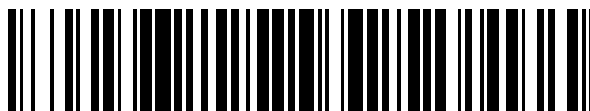


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 748 974**

51 Int. Cl.:

C07D 307/84 (2006.01)

A61K 31/343 (2006.01)

A61P 31/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **23.03.2016** **PCT/US2016/023664**

87 Fecha y número de publicación internacional: **29.09.2016** **WO16154241**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.03.2016** **E 16717211 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.07.2019** **EP 3274340**

54 Título: **Inhibidores de la polimerasa del virus de la hepatitis C**

30 Prioridad:

23.03.2015 US 201562136857 P

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

18.03.2020

73 Titular/es:

COCRYSTAL PHARMA, INC. (100.0%)
19805 North Creek Parkway
Bothell, WA 98011 , US

72 Inventor/es:

JACOBSON, IRINA C.;
FEESE, MICHAEL D. y
LEE, SAM S.

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 748 974 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 polimerasa del virus de la hepatitis C

La invención proporciona compuestos, composiciones y métodos para la inhibición del virus de la hepatitis C.

Antecedentes

5 El virus de la hepatitis C (VHC) es un virus de ARN monocatenario, de sentido positivo, encapsulado, del género Hepacivirus, perteneciente a la familia Flaviviridae. La infección por VHC es una causa principal de enfermedad hepática y cirrosis en humanos. La transmisión se produce principalmente a través de la exposición percutánea a la sangre infectada, que generalmente implica el uso de drogas inyectadas o lesiones con objetos contaminados con sangre, pero también se asocia con el contacto sexual con parejas infectadas. Gracias a los ensayos virales, el riesgo de transmisión por transfusión de sangre o por trasplante es extremadamente bajo. La infección a menudo es asintomática, o los síntomas son leves, y aproximadamente el 15-20 % de las personas infectadas pueden eliminar el virus sin tratamiento. Sin embargo, la infección en el 80-85 % restante de las personas infectadas se convierte en una infección persistente, que puede durar toda la vida y causar enfermedad hepática, que puede conducir a cirrosis y carcinoma hepatocelular. La infección por el VHC es la enfermedad crónica de transmisión sanguínea más común en los Estados Unidos, afecta a aproximadamente a 4 millones de personas y causa aproximadamente 12000 muertes por año. "Evaluation of Acute Hepatitis C Infection Surveillance -United States, 2008," MMWR, 5 de noviembre de 2010, 59 (43). Aproximadamente 170 millones de personas en todo el mundo tienen infección crónica por hepatitis C. Chen et al., Int J Med Sci, 2006, 3 (2): 47-52. Las consecuencias personales de la infección por VHC incluyen disminución de la esperanza de vida, enfermedad hepática crónica debilitante y posiblemente cáncer de hígado, y riesgo de infección de parejas sexuales y trabajadores de la salud. Las consecuencias económicas de la infección crónica por VHC en los Estados Unidos son extremadamente grandes. Los costes médicos directos se han estimado en \$ 10,7 mil millones por año para el período de 10 años 2010-2019, con costes sociales proyectados de \$ 54,2 mil millones, y el coste de morbilidad por discapacidad proyectado en \$ 21,3 mil millones. Id.

25 El virus de la hepatitis C se ha estudiado intensamente y se sabe mucho sobre su genética y biología. Para una descripción general de este tema, véase Tan, Ed., Hepatitis C Viruses: Genomes and Molecular Biology, Horizon Bioscience, Norfolk, UK (2006). El VHC tiene un genoma simple que reside en un único marco de lectura abierta de aproximadamente 9,6 kb. El genoma se traduce en la célula infectada para producir una única poliproteína que consta de aproximadamente 3000 aminoácidos, que después es procesada proteolíticamente por el huésped y las enzimas virales para producir al menos 10 proteínas estructurales y no estructurales (NS). El virus se diversifica en seres humanos infectados en 16 subtipos o genotipos diferentes identificables antigénicamente y/o genéticamente, algunos de los cuales se subdividen en subtipos.

35 El VHC muta rápidamente a medida que se replica, y se cree que existe como una especie viral cuasiespecial, lo que significa que muta rápidamente a medida que se replica para generar muchas variedades genéticas competitivas del virus que tienen una aptitud evolutiva comparable. Esta generación intrínseca de muchas variedades en una sola persona infectada hace que sea muy difícil aislar una sola variedad para el desarrollo de una vacuna, y se cree que está asociada con la dificultad para desarrollar una vacuna, el desarrollo de resistencia del virus a productos farmacéuticos específicos, y persistencia del virus en el huésped. Es posible que el virus pueda desarrollarse en una cuasiespecie inmunológicamente distinta bajo la presión de la respuesta inmune del huésped, lo que le permite sobrevivir y persistir.

40 Otro factor que dificulta el desarrollo de tratamientos para la infección por VHC es el estrecho rango de huéspedes y un problema notoriamente difícil de propagar el virus en el cultivo celular. La mayoría de las investigaciones se han realizado utilizando sistemas de pseudopartículas. Las pseudopartículas consisten principalmente en nucleocápsides rodeadas por una envoltura lipídica y contienen complejos de glicoproteínas de VHC. Estas pseudopartículas se han utilizado para dilucidar las primeras etapas del ciclo de replicación viral y la unión al receptor, y para estudiar los anticuerpos neutralizantes. No obstante, las pseudopartículas tienen una limitación significativa porque no pueden recapitular el ciclo completo de replicación. Otros sistemas descritos para la investigación de VHC incluyen el cultivo de ARN subgenómicos en células Huh-7 y el cultivo en hepatocitos humanos primarios, y modelos sustitutos como el virus de la diarrea viral bovina (BVDV).

