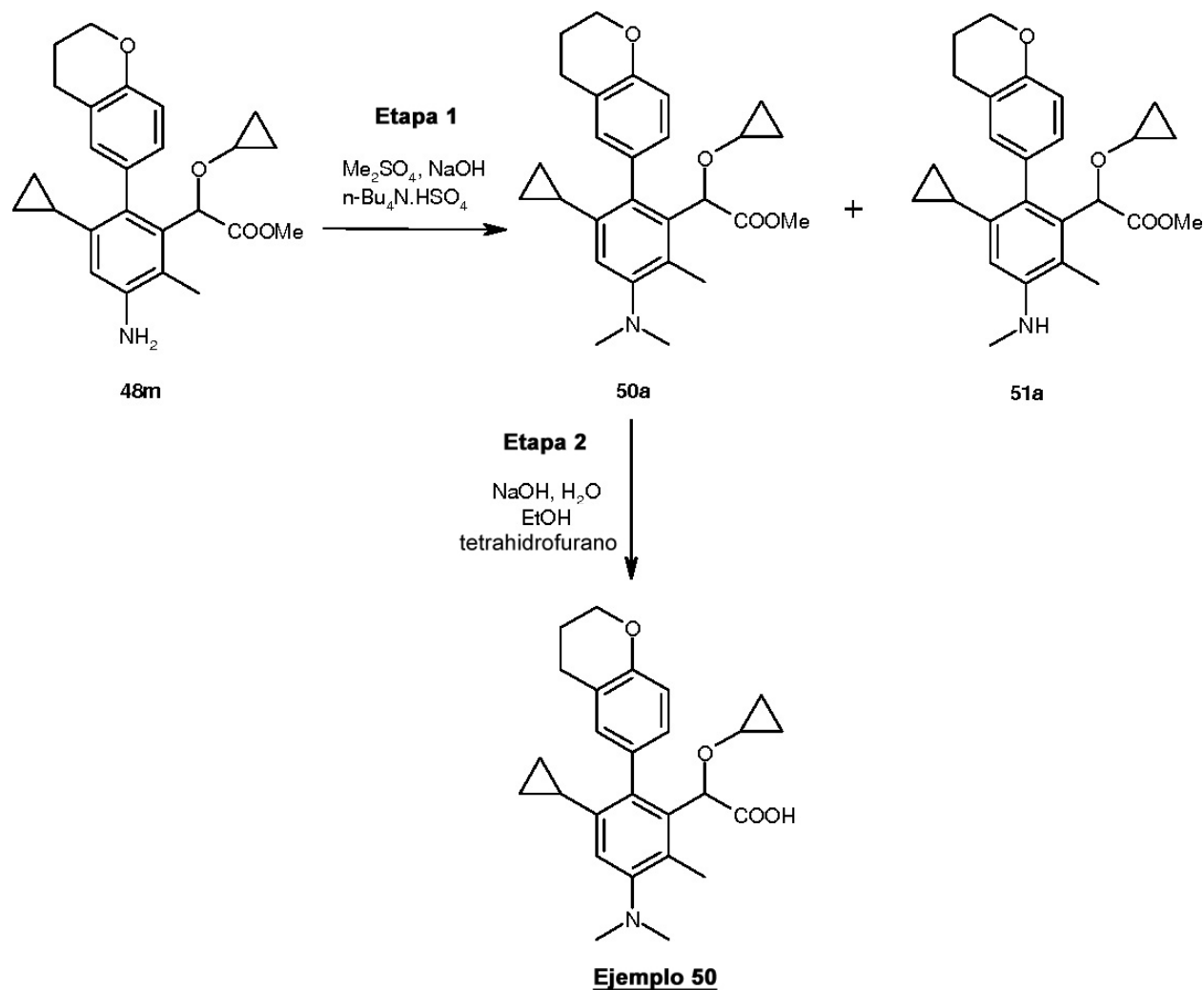
MS m/z ($[\text{M}+\text{NH}_4]^+$) 453, MS m/z ($[\text{M}+\text{H}]^+$) 436.

35

MS m/z ($[\text{M}-\text{H}]^-$) 434.

Ejemplo 50: síntesis de ácido 2-[2-croman-6-il-3-ciclopropil-5-(dimetilamino)-6-metil-fenil]-2-(ciclopropoxi)acético

40 **[0366]**



Etapla 1: preparación del intermedio 2-[2-croman-6-il-3-ciclopopil-5-(dimetilamino)-6-metil-fenil]-2-(ciclopropoxi)acetato de metilo (50a)

5

[0367] A una solución de 2-(5-amino-2-croman-6-il-3-ciclopopil-6-metil-fenil)-2-(ciclopropoxi)acetato de metilo (**48m**) (50 mg, 0,123 mmol) en tolueno (1 ml) e hidróxido sódico al 30 % (1 ml) se le añadieron hidrogenosulfato de tetrabutilamonio (4 mg, 0,01 mmol) y sulfato de dimetilo (13 µl, 0,13 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 7 horas. Se añadió sulfato de dimetilo (20 µl, 0,21 mmol) y la mezcla se agitó durante una noche. La mezcla se diluyó con tolueno (5 ml), se lavó con agua (5 ml), salmuera (5 ml), se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. El residuo se purificó por TLC preparativa (ciclohexano/acetato de etilo, 70/30) para proporcionar 2-[2-croman-6-il-3-ciclopopil-5-(dimetilamino)-6-metil-fenil]-2-(ciclopropoxi)acetato de metilo (**50a**) (8 mg, 0,018 mmol, 15 %) y 2-[2-croman-6-il-3-ciclopopil-6-metil-5-(metilamino)fenil]-2-(ciclopropoxi)acetato de metilo (**51a**) (30 mg, 0,071 mmol, 57 %).

10 **(50a)** ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 0,19-0,41 (m, 3H), 0,45-0,73 (m, 5H), 1,44-1,56 (m, 1H), 2,00-2,10 (m, 2H), 2,27 y 2,28 (s, 3H), 2,66 (s, 6H), 2,74-2,83 (m, 2H), 3,29-3,36 y 3,38-3,45 (m, 1H), 3,67 y 3,70 (s, 3H), 4,19-4,28 (m, 2H), 5,06 y 5,11 (s, 1H), 6,62 (s, 1H), 6,78-6,85 (m, 1H), 6,88-7,04 (m, 2H).

MS m/z ([M+H]⁺) 436.

15 **(51a)** ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) 0,20-0,75 (m, 8H), 1,46-1,58 (m, 1H), 2,00-2,12 (m, 5H), 2,70-2,87 (m, 2H), 2,88 (s, 3H), 3,31-3,45 (m, 1H), 3,65 y 3,68 (s, 3H), 4,19-4,28 (m, 2H), 5,03 y 5,08 (s, 1H), 6,18 (s, 1H), 6,67-6,84 (m, 1H), 6,89-7,04 (m, 2H).

20 MS m/z ([M+H]⁺) 422.

Etapla 2: preparación de ácido 2-[2-croman-6-il-3-ciclopropil-5-(dimetilamino)-6-metilfenil]-2-(ciclopropoxi)acético (ejemplo 50)

[0368] A una solución de 2-[2-croman-6-il-3-ciclopropil-5-(dimetilamino)-6-metilfenil]-2-(ciclopropoxi)acetato de metilo (**50a**) (8 mg, 0,018 mmol) en etanol (0,4 ml) y tetrahidrofurano (0,1 ml) se le añadió una solución 2 M de hidróxido sódico (75 µl, 0,15 mmol). La mezcla se calentó a 70 °C durante 1 hora. La mezcla se concentró al vacío. Se añadió agua (5 ml) al residuo y la solución se extrajo con acetato de etilo (5 ml). La capa acuosa se acidificó con ácido clorhídrico 1 M hasta pH 4. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 x 5 ml), se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío para proporcionar ácido 2-[2-croman-6-il-3-ciclopropil-5-(dimetilamino)-6-metilfenil]-2-(ciclopropoxi)acético (**ejemplo 50**) (4,3 mg, 0,010 mmol, 53 %) en forma de un sólido de color beige.

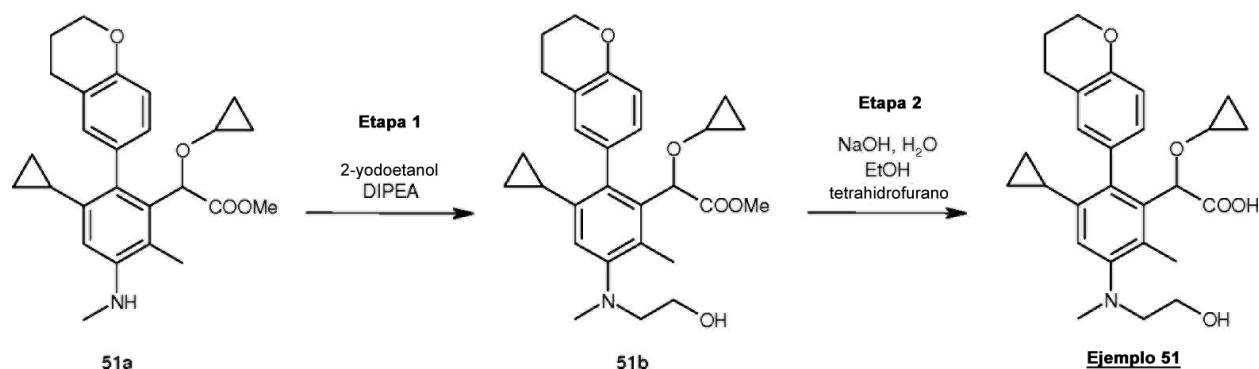
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 0,24-0,31 (m, 1H), 0,33-0,52 (m, 3H), 0,54-0,75 (m, 4H), 1,47-1,56 (m, 1H), 2,00-2,10 (m, 2H), 2,28 y 2,30 (s, 3H), 2,67 (s, 6H), 2,73-2,84 (m, 2H), 3,17-3,30 (m, 1H), 4,19-4,27 (m, 2H), 5,16 y 5,18 (s, 1H), 6,65 (s, 1H), 6,79 y 6,82 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,88-7,07 (m, 2H).

MS m/z ([M+H]⁺) 422.

MS m/z ([M-H]⁻) 420.

Ejemplo 51: síntesis de ácido 2-[2-croman-6-il-3-ciclopropil-5-[2-hidroxietil(metil) amino]-6-metil-fenil]-2-(ciclopropoxi)acético

[0369]

**Etapla 1: preparación del intermedio 2-[2-croman-6-il-3-ciclopropil-5-[2-hidroxietil(metil)amino]-6-metil-fenil]-2-(ciclopropoxi)acetato de metilo (51b)**

[0370] A una solución de 2-[2-croman-6-il-3-ciclopropil-6-metil-5-(metilamino)fenil]-2-(ciclopropoxi)acetato de metilo (**51a**) (30 mg, 0,071 mmol) en una mezcla de acetonitrilo (0,5 ml) y tetrahidrofurano (0,2 ml) se le añadieron diisopropiletilamina (12 µl, 0,071 mmol) y 2-yodoetanol (6 µl, 0,071 mmol). La mezcla se calentó a 100 °C durante 6 horas. Se añadieron diisopropiletilamina (24 µl, 0,142 mmol) y 2-yodoetanol (12 µl, 0,142 mmol). La mezcla se calentó a 100 °C durante 18 horas. Se añadieron diisopropiletilamina (36 µl, 0,213 mmol) y 2-yodoetanol (18 µl, 0,213 mmol) y el calentamiento se mantuvo durante 24 horas. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se disolvió en acetato de etilo (5 ml), se lavó con agua (5 ml), se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. El residuo se purificó por TLC preparativa (ciclohexano/acetato de etilo, 60/40) para proporcionar 2-[2-croman-6-il-3-ciclopropil-5-[2-hidroxietil(metil)amino]-6-metil-fenil]-2-(ciclopropoxi)acetato de metilo (**51b**) (21 mg, 0,045 mmol, 63 %).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 0,18-0,40 (m, 3H), 0,45-0,74 (m, 5H), 1,44-1,56 (m, 1H), 1,98-2,10 (m, 2H), 2,28 y 2,29 (s, 3H), 2,62 (s, 3H), 2,73-2,84 (m, 2H), 3,08 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 3,28-3,43 (m, 1H), 3,63-3,71 (m, 5H), 4,19-4,27 (m, 2H), 5,06 y 5,11 (s, 1H), 6,66 (s, 1H), 6,78-6,85 (m, 1H), 6,88-7,03 (m, 2H).

MS m/z ([M+H]⁺) 466.

Etapla 2: preparación de ácido 2-[2-croman-6-il-3-ciclopropil-5-[2-hidroxietil(metil)amino]-6-metil-fenil]-2-(ciclopropoxi)acético (ejemplo 51)

[0371] Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 50, etapa 2, el intermedio 2-[2-croman-6-il-3-ciclopropil-5-[2-hidroxietil(metil)amino]-6-metil-fenil]-2-(ciclopropoxi)acetato de metilo (**51b**) (21 mg, 0,045 mmol) se convierte en ácido 2-[2-croman-6-il-3-ciclopropil-5-[2-hidroxietil(metil)amino]-6-metil-fenil]-2-(ciclopropoxi)acético (**ejemplo 51**) (13 mg, 0,029 mmol, 64 %).

¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 0,20-0,41 (m, 4H), 0,51-0,74 (m, 4H), 1,44-1,56 (m, 1H), 1,98-2,08 (m, 2H), 2,31 (s,

3H), 2,70 (s, 3H), 2,76-2,85 (m, 2H), 3,05 y 3,06 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H), 3,22-3,30 (m, 1H), 3,65 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H), 4,16-4,24 (m, 2H), 5,02 y 5,05 (s, 1H), 6,75 (s, 1H), 6,78 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 6,88-7,01 (m, 2H).

MS m/z ($[M+H]^+$) 452.

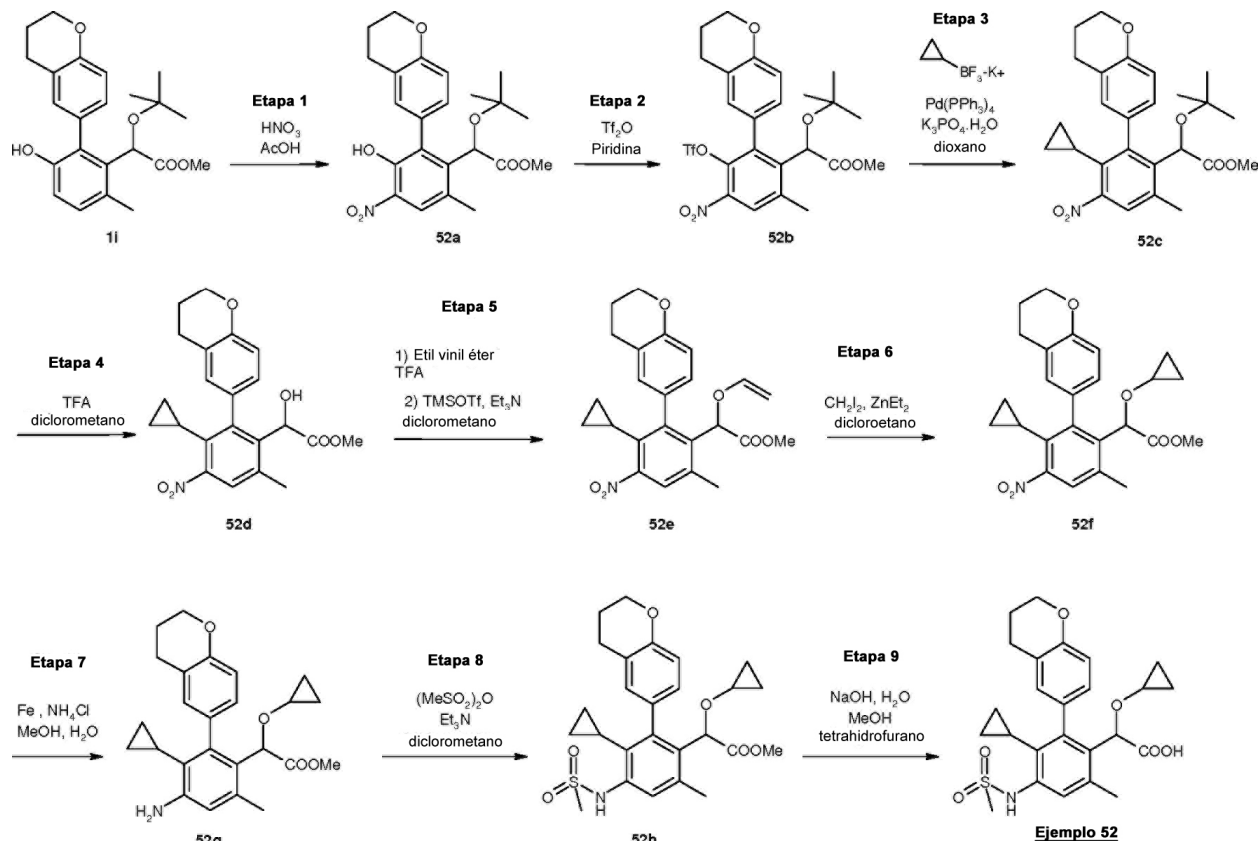
MS m/z ($[M-H]^-$) 450.

5

Ejemplo 52: síntesis de ácido (2-croman-6-il-3-ciclopropil-4-metanosulfonilamino-6-metil-fenil)-ciclopropoxi-acético

[0372]

10



Etapa 1: preparación del intermedio éster metílico del ácido terc-butoxi-(2-croman-6-il-3-hidroxi-6-metil-4-nitro-fenil)-acético (52a)

15

[0373] A una solución de 2-(*terc*-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-hidroxi-6-metilfenil]acetato (**1i**) (400 mg, 1,04 mmol) en 7 ml de ácido se le añadió, a 0°C , ácido nítrico fumante (66 μl , 1,56 mmol) diluido en 100 μl de ácido acético. Después de agitarse a 0°C durante 30 minutos, se añadió agua y el producto en bruto precipitó. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con bicarbonato sódico, se secó con sulfato sódico, se filtró y se evaporó para dar un aceite de color pardo. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (ciclohexano/acetato de etilo, de 100/0 a 97/3) para proporcionar éster metílico del ácido terc-butoxi-(2-croman-6-il-3-hidroxi-6-metil-4-nitro-fenil)-acético (**52a**) (400 mg, 0,93 mmol, 89 %) en forma de un sólido de color amarillo.

^1H RMN (400 MHz CDCl_3) δ 0,96 y 0,97 (s, 9H), 2,02-2,10 (m, 2H), 2,38 y 2,39 (s, 3H), 2,70-2,92 (m, 2H), 3,72 y 3,73 (s, 3H), 4,25 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 5,11 y 5,12 (s, 1H), 6,89 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,00-7,02 (m, 1H), 7,03-7,07 (m, 1H), 7,89 (s, 1H), 10,81 (s, 1H).

MS m/z ($[M-H]^-$) 428.

Etapa 2: preparación del intermedio éster metílico del ácido terc-butoxi-(2-croman-6-il-6-metil-4-nitro-3-trifluorometanosulfoniloxi-fenil)-acético (52b)

30

[0374] A una solución de éster metílico del ácido terc-butoxi-(2-croman-6-il-3-hidroxi-6-metil-4-nitro-fenil)-acético (**52a**) (400 mg, 0,93 mmol) en 9 ml de piridina se le añadió, a -20 °C, anhídrido tríflico (235 µl, 1,40 mmol). Después de agitarse a temperatura ambiente durante 4 horas, la mezcla se evaporó. El residuo se trituró con 5 diclorometano y las sales de piridinio se eliminaron por filtración PTFE. El filtrado se evaporó, el residuo se trituró con ciclohexano y las impurezas se eliminaron por filtración PTFE. El filtrado se evaporó para proporcionar éster metílico del ácido terc-butoxi-(2-croman-6-il-6-metil-4-nitro-3-trifluorometanosulfonilo-fenil)-acético (**52b**) (512 mg, 0,91 mmol, 98 %) en forma de un sólido de color beige.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 0,92 y 0,93 (s, 9H), 2,02-2,08 (m, 2H), 2,50 y 2,51 (s, 3H), 2,69-2,89 (m, 2H), 3,75 (s, 10 3H), 4,25 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 5,14 y 5,17 (s, 1H), 6,88 (dd, J = 3,6 Hz, J = 8,4 Hz, 1H), 7,01-7,14 (m, 2H), 7,80 (s, 1H).

Etapas 3: preparación del intermedio éster metílico del ácido terc-butoxi-(2-croman-6-il-3-ciclopropil-6-metil-4-nitro-fenil)-acético (**52c**)

15 **[0375]** A una solución de éster metílico del ácido terc-butoxi-(2-croman-6-il-6-metil-4-nitro-3-trifluorometanosulfonilo-fenil)-acético (**52b**) (300 mg, 0,53 mmol) en 5 ml de dioxano se le añadieron ciclopropiltrifluoroborato potásico (158 mg, 1,07 mmol) y fosfato potásico monohidrato (371 mg, 1,75 mmol). La mezcla se burbujeó con argón durante 15 minutos. Se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (61 mg, 0,05 mmol) y la mezcla se calentó durante 18 horas a 100 °C. El disolvente se evaporó y el producto en bruto se purificó por TLC 20 preparativa sobre gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo, 80/20) para proporcionar éster metílico del ácido terc-butoxi-(2-croman-6-il-3-ciclopropil-6-metil-4-nitro-fenil)-acético (**52c**) (221 mg, 0,49 mmol, 92 %).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ -0,08-0,01 (m, 1H), 0,23-0,31 (m, 1H), 0,34-0,41 (m, 1H), 0,64-0,72 (m, 1H), 0,93 y 0,94 (s, 9H), 1,75-1,83 (m, 1H), 2,01-2,09 (m, 2H), 2,42 y 2,43 (s, 3H), 2,70-2,84 (m, 2H), 3,71 y 3,72 (s, 3H), 4,23-4,27 (m, 2H), 5,15 y 5,16 (s, 1H), 6,82-6,86 (m, 1H), 6,93-7,03 (m, 2H), 7,39 (s, 1H).

25 MS *m/z* ([M+H]⁺) 454.

Etapas 4: preparación del intermedio éster metílico del ácido (2-croman-6-il-3-ciclopropil-6-metil-4-nitro-fenil)-hidroxi-acético (**52d**)

30 **[0376]** Se añadió ácido trifluoroacético (0,33 ml, 4,24 mmol) a una solución de éster metílico del ácido terc-butoxi-(2-croman-6-il-3-ciclopropil-6-metil-4-nitro-fenil)-acético (**52c**) (370 mg, 0,82 mmol) en diclorometano (7,4 ml) enfriado a 0 °C. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante tres días y se interrumpió con una solución saturada de bicarbonato sódico (20 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml), se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. El residuo se purificó por TLC preparativa (ciclohexano/acetato de etilo, 70/30) para 35 proporcionar éster metílico del ácido (2-croman-6-il-3-ciclopropil-6-metil-4-nitro-fenil)-hidroxi-acético (**52d**) (282 mg, 0,71 mmol, 87 %) en forma de una mezcla de atropisómeros.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 0,07-0,16 (m, 2H), 0,47-0,59 (m, 2H), 1,74-1,78 (m, 1H), 2,02-2,06 (m, 2H), 2,33 y 2,34 (s, 3H), 2,76-2,83 (m, 2H), 3,21-3,22 (m, 1H), 3,69 y 3,71 (s, 3H), 4,21-4,23 (m, 2H), 5,24-5,25 (m, 1H), 6,79-6,84 (m, 1H), 6,91-6,95 (m, 2H), 7,39 (s, 1H).