50 También se ha realizado una importante investigación en replicones de ARN sintéticos, que se autoamplifican en células de hepatoma humano y recapitulan gran parte, pero no todo, del ciclo de replicación de VHC. Hasta ahora, dichos replicones han sido subgenómicos y tampoco han podido producir partículas virales infecciosas. Además, dicho sistema replicón parece funcionar solo usando el genotipo 1b de VHC (VHC1b). Más recientemente, el cultivo de células de VHC se ha hecho posible mediante el aislamiento del clon JFH-1 (VHC 2a). Si bien su singularidad permanece incompletamente entendida. JFH-1 se replica a niveles altos en células Huh-7 (carcinoma hepatocelular) y otros tipos de células en cultivo, y produce partículas infecciosas. El paso en serie de JFH-1 ha provocado que se vuelva genéticamente condicionado a las condiciones de cultivo celular y puede que ya no sea representativo de aislados clínicos del virus, pero las partículas virales son aparentemente viriones funcionales, en la medida en que son infecciosas en cultivo e inoculados en animales con de xenoinjertos de hígado humano. Aparentemente, la eficiencia de la replicación de JFH-1 depende significativamente del gen NS5B del clon. El reemplazo con genes NS5B

de otros genotipos es difícil. Woerz et al., 2009. *J Viral Hepat*, 16 (1): 1-9. Se han desarrollado otros sistemas replicones con varios marcadores de replicación y para diferentes genotipos de VHC, incluidos VHC 1a y VHC 2a. Véase, Huang et al., "Hepatitis C Virus-related Assays," Chapter 2 in *Hepatitis C: Antiviral Drug Discovery and Development*, S-L Tan and Y He, eds., Caister Academic Press (2011), en las páginas 56-57.

- 5 Los tratamientos farmacéuticos aprobados incluyen la inyección de interferón, versiones típicamente pegiladas que incluyen peginterferón alfa-2a (Pegasys®) o peginterferón alfa-2b (PegIntron®). El uso clínico de interferón pegilado fue aprobado por la FDA en 2001. La ribavirina (por Ejemplo, Ribasphere®, Virazole®, Copegus®, Rebetol®), un análogo de guanosina que tiene una actividad de amplio espectro contra los virus, se usa para tratar la infección por VHC, pero parece no ser eficaz contra VHC cuando se usa como una monoterapia. La terapia actual estándar de
10 atención incluye la administración de peginterferón en combinación con ribavirina. Este régimen es limitado debido a los efectos secundarios (por Ejemplo, síntomas parecidos a la gripe, leucopenia, trombocitopenia, depresión y anemia) y solo una eficacia moderada; el éxito depende en parte del genotipo que predomina en el paciente. Ver Ghany et al., *Hepatology*, 2011, 54 (4): 1433-44.

- Además del régimen de interferón pegilado/ribavirina, se han aprobado tres agentes antivirales de acción directa diferentes para su uso en seres humanos con infección por VHC. Estos incluyen sofosbuvir (Sovaldi®; Gilead Sciences), un inhibidor de la polimerasa NS5B; simeprevir (Olysio®; Janssen Pharmaceuticals), un inhibidor de la proteasa NS3 y ledipasvir (Gilead Sciences), un inhibidor de la NS5A. Numerosos enfoques farmacéuticos alternativos para el tratamiento de la infección por VHC todavía están en investigación y desarrollo. Por Ejemplo, las moléculas de interferón recombinantes y modificadas también han sido objeto de programas de desarrollo, que incluyen, por
20 Ejemplo, interferón alfa recombinante (BLX-883; Locteron®; Biolex/Octoplus) y albinterferón alfa 2b (Zalbin®; Human Genome Sciences).

- La proteína NS3-4A de VHC, una serina proteasa, que es una enzima esencial para la replicación del virus, ha sido objeto de una intensa investigación farmacéutica. Varias compañías están buscando desarrollar inhibidores de esta enzima. Algunas de las moléculas anteriores son telaprevir (Incivek®, VX-950; Vertex) y boceprevir (Victrelis®, SCH503034; Merck & Co.), cada uno de las cuales fue aprobada como agente antiviral de acción directa. Estas
25 diversas moléculas pueden ser útiles como terapéutica única, pero algunas también se están investigando en combinación con terapias y/o compuestos de interferón/ribavirina que pueden ser eficaces contra VHC a través de otros mecanismos. Sin embargo, se cree que la resistencia viral a los inhibidores individuales de la proteasa ocurre fácilmente. Morrison and Haas, *In Vivo*, May 2009, 42-47.

- 30 La polimerasa NS5B de VHC también está en fase de estudio. Esta proteína es una ARN polimerasa dependiente de ARN (RdRp), que es esencial para la síntesis de ARN viral y, en consecuencia, para completar el ciclo de vida viral. Una descripción general de la proteína NS5B está disponible en el Capítulo 10 de Tan, supra.

- Muchos grupos están trabajando actualmente en el desarrollo de inhibidores de la polimerasa NS5B. Wang y col. (*J Biol Chem* 2003, 278 (11), 9489-95) informan que ciertas moléculas no nucleósidas se unen a un sitio alostérico en la polimerasa, lo que interfiere con un cambio conformacional requerido para la actividad. Biswal y col. (*J Biol Chem*,
35 2005, 280 (18), 18202-10) informan que las estructuras cristalinas indican que la polimerasa NS5B exhibe dos conformaciones, con una estructura gruesa que se asemeja a los dominios clásicos de dedos, palma y pulgar de otras polimerasas. Este artículo también muestra estructuras de cocristales para dos inhibidores unidos a la polimerasa, y ofrece hipótesis sobre el mecanismo de inhibición de la polimerasa. Li y col. (*J Med Chem*, 2007, 50 (17): 3969-72) informan sobre algunos compuestos de dihidro-pirona que se dice que son inhibidores alostéricos disponibles por vía oral. Véase también Li et al., *J Med Chem*, 2009, 52: 1255-58.