40 MS *m/z* ([M+Na]⁺) 420.

Etapas 5: preparación del intermedio éster metílico del ácido (2-croman-6-il-3-ciclopropil-6-metil-4-nitrofenil)-viniloxi-acético (**52e**)

45 **[0377]** A una solución agitada de éster metílico del ácido (2-croman-6-il-3-ciclopropil-6-metil-4-nitro-fenil)-hidroxiacético (**52d**) (183 mg, 0,46 mmol) en diclorometano (1,1 ml) y etil vinil éter (0,88 ml), a temperatura ambiente se le añadió ácido trifluoroacético (1 gota). La mezcla se agitó durante 4 horas. Después, se añadió trietilamina (~50 µl) a la mezcla antes de su concentración en un flujo de nitrógeno. En una atmósfera de argón, el intermedio 50 acetal se disolvió directamente en diclorometano anhídrido (1,1 ml), se enfrió a 0 °C y se añadieron gota a gota trietilamina (96 µl, 0,69 mmol) y trifluorometanosulfonato de trimetilsililo (108 µl, 0,60 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas y la reacción se interrumpió con una solución 1 M de hidróxido sódico. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó por TLC preparativa (ciclohexano/acetato de etilo, 80/20) para dar éster metílico del ácido (2-croman-6-il-3-ciclopropil-6-metil-4-nitrofenil)-viniloxi-acético (**52e**) (125 mg, 0,30 mmol, 64 %).

55 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 0,06-0,19 (m, 2H), 0,47-0,62 (m, 2H), 1,75-1,82 (m, 1H), 2,01-2,09 (m, 2H), 2,38-2,39 (m, 3H), 2,75-2,83 (m, 2H), 3,72-3,73 (m, 3H), 4,01-4,04 (m, 1H), 4,22-4,27 (m, 3H), 5,39-5,40 (m, 1H), 6,04-6,12 (m, 1H), 6,83-7,01 (m, 3H), 7,40 (s, 1H).

MS *m/z* ([M+Na]⁺) 446.

60 **Etapas 6:** preparación del intermedio éster metílico del ácido (2-croman-6-il-3-ciclopropil-6-metil-4-nitrofenil)-

ciclopropoxi-acético (52f)

[0378] Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 23, etapa 3, el intermedio éster metílico del ácido (2-croman-6-il-3-ciclopropil-6-metil-4-nitro-fenil)-viniloxi-acético (**52e**) (150 mg, 0,35 mmol) se convirtió, después de la purificación por dos análisis de TLC preparativa (ciclohexano/AcOEt, 90/10), en éster metílico del ácido (2-croman-6-il-3-ciclopropil-6-metil-4-nitro-fenil)-ciclopropoxi-acético (**52f**) (82 mg, 0,19 mmol, 48 %).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 0,06-0,14 (m, 1H), 0,22-0,36 (m, 4H), 0,47-0,51 (m, 2H), 0,59-0,67 (m, 1H), 1,74-1,78 (m, 1H), 2,06-2,09 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,77-2,81 (m, 2H), 3,27-3,35 (m, 1H), 3,71 y 3,72 (s, 3H), 4,25-4,27 (m, 2H), 5,11 y 5,15 (s, 1H), 6,83-6,96 (m, 3H), 7,39 (s, 1H).

MS *m/z* ([M+Na]⁺) 460.

Etapla 7: preparación del intermedio éster metílico del ácido (4-amino-2-croman-6-il-3-ciclopropil-6-metilfenil)-ciclopropoxi-acético (52g)

[0379] A una solución de éster metílico del ácido (2-croman-6-il-3-ciclopropil-6-metil-4-nitro-fenil)-ciclopropoxi-acético (**52f**) (63 mg, 0,14 mmol) en una mezcla (2:1) de metanol/agua (1,35 ml) se le añadió cloruro de amonio (54 mg, 1,01 mmol). La mezcla se calentó a 50 °C durante 10 minutos y se añadió polvo de hierro (24 mg, 0,43 mmol). Después de 1 hora a 60 °C, el hierro se eliminó por filtración PTFE (muchos lavados con metanol) y el filtrado se evaporó. El residuo disuelto en acetato de etilo se lavó con una solución saturada de bicarbonato sódico y salmuera (5 ml), se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. El residuo se purificó por TLC preparativa sobre gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo, 7/3) para proporcionar éster metílico del ácido (4-amino-2-croman-6-il-3-ciclopropil-6-metil-fenil)-ciclopropoxi-acético (**52g**) (50 mg, 0,12 mmol, 79 %) en forma de un sólido de color blanco.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 0,08-0,48 (m, 7H), 0,61-0,69 (m, 1H), 1,34-1,38 (m, 1H), 2,02-2,09 (m, 2H), 2,25 (s, 3H), 2,75-2,81 (m, 2H), 3,20-3,33 (m, 1H), 3,67 y 3,70 (s, 3H), 4,10 (s a, 2H), 4,22-4,26 (m, 2H), 5,00 y 5,06 (s, 1H), 6,50 (s, 1H), 6,77-7,0 (m, 3H).

MS *m/z* ([M+H]⁺) 408.

Etapla 8: preparación del intermedio éster metílico del ácido (2-croman-6-il-3-ciclopropil-4-metanosulfonilamino-6-metil-fenil)-ciclopropoxi-acético (52h)

[0380] Una solución de anhídrido trifluorometanosulfónico (39 mg, 0,22 mmol) en diclorometano (0,5 ml) se añadió gota a gota a una solución agitada enfriada a 0 °C de éster metílico del ácido (4-amino-2-croman-6-il-3-ciclopropil-6-metil-fenil)-ciclopropoxi-acético (**52g**) (50 mg, 0,12 mmol) en trietilamina (67 µl, 0,48 mmol) y diclorometano (1 ml). La reacción se completó después de 20 minutos de agitación a 0 °C. Se interrumpió con agua y se extrajo dos veces con diclorometano. Las capas orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por TLC preparativa sobre gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo, 6/4) para proporcionar éster metílico del ácido (2-croman-6-il-3-ciclopropil-4-metanosulfonilamino-6-metil-fenil)-ciclopropoxi-acético (**52h**) (46 mg, 0,09 mmol, 79 %) en forma de un sólido de color blanco.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 0,16-0,33 (m, 5H), 0,44-0,62 (m, 2H), 0,80-0,85 (m, 1H), 1,34-1,41 (m, 1H), 2,05-2,09 (m, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,77-2,82 (m, 2H), 3,12 (s, 3H), 3,24-3,36 (m, 1H), 3,69 y 3,71 (s, 3H), 4,24-4,27 (m, 2H), 5,06 y 5,11 (s, 1H), 6,79-6,98 (m, 3H), 7,33 (s, 1H).

Etapla 9: preparación de ácido (2-croman-6-il-3-ciclopropil-4-metanosulfonilamino-6-metilfenil)-ciclopropoxi-acético (ejemplo 52)

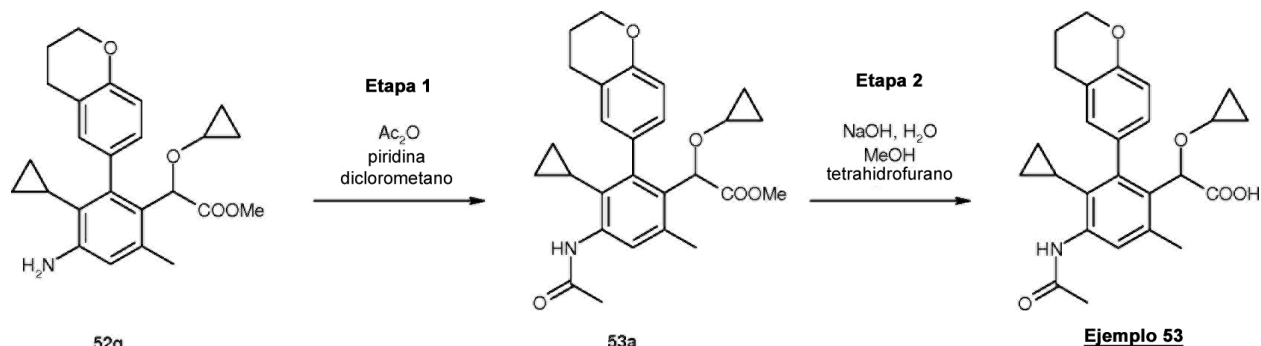
[0381] Una mezcla de éster metílico del ácido (2-croman-6-il-3-ciclopropil-4-metanosulfonilamino-6-metil-fenil)-ciclopropoxi-acético (**52h**) (45 mg, 0,09 mmol) e hidróxido sódico 2 M en agua (93 µl, 0,19 mmol), tetrahidrofurano (0,5 ml) y metanol (0,5 ml) se calentó a 90 °C durante 15 horas. Se añadió agua a la mezcla y la capa acuosa se acidificó con ácido clorhídrico 1 M hasta pH 4-5 y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por TLC preparativa (diclorometano/metanol, 90/10) para proporcionar ácido (2-croman-6-il-3-ciclopropil-4-metanosulfonilamino-6-metil-fenil)-ciclopropoxi-acético (**ejemplo 52**) (29 mg, 0,05 mmol, 66 %) en forma de un sólido de color blanco.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 0,14-0,42 (m, 5H), 0,52-0,56 (m, 1H), 0,81-0,89 (m, 2H), 1,37-1,42 (m, 1H), 2,02-2,06 (m, 3H), 2,29-2,33 (m, 2H), 2,73-2,83 (m, 2H), 3,07-3,13 (m, 4H), 4,24 (m, 2H), 5,13-5,19 (m, 1H), 6,78-7,00 (m, 3H), 7,30-7,36 (m, 2H).

MS *m/z* ([M-H]⁻) 470.

Ejemplo 53: síntesis de ácido (4-acetilamino-2-croman-6-il-3-ciclopropil-6-metil-fenil)-ciclopropoxi-acético

[0382]



5

Etapa 1: preparación del intermedio éster metílico del ácido (4-acetilamino-2-croman-6-il-3-ciclopropil-6-metil-fenil)-ciclopropoxi-acético (53a)

[0383] En un reactor seco con un agitador magnético se cargó el intermedio éster metílico del ácido (4-amino-2-croman-6-il-3-ciclopropil-6-metil-fenil)-ciclopropoxi-acético (**52g**) (50 mg, 0,123 mmol) en diclorometano (1 ml). Se añadió piridina (24 μ l, 0,293 mmol) y después anhídrido acético (14 μ l, 0,147 mmol) a la solución y la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo (5 ml). La solución se trató con una solución saturada de cloruro de amonio y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 5 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución saturada de cloruro sódico (5 ml), se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por TLC preparativa (ciclohexano/diclorometano, 50/50) para proporcionar éster metílico del ácido (4-acetilamino-2-croman-6-il-3-ciclopropil-6-metil-fenil)-ciclopropoxi-acético (**53a**) (36 mg, 0,080 mmol, 65 %) en forma de un sólido de color blanco.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 0,13-0,60(m, 7H), 0,70-0,80 (m, 1H), 1,38-1,45 (m, 1H), 2,01-2,10 (m, 2H), 2,22 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 2,74-2,81 (m, 2H), 3,19-3,33 (m, 1H), 3,67 y 3,70 (s, 3H), 4,23-4,26 (m, 2H), 5,05 y 5,11 (s, 1H), 6,78-6,98 (m, 3H), 8,04-8,11 (m, 1H) MS m/z ($[\text{M}+\text{H}]^+$) 450.

Etapa 2: preparación de ácido (4-acetilamino-2-croman-6-il-3-ciclopropil-6-metil-fenil)-ciclopropoxi-acético (ejemplo 53)

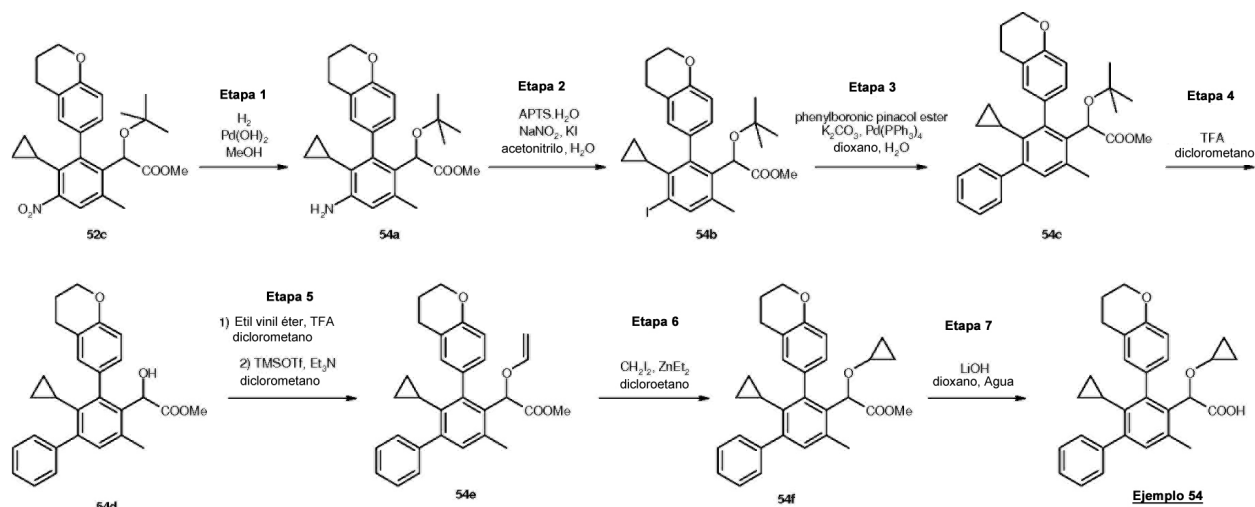
[0384] Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 23, etapa 4, el éster metílico del ácido (4-acetilamino-2-croman-6-il-3-ciclopropil-6-metil-fenil)-ciclopropoxi-acético (**53a**) (36 mg, 0,073 mmol) se convierte en ácido (4-acetilamino-2-croman-6-il-3-ciclopropil-6-metil-fenil)-ciclopropoxi-acético (**ejemplo 53**) (28 mg, 0,064 mmol, 88 %).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 0,10-0,59 (m, 7H), 0,74-0,83 (m, 1H), 1,40-1,49 (m, 1H), 1,97-2,09 (m, 2H), 2,23 (s, 3H), 2,33 y 2,35 (s, 3H), 2,67-2,88 (m, 2H), 3,06-3,19 (m, 1H), 4,19-4,30 (m, 2H), 5,14 y 5,18 (s, 1H), 6,76-6,87 (m, 2H), 6,96-7,05 (m, 1H), 7,98-8,14 (m, 2H).

MS m/z ($[\text{M}+\text{H}]^+$) 436. MS m/z ($[\text{M}-\text{H}]^-$) 434.

Ejemplo 54: síntesis de ácido (3-croman-6-il-2-ciclopropil-5-metil-bifenil-4-il ciclopropoxi-acético

[0385]



Etapa 1: preparación del intermedio éster metílico del ácido (4-amino-2-croman-6-il-3-ciclopropil-6-metilfenil)-terc-butoxi-acético (54a)

5

[0386] A una solución de éster metílico del ácido terc-butoxi-(2-croman-6-il-3-ciclopropil-6-metil-4-nitro-fenil)-acético (**52c**) (346 mg, 0,76 mmol) en 12 ml de metanol se le añadió hidróxido de paladio sobre carbono (53 mg, 0,08 mmol). La mezcla se puso en una atmósfera de hidrógeno y se agitó durante 6 horas a temperatura ambiente. El catalizador se eliminó por filtración PTFE y el filtrado se evaporó. El residuo se purificó por TLC preparativa sobre gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo, 7/3) para proporcionar éster metílico del ácido (4-amino-2-croman-6-il-3-ciclopropil-6-metil-fenil)-terc-butoxi-acético (**54a**) (282 mg, 0,66 mmol, 87 %).

1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ -0,04-0,07 (m, 1H), 0,24-0,44 (m, 2H), 0,68-0,75 (m, 1H), 0,90 (s, 9H), 1,34-1,41 (m, 1H), 2,00-2,09 (m, 2H), 2,32 y 2,33 (s, 3H), 2,66-2,83 (m, 2H), 3,67 y 3,69 (s, 3H), 4,05 (s a, 2H), 4,22-4,26 (m, 2H), 5,07 y 5,09 (s, 1H), 6,49 (s, 1H), 6,75-6,81 (m, 1H), 6,88-6,96 (m, 1H), 7,05-7,10 (m, 1H).

MS m/z ($[M+H]^+$) 424.

Etapa 2: preparación del intermedio éster metílico del ácido terc-butoxi-(2-croman-6-il-3-ciclopropil-4-yodo-6-metil-fenil)-acético (54b)

[0387] A una solución de éster metílico del ácido (4-amino-2-croman-6-il-3-ciclopropil-6-metil-fenil)-terc-butoxi-acético (**54a**) (129 mg, 0,30 mmol) en acetonitrilo anhidro (3 ml) se le añadió ácido *p*-toluenosulfónico monohidrato (174 mg, 0,91 mmol). La mezcla se enfrió a 0 °C y se añadió lentamente una solución de nitrito sódico (42 mg, 0,61 mmol) con yoduro potásico (126 mg, 0,76 mmol) en agua (0,3 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 5 minutos a 0 °C y después se dejó calentar hasta 20 °C. Después de 20 horas a temperatura ambiente, la mezcla se inactivó con una solución al 15 % de tiosulfato sódico (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 5 ml). Las capas orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por TLC preparativa sobre gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo, 8/2) para proporcionar éster metílico del ácido terc-butoxi-(2-croman-6-il-3-ciclopropil-4-yodo-6-metil-fenil)-acético (**54b**) (75 mg, 0,14 mmol, 46 %) en forma de un aceite incoloro.

1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ -0,06- -0,05 (m, 1H), 0,37-0,49 (m, 2H), 0,89-0,93 (m, 10H), 1,53-1,63 (m, 1H), 2,00-2,08 (m, 2H), 2,32 y 2,33 (s, 3H), 2,70-2,83 (m, 2H), 3,68 y 3,70 (s, 3H), 4,22-4,26 (m, 2H), 5,14 y 5,15 (s, 1H), 6,77-6,93 (m, 2H), 6,99-7,07 (m, 1H), 7,68 y 7,69 (s, 1H).

MS m/z ($[M+Na]^+$) 557.

Etapa 3: preparación del intermedio éster metílico del ácido terc-butoxi-(3-croman-6-il-2-ciclopropil-5-metil-bifenil-4-il)-acético (54c)

[0388] A una solución desgasificada de éster metílico del ácido terc-butoxi-(2-croman-6-il-3-ciclopropil-4-yodo-6-metil-fenil)-acético (**54b**) (79 mg, 0,15 mmol), carbonato potásico (61 mg, 0,44 mmol), pinacol éster fenilborónico (60 mg, 0,30 mmol) en una mezcla de dioxano (1,5 ml) y agua (0,35 ml) se le añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (17 mg, 0,01 mmol). La mezcla se calentó a 90 °C durante 4 horas. La reacción se interrumpió con agua y se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó por TLC preparativa (ciclohexano/acetato de etilo,

85/15) para dar éster metílico del ácido *terc*-butoxi-(3-croman-6-il-2-ciclopropil-5-metil-bifenil-4-il)-acético (**54c**) (71 mg, 0,15 mmol, 98 %).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ -0,22- -0,17 (m, 2H), 0,16-0,24 (m, 2H), 1,59-1,64 (m, 1H), 0,98 y 0,99 (s, 9H), 2,01-2,08 (m, 2H), 2,43 y 2,44 (s, 3H), 2,73-2,82 (m, 2H), 3,70 y 3,72 (s, 3H), 4,23-4,26 (m, 2H), 5,17 y 5,19 (s, 1H), 6,80-

5 6,85 (m, 1H), 6,98-7,09 (m, 3H), 7,29-7,45 (m, 5H).

MS *m/z* ([M+Na]⁺) 507.

Etapas 4: preparación del intermedio éster metílico del ácido (3-croman-6-il-2-ciclopropil-5-metil-bifenil-4-il)-hidroxi-acético (54d)

10

[0389] Se añadió ácido trifluoroacético (0,13 ml) a una solución de éster metílico del ácido *terc*-butoxi-(3-croman-6-il-2-ciclopropil-5-metil-bifenil-4-il)-acético (**54c**) (83 mg, 0,17 mmol) en diclorometano (1,3 ml) a temperatura ambiente. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y se interrumpió con una solución saturada de bicarbonato sódico. La mezcla se extrajo dos veces con diclorometano, se secó sobre sulfato

15

sódico y se concentró al vacío. El residuo se purificó por TLC preparativa (ciclohexano/acetato de etilo, 80/20) para proporcionar éster metílico del ácido (3-croman-6-il-2-ciclopropil-5-metil-bifenil-4-il)-hidroxiacético (**54d**) (65 mg, 0,15 mmol, 90 %).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ -0,22- -0,18 (m, 2H), 0,19-0,23 (m, 2H), 1,60-1,64 (m, 1H), 2,04-2,08 (m, 2H), 2,33 y

20

2,34 (s, 3H), 2,79-2,83 (m, 2H), 3,07 y 3,09 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 3,73 y 3,74 (s, 3H), 4,23-4,25 (m, 2H), 5,28 y 5,29 (s,

1H), 6,80-6,84 (m, 1H), 6,98-7,03 (m, 2H), 7,10-7,11 (m, 1H), 7,28-7,33 (m, 1H), 7,35-7,43 (m, 4H).

MS *m/z* ([M+Na]⁺) 451.

Etapas 5: preparación del intermedio éster metílico del ácido (3-croman-6-il-2-ciclopropil-5-metil-bifenil-4-il)-viniloxi-acético (54e)

25

[0390] Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 52, etapa 3, el intermedio éster metílico del ácido (3-croman-6-il-2-ciclopropil-5-metil-bifenil-4-il)-hidroxi-acético (**54d**) (65 mg, 0,15 mmol) se convirtió, después de la purificación por TLC preparativa (ciclohexano/AcOEt, 85/15), en éster metílico del ácido (3-croman-6-il-2-ciclopropil-5-metil-bifenil-4-il)-viniloxi-acético (**54e**) (42 mg, 0,09 mmol, 62 %).

30

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ -0,21- -0,18 (m, 2H), 0,16-0,24 (m, 2H), 1,61-1,68 (m, 1H), 2,04-2,08 (m, 2H), 2,36 y

2,37 (s, 3H), 2,78-2,83 (m, 2H), 3,73 y 3,74 (s, 3H), 4,00-4,03 (m, 1H), 4,23-4,30 (m, 3H), 5,41 y 5,43 (s, 1H), 6,11-

6,20 (m, 1H), 6,81-6,85 (m, 1H), 6,90-7,08 (m, 2H), 7,12 (s, 1H), 7,29-7,44 (m, 5H).

MS *m/z* ([M+Na]⁺) 477.

35

Etapas 6: preparación del intermedio éster metílico del ácido (3-croman-6-il-2-ciclopropil-5-metil-bifenil-4-il)-ciclopropoxi-acético (54f)

[0391] Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 23, etapa 3, el intermedio éster metílico del ácido (3-croman-6-il-2-ciclopropil-5-metil-bifenil-4-il)-viniloxi-acético (**54e**) (42 mg, 0,09 mmol) se convirtió, después de la purificación por TLC preparativa (ciclohexano/AcOEt, 90/10), en éster metílico del ácido (3-croman-6-il-2-ciclopropil-5-metil-bifenil-4-il)-ciclopropoxi-acético (**54f**) (23 mg, 0,05 mmol, 53 %).

40

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ -0,19- -0,13 (m, 2H), 0,19-0,42 (m, 5H), 0,50-0,55 (m, 1H), 1,58-1,63 (m, 1H), 2,05-2,10 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,78-2,84 (m, 2H), 3,34-3,44 (m, 1H), 3,72 y 3,74 (s, 3H), 4,24-4,26 (m, 2H), 5,11 y 5,17 (s,

1H), 6,81-7,04 (m, 3H), 7,08 (s, 1H), 7,28-7,43 (m, 5H).

45

MS *m/z* ([M+Na]⁺) 491

Etapas 7: preparación de ácido (3-croman-6-il-2-ciclopropil-5-metil-bifenil-4-il)-ciclopropoxi-acético (ejemplo 54)

50

[0392] Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 12, el intermedio éster metílico del ácido (3-croman-6-il-2-ciclopropil-5-metil-bifenil-4-il)-ciclopropoxi-acético (**54f**) (23 mg, 0,05 mmol) se convirtió, después de la purificación por TLC preparativa (diclorometano/metanol, 95/5), en ácido (3-croman-6-il-2-ciclopropil-5-metil-bifenil-4-il)-ciclopropoxi-acético (**ejemplo 54**) (13 mg, 0,03 mmol, 57 %).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ -0,21- -0,17 (m, 2H), 0,20-0,54 (m, 6H), 1,58-1,66 (m, 1H), 1,97-2,11 (m, 2H), 2,24-2,40 (m, 3H), 2,71-2,86 (m, 2H), 3,18-3,26 (m, 1H), 4,17-4,22 (m, 2H), 5,17-5,22 (m, 1H), 6,77-6,81 (m, 1H), 6,91-7,07 (m,

55

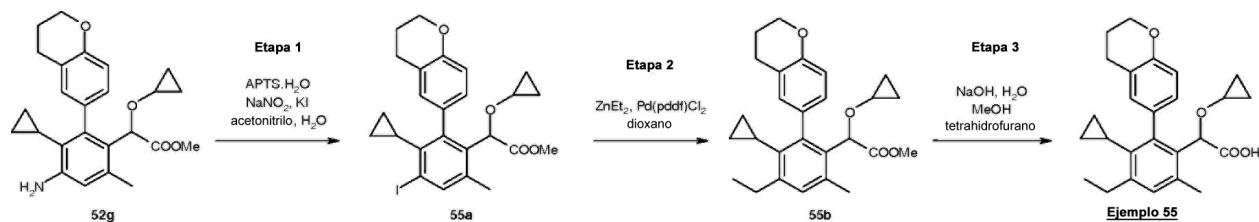
3H), 7,29-7,40 (m, 5H).

MS *m/z* ([M-H]⁻) 453.

Ejemplo 55: síntesis de ácido (2-croman-6-il-3-ciclopropil-4-etil-6-metil-fenil)-ciclopropoxi-acético

60

[0393]



5 Etapa 1: preparación del intermedio éster metílico del ácido (2-croman-6-il-3-ciclopropil-4-yodo-6-metilfenil)-ciclopropoxi-acético (55a)

[0394] Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 54, etapa 2, el intermedio éster metílico del ácido (4-amino-2-croman-6-il-3-ciclopropil-6-metil-fenil)-ciclopropoxi-acético (**52g**) (350 mg, 0,860 mmol) se convirtió, después de la purificación por TLC preparativa (ciclohexano/diclorometano, 70/30), en éster metílico del ácido (2-croman-6-il-3-ciclopropil-4-yodo-6-metil-fenil)-ciclopropoxi-acético (**55a**) (313 mg, 0,603 mmol, 70 %) en forma de un aceite de color amarillo.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 0,06-0,48 (m, 6H), 0,50-0,60 (m, 1H), 0,77-0,87 (m, 1H), 1,52-1,62 (m, 1H), 2,01-2,10 (m, 2H), 2,26 (s, 3H), 2,68-2,86 (m, 2H), 3,20-3,32 (m, 1H), 3,69 y 3,71 (s, 3H), 4,20-4,29 (m, 2H), 5,08 y 5,13 (s, 1H), 6,78-6,97 (m, 3H), 7,71 (s, 1H).

MS *m/z* ([M+Na]⁺) 541.

Etapa 2: preparación del intermedio éster metílico del ácido (2-croman-6-il-3-ciclopropil-4-etil-6-metilfenil)-ciclopropoxi-acético (55b)

[0395] A una solución desgasificada de éster metílico del ácido (2-croman-6-il-3-ciclopropil-4-yodo-6-metil-fenil)-ciclopropoxi-acético (**55a**) (47 mg, 0,090 mmol) en 1,4-dioxano seco (0,5 ml) se le añadió [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II), complejo con diclorometano (3,3 mg, 0,004 mmol) y una solución de dietilcinc al 15 % en tolueno (222 µl, 0,246 mmol). El reactor se selló y la mezcla se calentó a 80 °C durante 1 h 30. La mezcla se inactivó con agua (3 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 2 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por TLC preparativa (ciclohexano/diclorometano 80/20) para proporcionar éster metílico del ácido 2-croman-6-il-3-ciclopropil-4-etil-6-metil-fenil)-ciclopropoxi-acético (**55b**) (43 mg, 0,090 mmol, rendimiento cuantitativo) en forma de un aceite de color amarillo.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 0,05-0,50 (m, 7H), 0,64-0,72 (m, 1H), 1,26 (t, *J* = 7,5 Hz, 3H), 1,48-1,56 (m, 1H), 1,99-2,10 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,69-2,98 (m, 4H), 3,23-3,36 (m, 1H), 3,69 y 3,71 (s, 3H), 4,23-4,26 (m, 2H), 5,10 y 5,15 (s, 1H), 6,77-6,99 (m, 4H). MS *m/z* ([M+Na]⁺) 443.

Etapa 3: preparación de ácido (2-croman-6-il-3-ciclopropil-4-etil-6-metil-fenil)-ciclopropoxi-acético (ejemplo 55)

[0396] Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 23, etapa 4, el éster metílico del ácido (2-croman-6-il-3-ciclopropil-4-etil-6-metil-fenil)-ciclopropoxi-acético (**55b**) (43 mg, 0,102 mmol) se convierte en ácido (2-croman-6-il-3-ciclopropil-4-etil-6-metil-fenil)-ciclopropoxi-acético (**ejemplo 55**) (12 mg, 0,029 mmol, 32 %) después de la purificación por TLC preparativa (diclorometano/metanol, 95/5).

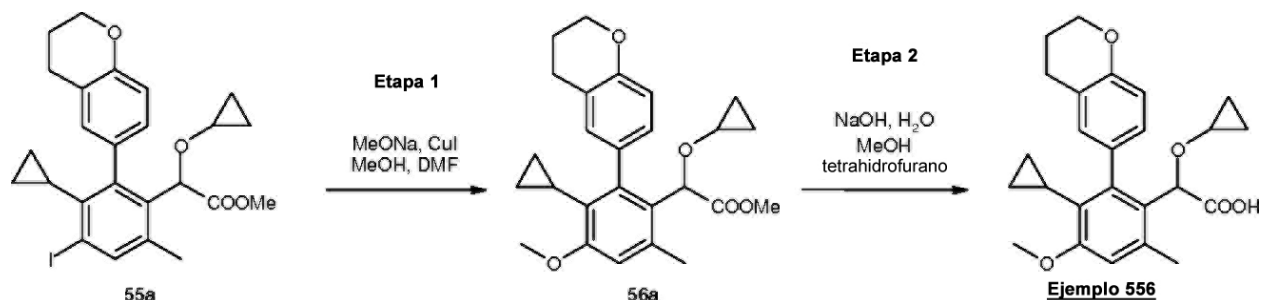
¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 0,00-0,39 (m, 7H), 0,69-0,79 (m, 1H), 1,25 (t, *J* = 7,5 Hz, 3H), 1,53-1,62 (m, 1H), 1,96-2,07 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,71-2,99 (m, 4H), 3,08 (s a, 1H), 4,17-4,23 (m, 2H), 5,07 (s a, 1H), 6,69-6,76 (m, 1H), 6,86-6,91 (m, 1H), 6,97 (s, 1H), 7,06 (s a, 1H).

MS *m/z* ([M+Na]⁺) 429.

MS *m/z* ([M-H]⁻) 405.

Ejemplo 56: síntesis de ácido (2-croman-6-il-3-ciclopropil-4-metoxi-6-metil-fenil)-ciclopropoxi-acético

[0397]



Etapa 1: preparación del intermedio éster metílico del ácido (2-croman-6-il-3-ciclopropil-4-metoxi-6-metil-fenil)-ciclopropoxi-acético (56a)

5

[0398] A una solución de metóxido sódico 0,5 M en metanol (768 μ l, 0,384 mmol) en dimetilformamida seca (0,5 ml) se le añadió yoduro de cobre (I) (20 mg, 0,106 mmol). La mezcla se calentó a 90 °C durante 2 horas. Se añadió una solución de éster metílico del ácido (2-croman-6-il-3-ciclopropil-4-yodo-6-metil-fenil)-ciclopropoxi-acético (**55a**) (50 mg, 0,096 mmol) en metanol seco (0,2 ml) a la mezcla. El reactor se selló y la reacción se agitó a 90 °C durante 6 días. La mezcla se inactivó con una solución saturada de cloruro de amonio (5 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 3 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por TLC preparativa (ciclohexano/diclorometano, 90/10) para proporcionar éster metílico del ácido (2-croman-6-il-3-ciclopropil-4-metoxi-6-metil-fenil)-ciclopropoxi-acético (**56a**) (6 mg, 0,014 mmol, 14 %) en forma de un aceite de color amarillo.

15 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 0,19-0,73 (m, 8H), 1,33-1,40 (m, 1H), 1,99-2,10 (m, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,70-2,86 (m, 2H), 3,24-3,38 (m, 1H), 3,67 y 3,70 (s, 3H), 3,91 (s, 3H), 4,19-4,28 (m, 2H), 4,97 y 5,02 (s, 1H), 6,64 (s, 1H), 6,76-7,06 (m, 3H).
MS m/z ($[\text{M}+\text{Na}]^+$) 445.

20 **Etapa 2: preparación de ácido (2-croman-6-il-3-ciclopropil-4-metoxi-6-metil-fenil)-ciclopropoxi-acético (ejemplo 56)**

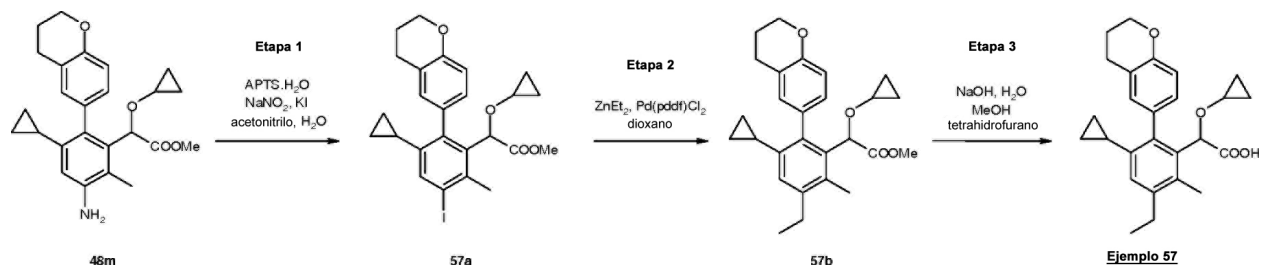
[0399] Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 23, etapa 4, el éster metílico del ácido (2-croman-6-il-3-ciclopropil-4-metoxi-6-metil-fenil)-ciclopropoxi-acético (**56a**) (6 mg, 0,014 mmol) se convierte en ácido (2-croman-6-il-3-ciclopropil-4-metoxi-6-metil-fenil)-ciclopropoxi-acético (**ejemplo 56**) (4,5 mg, 0,011 mmol, 78 %).

25 ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 0,17-0,70 (m, 8H), 1,29-1,41 (m, 1H), 1,99-2,08 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,70-2,88 (m, 2H), 3,14-3,25 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 4,19-4,22 (m, 2H), 4,96 y 4,99 (s, 1H), 6,73-7,07 (m, 4H).
MS m/z ($[\text{M}+\text{Na}]^+$) 431.
MS m/z ($[\text{M}-\text{H}]^-$) 407.

30

Ejemplo 57: síntesis de ácido 2-(2-croman-6-il-3-ciclopropil-5-etil-6-metil-fenil-2-(ciclopropoxi)acético

[0400]



35

Etapa 1: preparación del intermedio 2-(2-croman-6-il-3-ciclopropil-5-yodo-6-metil-fenil)-2-(ciclopropoxi)acetato de metilo (57a)

40 [0401] Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 54, etapa 2, el 2-(5-amino-2-croman-6-il-3-ciclopropil-6-metil-fenil)-2-(ciclopropoxi)acetato de metilo (**48m**) (50 mg, 0,123 mmol) se convierte en el intermedio 2-(2-croman-6-il-3-ciclopropil-5-yodo-6-metil-fenil)-2-(ciclopropoxi)acetato de metilo (**57a**) (32 mg, 0,062 mmol, 50 %) después de la

purificación por TLC preparativa (ciclohexano/acetato de etilo, 90/10).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 0,21-0,41 (m, 3H), 0,45-0,76 (m, 5H), 1,35-1,48 (m, 1H), 2,00-2,11 (m, 2H), 2,42 y 2,42 (s, 3H), 2,70-2,88 (m, 2H), 3,28-3,43 (m, 1H), 3,68 y 3,71 (s, 3H), 4,18-4,30 (m, 2H), 5,06 y 5,11 (s, 1H), 6,79-7,00 (m, 3H), 7,35 y 7,36 (s, 1H).

5 MS m/z ($[\text{M}+\text{Na}]^+$) 541.

Etapla 2: preparación del intermediario 2-(2-croman-6-il-3-ciclopropil-5-etil-6-metil-fenil)-2-(ciclopropoxi)acetato de metilo (57b)

10 [0402] Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 55, etapa 2, el intermediario 2-(2-croman-6-il-3-ciclopropil-5-yodo-6-metil-fenil)-2-(ciclopropoxi)acetato de metilo (**57a**) (32 mg, 0,062 mmol) se convirtió, después de la purificación por TLC preparativa (ciclohexano/acetato de etilo, 90/10), en el intermediario 2-(2-croman-6-il-3-ciclopropil-5-etil-6-metil-fenil)-2-(ciclopropoxi)acetato de metilo (**57b**) (23 mg, 0,054 mmol, 82 %).

15 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 0,20-0,42 (m, 3H), 0,47-0,74 (m, 5H), 1,20 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H), 1,43-1,53 (m, 1H), 2,00-2,11 (m, 2H), 2,24 y 2,25 (s, 3H), 2,62 (c, $J = 7,5$ Hz, 2H), 2,72-2,87 (m, 2H), 3,31-3,36 y 3,39-3,45 (m, 1H), 3,67 y 3,70 (s, 3H), 4,19-4,29 (m, 2H), 5,06 y 5,12 (s, 1H), 6,70 y 6,71 (s, 1H), 6,80-7,03 (m, 3H).

MS m/z ($[\text{M}+\text{Na}]^+$) 443.

20 **Etapla 3: preparación de ácido 2-(2-croman-6-il-3-ciclopropil-5-etil-6-metil-fenil)-2-(ciclopropoxi)acético (ejemplo 57)**

[0403] A una solución de 2-(2-croman-6-il-3-ciclopropil-5-etil-6-metil-fenil)-2-(ciclopropoxi)acetato de metilo (**57b**) (23 mg, 0,054 mmol) en etanol (0,8 ml) y tetrahidrofurano (0,2 ml) se le añadió una solución 2 M de hidróxido sódico (0,22 ml, 0,44 mmol). La mezcla se calentó a 70 °C durante 1 hora. La mezcla se concentró al vacío. Se añadió agua (2 ml) y se añadió una solución 1 M de ácido clorhídrico hasta pH 2. El precipitado se filtró, se lavó con agua (2 ml) y se secó en presencia de pentóxido de fósforo para proporcionar ácido 2-(2-croman-6-il-3-ciclopropil-5-etil-6-metil-fenil)-2-(ciclopropoxi)acético (**ejemplo 57**) (15,5 mg, 0,038 mmol, 70 %) en forma de un sólido de color blanco.

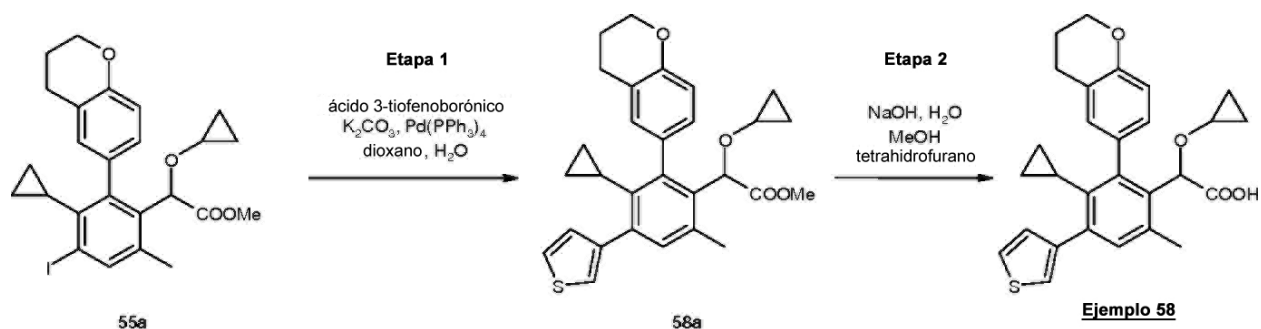
30 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 0,24-0,52 (m, 4H), 0,54-0,74 (m, 4H), 1,20 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H), 1,44-1,53 (m, 1H), 1,99-2,09 (m, 2H), 2,23 y 2,25 (s, 3H), 2,63 (c, $J = 7,5$ Hz, 2H), 2,70-2,86 (m, 2H), 3,18-3,30 (m, 1H), 4,19-4,27 (m, 2H), 5,16 y 5,19 (s, 1H), 6,71 y 6,72 (s, 1H), 6,80 y 6,82 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 6,89-7,05 (m, 2H).

MS m/z ($[\text{M}+\text{NH}_4]^+$) 424.

MS m/z ($[\text{M}-\text{H}]^-$) 405.

35 **Ejemplo 58: síntesis de ácido (2-croman-6-il-3-ciclopropil-6-metil-4-tiofen-3-il-fenil)-ciclopropoxi-acético**

[0404]



40

Etapla 1: preparación del intermediario éster metílico del ácido (2-croman-6-il-3-ciclopropil-6-metil-4-tiofen-3-il-fenil)-ciclopropoxi-acético (58a)

45 [0405] Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 54, etapa 3, el éster metílico del ácido (2-croman-6-il-3-ciclopropil-4-yodo-6-metil-fenil)-ciclopropoxi-acético (**55a**) (50 mg, 0,096 mmol) se convierte, por reacción con ácido 3-tiofenoborónico (25,5 mg, 0,200 mmol), en éster metílico del ácido (2-croman-6-il-3-ciclopropil-6-metil-4-tiofen-3-il-fenil)-ciclopropoxi-acético (**58a**) (51 mg, 0,096 mmol, rendimiento cuantitativo) después de la purificación por TLC preparativa (ciclohexano/acetato de etilo, 90/10).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ -0,15 - -0,03 (m, 2H), 0,21-0,45 (m, 5H), 0,46-0,55 (m, 1H), 1,55-1,62 (m, 1H), 2,04-

2,10 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,74-2,88 (m, 2H), 3,31-3,42 (m, 1H), 3,71 y 3,73 (s, 3H), 4,21-4,29 (m, 2H), 5,10 y 5,16 (s, 1H), 6,83 (dd, $J = 8,6$ Hz, $J = 6,6$ Hz, 1H), 6,91-7,06 (m, 2H), 7,15 (s, 1H), 7,22-7,36 (m, 3H).
MS m/z ($[M+Na]^+$) 497.

5 **Etapla 2: preparación de ácido (2-croman-6-il-3-ciclopropil-6-metil-4-tiofen-3-il-fenil)-ciclopropoxi-acético (ejemplo 58)**

[0406] Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 23, etapa 4, el éster metílico del ácido (2-croman-6-il-3-ciclopropil-6-metil-4-tiofen-3-il-fenil)-ciclopropoxi-acético (**58a**) (51 mg, 0,108 mmol) se convierte en ácido (2-croman-6-il-3-ciclopropil-6-metil-4-tiofen-3-il-fenil)-ciclopropoxi-acético (**ejemplo 58**) (22 mg, 0,047 mmol, 44 %) después de la purificación por TLC preparativa (diclorometano/metanol, 90/10).