- Los inhibidores de NS5B se pueden clasificar en términos generales en tres grupos: análogos de nucleósidos (NI), análogos de no nucleósidos (NNI) y compuestos de pirofosfato (PPi). Véase, Powdrill et al., *Viruses*, 2010, 2:2169-95 and Appleby et al., "Viral RNA Polymerase Inhibitors," Chapter 23 in *Viral Genome Replication*, Cameron et al., eds.,
45 Springer Science + Business Media 2009.

- Los compuestos análogos de nucleósidos (NI), que se unen en el sitio activo de la enzima y compiten con los nucleósidos trifosfatos naturales, interfieren con la síntesis de ARN viral. Varios de estos compuestos han entrado en ensayos clínicos. Los inhibidores de nucleósidos incluyen, por Ejemplo, 1DX184 (Idenix), RG7128 (RO5024048; Pharmasset/Roche), y más notablemente el sofosbuvir recientemente aprobado (SOVALDI®, PSI-7977; Gilead/Pharmasset).
50

- Los inhibidores no nucleósidos, por el contrario, parecen unirse en sitios alostéricos en NS5B, de los cuales aproximadamente 4 están bien caracterizados. Id. Los compuestos NNI incluyen, por Ejemplo, filibuvir (Pfizer), tegobuvir (GS 9190; Gilead), VX-222 (Vertex), A-837093 (Abbott), ABT-072 (Abbott), ABT-333 (Abbott) y PF-868554 (Pfizer).

- 55 También entre los inhibidores no nucleósidos de NS5B hay una serie de ácidos tiofeno-2-carboxílicos y derivados de los mismos. Véase, por Ejemplo, Chan et al., *Bioorg Med Chem Lett*, 2004, 14, 793-96; Publicaciones de patentes internacionales WO 02/100846 A1, WO 02/100851 A2, WO 2004/052879 A2, WO 2004/052885 A1, WO 2006/072347 A2, WO 2006/1 19646 A1, WO 2008/017688 A1, WO 2008/043791 A2, WO 2008/058393 A1, WO 2008/059042 A1,

WO 2008/125599 A1 y WO 2009/000818 A1. Véanse también las patentes de EE. UU. 6,881,741 B2, 7,402,608 B2 y 7,569,600 B2. Véase también, Yang et al., Bioorg Med Chem Lett 2010, 20, 4614-19, en relación con algunos bioisómeros de tales compuestos. Otros compuestos similares se describen, por Ejemplo, en las patentes estadounidenses 6,887,877 B2 y 6,936,629 B2.

- 5 Los compuestos de pirofosfato (PPI) imitan los pirofosfatos naturales liberados durante las reacciones de transferencia de nucleotídico.

Varios compuestos de NI y NNI han demostrado seguridad o eficacia en ensayos clínicos, pero pocos han alcanzado la aprobación para su uso en el tratamiento de seres humanos. Los compuestos PPI, por el contrario, se encuentran generalmente en la etapa de investigación.

- 10 El documento WO 2009/137500 se refiere a una serie de compuestos de benzofurano para el tratamiento y la profilaxis de infecciones virales y enfermedades asociadas con infecciones virales, especialmente infección viral de hepatitis C, así como a composiciones farmacéuticas que los contienen y su uso en terapia.

- 15 El documento WO 2012/067663 se refiere a compuestos para usar como agentes antivirales, específicamente inhibidores de la hepatitis C (VHC), composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos y usos de dichos compuestos en el tratamiento o prevención de infecciones virales, tales como infecciones por VHC y enfermedades asociadas con dichas infecciones

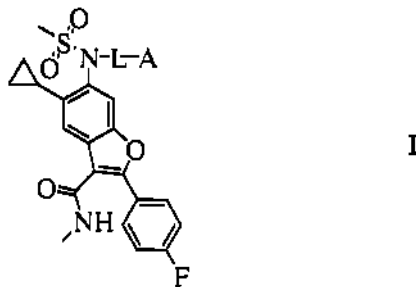
- 20 El documento WO 2004/041201 se refiere a derivados y análogos de benzofurano, así como a composiciones que contienen los mismos y al uso de los mismos para el tratamiento o profilaxis de infecciones virales y enfermedades asociadas con ellas, particularmente aquellas infecciones virales y enfermedades asociadas causadas por el virus de la hepatitis C.

Maynard et al. Supporting Information to J. Med. Chem. 2014, 57, 1902-1913, páginas SI-1 to SI-23 se refiere a una serie de inhibidores de la polimerasa de ARN dependiente de ARN de VHC no nucleosídicos que contienen boro.

- 25 Sigue existiendo una profunda necesidad de terapias farmacéuticas más efectivas, incluidos medicamentos que sean útiles como agentes únicos o en combinación con otros agentes activos, para el tratamiento de la infección por hepatitis C en seres humanos.

Sumario de la invención

La presente invención proporciona compuestos representados por la fórmula general I:



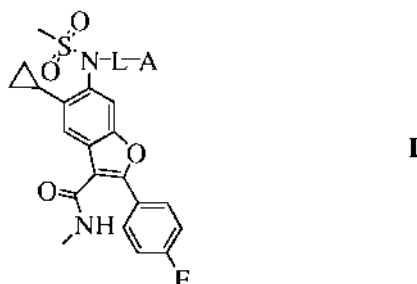
- 30 y sales (por Ejemplo, sales farmacéuticamente aceptables) de los mismos, en donde L, A, D y E son como se definen en las reivindicaciones, y composiciones (por Ejemplo, composiciones farmacéuticas) que comprenden dichos compuestos, compuestos que son útiles como inhibidores de la polimerasa del virus de la hepatitis C y, por lo tanto, son útiles, por Ejemplo, como medicamentos para el tratamiento de la infección por VHC y las enfermedades asociadas o consecuentes a dicha infección.

- 35 Otra realización incluye un compuesto según la Fórmula I para usar en un método para tratar o prevenir la infección o reactivación del virus de la hepatitis C en un huésped, o reducir la actividad de la polimerasa del virus de la hepatitis C en un huésped, o reducir la replicación del virus de la hepatitis C en un huésped.