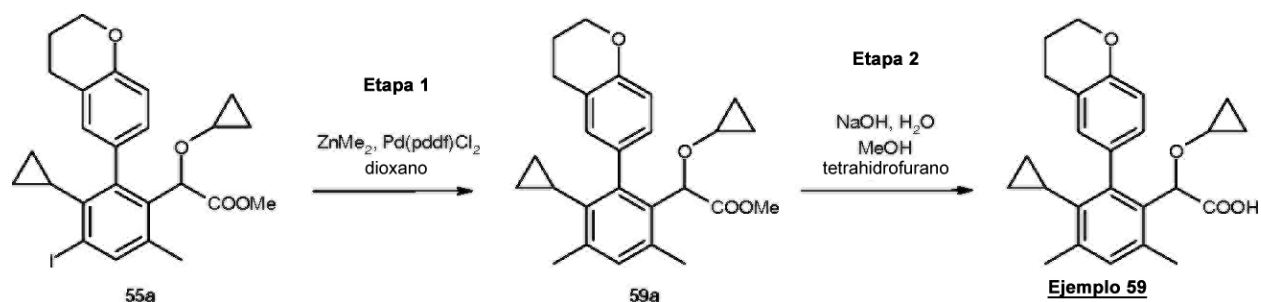
1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ -0,28- -0,20 (m, 2H), 0,04-0,35 (m, 6H), 1,65-1,76 (m, 1H), 1,90-2,02 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,65-2,85 (m, 2H), 3,39-3,45 (m, 1H), 4,12-4,22 (m, 2H), 4,69 y 4,73 (s, 1H), 6,75 (dd, $J = 8,2$ Hz, $J = 4,2$ Hz, 1H), 6,89-6,95 (m, 1H), 6,99-7,10 (m, 2H), 7,28 (dt, $J = 5,0$ Hz, $J = 1,5$ Hz, 1H), 7,43-7,49 (m, 1H), 7,50-7,56 (m, 1H).

15 MS m/z ($[M+Na]^+$) 483.

MS m/z ($[M-H]^-$) 459.

Ejemplo 59: síntesis de ácido (2-croman-6-il-3-ciclopropil-4,6-dimetil-fenil)-ciclopropoxi-acético

20 [0407]



25 **Etapla 1: preparación del intermedio éster metílico del ácido (2-croman-6-il-3-ciclopropil-4,6-dimetil-fenil)-ciclopropoxi-acético (59a)**

[0408] Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 55, etapa 2, y sustituyendo dietilcinc al 15 % en tolueno por dimetilcinc 1,2 M en tolueno (219 μ l, 0,263 mmol), el intermedio éster metílico del ácido (2-croman-6-il-3-ciclopropil-4-yodo-6-metil-fenil)-ciclopropoxi-acético (**55a**) (50 mg, 0,096 mmol) se convierte en éster metílico del ácido (2-croman-6-il-3-ciclopropil-4,6-dimetilfenil)-ciclopropoxi-acético (**59a**) (32 mg, 0,078 mmol, 81 %).

1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0,04-0,15 (m, 1H), 0,18-0,49 (m, 6H), 0,63-0,71 (m, 1H), 1,48-1,55 (m, 1H), 2,00-2,11 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 2,71-2,86 (m, 2H), 3,23-3,35 (m, 1H), 3,68 y 3,70 (s, 3H), 4,21-4,28 (m, 2H), 5,09 y 5,15 (s, 1H), 6,78-7,00 (m, 4H).

MS m/z ($[M+Na]^+$) 429.

35

Etapla 2: preparación de ácido (2-croman-6-il-3-ciclopropil-4,6-dimetil-fenil)-ciclopropoxi-acético (ejemplo 59)

[0409] Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 23, etapa 4, el éster metílico del ácido (2-croman-6-il-3-ciclopropil-4,6-dimetil-fenil)-ciclopropoxi-acético (**59a**) (30 mg, 0,074 mmol) se convierte en ácido (2-croman-6-il-3-ciclopropil-4,6-dimetil-fenil)-ciclopropoxi-acético (**ejemplo 59**) (28 mg, 0,071 mmol, 90 %).

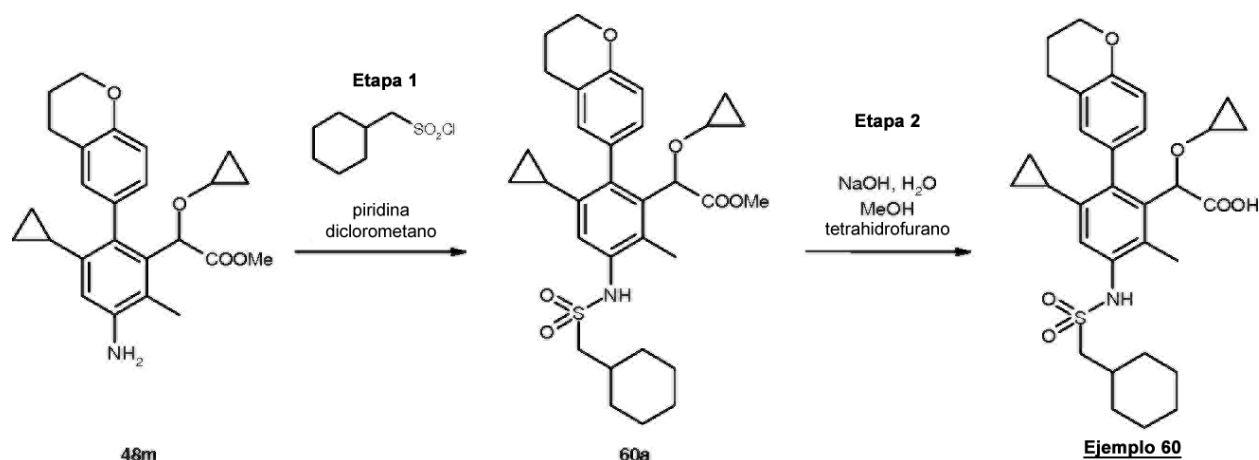
1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 0,00-0,10 (m, 1H), 0,14-0,43 (m, 6H), 0,64-0,74 (m, 1H), 1,49-1,59 (m, 1H), 1,98-2,05 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 2,69-2,87 (m, 2H), 3,10-3,21 (m, 1H), 4,18-4,21 (m, 2H), 5,09 y 5,12 (s, 1H), 6,76 (dd, $J = 8,3$ Hz, $J = 1,1$ Hz, 1H), 6,85-6,91 (m, 1H), 6,93-7,02 (m, 2H).

MS m/z ($[M+Na]^+$) 415.

45 MS m/z ($[M-H]^-$) 391.

Ejemplo 60: síntesis de ácido 2-[2-croman-6-il-5-(ciclohexilmetilsulfonilamino)-3-ciclopropil-6-metil-fenil]-2-(ciclopropoxi)acético

50 [0410]



Etapa 1: preparación del intermedio 2-[2-croman-6-il-5-(ciclohexilmetilsulfonil amino)-3-ciclopropil-6-metil-fenil]-2-(ciclopropoxi)acetato de metilo (60a)

[0411] Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 48, etapa 14, el intermedio 2-(5-amino-2-croman-6-il-3-ciclopropil-6-metil-fenil)-2-(ciclopropoxi)acetato de metilo (**48m**) (50 mg, 0,123 mmol) se convierte en 2-[2-croman-6-il-5-(ciclohexilmetil sulfonilamino)-3-ciclopropil-6-metil-fenil]-2-(ciclopropoxi)acetato de metilo (**60a**) (59 mg, 0,104 mmol, 84 %), por reacción con cloruro de ciclohexilmetanosulfonilo (25 μ l, 0,156 mmol) y después de la purificación por dos análisis por TLC preparativa (ciclohexano/acetato de etilo, 50/50 después diclorometano/acetato de etilo, 97/3).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 0,23-0,39 (m, 3H), 0,49-0,65 (m, 3H), 0,69-0,75 (m, 2H), 1,01-1,20 (3H), 1,22-1,34 (m, 3H), 1,43-1,53 (m, 1H), 1,60-1,75 (m, 3H), 1,88-2,10 (m, 4H), 2,22 y 2,24 (s, 3H), 2,72-2,87 (m, 2H), 2,97 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 3,29-3,34 y 3,36-3,42 (m, 1H), 3,67 y 3,70 (s, 3H), 4,19-4,29 (m, 2H), 5,05 y 5,10 (s, 1H), 6,21 (s, 1H), 6,80-7,03 (m, 4H).

MS *m/z* ([M+NH₄]⁺) 585.

MS *m/z* ([M-H]⁻) 566.

Etapa 2: preparación de ácido 2-[2-croman-6-il-5-(ciclohexilmetilsulfonilamino)-3-ciclopropil-6-metil-fenil]-2-(ciclopropoxi)acético (ejemplo 60)

[0412] A una solución de 2-[2-croman-6-il-5-(ciclohexilmetilsulfonilamino)-3-ciclopropil-6-metil-fenil]-2-(ciclopropoxi)acetato de metilo (**60a**) (59 mg, 0,104 mmol) en etanol (0,8 ml) y tetrahidrofurano (0,4 ml) se le añadió una solución 2 M de hidróxido sódico (0,42 ml, 0,84 mmol). La mezcla se calentó a 70 °C durante 90 minutos. La mezcla se concentró al vacío. Se añadió agua (5 ml) al residuo y la solución se extrajo con acetato de etilo (5 ml). La capa acuosa se acidificó con ácido clorhídrico 1 M hasta pH 1. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 x 5 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío para proporcionar ácido 2-[2-croman-6-il-5-(ciclohexilmetilsulfonilamino)-3-ciclopropil-6-metil-fenil]-2-(ciclopropoxi)acético (**ejemplo 60**) (25 mg, 0,045 mmol, 43 %).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 0,26-0,50 (m, 4H), 0,55-0,80 (m, 4H), 1,00-1,36 (m, 6H), 1,44-1,56 (m, 1H), 1,60-1,76 (m, 3H), 1,88-2,08 (m, 4H), 2,22 y 2,24 (s, 3H), 2,70-2,86 (m, 2H), 2,95-3,02 (m, 2H), 3,17-3,29 (m, 1H), 4,20-4,30 (m, 2H), 5,16 y 5,19 (s, 1H), 6,14 (s, 1H), 6,81 y 6,84 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 6,89-7,01 (m, 2H), 7,03 (s, 1H).

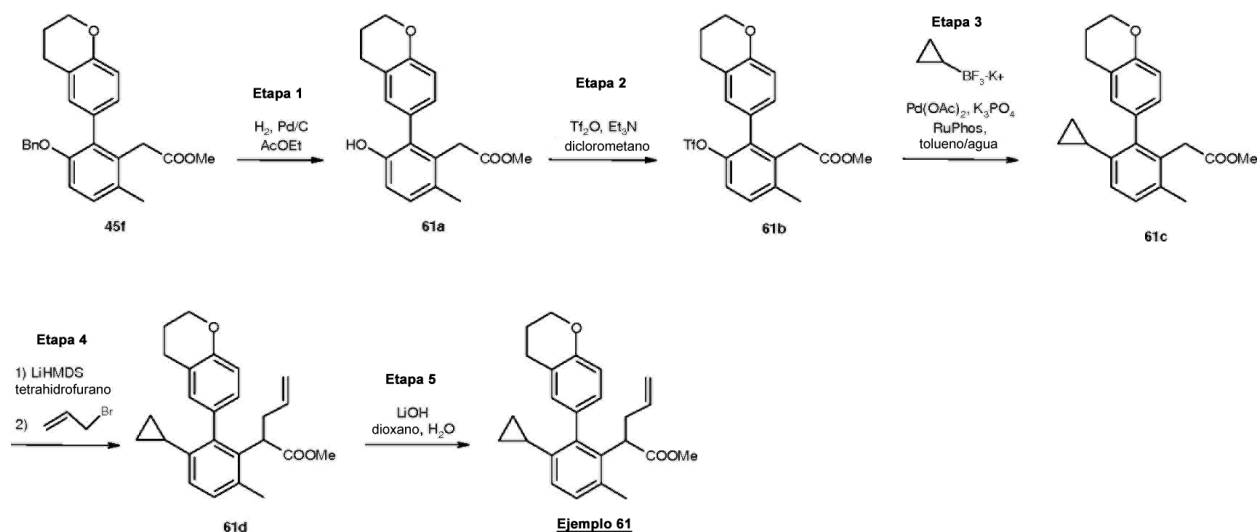
MS *m/z* ([M+NH₄]⁺) 571.

MS *m/z* ([M-H]⁻) 552.

Ejemplo 61: síntesis de ácido 2-[3-ciclopropil-2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-6-metilfenil]pent-4-enoico

[0413]

40



Etapa 1: preparación del intermedio 2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-hidroxi-6-metilfenil]acetato de metilo (**61a**)

5

[0414] Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 1 (etapa 9), 2-[3-(benzyloxi)-2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-6-metilfenil]acetato de metilo (**45f**) (100 mg, 0,248 mmol) se convierte en 2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-hidroxi-6-metilfenil]acetato de metilo (**61a**) (80 mg, 0,248 mmol, 100 %) en forma de un aceite incoloro usado en la siguiente etapa sin purificación adicional.

- 10 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 2,01-2,07 (m, 2H), 2,22 (s, 3H), 2,76-2,83 (m, 2H), 3,43 (s, 2H), 3,62 (s, 3H), 4,22-4,25 (m, 2H), 4,67 (s, 1H), 6,83-6,89 (m, 2H), 6,92-6,97 (m, 2H), 7,06-7,09 (m, 1H).
MS m/z ($[\text{M}-\text{H}]^-$) 311.

Etapa 2: preparación del intermedio 2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-6-metil-3-(trifluorometanosulfonilo)fenil]acetato de metilo (**61b**)

[0415] Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 1 (etapa 10), 2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-hidroxi-6-metilfenil]acetato de metilo (**61a**) (80 mg, 0,248 mmol) se convierte en 2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-6-metil-3-(trifluorometanosulfonilo)fenil]acetato de metilo (**61b**) (95 mg, 0,214 mmol, 85 %) en forma de un aceite incoloro después de la purificación por cromatografía ultrarrápida (ciclohexano/acetato de etilo, 80/20).

- 20 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 2,00-2,07 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,70-2,87 (m, 2H), 3,52 (s, 2H), 3,63 (s, 3H), 4,21-4,24 (m, 2H), 6,81-6,90 (m, 3H), 7,17-7,24 (m, 2H).
MS m/z ($[\text{M}-\text{H}]^-$) 443.

Etapa 3: preparación del intermedio 2-[3-ciclopropil-2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-6-metilfenil]acetato de metilo (**61c**)

[0416] Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 45 (etapa 11), el intermedio 2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-6-metil-3-(trifluorometanosulfonilo)fenil]acetato de metilo (**61b**) (598 mg, 1,346 mmol) se convierte en 2-[3-ciclopropil-2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-6-metilfenil]acetato de metilo (**61c**) (394 mg, 1,17 mmol, 87 %) después de la purificación por cromatografía ultrarrápida (ciclohexano/acetato de etilo, 90/10).

- 30 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 0,54-0,72 (m, 4H), 1,46-1,55 (m, 1H), 2,00-2,08 (m, 2H), 2,26 (s, 3H), 2,76-2,80 (m, 2H), 3,45 (d, $J=1,13$ Hz, 2H), 3,61 (s, 3H), 4,21-4,24 (m, 2H), 6,73-6,92 (m, 4H), 7,08-7,10 (m, 1H).
MS m/z ($[\text{M}+\text{H}]^+$) 337.

35

Etapa 4: preparación del intermedio 2-[3-ciclopropil-2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-6-metilfenil] pent-4-enoato de metilo (**61d**)

[0417] Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 45 (etapa 7), 2-[3-ciclopropil-2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-6-metilfenil]acetato de metilo (**61c**) (35 mg, 0,104 mmol) se convierte por reacción con bromuro de alilo (90 l, 1,04 mmol) en 2-[3-ciclopropil-2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-6-metilfenil] pent-4-enoato de metilo (**61d**) (28,5 mg, 0,076 mmol, 73 %) en forma de un aceite incoloro después de la purificación por TLC preparativa

40

(ciclohexano/acetato de etilo, 92/8).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 0,52-0,69 (m, 4H), 1,37-1,48 (m, 1H), 1,98-2,10 (m, 2H), 2,22 (s, 3H), 2,25-2,36 (m, 1H), 2,75-2,90 (m, 3H), 3,60 y 3,62 (s, 3H), 3,78-3,87 (m, 1H), 4,21-4,25 (m, 2H), 4,83-4,89 (m, 2H), 5,48-5,65 (m, 1H), 6,70-6,73 (m, 1H), 6,78-6,88 (m, 2H), 6,91-6,97 (m, 1H), 7,02-7,05 (m, 1H).

5 MS m/z ($[\text{M}+\text{H}]^+$) 377, ($[\text{M}+\text{Na}]^+$) 399.

Etapa 5: preparación de ácido 2-[3-ciclopropil-2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-6-metilfenil]pent-4-enoico (ejemplo 61)

- 10 **[0418]** Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 1 (etapa 12), 2-[3-ciclopropil-2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-6-metilfenil] pent-4-enoato de metilo (**61d**) (29 mg, 0,076 mmol) se convierte en ácido 2-[3-ciclopropil-2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-6-metilfenil]pent-4-enoico (**ejemplo 61**) (27 mg, 0,076 mmol, 100 %) en forma de un sólido amorfo de color blanco sin purificación adicional.

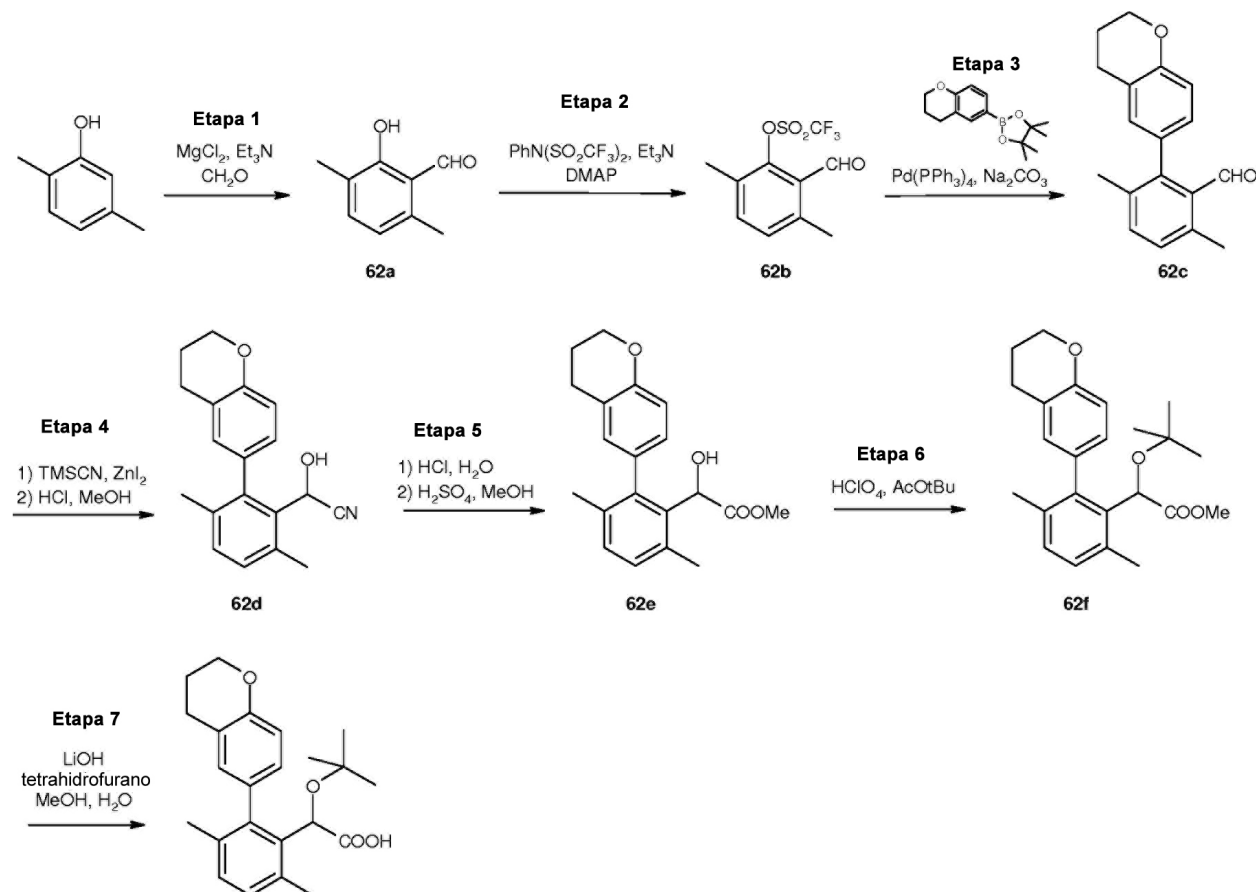
15 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 0,52-0,71 (m, 4H), 1,39-1,49 (m, 1H), 1,98-2,09 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,31-2,38 (m, 1H), 2,72-2,84 (m, 3H), 3,86-3,97 (m, 1H), 4,19-4,24 (m, 2H), 4,84-4,89 (m, 2H), 5,49-5,62 (m, 1H), 6,71-6,73 (m, 1H), 6,77-6,89 (m, 2H), 6,92-6,98 (m, 1H), 7,04-7,06 (m, 1H).

MS m/z ($[\text{M}+\text{H}]^+$) 363.

MS m/z ($[\text{M}-\text{H}]^-$) 361.

20 **Ejemplo comparativo 62: síntesis de ácido 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3,6-dimetilfenil]acético**

[0419]



Ejemplo comparativo 62

Etapa 1: preparación del intermedio 3,6-dimetil-2-hidroxibenzaldehído (62a)

[0420] A una solución de 2,5-dimetilfenol (7,0 g, 57,3 mmol) en acetonitrilo (250 ml) se le añadieron trietilamina (30,1 ml, 0,212 mol) y cloruro de magnesio (8,17 g, 86 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos antes de añadir paraformaldehído (11,5 g, 0,38 mol). La mezcla se calentó a 80 °C durante 20 horas. El acetonitrilo se eliminó por evaporación al vacío y se añadió una solución al 10 % de ácido clorhídrico al residuo. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y se extrajo con diclorometano (2 x 40 ml). Las capas orgánicas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (diclorometano) para proporcionar 3,6-dimetil-2-hidroxibenzaldehído (**62a**) (3,56 g, 23,7 mmol, 42 %).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 2,21 (s, 3H), 2,57 (s, 3H), 6,62 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 10,30 (s, 1H), 12,18 (s, 1H).

Etapla 2: preparación del intermedio 2-formil-3,6-dimetilfeniltrifluorometanosulfonato (62b)

[0421] A una mezcla de 3,6-dimetil-2-hidroxibenzaldehído (**62a**) (1,0 g, 6,6 mmol) en diclorometano anhidro (30 ml) a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno se le añadieron *N*-fenil-bis(trifluorometanosulfonimida) (3,56 g, 9,9 mmol), 4-(dimetilamino)piridina (80 mg, 0,66 mmol) y trietilamina (1,9 ml, 13,2 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. Se añadió agua (30 ml). La capa acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 20 ml). Las capas orgánicas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (ciclohexano/diclorometano, 50/50) para proporcionar 2-formil-3,6-dimetilfeniltrifluorometanosulfonato (**62b**) (1,66 g, 5,88 mmol, 89 %).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 2,42 (s, 3H), 2,60 (s, 3H), 7,21 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 10,41 (s, 1H).