- 40 Otra realización incluye una combinación, que comprende un compuesto de Fórmula I, junto con al menos un agente activo seleccionado de interferones, ribavirina, inhibidores nucleosídicos de la polimerasa NS5B de VHC, inhibidores no nucleosídicos de la polimerasa NS5B de VHC, inhibidores de la proteasa NS3-4A de VHC, inhibidores de NS5A de VHC, inhibidores de entrada de VHC, inhibidores NS3 de VHC, inhibidores de helicasa NS3 de VHC, inhibidores de NS4B de VHC e inhibidores de ciclofilina humana.

Descripción detallada

En un aspecto, la invención proporciona compuestos que tienen la estructura dada como Fórmula I:



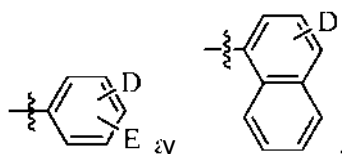
o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la que:

5 L es $-(CH_2)_x(OCH_2CH_2)_y-O-(CH_2)_z-$

x es de 2 a 6; y

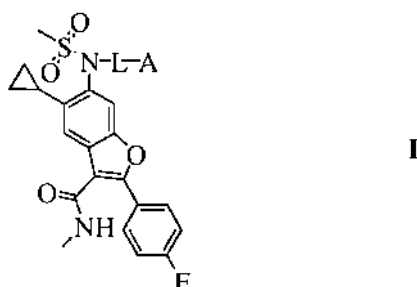
y es de 0 a 5; y z es de 1 a 5, con la condición de que cuando y sea 0, entonces (x+z) sea de 4 a 11;

A se selecciona de $-CO_2H$, $-CONHOH$, $-CO_2$ -alquilo C_{1-4} , $-C(O)NH_2$, $-O$ alquileno C_{1-2} - CO_2H , $-O$ alquileno C_{1-2} - CO_2 alquilo C_{1-4} , -



en la que D es $-C(O)CH_3$, $-(alquilenoc_{0-3})-CO_2H$, $-(alquilenoc_{0-3})-CO_2$ alquilo C_{1-5} , $-(alquilenoc_{0-3})-CONHOH$, $-C(O)CH=C(OH)CO_2H$, $-C(O)CH=C(OH)CO_2$ alquilo C_{1-4} , $-CO_2CH_2C(O)NH_2$, $-CO_2CH_2S$ alquilo C_{1-4} , $-CO_2Bn$ o $-CO_2CH_2CO_2$ alquilo C_{1-4} , y E es nulo, halo, alquilo C_{1-4} , $-O$ alquilo C_{1-4} , $-NH$ -alquilo C_{1-4} , $-alquilenoc_{0-3}-NH_2$, o NO_2 .

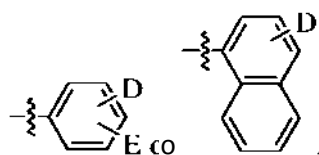
En algunas realizaciones, la invención proporciona compuestos de Fórmula I:



o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde:

L es $-(CH_2)_x(OCH_2CH_2)_y-O-(CH_2)_z-$, en el que x = 2-6, y = 0-5, y z = 1-5; siempre que cuando y sea 0, entonces (x+z) sea de 4 a 11; y

A se selecciona de $-CO_2H$, $-CO_2$ -alquilo C_{1-4} ,



en el que D es $-CO_2H$ o $-CO$ -alquilo C_{1-4} , y E es nulo, halo, alquilo C_{1-4} , $-NH$ -alquilo C_{1-4} , $-alquilenoc_{0-3}-NH_2$ o NO_2 .

En algunas realizaciones, la invención proporciona compuestos de la Fórmula I, en la que E es nulo, fluoro, metilo, NH_2 o NO_2 .

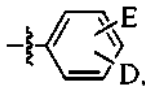
En algunas realizaciones, la invención proporciona compuestos de Fórmula I, en la que x = 2, y = 1 y z = 1.

En algunas realizaciones, la invención proporciona compuestos de Fórmula I, en la que $x = 3$, $y = 1$ y $z = 1$.

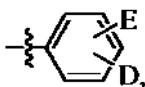
En algunas realizaciones, la invención proporciona compuestos de Fórmula I, en la que y es de 1 a 4.

En algunas realizaciones, la invención proporciona compuestos de Fórmula I, en la que A es $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CONHOH}$, $-\text{CO}_2\text{-alquilo}_{1-4}$, $-\text{C(O)NH}_2$, $-\text{Oalquilenoc}_{1-2}\text{-CO}_2\text{H}$, o $-\text{Oalquilenoc}_{1-2}\text{-CO}_2\text{alquilo}_{1-4}$.

- 5 En algunas realizaciones, la invención proporciona compuestos de Fórmula I, en la que A es

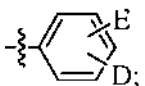


D es $-(\text{alquilenoc}_{0-3})\text{-CO}_2\text{H}$, $-(\text{alquilenoc}_{0-3})\text{-CO}_2\text{alquilo}_{1-5}$, o $-(\text{alquilenoc}_{0-3})\text{-CONHOH}$, y E es nulo. En algunas realizaciones, la invención proporciona compuestos de Fórmula I, en la que A es

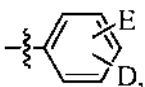


- 10 D es $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2\text{CH}_3$, $-\text{CO}_2\text{Et}$, $-\text{CO}_2\text{Pr}$ o $-\text{CO}_2\text{-nBu}$, y E es nulo.

En algunas realizaciones, la invención proporciona compuestos de Fórmula I, en la que D está en la posición para o meta en el grupo fenilo. Cuando y es 0, $(x+z)$ es 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 u 11. En diversas realizaciones, la invención proporciona compuestos de Fórmula I, $-(\text{CH}_2)_x(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_y\text{-O-(CH}_2)_z\text{-}$ en donde L es A es



- 15 D es $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2\text{alquilo}_{1-5}$, o $-\text{CONHOH}$; E es nulo; x es de 4 a 6 (por Ejemplo, 5); y es 0 a 1 (por Ejemplo, y es 0); z es 1 a 2 (por Ejemplo, 1). En diversas realizaciones, la invención proporciona compuestos de Fórmula I, en donde x es 5, y es 0, z es 1, A es



D es $-\text{CO}_2\text{H}$ (por Ejemplo, $-\text{CO}_2\text{H}$ en la posición para en el grupo fenilo), y E es nulo.

- 20 En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto seleccionado de:

6-(N-(2-(2-(3-Acetilbenciloxi)-etoxi)-etil)-metilsulfonamido)-5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida (2-8A);

Metilamida del ácido 6-[(2-{2-[2-(3-acetil-benciloxi)-etoxi]-etoxi}-etil)-metanosulfonil-amino]-5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-benzofuran-3-carboxílico (2-8B);

- 25 Metilamida del ácido 6-[(2-{2-[2-(2-(3-acetil-benciloxi)-etoxi]-etoxi]-etoxi}-etil)-metanosulfonil-amino]-5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-benzofuran-3-carboxílico (2-8C);

Metilamida del ácido 6-[(2-{2-[2-(2-(2-(3-acetil-benciloxi)-etoxi)-etoxi]-etoxi]-etoxi}-etil)-metanosulfonil-amino)-5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-benzofuran-3-carboxílico (2-8D);

- 30 Metilamida del ácido 6-[(2-{2-[2-(2-(2-(2-(3-acetil-benciloxi)-etoxi)-etoxi]-etoxi)-etoxi]-etoxi}-etil)-metanosulfonil-amino]-5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-benzofuran-3-carboxílico (2-8E);

Metilamida del ácido 6-[(2-{2-[2-(4-acetil-benciloxi)-etoxi]-etil)-metanosulfonil-amino]-5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-benzofuran-3-carboxílico (2-8F);

Metilamida del ácido 6-[(2-{2-[2-(4-acetil-benciloxi)-etoxi]-etoxi}-etil)-metanosulfonil-amino]-5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-benzofurano-3-carboxílico (2-9G);

- 35 Metilamida del ácido 6-[(2-{2-[2-(2-(4-acetil-benciloxi)-etoxi]-etoxi)-etoxi]-etil)-metanosulfonil-amino]-5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-benzofuran-3-carboxílico (2-8H);

Metilamida del ácido 6-[(2-{2-[2-(2-(2-(4-Acetil-benciloxi)-etoxi)-etoxi]-etoxi)-etoxi]-etil)-metanosulfonil-amino)-5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-benzofuran-3-carboxílico (2-8I);

- Metilamida del ácido 6-[(2-{2-[2-(2-{2-(4-acetil-benciloxi)-etoxi]-etoxi]-etoxi]-etoxi]-etil)-metanosulfonil-amino]-5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-benzofuran-3-carboxílico (2-8J);
- Éster etílico del ácido 4-{3-2-(2-{[5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanosulfonil-amino}-etoxi)-etoximetil]-fenil}-2-hidroxi-4-oxo-but-2-enoico (2-9A);
- 5 Éster etílico del ácido 4-(3-{2-[2-(2-{[5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanosulfonil-amino}-etoxi)-etoxi]-etoximetil]-fenil}-2-hidroxi-4-oxo-but-2-enoico (2-9B);
- Éster etílico del ácido 4-{3-(2-{2-[2-(2-{[5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanosulfonil-amino}-etoxi)-etoxi]-etoxi]-etoximetil)-fenil}-2-hidroxi-4-oxo-but-2-enoico (2-9C);
- 10 Éster etílico del ácido 4-{3-[2-(2-{2-[2-(2-{[5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanosulfonil-amino}-etoxi)-etoxi]-etoxi]-etoxi]-etoximetil]-fenil}-2-hidroxi-4-oxo-but-2-enoico (2-9D);
- Éster etílico del ácido 4-(3-{2-[2-(2-{2-[2-(2-{[5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanosulfonil-amino}-etoxi)-etoxi]-etoxi]-etoxi]-etoxi]-etoximetil)-fenil}-2-hidroxi-4-oxo-but-2-enoico (2-9E);
- Éster etílico del ácido 4-{4-[2-(2-{[5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanosulfonil-amino}-etoxi)-etoxi]metil]-fenil}-2-hidroxi-4-oxo-but-2-enoico (2-9F);
- 15 Éster etílico del ácido 4-(4-{2-[2-(2-{[5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanosulfonil-amino}-etoxi)-etoxi]-etoximetil]-fenil}-2-hidroxi-4-oxo-but-2-enoico (2-9G);
- Éster etílico del ácido 4-[4-(2-{2-[2-(2-{[5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanosulfonil-amino}-etoxi)-etoxi]-etoxi]-etoximetil)-fenil]-2-hidroxi-4-oxo-but-2-enoico (2-9H);
- 20 Éster etílico del ácido 4-[4-[2-(2-{2-[2-(2-{[5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanosulfonil-amino}-etoxi)-etoxi]-etoxi]-etoxi]-etoximetil]-fenil]-2-hidroxi-4-oxo-but-2-enoico (2-9I);
- Éster etílico del ácido 4-(4-(2-[2-(2-{2-[2-(2-{[5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanosulfonil-amino}-etoxi)-etoxi]-etoxi]-etoxi]-etoxi]-etoximetil)-fenil)-2-hidroxi-4-oxo-but-2-enoico (2-9J);
- Ácido 4-{3-[2-(2-{[5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanosulfonil-amino}-etoxi)-etoximetil]-fenil}-2-hidroxi-4-oxo-but-2-enoico (2-10A);
- 25 Ácido 4-(3-{2-[2-(2-{[5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanosulfonil-amino}-etoxi)-etoxi]-etoximetil]-fenil}-2-hidroxi-4-oxo-but-2-enoico (2-10B);
- Ácido 4-[3-(2-{2-[2-(2-{[5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanosulfonil-amino}-etoxi)-etoxi]-etoxi]-etoximetil)-fenil]-2-hidroxi-4-oxo-but-2-enoico (2-10C);
- 30 Ácido 4-{3-[2-(2-{2-[2-(2-{[5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanosulfonil-amino}-etoxi)-etoxi]-etoxi]-etoxi]-etoximetil]-fenil}-2-hidroxi-4-oxo-but-2-enoico (2-10D);
- Ácido 4-(3-{2-[2-(2-{2-[2-(2-{[5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanosulfonil-amino}-etoxi)-etoxi]-etoxi]-etoxi]-etoxi]-etoximetil)-fenil)-2-hidroxi-4-oxo-but-2-enoico (2-10E);
- Ácido 4-{4-[2-(2-{[5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanosulfonil-amino}-etoxi)-etoximetil]-fenil}-2-hidroxi-4-oxo-but-2-enoico (2-10F);
- 35 Ácido 4-(4-(2-[2-(2-{[5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanosulfonil-amino}-etoxi)-etoxi]-etoximetil)-fenil)-2-hidroxi-4-oxo-but-2-enoico (2-10G);
- Ácido 4-[4-(2-[2-[2-(2-{[5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanosulfonil-amino}-etoxi)-etoxi]-etoxi]-etoximetil)-fenil]-2-hidroxi-4-oxo-but-2-enoico (2-10H);
- 40 Ácido 4-{4-[2-(2-{2-[2-(2-{[5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanosulfonil-amino}-etoxi)-etoxi]-etoxi]-etoxi]-etoximetil]-fenil}-2-hidroxi-4-oxo-but-2-enoico (2-10I);
- Ácido 4-(4-{2-[2-(2-{2-[2-(2-{[5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanosulfonil-amino}-etoxi)-etoxi]-etoxi]-etoxi]-etoxi]-etoximetil)-fenil)-2-hidroxi-4-oxo-but-2-enoico (2-10J);
- 6-(N-(3-(2-((3-acetilbencil)-oxi)-etoxi)-propil)-metilsulfonamido)-5-ciclopropil-2-(4-fluoropbenil)-N-metil-benzofurano-3-carboxamida (3-6A);
- 45 Éster etílico del ácido 4-{3-[2-(3-{[5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanosulfonil-amino}-propoxi)-etoximetil]-fenil}-2-hidroxi-4-oxo-but-2-enoico (3-7A);