Etapla 3: preparación del intermedio 2-(3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-6-il)-3,6-dimetil benzaldehído (62c)

[0422] Una mezcla de 2-formil-3,6-dimetilfeniltrifluorometanosulfonato (**62b**) (300 mg, 1,06 mmol), carbonato sódico (449 mg, 4,2 mmol), 6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)cromano (359 mg, 1,38 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina) paladio (62 mg, 0,053 mmol) en una mezcla de tolueno (3 ml), etanol (1 ml) y agua (1,5 ml) se irradió (200 W, 80 °C) durante 1 hora. La mezcla se vertió en agua (10 ml). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 10 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo, 95/5) para proporcionar 2-(3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-6-il)-3,6-dimetilbenzalaldehído (**62c**) (160 mg, 0,60 mmol, 57 %) en forma de un aceite de color amarillo.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,98-2,05 (m, 2H), 2,10 (s, 3H), 2,58 (s, 3H), 2,78-2,82 (m, 2H), 4,20-4,24 (m, 2H), 6,83-6,90 (m, 3H), 7,14 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 9,80 (s, 1H).

Etapla 4: preparación del intermedio 2-[2-(3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-6-il)-3,6-dimetilfenil]-2-hidroxiacetónitrilo (62d)

[0423] A una solución de 2-(3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-6-il)-3,6-dimetilbenzalaldehído (**62c**) (800 mg, 3,00 mmol) en diclorometano anhidro (10 ml) a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno se le añadieron sucesivamente yoduro de cinc (96 mg, 0,30 mmol) y cianuro de trimetilsililo (372 mg, 3,75 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico (10 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (10 ml). Las capas orgánicas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío. El residuo se disolvió en ácido clorhídrico 3 N en metanol (4 ml) y se agitó durante una noche a temperatura ambiente, y después se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo, 80/20) para proporcionar 2-[2-(3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-6-il)-3,6-dimetilfenil]-2-hidroxi acetónitrilo (**62d**) (700 mg, 2,38 mmol, 79 %) en forma de un aceite de color amarillo.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 2,00 (s, 3H), 2,02-2,06 (m, 2H), 2,63 y 2,65 (s, 3H), 2,78-2,82 (m, 2H), 4,23-4,26 (m, 2H), 5,56 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 6,80-6,88 (m, 3H), 7,15 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 8,0 Hz, 1H).

Etapla 5: preparación del intermedio 2-[2-(3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-6-il)-3,6-dimetilfenil]-2-hidroxiacetato de metilo (62e)

[0424] Una solución de 2-[2-(3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-6-il)-3,6-dimetilfenil]-2-hidroxi acetónitrilo (**62d**) (700 mg, 2,39 mmol) en ácido clorhídrico 12 N (10 ml) se calentó a 80 °C durante 16 horas. La mezcla se extrajo con diclorometano (2 x 10 ml). Las capas orgánicas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío. El residuo se disolvió metanol (20 ml), se añadió ácido sulfúrico (0,5 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante 16

horas. El metanol se evaporó al vacío. El residuo se disolvió en diclorometano (20 ml) y se lavó con una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico (20 ml), salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo, 80/20) para proporcionar 2-[2-(3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-6-il)-3,6-dimetilfenil]-2-hidroxiacetato de metilo (**62e**) (160 mg, 0,49 mmol, 20 %) en forma de un sólido de color pardo.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,99 (s, 3H), 2,02-2,06 (m, 2H), 2,29 y 2,31 (s, 3H), 2,78-2,80 (m, 2H), 3,70 y 3,71 (s, 3H), 4,21-4,25 (m, 2H), 5,18 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H), 6,82-6,90 (m, 3H), 7,06 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,13 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H).

Etapa 6: preparación del intermedio 2-(*tert*-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-6-il)-3,6-dimetilfenil]acetato de metilo (62f**)**

[0425] A una solución de 2-[2-(3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-6-il)-3,6-dimetilfenil]-2-hidroxiacetato de metilo (**62e**) (160 mg, 0,49 mmol) en acetato de *tert*-butilo (10 ml) a -15 °C se le añadió ácido perclórico (1,45 ml). La mezcla se agitó a -15 °C durante 2 horas antes de verse en una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (30 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (20 ml). Las capas orgánicas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo, 97/3 después (90/10) para proporcionar 2-(*tert*-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-6-il)-3,6-dimetilfenil]acetato de metilo (**62f**) (16 mg, 0,042 mmol, 8 %).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 0,99 (s, 9H), 1,98 y 1,99 (s, 3H), 2,02-2,08 (m, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,75-2,82 (m, 2H), 3,65 y 3,67 (s, 3H), 4,24-4,26 (m, 2H), 5,05 y 5,07 (s, 1H), 6,79-6,90 (m, 2H), 6,97-7,04 (m, 2H), 7,08 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H).

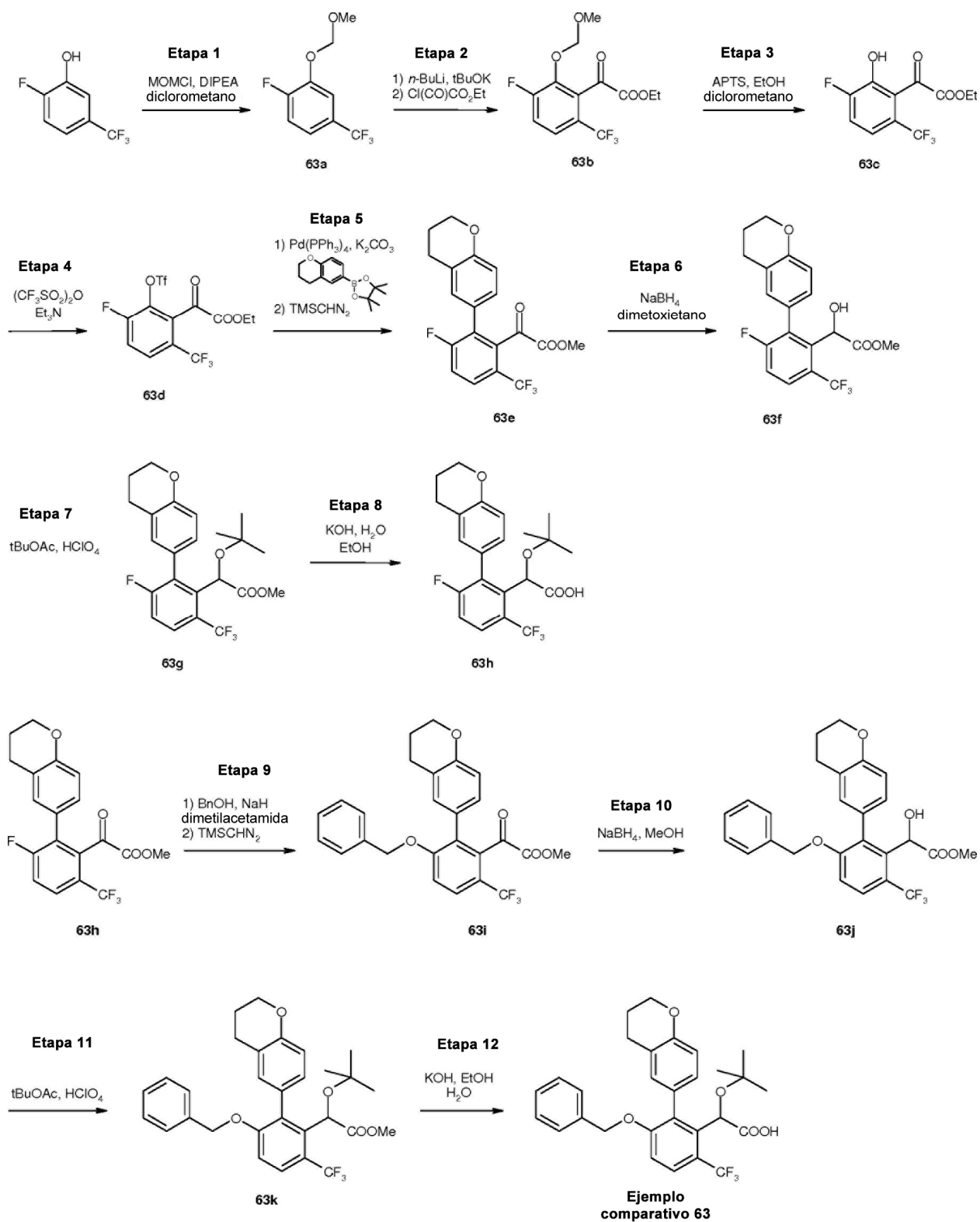
Etapa 7: preparación de ácido 2-(*tert*-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-6-il)-3,6-dimetilfenil]acético

[0426] Una solución de 2-(*tert*-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-6-il)-3,6-dimetilfenil] acetato de metilo (**62f**) (16 mg, 0,042 mmol) en una mezcla de tetrahidrofurano (2 ml), metanol (0,7 ml), agua (2 ml) y una solución 1 M de hidróxido de litio (0,44 ml, 0,44 mmol) se agitó a 60 °C durante 20 horas. Se añadió ácido clorhídrico 2 M hasta pH 3. El sólido se filtró y se lavó con agua para proporcionar el **compuesto comparativo 62** (13 mg, 0,035 mmol, 84 %) en forma de un sólido de color amarillo.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,00 (s, 9H), 2,00-2,05 (m, 5H), 2,36 (s, 3H), 2,75-2,85 (m, 2H), 4,22-4,24 (m, 2H), 5,19 (s, 1H), 6,79-6,90 (m, 2H), 7,03 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,11 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,18 (s, 1H).
MS *m/z* ([M-H]⁻) 367.

Ejemplo comparativo 63: síntesis de ácido 2-[3-(*benciloxi*)-2-(3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-6-il)-6-(*trifluorometil*)fenil]-2-(*tert*-butoxi)acético

[0427]



Etapa 1: preparación del intermedio 1-fluoro-2-(metoximetoxi)-4-(trifluorometil)benceno (63a)

[0428] A una solución de 2-fluoro-5-(trifluorometil)fenol (2,0 g, 11,1 mmol) en diclorometano anhidro (20 ml) en una atmósfera de nitrógeno a 0 °C se le añadieron sucesivamente diisopropiletilamina (3,87 ml, 22,2 mmol) y clorometil metil éter (1,26 ml, 16,6 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 45 minutos antes de añadir agua (20 ml). Las capas se separaron y la acuosa se extrajo con diclorometano (30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución 2 M de hidróxido sódico (20 ml), se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío para proporcionar 1-fluoro-2-(metoximetoxi)-4-(trifluorometil)benceno (**63a**) (2,49 g, 11,1 mmol, 100 %) en forma de un aceite de color ligeramente amarillo.

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

10

Etapas 2: preparación del intermedio 2-[3-fluoro-2-(metoximetoxi)-6-(trifluorometil)fenil]-2-oxoacetato de etilo (**63b**)

[0429] En una atmósfera de nitrógeno, se añadieron una solución 1,6 M de n-butil litio en hexanos (3,5 ml, 5,6 mmol) y una solución 1 M de terc-butoxido potásico en tetrahidrofurano (5,6 ml, 5,6 mmol) a tetrahidrofurano anhidro (30 ml) a -78 °C. La mezcla se agitó durante 15 minutos antes de añadir gota a gota una solución de 1-fluoro-2-(metoximetoxi)-4-(trifluorometil)benceno (**63a**) (1,0 g, 4,46 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml). La mezcla se agitó a -78 °C durante 2 horas y se añadió a través de una cánula a una solución de cloruro de etil oxalilo (1,4 ml, 9,0 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) a -78 °C. La mezcla se agitó a -78 °C durante 45 minutos y se añadió agua (50 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico (30 ml), salmuera (30 ml), se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo, 90/10) para proporcionar 2-[3-fluoro-2-(metoximetoxi)-6-(trifluorometil)fenil]-2-oxoacetato de etilo (**63b**) (840 mg, 2,59 mmol, 58 %) en forma de un aceite de color amarillo.

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

Etapas 3: preparación del intermedio 2-[3-fluoro-2-hidroxi-6-(trifluorometil)fenil]-2-oxoacetato de etilo (**63c**)

[0430] A una solución de 2-[3-fluoro-2-(metoximetoxi)-6-(trifluorometil)fenil]-2-oxoacetato de etilo (**63b**) (500 mg, 1,54 mmol) y ácido p-toluenosulfónico (59 mg, 0,31 mmol) en diclorometano (7,5 ml) y etanol (1,5 ml) se calentó a 50 °C durante una noche. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo, 60/40) para proporcionar 2-[3-fluoro-2-hidroxi-6-(trifluorometil)fenil]-2-oxoacetato de etilo (**63c**) (394 mg, 1,40 mmol, 91 %) en forma de un aceite de color amarillo.

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

Etapas 4: preparación del intermedio 2-[3-fluoro-2-[(trifluorometano)sulfoniloxi]-6-(trifluorometil)fenil]-2-oxoacetato de etilo (**63d**)

[0431] A una solución de 2-[3-fluoro-2-hidroxi-6-(trifluorometil)fenil]-2-oxoacetato de etilo (**63c**) (394 mg, 1,41 mmol) en diclorometano anhidro (5 ml) en una atmósfera de nitrógeno a -78 °C se le añadieron sucesivamente trietilamina (0,24 ml, 1,69 mmol) y anhídrido triflico (0,26 ml, 1,55 mmol). La mezcla se agitó a -78 °C durante 45 minutos antes de añadir agua (10 ml). Las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con diclorometano (10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico (10 ml), se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío para dar 2-[3-fluoro-2-[(trifluorometano)sulfoniloxi]-6-(trifluorometil)fenil]-2-oxoacetato de etilo (**63d**) (548 mg, 1,32 mmol, 94 %) en forma de un aceite de color amarillo que se usó sin purificación adicional.

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

50

Etapas 5: preparación del intermedio 2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-fluoro-6-(trifluorometil)fenil]-2-oxoacetato de metilo (**63e**)

[0432] Una solución desgasificada de 2-[3-fluoro-2-[(trifluorometano)sulfoniloxi]-6-(trifluorometil)fenil]-2-oxoacetato de etilo (**63d**) (478 mg, 1,16 mmol), carbonato potásico (641 mg, 4,64 mmol), 6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)cromano (392 mg, 1,51 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina) paladio (134 mg, 0,12 mmol) en dioxano (10 ml) y agua (2 ml) se calentó a 85 °C durante una noche. Se añadió agua (10 ml) y el dioxano se evaporó al vacío. Se añadió éter dietílico (10 ml) y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico (10 ml). Las capas acuosas combinadas se acidificaron con ácido clorhídrico al 37 % hasta pH 2 y después se extrajeron con éter dietílico (2 x 20 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico y se

60

concentró al vacío. El residuo se disolvió en ciclohexano (5 ml) y metanol (2,5 ml) a 0 °C y se añadió una solución 2 M de trimetilsilildiazometano en éter dietílico (4 ml, 8 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos, se enfrió a 0 °C y se añadió ácido acético hasta el final del burbujeo. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se disolvió en acetato de etilo (10 ml), se lavó con una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico (10 ml), salmuera (10 ml), se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío para proporcionar 2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-fluoro-6-(trifluorometil)fenil]-2-oxoacetato de metilo (**63e**) (343 mg, 0,90 mmol, 77 %) en forma de un sólido de color amarillo que se usó sin purificación adicional.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,98-2,04 (m, 2H), 2,77 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,57 (s, 3H), 4,19-4,22 (m, 2H), 6,81 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,86 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 6,95 (dd, J = 1,0 Hz, J = 8,4 Hz, 1H), 7,35 (t, J = 8,6 Hz, 1H), 7,73 (dd, J = 4,8 Hz, J = 8,6 Hz, 1H).

Etapla 6: preparación del intermedio 2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-fluoro-6-(trifluorometil)fenil]-2-hidroxiacetato de metilo (63f)

[0433] A una solución de 2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-fluoro-6-(trifluorometil) fenil]-2-oxoacetato de metilo (**63e**) (100 mg, 0,26 mmol) en 1,2-dimetoxietano anhidro (2 ml) a 0 °C se le añadió en porciones borohidruro sódico (12 mg, 0,31 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió agua (5 ml). El 1,2-dimetoxietano se evaporó al vacío. La solución resultante se extrajo con acetato de etilo (2 x 5 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (5 ml) y se secó sobre sulfato sódico para proporcionar 2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-fluoro-6-(trifluorometil)fenil]-2-hidroxiacetato de metilo (**63f**) (84 mg, 0,22 mmol, 83 %) en forma de un sólido de color blanco. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) 2,00-2,08 (m, 2H), 2,75-2,82 (m, 2H), 3,57 y 3,60 (s, 3H), 4,22-4,25 (m, 2H), 5,40 (s, 1H), 6,80-6,85 (m, 2H), 7,06-7,10 (m, 1H), 7,22 (t, J = 8,6 Hz, 1H), 7,73 (dd, J = 5,2 Hz, J = 8,6 Hz, 1H).

Etapla 7: preparación del intermedio 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-fluoro-6-(trifluorometil)fenil]acetato de metilo (63g)

[0434] Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 28, etapa 5, el intermedio 2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-fluoro-6-(trifluorometil)fenil]-2-hidroxiacetato de metilo (**63f**) (84 mg, 0,22 mmol) se convierte, después de la purificación por TLC preparativa (ciclohexano/acetato de etilo, 80/20), en 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-fluoro-6-(trifluoro metil)fenil]acetato de metilo (**63g**) (28 mg, 0,06 mmol, 29 %) en forma de un aceite incoloro.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 0,97 y 0,98 (s, 9H), 2,03-2,07 (m, 2H), 2,72-2,89 (m, 2H), 3,70 (s, 3H), 4,22-4,26 (m, 2H), 5,14 (s, 1H), 6,83-6,87 (m, 1H), 6,94-6,98 (m, 1H), 7,04-7,09 (m, 1H), 7,17 (t, J = 8,6 Hz, 1H), 7,70 (dd, J = 5,6 Hz, J = 8,6 Hz, 1H).

Etapla 8: preparación de ácido 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-fluoro-6-(trifluorometil)fenil]acético

[0435] Una solución de 2-(terc-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-fluoro-6-(trifluorometil)fenil]acetato de metilo (**63g**) (28 mg, 0,063 mmol) e hidróxido potásico (36 mg, 0,64 mmol) en una mezcla de etanol (3 ml) y agua (1 ml) se agitó a 90 °C durante 18 horas. El etanol se evaporó al vacío. El residuo se diluyó con agua (2 ml) y se acidificó con ácido clorhídrico 1 M y se añadió hasta pH 2 y se extrajo con éter dietílico (2 x 5 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. El residuo se trituró en pentano y se concentró al vacío para proporcionar el ácido deseado (**63h**) (21 mg, 0,049 mmol, 78 %) en forma de un sólido de color blanco.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,00 (s, 9H), 2,01-2,07 (m, 2H), 2,75-2,85 (m, 2H), 4,23-4,26 (m, 2H), 5,24 y 5,28 (s, 1H), 6,86-6,99 (m, 2H), 7,22 (t, J = 8,6 Hz, 1H), 7,35 (s ancho, 1H), 7,72 (dd, J = 5,6 Hz, J = 8,6 Hz, 1H).

MS m/z ([M-H]⁻) 425.

Etapla 9: preparación del intermedio 2-[3-(benciloxi)-2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran -6-il)-6-(trifluorometil)fenil]-2-oxoacetato de metilo (63h)

[0436] A una suspensión de hidruro sódico al 60 % en aceite (21 mg, 0,52 mmol) en dimetilacetamida anhidra (1 ml) a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno, se la añadió gota a gota alcohol bencílico anhidro (54 µl, 0,52 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos antes de añadir gota a gota una solución de 2-[2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-3-fluoro-6-(trifluorometil)fenil]-2-oxoacetato de metilo (**63h**) (100 mg, 0,26 mmol) en dimetilacetamida anhidro (1 ml). La mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente, y después se añadieron hidruro sódico al 60 % en aceite (10 mg, 0,25 mmol) y alcohol bencílico (25 µl, 0,24 mmol). La agitación se mantuvo durante 3 horas. La mezcla se vertió en salmuera (5 ml) y se añadió ácido clorhídrico 1 M hasta pH 2. La

mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 x 10 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (5 ml), se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en ciclohexano (3 ml) y metanol (1,5 ml) a 0 °C y se añadió una solución 2 M de trimetilsilildiazometano en éter dietílico (0,3 ml, 0,6 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos antes de añadir algunas gotas de ácido acético. El residuo se disolvió en acetato de etilo (10 ml), se lavó con una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico (10 ml), salmuera (10 ml), se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo, 75/25) para proporcionar 2-[3-(benciloxi)-2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-6-(trifluorometil)fenil]-2-oxoacetato de metilo (**63i**) (76 mg, 0,16 mmol, 62 %) en forma de un aceite incoloro.

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

Etapla 10: preparación del intermedio 2-[3-(benciloxi)-2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-6-(trifluorometil)fenil]-2-hidroxiacetato de metilo (63j**)**

[0437] A una solución de 2-[3-(benciloxi)-2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-6-(trifluorometil)fenil]-2-oxoacetato de metilo (**63i**) (76 mg, 0,16 mmol) en metanol anhidro (2 ml) a 0 °C se le añadió en porciones borohidruro sódico (12 mg, 0,32 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos antes de añadir otra porción de borohidruro sódico (12 mg, 0,32 mmol). Después de 30 minutos de agitación, se añadió agua (5 ml). El metanol se evaporó al vacío. La solución resultante se extrajo con acetato de etilo (2 x 5 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (5 ml) y se secó sobre sulfato sódico para proporcionar 2-[3-(benciloxi)-2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-6-(trifluorometil)fenil]-2-hidroxiacetato de metilo (**63j**) (76 mg, 0,16 mmol, 100 %) en forma de un sólido de color blanco.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 2,01-2,09 (m, 2H), 2,75-2,82 (m, 2H), 3,58 y 3,61 (s, 3H), 4,22-4,26 (m, 2H), 5,07 (s, 2H), 5,38 y 5,39 (s, 1H), 6,79-6,85 (m, 2H), 6,97-7,14 (m, 4H), 7,24-7,31 (m, 3H), 7,65 (d, J = 9,0 Hz, 1H).

Etapla 11: preparación del intermedio 2-[3-(benciloxi)-2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-6-(trifluorometil)fenil]-2-(terc-butoxi)acetato de metilo (63k**)**

[0438] A una solución de 2-[3-(benciloxi)-2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-6-(trifluorometil)fenil]-2-hidroxiacetato de metilo (**63j**) (76 mg, 0,12 mmol) en acetato de terc-butilo (3 ml) a 0 °C se le añadió ácido perclórico (0,4 ml). La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 minutos después durante 30 minutos a temperatura ambiente antes de inactivarse en una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico (20 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 10 ml). Las capas orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por TLC preparativa (ciclohexano/acetato de etilo, 80/20) para proporcionar 2-[3-(benciloxi)-2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-6-(trifluorometil)fenil]-2-(terc-butoxi)acetato de metilo (**63k**) (17 mg, 0,032 mmol, 20 %) en forma de un aceite incoloro.