- Ácido 4-[3-[2-(3-[[5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanosulfonil-amino]-propoxi)-etoximetil]-fenil]-2-hidroxi-4-oxo-but-2-enoico (3-8A);
- Metilamida del ácido 6-([2-[2-(2-butoxi-etoxi)-etoxi]-etil]-metanosulfonil-amino)-5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-benzofuran-3-carboxílico (5-4B);
- 5 Éster metílico del ácido 2-[2-(2-[[5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanosulfonil-amino]-etoxi)-etoximetil]-benzoico (6-6A);
- Éster metílico del ácido 4-[2-(2-[[5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanosulfonil-amino]-etoxi)-etoximetil]-benzoico (6-6B);
- 10 Éster metílico del ácido 3-[2-(2-[[5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanosulfonil-amino]-etoxi)-etoximetil]-benzoico (6-6C);
- Éster metílico del ácido 2-[2-[2-(2-[[5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanosulfonil-amino]-etoxi)-etoxi]-etoximetil]-benzoico (6-6D);
- Éster metílico del ácido 4-[2-[2-(2-[[5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanosulfonil-amino]-etoxi)-etoxi]-etoximetil]benzoico (6-6E);
- 15 Éster metílico del ácido 3-[2-[2-(2-[[5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanosulfonil-amino]-etoxi)-etoxi]-etoximetil]benzoico (6-6F);
- Ácido 2-[2-(2-[[5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanosulfonil-amino]-etoxi)-etoximetil]-benzoico (6-7A);
- 20 Ácido 4-[2-(2-[[5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanosulfonil-amino]-etoxi)-etoximetil]-benzoico (6-7B);
- Ácido 3-[2-(2-[[5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanosulfonil-amino]-etoxi)-etoximetil]-benzoico (6-7C);
- Ácido 2-[2-[2-(2-[[5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanosulfonil-amino]-etoxi)-etoxi]-etoximetil]-benzoico (6-7D);
- 25 Ácido 4-[2-[2-(2-[[5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanosulfonil-amino]-etoxi)-etoxi)-etoximetil]-benzoico (6-7E);
- Ácido 3-[2-[2-(2-[[5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanosulfonil-amino]-etoxi)-etoxi]-etoximetil]-benzoico (6-7F);
- 30 Ácido 4-[2-(2-[[5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanosulfonil-amino]-etoxi)-etoximetil]-benzoico (6-8B1);
- Éster propílico del ácido 4-[2-(2-[[5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanosulfonil-amino]-etoxi)-etoximetil]-benzoico (6-8B2);
- Éster butílico del ácido 4-[2-(2-[[5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanosulfonil-amino]-etoxi)-etoximetil]-benzoico (6-8B3);
- 35 Ácido 4-[2-(2-[[5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanosulfonil-amino]-etoxi)-etoximetil]-benzoico (6-8B4);
- Carbamoilmetil éster del ácido 4-[2-(2-[[5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanosulfonil-amino]-etoxi)-etoximetil]-(6-8B5);
- 40 metilsulfanilmetil éster del ácido 4-[2-(2-[[5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanosulfonil-amino]-etoxi)-etoximetil]-benzoico (6-8B6);
- Ácido 4-[2-(2-[[5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanosulfonil-amino]-etoxi)-etoximetil]-benzoico (6-8B7);
- Etoxicarbonilmetil éster del ácido 4-[2-[2-[[5-Ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanosulfonil-amino]-etoxi)-etoximetil]-benzoico (6-8B8);
- 45 Éster metílico del ácido 2-[2-[2-(2-[[5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanosulfonil-amino]-etoxi)-etoxi]-etil]-benzoico (11-5A);

- Éster etílico del ácido 3-{2-[2-(2-{[5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanosulfonil-amino}-etoxi)-etoxi]-etil}-benzoico (11-5B);
- Éster metílico del ácido 4-{2-[2-(2-{[5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanosulfonil-amino}-etoxi)-etoxi]-etil}-benzoico (11-5C);
- 5 Ácido 2-{2-[2-(2-{[5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-3-metil (carbamoil-benzofuran-6-il]-metanosulfonil-amino)-etoxi]-etoxi]-etil}-benzoico (11-6A);
- Ácido 3-{2-[2-(2-{[5-Ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanosulfonil-amino}-etoxi)-etoxi]-etil}-benzoico (11-6B);
- 10 Ácido 4-{2-[2-(2-{[5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-3-metil [carbamoil-benzofuran-6-il]-metanosulfonil-amino}-etoxi)-etoxi]-etil}-benzoico (11-6C);
- Éster metílico del ácido 2-{3-[2-(2-{[5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanosulfonil-amino}-etoxi)-etoxi]-propil}-benzoico (12-6A);
- Ácido 2-{3-[2-(2-{[5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanosulfonil-amino}-etoxi)-etoxi]-propil}-benzoico (12-7A);
- 15 Ácido 3-{3-[2-(2-{[5-Ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanosulfonil-amino}-etoxi)-etoxi]-propil}-benzoico (12-7B);
- Ácido 4-{3-[2-(2-{[5-Ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanosulfonil-amino}-etoxi)-etoxi]-propil}-benzoico (12-7C);
- 20 Éster metílico del ácido 4-[2-(4-{[5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanosulfonil-amino}-butoxi)-etil]-benzoico (13-7C);
- Éster metílico del ácido 4-[4-(2-{[5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanosulfonil-amino}-etoxi)-butil]-benzoico (13-7A);
- Éster metílico del ácido 4-[3-(3-{[5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanosulfonil-amino}-propoxi)-propil]-benzoico (13-7B);
- 25 Ácido 4-(2-(4-(N-(5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-3-(metilcarbamoil)benzofuran-6-il)-metilsulfonamido)butoxi)-etil)benzoico (13-8C);
- Ácido 4-[4-(2-{[5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanosulfonil-amino}-etoxi)-butil]-benzoico (13-8A);
- 30 Ácido 4-[3-(3-{[5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanosulfonil-amino}-propoxi)-propil]-benzoico (13-8B);
- Éster metílico del ácido 4-(5-{[5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanosulfonil-amino}-pentiloximetil)-benzoico (16-6);
- Ácido 4-(5-{[5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanosulfonil-amino}-pentiloximetil)-benzoico [16-7];
- 35 Éster etílico del ácido 5-[2-[2-{[5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanosulfonil-amino}-etoxi)-etoximetil]-2-fluoro-benzoico (17A-7);
- Ácido 5-[2-[2-{[5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanosulfonil-amino}-etoxi)-etoximetil]-2-fluoro-benzoico (17A-8A);
- 40 Metilamida de ácido 5-ciclopropil-6-({2-[2-(4-fluoro-3-hidroxycarbamoil-benciloxi)-etoxi]-etil}-metanosulfonil-amino)-2-(4-fluoro-fenil)-benzofurano-3-carboxílico (17A-8B);
- Ácido 5-[2-(2-{[5-Ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanosulfonil-amino}-etoxi)-etoximetil]-2-metoxi-benzoico (17B-8);
- Éster metílico del ácido 4-[2-(2-{[5-Ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanosulfonil-amino}-etoxi)-etoximetil]-3-metil-benzoico (18-9B);
- 45 Éster metílico del ácido 4-[2-(2-{[5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanosulfonil-amino}-etoxi)-etoximetil]-2-metil-benzoico (18-9A);

- Ácido 4-[2-(2-[[5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanosulfonil-amino]-etoxi)-etoximetil]-3-metil-benzoico (18-10B);
- Ácido 4-[2-(2-[[5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanosulfonil-amino]-etoxi)-etoximetil]-2-metil-benzoico (18-10A);
- 5 Éster etílico del ácido 4-[2-(2-[[5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanosulfonil-amino]-etoxi)-etoximetil]-naftaleno-1-carboxílico (20-7);
- Ácido 4-[2-(2-[[5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanosulfonil-amino]-etoxi)-etoximetil]-naftaleno-1-carboxílico (20-8);
- 10 6-(N-(2-(3-(3-Acetilfenil)-propoxi)-etil)-metilsulfonamido)-5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida (22-10);
- Éster etílico del ácido 4-[3-[3-(2-[[5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanosulfonil-amino]-etoxi)-propil]-fenil]-2-hidroxi-4-oxo-but-2-enoico (22-11);
- Ácido 4-(3-(3-(2-(N-(5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-3-(metilcarbamoil) benzofuran-6-il) metilsulfonamido-2-hidroxi-4-oxobut-2-enoico (22-12);
- 15 Éster terc-butílico del ácido {2-[2-(2-[[5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanosulfonil-amino]-etoxi)-etoxi]-etoxi}-acético (23-5A);
- Éster etílico del ácido 2-{2-[2-(2-[[5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanosulfonil-amino]-etoxi)-etoxi]-etoxi}propiónico (23-5B);
- 20 Éster etílico del ácido {2-[2-(2-[[5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanosulfonil-amino]-etoxi)-etoxi]-etoxi}-acético (23-5C);
- Ácido {2-[2-(2-[[5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanosulfonil-amino]-etoxi)-etoxi]-etoxi}-acético (23-6A);
- Ácido 2-{2-[2-(2-[[5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanosulfonil-amino]-etoxi)-etoxi]-etoxi}propiónico (23-6B);
- 25 Metilamida del ácido 5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-6-({2-[2-(2-hidroxicarbamoilmetoxi-etoxi)-etoxi]-metil}-metanosulfonil-amino)-benzofuran-3-carboxílico (23-6C);
- Metilamida del ácido 6-({2-[2-(2-carbamoilmetoxi-etoxi)-etoxi]-etil}-metanosulfonil-amino)-5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-benzofuran-3-carboxílico (23-7A);
- 30 Éster etílico del ácido 3-{2-[2-(2-[[5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanosulfonil-amino]-etoxi)-etoxi]-etoxi}propiónico (24-3);
- Ácido 3-{2-[2-(2-[[5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanosulfonil-amino]-etoxi)-etoxi]-etoxi}-propiónico (24-4);
- Éster terc-butílico del ácido [5-(2-[[5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanosulfonil-amino]-etoxi)-pentiloxi]-acético (27-8A);
- 35 Ácido [5-(2-[[5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanosulfonil-amino]-etoxi)-pentiloxi]-acético (27-9A);
- Ácido 2-[5-(2-[[5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanosulfonil-amino]-etoxi)-pentiloxi]-propiónico (27-9B);
- 40 Éster terc-butílico del ácido 5-(5-[[5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanosulfonil-amino]-pentiloxi)-pentanoico (28-7A);
- Ácido 5-((5-(N-(5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-3-(metilcarbamoil)benzofuran-6-il)-metilsulfonamido)-pentil)-oxi)-pentanoico (28-8A);
- Éster metílico del ácido 4-[2-(2-[[5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanosulfonil-amino]-etoxi)-etoximetil]-2-nitro-benzoico (29-7);
- 45 Ácido 4-[2-(2-[[5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanosulfonil-amino]-etoxi)-etoximetil]-2-nitro-benzoico (29-8);