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

Etapla 12: preparación de ácido 2-[3-(benciloxi)-2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-6-(trifluoro metil)fenil]-2-(terc-butoxi)acético

[0439] Usando el procedimiento descrito en el ejemplo 33, etapa 8, el intermedio 2-[3-(benciloxi)-2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-6-(trifluorometil)fenil]-2-(terc-butoxi)acetato de metilo (**63k**) (17 mg, 0,032 mmol) se convierte en ácido 2-[3-(benciloxi)-2-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-il)-6-(trifluorometil)fenil]-2-(terc-butoxi)acético (**ejemplo comparativo 63**) (12 mg, 0,023 mmol, 70 %) en forma de un sólido de color blanco.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,01 y 1,33 y 1,35 (s, 9H), 1,96-2,08 (m, 2H), 2,69-2,83 (m, 2H), 4,17-4,25 (m, 2H), 5,00-5,12 (m, 2H), 5,24 y 5,29 y 5,46 y 5,48 (s, 1H), 6,72-7,06 (m, 3H), 7,10-7,16 (m, 2H), 7,23-7,32 (m, 4H), 7,64-7,69 (m, 1H).

MS m/z ([M-H]⁻) 513.

Actividad antiviral

[0440] La actividad antiviral, particularmente contra el VIH, de los compuestos según la invención se evalúa mediante el protocolo descrito a continuación.

Preparación de la reserva de virus de la cepa NL4-3 de VIH-1 (Adachi y col, J Virol, 1986, 59(2):284-91).

[0441] El virus se preparó como se describe en Lopez y col (Lopez y col, Proc Natl Acad Sci U S A., 2006,

103(40):14947-52, transfectando 2×10^6 células 293T (CRL-1573, ATCC) con las siguientes modificaciones: 6 µg de clon molecular de ADN proviral NL4-3 se mezclaron con el reactivo de transfección de ADN X-tremeGENE 9 de Roche y se utilizaron según las instrucciones del fabricante. Veinticuatro horas más tarde, se lavaron las células y se añadió medio fresco. Cuarenta y ocho horas después de la transfección, los sobrenadantes celulares se recogieron, se filtraron a través de filtros de poro de 0,45 µm, se cuantificaron para determinar el antígeno p24 del VIH-1 utilizando un ensayo de mAb de antígeno del VIH Innostest (Ingen) según las instrucciones del fabricante y se utilizaron en experimentos de infección.

Preparación de compuestos:

10 [0442] Las diluciones seriadas de los compuestos a ensayar se prepararon en medio RPMI completo a partir de soluciones madre de DMSO 10 mM, y se distribuyeron en un volumen de 20 µl en placas tratadas con cultivo tisular de 96 pocillos (Costar 3917), con el fin de obtener una concentración final de DMSO al 0,5 % en cada pozo, después de la adición de células infectadas. Los pocillos de control contenían también una concentración final de DMSO al 0,5 %, pero no compuesto.

Infección de las células:

20 [0443] Las células MT4 (del NIH AIDS Research and Reference Reagent Program) en medio RPMI completo se contaron (10×10^6 células por pocillo en 24 pocillos Falcon 353047 Multiwell™) y se infectaron durante 2 horas a 37°, a una multiplicidad de infección (moi) de 0,0001-0,00001. Las células se centrifugaron durante 3 minutos a 3000 rpm y se lavaron dos veces en 1 ml de PBS para eliminar los virus que no habían entrado en las células. Las células infectadas se resuspendieron en RPMI completo a $1,25 \times 10^6$ células/ml, y se distribuyeron 80 µl de células infectadas en cada pocillo que contenía compuestos a ensayar o pocillos de control. Después, las placas se incubaron a 37 °C durante 5 días.

[0444] Ensayo usado para medir la inhibición de la replicación del VIH por los compuestos (según Gregg S. Jones y col., Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 2009, 53 (3): 1194-1203). Después de 5 días de incubación, las microplacas se equilibraron a temperatura ambiente durante 30 minutos y después se añadieron a cada pocillo 50 µl de reactivo CellTiter-Glo (Promega Biosciences, Inc., Madison WI, Estados Unidos). La lisis celular se realizó a temperatura ambiente durante 10 minutos y se leyó la luminiscencia en un Fluoroskan (Thermo Scientific).

30 [0445] La EC50, o concentración eficaz 50, es la concentración del compuesto que conduce a un 50 % de cito-protección en un ensayo de viabilidad CellTiter-Glo® basado en células MT4 infectadas con el virus NL4-3 (tabla 1).

Tabla 1

Ejemplo número	EC50 (µM)	Ejemplo número	EC50 (µM)
1	0,017	26	0,300
2	0,090	27	0,280
4	0,034	28	0,500
5	0,023	29	0,500
6	0,270	30	0,860
7	0,062	31	1,000
8	0,190	32	0,032
9	0,500	33	0,450
10	0,084	34	0,440
11	0,360	35	0,830
12	0,078	36	0,100
13	0,008	37	0,024
14	0,051	38	0,003
15	0,340	39	0,024
16	0,009	40	0,014
17	0,330	41	0,006
18	0,019	42	0,190
19	0,400	43	0,094
20	0,054	44	0,017
21	0,014	45	0,290

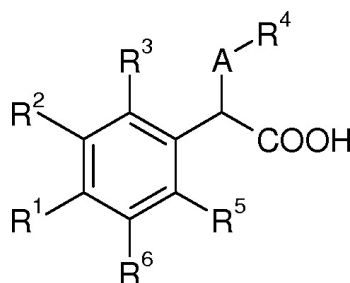
22	0,091	46	0,650
23	0,100	47	0,450
24	0,042	56	0,500
25	0,200	57	0,580
62	1,6	63	3,2

[0446] Los resultados muestran que los compuestos según la invención tienen una actividad de inhibición más fuerte de la replicación del VIH que los compuestos 62 y 63. Por lo tanto, los compuestos según la invención pueden usarse como compuestos anti-VIH potentes con una actividad de inhibición aumentada.

5

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto según la fórmula (I):



(I)

5 en la que:

- R¹ y R⁶, sin sustituir o sustituidos por al menos un T¹, idénticos o diferentes, representan independientemente un
 10 átomo de hidrógeno; -CN; -OH; -NH₂; -CF₃; un átomo de halógeno; un alquilo C₁-C₈ lineal o ramificado; un alqueno
 C₂-C₈ lineal o ramificado; un alquino C₂-C₈ lineal o ramificado; -Z-C(O)₂R⁷; -Z-OC(O)₂R⁷; -Z-OR⁸; -Z-SR⁸; -Z-S(O)R⁸;
 -Z-S(O)₂R⁸; -Z-NR⁷R⁸; -Z-OC(O)R⁸; -Z-C(O)R⁸; -Z-C(O)NR⁷R⁸; -Z-NR⁸C(O)R⁸; -Z-NR⁸C(O)NR⁷R⁸; Z-NR⁸S(O)₂R⁸; Z-
 NR⁸S(O)₂NR⁷R⁸; -Z-OC(O)NR⁷R⁸; -Z-NR⁸C(O)₂R⁷; -Z-S(O)₂NR⁷R⁸; un carbociclo saturado, parcial o totalmente
 15 insaturado o aromático de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros; un alquil C₁-C₈-(carbociclo saturado, parcial o totalmente
 insaturado o aromático de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros); un carbociclo saturado, parcial o totalmente insaturado o
 aromático de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros condensado con un carbociclo saturado, parcial o totalmente insaturado o
 aromático de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros; un alquil C₁-C₈-(carbociclo saturado, parcial o totalmente insaturado o
 aromático de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros condensado con un carbociclo saturado, parcial o totalmente insaturado o
 20 aromático de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros); un carbociclo saturado, parcial o totalmente insaturado o aromático de 4, 5, 6 o 7
 miembros; un alquil C₁-C₈-(carbociclo saturado, parcial o totalmente insaturado o aromático de 4, 5, 6 o 7
 miembros condensado con un heterociclo saturado, parcial o totalmente insaturado o aromático de 4, 5, 6 o 7
 miembros); un heterociclo saturado, parcial o totalmente insaturado o aromático de 4, 5, 6 o 7 miembros; un alquil
 C₁-C₈-(heterociclo saturado, parcial o totalmente insaturado o aromático de 4, 5, 6 o 7 miembros); un heterociclo
 25 saturado, parcial o totalmente insaturado o aromático de 4, 5, 6 o 7 miembros condensado con un carbociclo
 saturado, parcial o totalmente insaturado o aromático de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros; un alquil C₁-C₈-(heterociclo
 saturado, parcial o totalmente insaturado o aromático de 4, 5, 6 o 7 miembros condensado con un carbociclo
 saturado, parcial o totalmente insaturado o aromático de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros); un heterociclo saturado, parcial o
 totalmente insaturado o aromático de 4, 5, 6 o 7 miembros condensado con un heterociclo saturado, parcial o
 30 totalmente insaturado o aromático de 4, 5, 6 o 7 miembros; o un alquil C₁-C₈-(heterociclo saturado, parcial o
 totalmente insaturado o aromático de 4, 5, 6 o 7 miembros condensado con un heterociclo saturado, parcial o
 totalmente insaturado o aromático de 4, 5, 6 o 7 miembros);
 - R², no sustituido o sustituido por al menos un T¹, representa un alquilo C₂-C₈ lineal o ramificado; un alqueno C₂-C₈
 lineal o ramificado; un heteroalquilo C₁-C₈ lineal o ramificado; un heteroalqueno C₂-C₈ lineal o ramificado; un
 35 cicloalquilo C₃-C₇; un alquil C₁-C₈-(cicloalquilo C₃-C₇); un heteroalquil C₁-C₈-(cicloalquilo C₃-C₇); un alquil C₁-C₈-
 (carbociclo C₃-C₇ parcial o totalmente insaturado o aromático); un heteroalquil C₁-C₈-(carbociclo C₃-C₇ parcialmente
 insaturado); un heterocicloalquilo C₄-C₇; un alquil C₁-C₈-(heterocicloalquilo C₄-C₇); un heteroalquilo C₁-C₈-
 (heterocicloalquilo C₄-C₇); un alquil C₁-C₈-(heterociclo C₄-C₇ parcial o totalmente insaturado o aromático); o un
 heteroalquil C₁-C₈-(heterociclo C₄-C₇ parcial o totalmente insaturado o aromático);
 40 - R³, no sustituido o sustituido por al menos un T², representa un carbociclo saturado, parcial o totalmente insaturado
 o aromático de 5, 6 o 7 miembros; un carbociclo saturado, parcial o totalmente insaturado o aromático de 5, 6 o 7
 miembros condensado con un carbociclo saturado, parcial o totalmente insaturado o aromático de 3, 4, 5, 6 o 7
 miembros; un carbociclo saturado, parcial o totalmente insaturado o aromático de 5, 6 o 7 miembros condensado
 con un heterociclo saturado, parcial o totalmente insaturado o aromático de 4, 5, 6 o 7 miembros; un carbociclo
 45 saturado, parcial o totalmente insaturado o aromático de 5, 6 o 7 miembros condensado con un carbociclo saturado,
 parcial o totalmente insaturado o aromático de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros y adicionalmente condensado con un
 heterociclo saturado, parcial o totalmente insaturado o aromático de 4, 5, 6 o 7 miembros; un carbociclo saturado,
 parcial o totalmente insaturado o aromático de 5, 6 o 7 miembros condensado con un heterociclo saturado, parcial o

- totalmente insaturado o aromático de 4, 5, 6 o 7 miembros y adicionalmente condensado con un heterociclo saturado, parcial o totalmente insaturado o aromático de 4, 5, 6 o 7 miembros; un carbociclo saturado, parcial o totalmente insaturado o aromático de 5, 6 o 7 miembros condensado con un carbociclo saturado, parcial o totalmente insaturado o aromático de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros y adicionalmente condensado con un carbociclo saturado, parcial o totalmente insaturado o aromático de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros; un carbociclo saturado, parcial o totalmente insaturado o aromático de 5, 6 o 7 miembros condensado con un heterociclo saturado, parcial o totalmente insaturado o aromático de 4, 5, 6 o 7 miembros y adicionalmente condensado con un carbociclo saturado, parcial o totalmente insaturado o aromático de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros; un heterociclo saturado, parcial o totalmente insaturado o aromático de 5, 6 o 7 miembros; un heterociclo saturado, parcial o totalmente insaturado o aromático de 5, 6 o 7 miembros condensado con un carbociclo saturado, parcial o totalmente insaturado o aromático de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros; un heterociclo saturado, parcial o totalmente insaturado o aromático de 5, 6 o 7 miembros condensado con un heterociclo saturado, parcial o totalmente insaturado o aromático de 4, 5, 6 o 7 miembros; un heterociclo saturado, parcial o totalmente insaturado o aromático de 5, 6 o 7 miembros condensado con un carbociclo saturado, parcial o totalmente insaturado o aromático de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros; un heterociclo saturado, parcial o totalmente insaturado o aromático de 5, 6 o 7 miembros condensado con un heterociclo saturado, parcial o totalmente insaturado o aromático de 4, 5, 6 o 7 miembros; un heterociclo saturado, parcial o totalmente insaturado o aromático de 5, 6 o 7 miembros condensado con un heterociclo saturado, parcial o totalmente insaturado o aromático de 4, 5, 6 o 7 miembros y adicionalmente condensado con un heterociclo saturado, parcial o totalmente insaturado o aromático de 4, 5, 6 o 7 miembros; un heterociclo saturado, parcial o totalmente insaturado o aromático de 5, 6 o 7 miembros condensado con un heterociclo saturado, parcial o totalmente insaturado o aromático de 4, 5, 6 o 7 miembros y adicionalmente condensado con un carbociclo saturado, parcial o totalmente insaturado o aromático de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros; o un heterociclo saturado, parcial o totalmente insaturado o aromático de 5, 6 o 7 miembros condensado con un carbociclo saturado, parcial o totalmente insaturado o aromático de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros y adicionalmente condensado con un carbociclo saturado, parcial o totalmente insaturado o aromático de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros;
- 25 - A representa α -CH₂; u -O-;
 - R⁴, sustituido o sin sustituir por al menos un T³, representa un alquilo C₂-C₆ lineal o ramificado; un alquenilo C₂-C₆ lineal o ramificado; un fluoroalquilo C₁-C₆ lineal o ramificado; un cicloalquilo C₃-C₆; o un alquil C₁-C₃-(cicloalquilo C₃-C₆);
 - R⁵ representa un átomo de halógeno; -CF₃; un alquilo C₁-C₈ lineal o ramificado; un alquenilo C₂-C₆ lineal o ramificado; un alquinilo C₂-C₆ lineal o ramificado; un fluoroalquilo lineal o ramificado; un cicloalquilo C₃-C₆; -CH₂OH; o -CH₂-O-CH₃;
 - R⁵ y R⁶ pueden formar, con los átomos de carbono del anillo de fenilo de fórmula (I) al que están unidos, un arilo o pueden formar, con los átomos de carbono del anillo de fenilo de fórmula (I) al que están unidos, un heteroarilo que comprende al menos un átomo N;
- 35 - R⁷ y R⁸, idénticos o diferentes, representan independientemente un átomo de hidrógeno; un alquilo C₁-C₈ lineal o ramificado; un alquenilo C₂-C₈ lineal o ramificado; un alquinilo C₂-C₈ lineal o ramificado; un heteroalquilo C₁-C₈ lineal o ramificado; un fluoroalquilo lineal o ramificado; un fluoroalquenilo lineal o ramificado; un fluoroalquinilo lineal o ramificado; -(X)_x-(CT⁶T⁷)_yNT⁴T⁵; -(X)_x-(CT⁶T⁷)_yC(O)NT⁴T⁵; -(X)_x-(CT⁶T⁷)_yOT⁴; -(X)_x-(CT⁶T⁷)_yNT⁴C(O)OT⁵; un cicloalquilo C₃-C₇; un heterocicloalquilo C₄-C₇; un carbociclo C₄-C₇ parcial o totalmente insaturado o aromático; un heterociclo C₅-C₇ parcial o totalmente insaturado o aromático; un alquil C₁-C₈-(cicloalquilo C₃-C₇); un alquil C₁-C₈-(heterocicloalquilo C₄-C₇); un alquil C₁-C₈-(carbociclo C₄-C₇ parcial o totalmente insaturado o aromático); o un alquil C₁-C₈-(heterociclo parcial o totalmente insaturado o aromático C₅-C₇);
 - R⁷ y R⁸ pueden formar, con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un heterociclo saturado o parcialmente insaturado de 4, 5, 6 o 7 miembros, dicho heterociclo podría comprender además al menos un heteroátomo
- 45 complementario;
 - T¹ representa independientemente un átomo de halógeno; un alquilo; -(X)_x-alquilo C₁-C₆; un fluoroalquilo lineal o ramificado; un -O-fluoroalquilo C₁-C₃ lineal o ramificado; -(X)_x-cicloalquilo C₃-C₆; -(X)_x-heterociclo C₄-C₆; -(X)_x-(CT⁶T⁷)_yCN; -(X)_x-(CT⁶T⁷)_yOT⁴; -(X)_x-(CT⁶T⁷)_yST⁴; -(X)_x-(CT⁶T⁷)_yS(O)T⁴; -(X)_x-(CT⁶T⁷)_yS(O)₂T⁴; -(X)_x-(CT⁶T⁷)_yNT⁴T⁵; -(X)_x-(CT⁶T⁷)_yC(O)T⁴; -(X)_x-(CT⁶T⁷)_yC(O)-(CT⁶T⁷)_yOT⁴; -(X)_x-(CT⁶T⁷)_yC(O)OT⁴; -(X)_x-(CT⁶T⁷)_yC(O)NT⁴T⁵; -(X)_x-(CT⁶T⁷)_yNT⁴C(O)NT⁴T⁵; -(X)_x-(CT⁶T⁷)_yNT⁴C(O)T⁵; -(X)_x-(CT⁶T⁷)_yNT⁴C(O)OT⁵; -(X)_x-(CT⁶T⁷)_yOC(O)NT⁴T⁵; -(X)_x-(CT⁶T⁷)_yS(O)₂NT⁴T⁵; o -(X)_x-(CT⁶T⁷)_yNT⁴S(O)₂T⁵;
 - T² representa independientemente un átomo de halógeno; un -O-(alquilo C₁-C₃) lineal o ramificado; un fluoroalquilo C₁-C₃ lineal o ramificado; un -O-(fluoroalquilo C₁-C₃) lineal o ramificado; un alquilo C₁-C₃ lineal o ramificado; un cicloalquilo C₃-C₆; o -CN;
- 55 - dos T² geminales pueden formar con el átomo de carbono al que están unidos, un cicloalquilo C₃-C₇;
 - T³ representa independientemente un alquilo C₁-C₂ lineal; o un átomo de flúor;
 - T⁴ y T⁵, idénticos o diferentes, representan independientemente un átomo de hidrógeno; un alquilo C₁-C₆ ramificado o lineal; o un cicloalquilo C₃-C₆;
 - T⁴, T⁵ y el átomo de nitrógeno al que están unidos, pueden formar un heterociclo saturado o parcialmente
- 60 insaturado de 4, 5, 6 o 7 miembros, dicho heterociclo podría comprender además al menos un heteroátomo

complementario;

- T⁶ y T⁷, idénticos o diferentes, representan independientemente un átomo de hidrógeno; un átomo de flúor; un alquilo C₁-C₃ lineal o ramificado; o un cicloalquilo C₃-C₆;

- T⁶, T⁷ y el átomo de carbono al que están unidos pueden formar un cicloalquilo C₃-C₆;

5 - T⁸ representa independientemente un átomo de hidrógeno, un alquilo C₁-C₃ lineal o ramificado; o un cicloalquilo C₃-C₆;

- X representa independientemente un átomo de oxígeno; un átomo de azufre; NT⁸; S=O; o S(O)₂;

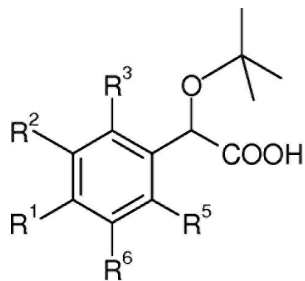
- Z representa independientemente un enlace sencillo; o un alquilo C₁-C₈ lineal o ramificado;

- x representa 0 o 1;

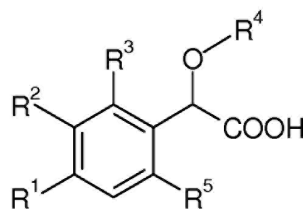
10 - y representa 0, 1, 2 o 3;

y un racemato, enantiómero, estereoisómero, atropisómero o diastereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

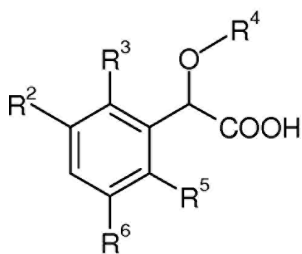
15 2. Un compuesto según la reivindicación 1 que es de fórmula (A), (B), (C), (D), (E), (F), (G), (H), (J), (K) o (L):



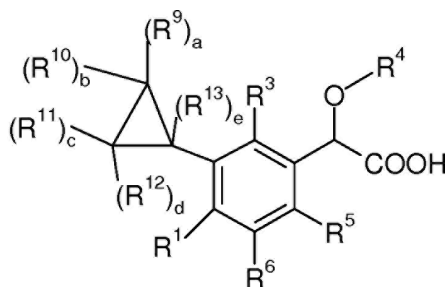
(A)



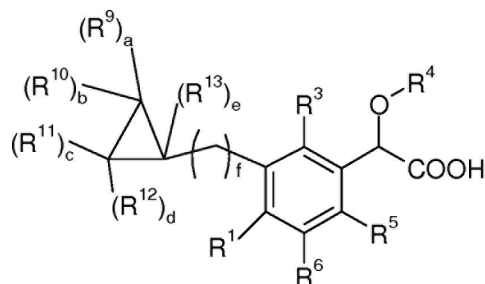
(B)



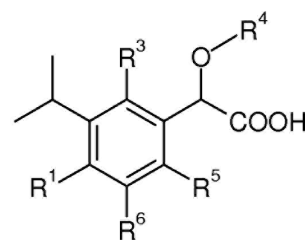
(C)



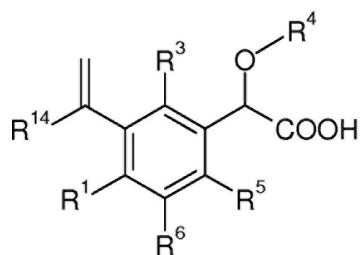
(D)



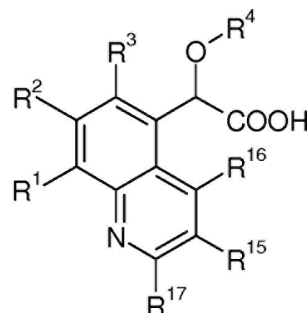
(E)



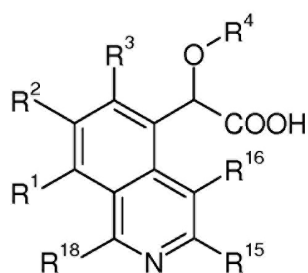
(F)



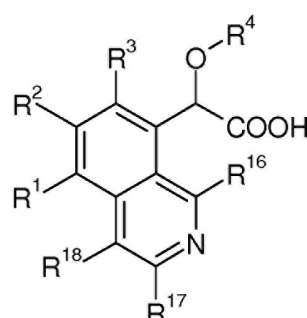
(G)



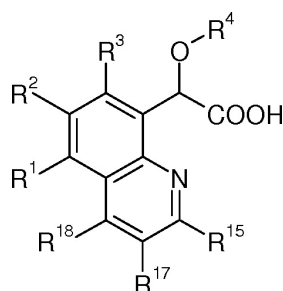
(H)



(J)



(K)



(L)

en la que,

5

- R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³, idénticos o diferentes, representan independientemente un átomo de hidrógeno; un átomo de halógeno; un alquilo; o un cicloalquilo C₃-C₆;

- R¹⁵, R¹⁶, R¹⁷, R¹⁸, idénticos o diferentes, representan independientemente un átomo de hidrógeno; un átomo de halógeno; un alquilo; -(X)_x-alquilo C₁-C₆; un fluoroalquilo lineal o ramificado; un -O-fluoroalquilo C₁-C₃ lineal o

10 ramificado; -(X)_x-cicloalquilo C₃-C₆; -(X)_x-heterociclo C₄-C₆; -(X)_x-(CT⁶T⁷)_y-arilo; -(X)_x-(CT⁶T⁷)_yCN; -(X)_x-(CT⁶T⁷)_yOT⁴; -(X)_x-(CT⁶T⁷)_yST⁴; -(X)_x-(CT⁶T⁷)_yS(O)T⁴; -(X)_x-(CT⁶T⁷)_yS(O)₂T⁴; -(X)_x-(CT⁶T⁷)_yNT⁴T⁵; -(X)_x-(CT⁶T⁷)_yC(O)T⁴; -(X)_x-(CT⁶T⁷)_yC(O)-(CT⁶T⁷)_yOT⁴; -(X)_x-(CT⁶T⁷)_yC(O)OT⁴; -(X)_x-(CT⁶T⁷)_yC(O)NT⁴T⁵; -(X)_x-(CT⁶T⁷)_yNT⁴C(O)NT⁴T⁵; -(X)_x-(CT⁶T⁷)_yNT⁴C(O)T⁵; -(X)_x-(CT⁶T⁷)_yNT⁴C(O)OT⁵; -(X)_x-(CT⁶T⁷)_yOC(O)NT⁴T⁵; -(X)_x-(CT⁶T⁷)_yS(O)₂NT⁴T⁵; o -(X)_x-(CT⁶T⁷)_yNT⁴S(O)₂T⁵;

15 - R¹⁴ representa un átomo de hidrógeno; un cicloalquilo C₃-C₆; o un alquilo;

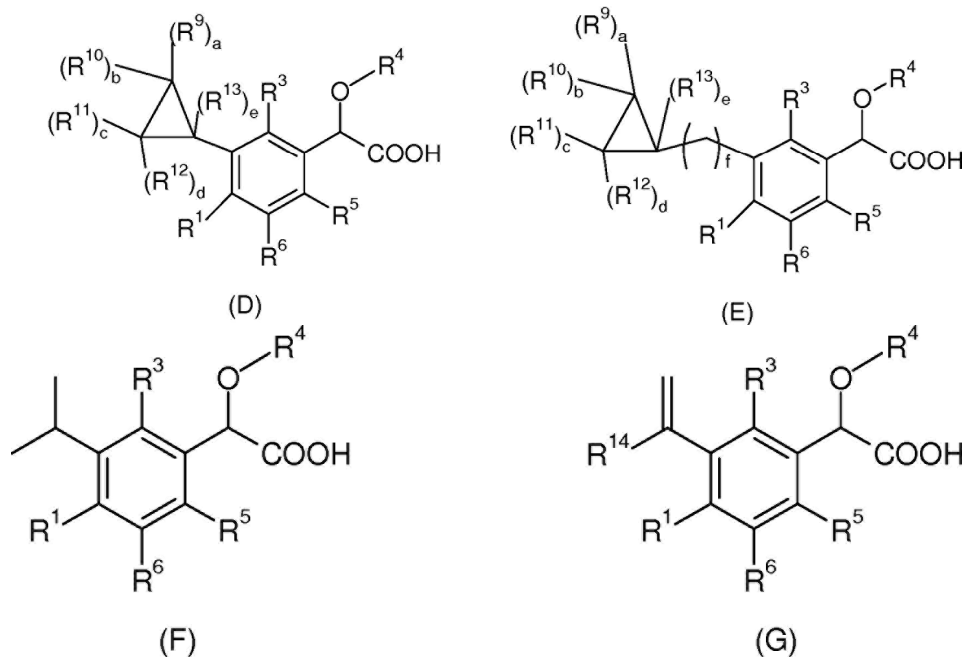
- a, b, c, d, e, idénticos o diferentes, representan independientemente 0 o 1;

- f representa 1, 2, 3, 4, 5, o 6;

- R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, T¹, T², T³, T⁴, T⁵, T⁶, T⁷, T⁸, X, Z, x e y se definen como para el compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1 o 2.

20

3. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2 que es de fórmula (D), (E), (F) o (G)



en la que,

5

- $R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}$, idénticos o diferentes, representan independientemente un átomo de hidrógeno; un átomo de halógeno; un alquilo; o un cicloalquilo C_3-C_6 ;

- R^{14} representa un átomo de hidrógeno; un cicloalquilo C_3-C_6 ; o un alquilo;

- a, b, c, d, e, idénticos o diferentes, representan independientemente 0 o 1;

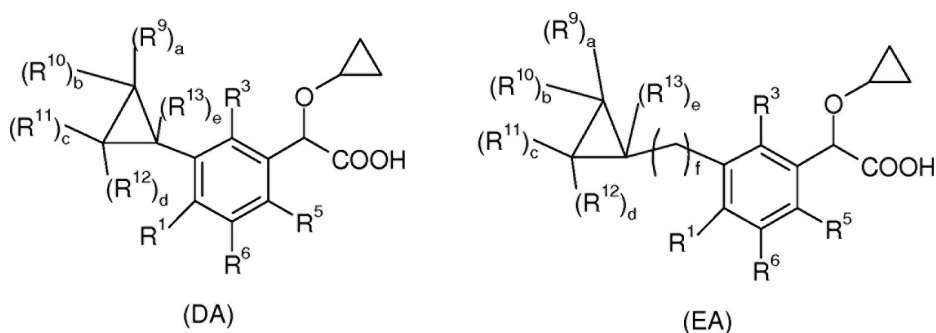
10 - f representa 1, 2, 3, 4, 5, o 6;

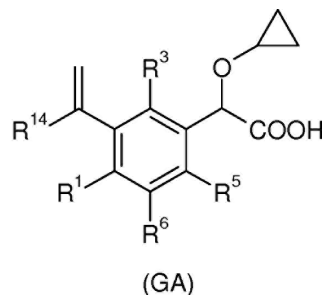
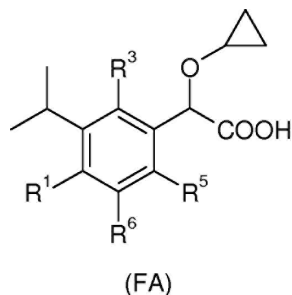
- $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, T^1, T^2, T^3, T^4, T^5, T^6, T^7, T^8, X, Z, x$ e y se definen como para el compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2.

4.

Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 que es de fórmula (DA), (EA), (FA) o

15 (GA):

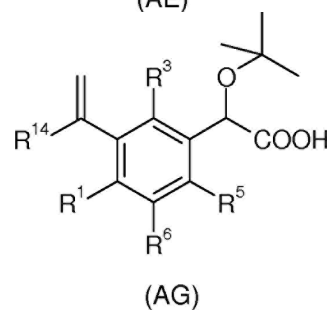
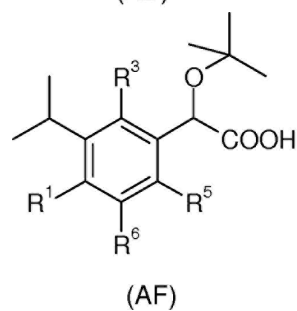
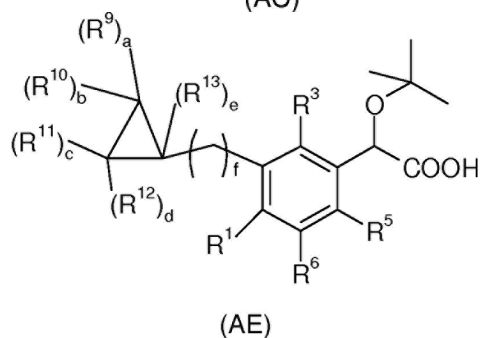
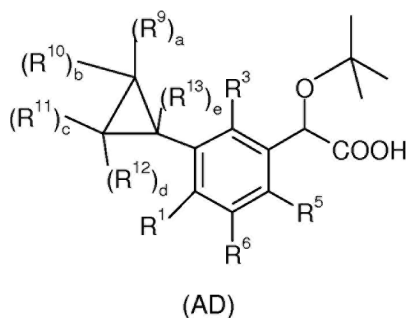
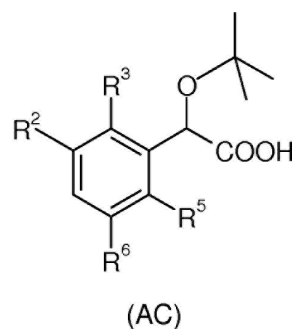
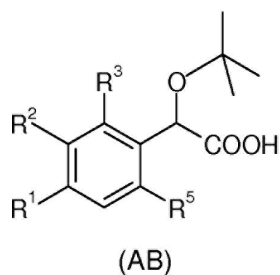


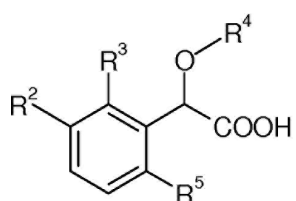


en la que,

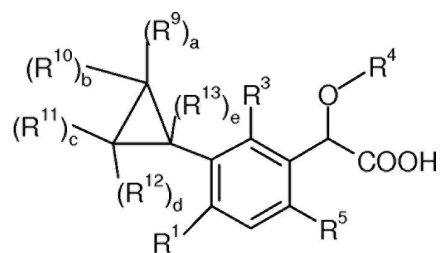
- 5
- $R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}$, idénticos o diferentes, representan independientemente un átomo de hidrógeno; un átomo de halógeno; un alquilo; o un cicloalquilo C_3-C_6 ;
 - R^{14} representa un átomo de hidrógeno; un cicloalquilo C_3-C_6 ; o un alquilo;
 - a, b, c, d, e, idénticos o diferentes, representan independientemente 0 o 1;
- 10
- f representa 1, 2, 3, 4, 5, o 6;
 - $R^1, R^2, R^3, R^5, R^6, R^7, R^8, T^1, T^2, T^3, T^4, T^5, T^6, T^7, T^8, X, Z, x$ e y se definen como para el compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5.

5. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 que es de fórmula (AB), (AC), (AD),
- 15 (AE), (AF), (AG), (BC), (BD), (BE), (BF), (BG), (CD), (CE), (CF), (CG), (HA), (HC) o (HD):

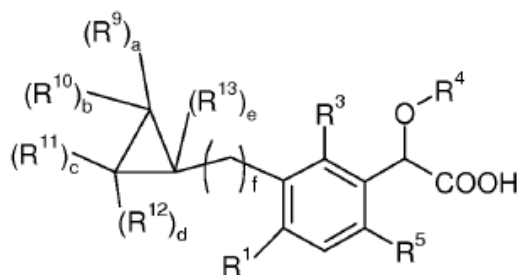




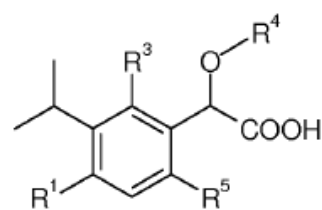
(BC)



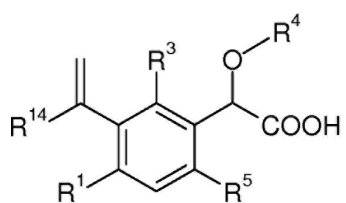
(BD)



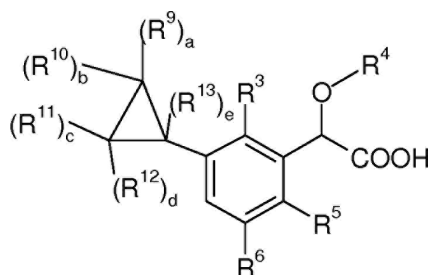
(BE)



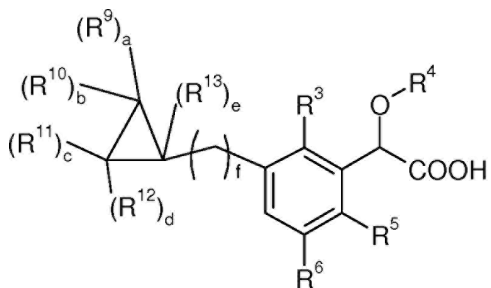
(BF)



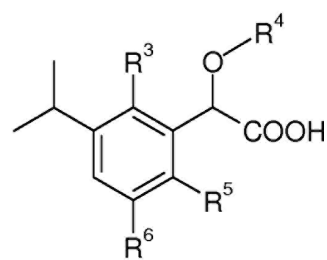
(BG)



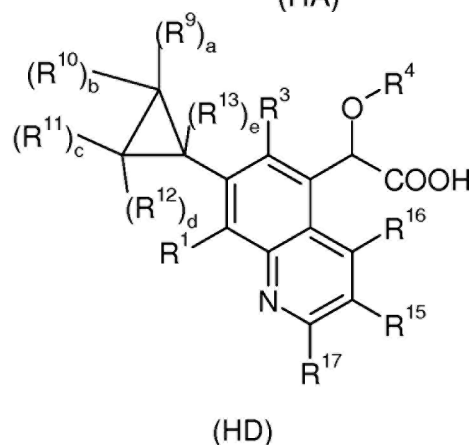
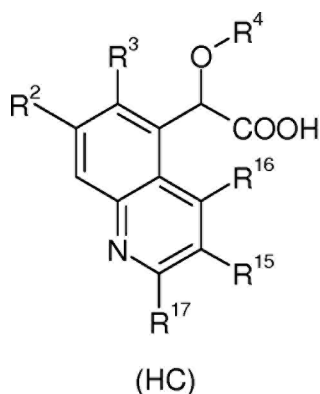
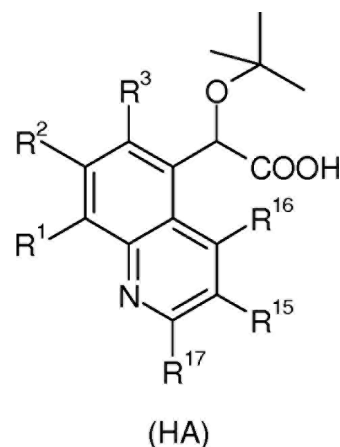
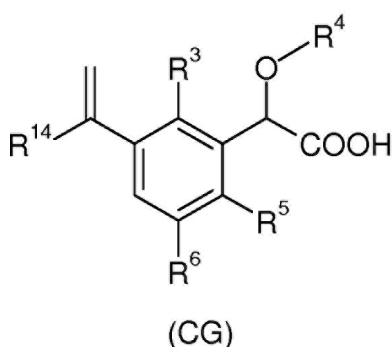
(CD)



(CE)



(CF)



en la que,

5

- R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , idénticos o diferentes, representan independientemente un átomo de hidrógeno; un átomo de halógeno; un alquilo; o un cicloalquilo C_3 - C_6 ;

10 - R^{15} , R^{16} , R^{17} , idénticos o diferentes, representan independientemente un átomo de hidrógeno; un átomo de halógeno; un alquilo; $-(X)_x$ -alquilo C_1 - C_6 ; un fluoroalquilo lineal o ramificado; un $-O$ -fluoroalquilo C_1 - C_3 lineal o ramificado; $-(X)_x$ -cicloalquilo C_3 - C_6 ; $-(X)_x$ -heterociclo C_4 - C_6 ; $-(X)_x$ -(CT^6T^7) $_y$ -arilo; $-(X)_x$ -(CT^6T^7) $_y$ CN; $-(X)_x$ -(CT^6T^7) $_y$ OT 4 ; $-(X)_x$ -(CT^6T^7) $_y$ ST 4 ; $-(X)_x$ -(CT^6T^7) $_y$ S(O) T^4 ; $-(X)_x$ -(CT^6T^7) $_y$ S(O) $_2T^4$; $-(X)_x$ -(CT^6T^7) $_y$ NT $^4T^5$; $-(X)_x$ -(CT^6T^7) $_y$ C(O) T^4 ; $-(X)_x$ -(CT^6T^7) $_y$ C(O)-(CT^6T^7) $_y$ OT 4 ; $-(X)_x$ -(CT^6T^7) $_y$ C(O)OT 4 ; $-(X)_x$ -(CT^6T^7) $_y$ C(O)NT $^4T^5$; $-(X)_x$ -(CT^6T^7) $_y$ NT 4 C(O)NT $^4T^5$; $-(X)_x$ -(CT^6T^7) $_y$ NT 4 C(O) T^5 ; $-(X)_x$ -(CT^6T^7) $_y$ NT 4 C(O)OT 5 ; $-(X)_x$ -(CT^6T^7) $_y$ OC(O)NT $^4T^5$; $-(X)_x$ -(CT^6T^7) $_y$ S(O) $_2$ NT $^4T^5$; o $-(X)_x$ -(CT^6T^7) $_y$ NT 4 S(O) $_2T^5$;

15 - R^{14} representa un átomo de hidrógeno; un cicloalquilo C_3 - C_6 ; o un alquilo;

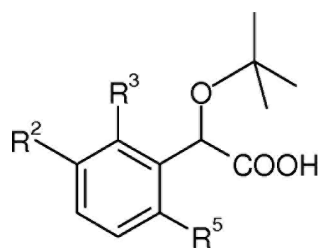
- a, b, c, d, e, idénticos o diferentes, representan independientemente 0 o 1;

- f representa 1, 2, 3, 4, 5, o 6;

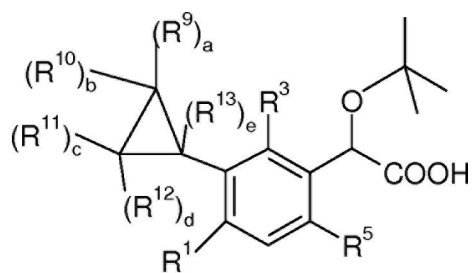
- R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , T^1 , T^2 , T^3 , T^4 , T^5 , T^6 , T^7 , T^8 , X, Z, x e y se definen como para el compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3.

20

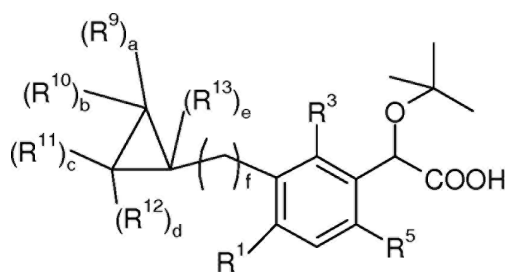
6. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 y 5 que es de fórmula (ABC), (ABD), (ABE), (ABF), (ABG), (BCD), (BCE), (BCF), (BCG), (HAC) o (HAD):



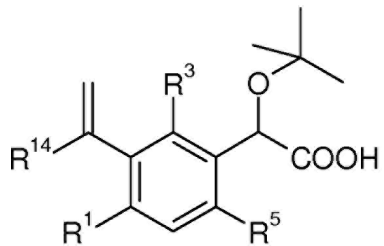
(ABC)



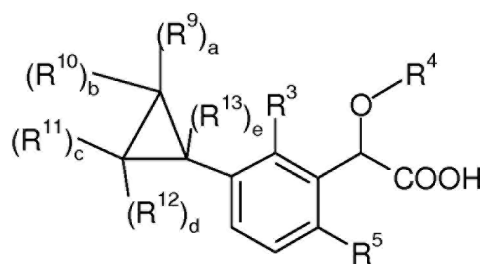
(ABD)



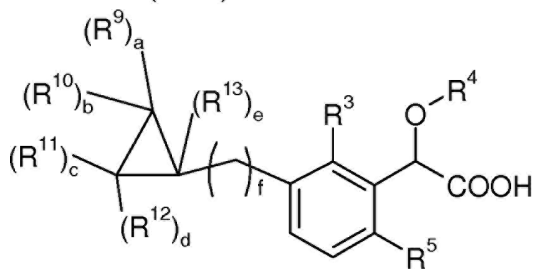
(ABE)



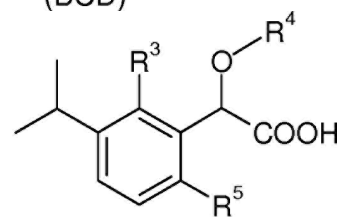
(ABF)



(ABG)

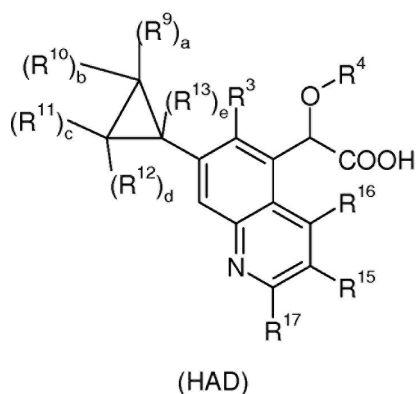
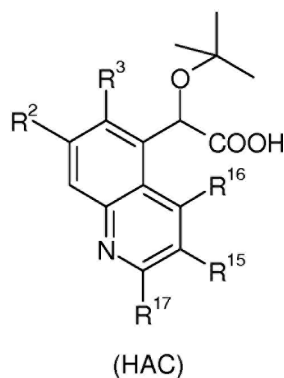
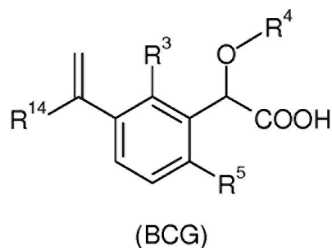


(BCD)



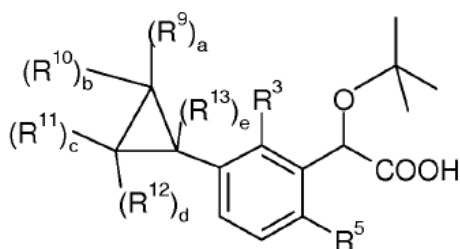
(BCF)

(BCE)

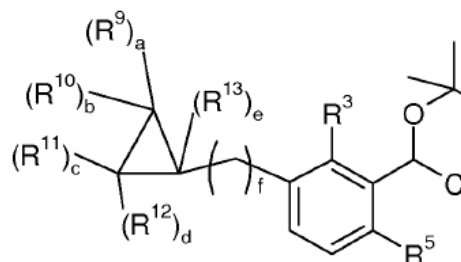


en la que,

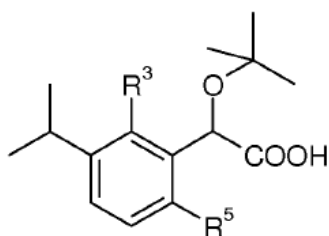
- 5 - R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , idénticos o diferentes, representan independientemente un átomo de hidrógeno; un átomo de halógeno; un alquilo; o un cicloalquilo C_3 - C_6 ;
- R^{15} , R^{16} , R^{17} cuando están presentes en la fórmula, idénticos o diferentes, representan independientemente un átomo de hidrógeno; un átomo de halógeno; un alquilo; $-(X)_x$ -alquilo C_1 - C_6 ; un fluoroalquilo lineal o ramificado; un $-O$ -fluoroalquilo C_1 - C_3 lineal o ramificado; $-(X)_x$ -cicloalquilo C_3 - C_6 ; $-(X)_x$ -heterociclo C_4 - C_6 ; $-(X)_x$ -(CT^6T^7) $_y$ -arilo; $-(X)_x$ -(CT^6T^7) $_y$ CN; $-(X)_x$ -(CT^6T^7) $_y$ OT 4 ; $-(X)_x$ -(CT^6T^7) $_y$ ST 4 ; $-(X)_x$ -(CT^6T^7) $_y$ S(O) T^4 ; $-(X)_x$ -(CT^6T^7) $_y$ S(O) $_2T^4$; $-(X)_x$ -(CT^6T^7) $_y$ NT $^4T^5$; $-(X)_x$ -(CT^6T^7) $_y$ C(O) T^4 ; $-(X)_x$ -(CT^6T^7) $_y$ C(O)-(CT^6T^7) $_y$ OT 4 ; $-(X)_x$ -(CT^6T^7) $_y$ C(O)OT 4 ; $-(X)_x$ -(CT^6T^7) $_y$ C(O)NT $^4T^5$; $-(X)_x$ -(CT^6T^7) $_y$ NT 4 C(O)NT $^4T^5$; $-(X)_x$ -(CT^6T^7) $_y$ NT 4 C(O) T^5 ; $-(X)_x$ -(CT^6T^7) $_y$ NT 4 C(O)OT 5 ; $-(X)_x$ -(CT^6T^7) $_y$ OC(O)NT $^4T^5$; $-(X)_x$ -(CT^6T^7) $_y$ S(O) $_2$ NT $^4T^5$; o $-(X)_x$ -(CT^6T^7) $_y$ NT 4 S(O) $_2T^5$;
- R^{14} representa un átomo de hidrógeno; un cicloalquilo C_3 - C_6 ; o un alquilo;
- 15 - a, b, c, d, e, cuando están presentes en la fórmula, idénticos o diferentes, representan independientemente 0 o 1;
- f representa 1, 2, 3, 4, 5, o 6;
- R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , T^1 , T^2 , T^3 , T^4 , T^5 , T^6 , T^7 , T^8 , X, Z, x e y se definen como para el compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 y 5.
- 20 7. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, 5 y 6 que es de fórmula (ABCD), (ABCE), (ABCF), (ABCG) o (HACD):



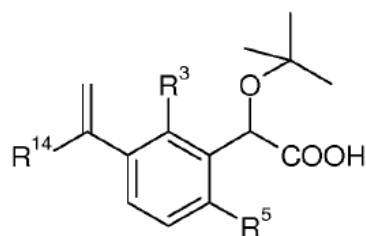
(ABCD)



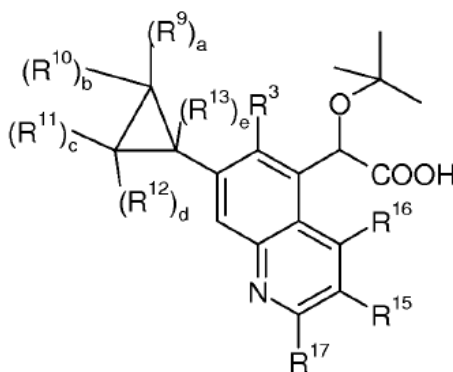
(ABCE)



(ABCF)



(ABCG)



(HACD)

en la que,

- 5 - R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , idénticos o diferentes, representan independientemente un átomo de hidrógeno; un átomo de halógeno; un alquilo; o un cicloalquilo C_3-C_6 ;
- R^{15} , R^{16} , R^{17} , idénticos o diferentes, representan independientemente un átomo de hidrógeno; un átomo de halógeno; un alquilo; $-(X)_x$ -alquilo C_1-C_6 ; un fluoroalquilo lineal o ramificado; un $-O$ -fluoroalquilo C_1-C_3 lineal o ramificado; $-(X)_x$ -cicloalquilo C_3-C_6 ; $-(X)_x$ -heterociclo C_4-C_6 ; $-(X)_x-(CT^6T^7)_y$ -arilo; $-(X)_x-(CT^6T^7)_yCN$; $-(X)_x-(CT^6T^7)_yOT^4$; $-(X)_x-(CT^6T^7)_yST^4$; $-(X)_x-(CT^6T^7)_yS(O)T^4$; $-(X)_x-(CT^6T^7)_yS(O)_2T^4$; $-(X)_x-(CT^6T^7)_yNT^4T^5$; $-(X)_x-(CT^6T^7)_yC(O)T^4$; $-(X)_x-(CT^6T^7)_yC(O)-(CT^6T^7)_yOT^4$; $-(X)_x-(CT^6T^7)_yC(O)OT^4$; $-(X)_x-(CT^6T^7)_yC(O)NT^4T^5$; $-(X)_x-(CT^6T^7)_yNT^4C(O)NT^4T^5$; $-(X)_x-(CT^6T^7)_yNT^4C(O)T^5$; $-(X)_x-(CT^6T^7)_yNT^4C(O)OT^5$; $-(X)_x-(CT^6T^7)_yOC(O)NT^4T^5$; $-(X)_x-(CT^6T^7)_yS(O)_2NT^4T^5$; o $-(X)_x-(CT^6T^7)_yNT^4S(O)_2T^5$;
- R^{14} representa un átomo de hidrógeno; un cicloalquilo C_3-C_6 ; o un alquilo;
- 15 - a, b, c, d, e, idénticos o diferentes, representan independientemente 0 o 1;

- f representa 1, 2, 3, 4, 5, o 6;

- R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, T¹, T², T³, T⁴, T⁵, T⁶, T⁷, T⁸, X, Z, x e y se definen como para el compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, 5 y 6.

5 8. Un compuesto según una de las reivindicaciones anteriores seleccionado del grupo que consiste en un compuesto de las fórmulas (I), (A), (B), (C), (D), (E), (F), (G), (H), (J), (K), (L), (AB), (AC), (AD), (AE), (AF), (AG), (BC), (BD), (BE), (BF), (BG), (CD), (CE), (CF), (CG), (HA), (HC), (HD), (DA), (EA), (FA), (GA), (ABC), (ABD), (ABE), (ABF), (ABG), (BCD), (BCE), (BCF), (BCG), (HAD), (HAC), (ABCD), (ABCE), (ABCF) (ABCG), o (HACD) en las que,

10 - R¹ y R⁶, sin sustituir o sustituidos por al menos un T¹, idénticos o diferentes, representan independientemente un átomo de hidrógeno; -CN; -NH₂; -OH; -CF₃; -OCF₃; -Z-OR⁸; Z-NR⁸SO₂R⁸; -Z-NR⁸C(O)R⁸; -Z-NR⁷R⁸; un átomo de halógeno; un alquilo C₁-C₄ lineal o ramificado; un fluoroalquilo C₁-C₄ lineal o ramificado; un heteroalquilo C₁-C₄ lineal o ramificado; un alqueno C₂-C₈ lineal o ramificado; un alquino C₂-C₈ lineal o ramificado; un cicloalquilo C₃-C₄; un carbociclo saturado, parcial o totalmente insaturado o aromático de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros; un heterociclo saturado, parcial o totalmente insaturado o aromático de 4, 5, 6 o 7 miembros condensado con un carbociclo saturado, parcial o totalmente insaturado o aromático de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros; o

15 - R², no sustituido o sustituido por al menos un T¹, representa un alquilo C₂-C₈ lineal o ramificado; un alqueno C₂-C₈ lineal o ramificado; un heteroalquilo C₁-C₈ lineal o ramificado; un cicloalquilo C₃-C₇; un alquil C₁-C₈-(cicloalquilo C₃-C₇); un heterocicloalquilo C₄-C₇; o un alquil C₁-C₈-(heterocicloalquilo C₄-C₇); o

20 - R³, no sustituido o sustituido por al menos un T², representa, cuando está presente en la fórmula, un arilo; un heteroarilo; un carbociclo parcialmente insaturado de 5, 6 o 7 miembros; un heterociclo saturado o parcialmente insaturado de 5, 6, o 7 miembros; un carbociclo parcialmente insaturado de 5, 6, o 7 miembros condensado con un heterociclo saturado, parcial o totalmente insaturado o aromático de 4, 5, 6 o 7 miembros; un heterociclo saturado o parcialmente insaturado de 5, 6, o 7 miembros condensado con un carbociclo saturado, parcial o totalmente insaturado o aromático de 4, 5, 6 o 7 miembros; un arilo condensado con un heterociclo parcial o totalmente insaturado o aromático de 4, 5, 6, o 7 miembros; o un arilo condensado con un heteroarilo de 6 miembros y condensado con un heterociclo parcialmente insaturado de 6 miembros; un heteroarilo condensado con un carbociclo parcial o totalmente insaturado o aromático de 4, 5, 6, o 7 miembros; o

25 - R⁴, no sustituido o sustituido por al menos un T³, representa un alquilo C₂-C₄ lineal o ramificado; un alqueno C₂-C₆ lineal o ramificado; un fluoroalquilo C₂-C₄ lineal o ramificado; un cicloalquilo C₃-C₄; o un alquil C₁-C₃-(cicloalquilo C₃-C₆); o

- R⁵ representa -CH₃; -CH₂F; -CHF₂; -CF₃; -CH₂OH; o -CH₂OCH₃; o

30 - R⁵ y R⁶ pueden formar, con los átomos de carbono del anillo de fenilo de fórmula (I) al que están unidos, un heteroarilo que comprende al menos un átomo N; o

- A cuando está presente en la fórmula, representa -CH₂; u -O;

- R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶, R¹⁷, R¹⁸, T¹, T², T³, T⁴, T⁵, T⁶, T⁷, T⁸, X, Z, a, b, c, d, e, f, x e y se definen como para el compuesto de fórmula (I), (A), (B), (C), (D), (E), (F), (G), (H), (J), (K) o (L) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7.

40

9. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 3 y 5 a 8 en el que:

- R⁴ representa un *terc*-butilo;

- R¹ y R⁶ representan simultáneamente un átomo de hidrógeno;

45

o R⁴ representa un ciclopropilo;

R², R³, R⁵, R⁷, R⁸, T¹, T², T³, T⁴, T⁵, T⁶, T⁷, T⁸, A, X, Z, x e y se definen como para el compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 3 y 7 a 8.

50 10. Un compuesto según una de las reivindicaciones anteriores seleccionado del grupo que consiste en el compuesto:

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

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

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

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

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

- ácido *terc*-butoxi-(2-croman-6-il-3-ciclobutil-6-metil-fenil)-acético;

60 - ácido 2-(*terc*-butoxi)-2-[3-ciclopropil-2-(3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-6-il)-6-metilfenil]acético;

- ácido 2-(*terc*-butoxi)-2-[3-ciclopropil-2-(3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-6-il)-6-(trifluorometil)fenil]acético;
- ácido 2-(*terc*-butoxi)-2-[3-ciclopropil-2-(2,3-dihidropirano[4,3,2-*de*]quinolin-7-il)-6-metilfenil]acético;
- ácido 2-(*terc*-butoxi)-2-(6-ciclopropil-4'-metoxi-3-metil-bifenil-2-il)acético;
- ácido (S)-2-(*terc*-butoxi)-2-[3-ciclopropil-2-(3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-6-il)-6-metilfenil]acético;
- 5 - ácido 2-(*terc*-butoxi)-2-(6-ciclopropil-3,4'-dimetil-bifenil-2-il)-acético;
- ácido 2-(*terc*-butoxi)-2-(6-ciclopropil-4'-fluoro-3-metil-bifenil-2-il)-acético;
- ácido 2-(*terc*-butoxi)-2-[3-ciclopropil-6-metil-2-(5-metil-croman-6-il)-fenil]acético;
- ácido (*trans*-3-biciclopropil-2-il-2-croman-6-il-6-metil-fenil)-*terc*-butoxi-acético;
- ácido 2-(*terc*-butoxi)-2-[3-ciclopropil-2-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-6-metil-fenil] acético;
- 10 - ácido 2-(*terc*-butoxi)-2-(4'-cloro-6-ciclopropil-3-metil-bifenil-2-il) acético;
- ácido *terc*-butoxi-[3-ciclopropil-2-(8-fluoro-5-metil-croman-6-il)-6-metil-fenil]-acético;
- ácido *terc*-butoxi-[2-croman-6-il-6-metil-3-(1-metil-ciclopropil)-fenil]-acético;
- ácido *terc*-Butoxi-[2-croman-6-il-6-metil-3-(*cis*-2-metil-ciclopropil)-fenil]-acético;
- ácido (S)-*terc*-butoxi-[3-ciclopropil-6-metil-2-(5-metil-croman-6-il)-fenil]-acético;
- 15 - ácido (S)-*terc*-butoxi-[3-ciclopropil-2-(8-fluoro-5-metil-croman-6-il)-6-metil-fenil]-acético;
- ácido *terc*-Butoxi-(2-croman-6-il-3-ciclopropilmetil-6-metil-fenil)-acético;
- ácido 2-(*terc*-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-6-il)-3-isopropil-6-metilfenil]acético;
- ácido 2-(*terc*-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-6-il)-3-(propan-2-il)-6-(trifluorometil)fenil]acético;
- ácido 2-(*terc*-butoxi)-2-[2-(3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-6-il)-3-isopropenil-6-metilfenil]acético;
- 20 - ácido 2-croman-6-il-6-metil-3-propil-fenil)-isopropoxi-acético;
- ácido 2-(2-croman-6-il-3-ciclopropil-6-metil-fenil)-2-etoxi-acético;
- ácido 2-[3-ciclopropil-2-(3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-6-il)-6-metilfenil]-2-ciclopropoxiacético;
- ácido (S)-2-[3-ciclopropil-2-(3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-6-il)-6-metilfenil]-2-ciclopropoxiacético;
- ácido (2-croman-6-il-3-ciclopropil-6-metil-fenil)-propoxi-acético;
- 25 - ácido (2-croman-6-il-3-ciclopropil-6-metil-fenil)-ciclopropil metoxi-acético;
- ácido (2-croman-6-il-3-ciclopropil-6-metil-fenil)-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-acético;
- ácido (2-croman-6-il-3-ciclopropil-6-metil-fenil)-ciclobutoxi-acético;
- ácido (2-croman-6-il-3-ciclopropil-6-metil-fenil)-(2,2-difluoro-etoxi)-acético;
- ácido (2-croman-6-il-3-ciclopropil-6-metil-fenil)-(2-fluoro-etoxi)-acético;
- 30 - ácido (2-croman-6-il-3-ciclopropil-6-metil-fenil)-isopropoxi-acético;
- ácido ciclopropoxi-[3-ciclopropil-2-(8-fluoro-5-metil-croman-6-il)-6-metil-fenil]-acético;
- ácido (2-croman-6-il-3-ciclopropil-6-metil-fenil)-(1-metil-ciclopropoxi)-acético;
- ácido (S)-ciclopropoxi-[3-ciclopropil-6-metil-2-(5-metil-croman-6-il)-fenil]-acético;
- ácido (2-croman-6-il-3-ciclopropil-6-trifluorometil-fenil)-ciclopropoxi-acético;
- 35 - ácido ciclopropoxi-[3-ciclopropil-6-metil-2-(5-metil-croman-6-il)-fenil]-acético;
- ácido (S)-ciclopropoxi-[3-ciclopropil-2-(8-fluoro-5-metil-croman-6-il)-6-metilfenil]-acético;
- ácido (2-croman-6-il-3-ciclopropil-6-metil-fenil)-(2,2-difluoro-ciclopropoxi)-acético;
- ácido 2-[2-croman-6-il-3-ciclopropil-5-(metanosulfonamido)-6-metil-fenil]-2-(ciclopropoxi)acético;
- ácido 2-(5-acetamido-2-croman-6-il-3-ciclopropil-6-metil-fenil)-2-(ciclopropoxi)acético;
- 40 - ácido 2-[2-croman-6-il-3-ciclopropil-5-(dimetilamino)-6-metil-fenil]-2-(ciclopropoxi)acético;
- ácido 2-[2-croman-6-il-3-ciclopropil-5-[2-hidroxietil(metil)amino]-6-metil-fenil]-2-(ciclopropoxi)acético;
- ácido (2-croman-6-il-3-ciclopropil-4-metanosulfonilamino-6-metil-fenil)-ciclopropoxi-acético;
- ácido (4-acetilamino-2-croman-6-il-3-ciclopropil-6-metil-fenil)-ciclopropoxi-acético;
- ácido (3-croman-6-il-2-ciclopropil-5-metil-bifenil-4-il)-ciclopropoxi-acético;
- 45 - ácido (2-croman-6-il-3-ciclopropil-4-etil-6-metil-fenil)-ciclopropoxi-acético;
- ácido (2-croman-6-il-3-ciclopropil-4-metoxi-6-metil-fenil)-ciclopropoxi-acético;
- ácido 2-(2-croman-6-il-3-ciclopropil-5-etil-6-metil-fenil)-2-(ciclopropoxi)acético;
- ácido 2-(2-croman-6-il-3-ciclopropil-5-etil-6-metil-fenil)-2-(ciclopropoxi)acético;
- ácido (2-croman-6-il-3-ciclopropil-4,6-dimetil-fenil)-ciclopropoxi-acético;
- 50 - ácido 2-[2-croman-6-il-5-(ciclohexilmetilsulfonilamino)-3-ciclopropil-6-metil-fenil]-2-(ciclopropoxi)acético;
- ácido *terc*-butoxi-(6-croman-6-il-7-ciclopropil-quinolin-5-il)-acético;
- ácido 3-ciclopropil-2-[3-ciclopropil-2-(3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-6-il)-6-metilfenil]propanoico;
- ácido 2-[3-ciclopropil-2-(3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-6-il)-6-metilfenil]-4-metilpentanoico;
- ácido 2-[3-ciclopropil-2-(3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-6-il)-6-metilfenil]pent-4-enoico.
- 55
- 11. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores elegido de entre:
- ácido 2-(*terc*-butoxi)-2-[3-ciclopropil-2-(3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-6-il)-6-metilfenil]acético;
- ácido (S)-2-(*terc*-butoxi)-2-[3-ciclopropil-2-(3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-6-il)-6-metilfenil]acético;
- 60 - ácido 2-(*terc*-butoxi)-2-[3-ciclopropil-6-metil-2-(5-metil-croman-6-il)-fenil] acético

- ácido (S)-*tert*-butoxi-[3-ciclopropil-6-metil-2-(5-metil-croman-6-il)-fenil]-acético;
- ácido ciclopropoxi-[3-ciclopropil-6-metil-2-(5-metil-croman-6-il)-fenil]-acético; o
- ácido (S)-ciclopropoxi-[3-ciclopropil-6-metil-2-(5-metil-croman-6-il)-fenil]-acético.

- 5 12. Un compuesto según una de las reivindicaciones anteriores seleccionado del grupo que consiste en un compuesto de fórmula (I), (A), (B), (C), (D), (E), (F), (G), (H), (J), (K), (L), (AB), (AC), (AD), (AE), (AF), (AG), (BC), (BD), (BE), (BF), (BG), (CD), (CE), (CF), (CG), (HA), (HC), (HD), (DA), (EA), (FA), (GA), (ABC), (ABD), (ABE), (ABF), (ABG), (BCD), (BCE), (BCF), (BCG), (HAD), (HAC), (ABCD), (ABCE), (ABCF) (ABCG), o (HACD) para su uso como un medicamento.
- 10 13. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 para su uso en la prevención o en el tratamiento de una infección viral o trastornos relacionados, preferiblemente para su uso en la prevención o en el tratamiento de una infección retroviral o enfermedad relacionada, más preferiblemente para su uso en la prevención o en el tratamiento de la infección por VIH o enfermedades relacionadas.
- 15 14. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 seleccionado del grupo que consiste en un compuesto de fórmula (I), (A), (B), (C), (D), (E), (F), (G), (H), (J), (K), (L), (AB), (AC), (AD), (AE), (AF), (AG), (BC), (BD), (BE), (BF), (BG), (CD), (CE), (CF), (CG), (HA), (HC), (HD), (DA), (EA), (FA), (GA), (ABC), (ABD), (ABE), (ABF), (ABG), (BCD), (BCE), (BCF), (BCG), (HAD), (HAC), (ABCD), (ABCE), (ABCF) (ABCG), o (HACD) para la fabricación de un medicamento, especialmente un medicamento que es útil en la prevención o en el tratamiento de una infección viral o enfermedad relacionada, preferiblemente en la prevención o en el tratamiento de una infección retroviral o enfermedad relacionada, más preferiblemente en la prevención o en el tratamiento de la infección por VIH o enfermedades relacionadas.
- 20 15. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 11, seleccionada del grupo que consiste en un compuesto de fórmula (I), (A), (B), (C), (D), (E), (F), (G), (H), (J), (K), (L), (AB), (AC), (AD), (AE), (AF), (AG), (BC), (BD), (BE), (BF), (BG), (CD), (CE), (CF), (CG), (HA), (HC), (HD), (DA), (EA), (FA), (GA), (ABC), (ABD), (ABE), (ABF), (ABG), (BCD), (BCE), (BCF), (BCG), (HAD), (HAC), (ABCD), (ABCE), (ABCF) (ABCG), o (HACD) como un principio activo y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable, y que
- 30 comprende opcionalmente al menos un agente antiviral adicional.
16. Una composición farmacéutica según la reivindicación 15 para su uso en la prevención o en el tratamiento de una infección viral o enfermedad relacionada, preferiblemente para su uso en la prevención o en el tratamiento de una infección retroviral o enfermedad relacionada, más preferiblemente para su uso en el tratamiento de una infección por VIH o una enfermedad relacionada en un paciente infectado o con riesgo de ser infectado por el VIH.
- 35