Éster metílico del ácido 2-amino-4-[2-(2-{[5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanosulfonyl-amino}-etoxy)-etoximetil]-benzoico (29-9);

Ácido 2-amino-4-[2-(2-{[5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanosulfonyl-amino}metil)-benzoico (29-10);

- 5 Metilamida del ácido 5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-6-[metanosulfonyl-(2-{2-(2-oxo-propoxy)-etoxy)-etil)-amino]-benzofurano-3-carboxílico (30-1);

Éster etílico del ácido 2-{2-(2-{[5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanosulfonyl-amino}-etoxy)-etoxy]-etoxi}-propiónico (30-2);

- 10 Éster etílico del ácido 3-{2-[2-(2-{[5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanosulfonyl-amino}-etoxy)-etoxy]-etoxi}-propiónico (30-3);

Ácido 3-(2-{2-[2-(2-{[5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanosulfonyl-amino}-etoxy)-etoxy]-etoxi}-etoximetil)-benzoico (30-4);

Metilamida del ácido 6-({2-[3-(3-acetil-fenil)-propoxy]-etil)-metanosulfonyl-amino)-5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-benzofuran-2-carboxílico (30-5);

- 15 Ácido 4-{2-[2-(2-{[5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanosulfonyl-amino}-etoxy)-etoxi]-etoximetil}-benzoico (30-7);

Ácido 4-(3-{3-[2-(2-{[5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanosulfonyl-amino}-etoxy)-etoxy]-propil}-fenil)-2,4-dioxo-butírico (30-8);

- 20 Ácido 4-[3-(3-{2-[2-(2-{[5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanosulfonyl-amino}-etoxy)-etoxy]-propil}-fenil)-2,4-dioxo-butírico (30-10);

Éster metílico del ácido 5-[2-(2-{[5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanosulfonyl-amino}-etoxy)-etoximetil]-2-metoxi-benzoico (30-11);

Ácido 4-(3-{4-[2-(2-{[15-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanosulfonyl-amino}-etoxy)-etoxi]-butil}-fenil)-2,4-dioxo-butírico (30-12);

- 25 Ácido 4-{2-[2-(2-{2-[2-(2-{[5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanosulfonyl-amino}-etoxy)-etoxy]-etoxy)-etoxy]-etoximetil}-benzoico (30-13);

Éster etílico del ácido 5-[2-(2-{[5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanosulfonyl-amino}-etoxy)-etoximetil]-2-fluoro-benzoico (30-14);

- 30 Ácido 4-[3-(5-{2-[2-(2-{[5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanosulfonyl-amino}-etoxy)-etoxy]-pentil}-fenil)-2,4-dioxo-butírico (30-15); y

Ácido 4-[3-(4-{2-[2-(2-{[5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanosulfonyl-amino}-etoxy)-etoxy]-butil}-fenil)-2,4-dioxo-butírico (30-16); y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

La presente descripción proporciona una composición que comprende cualquiera de los compuestos anteriores y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

- 35 En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto de Fórmula I para uso en un método para tratar o prevenir la infección o reactivación del virus de la hepatitis C en un huésped, o reducir la actividad de la polimerasa del virus de la hepatitis C en un huésped, o reducir la replicación del virus de la hepatitis C en un huésped.

- 40 En lo anterior, la invención proporciona realizaciones que comprenden al menos otro agente activo seleccionado del grupo que consiste en interferones, ribavirina, inhibidores nucleósidos de la polimerasa NS5B de VHC, inhibidores no nucleósidos de la polimerasa NS5B de VHC, inhibidores de la proteasa NS3-4A de VHC, inhibidores de NS5A de VHC, inhibidores de entrada de VHC, inhibidores de NS3 de VHC, inhibidores de la helicasa NS3 de VHC, inhibidores de NS4B de VHC e inhibidores de ciclofilina humana.

- 45 En otro aspecto, la invención proporciona una combinación, que comprende un compuesto como se describe en la presente memoria junto con al menos otro agente activo. Dichos agentes activos pueden ser agentes activos que tienen actividad antiviral, por Ejemplo, anti-VHC, actividad o función. Por Ejemplo, dichos agentes activos pueden seleccionarse del grupo que consiste en interferones, ribavirina, inhibidores nucleósidos de la polimerasa NS5B de VHC, inhibidores no nucleósidos de la polimerasa NS5B de VHC, inhibidores de la proteasa NS3-4A de VHC, inhibidores de NS5A de VHC, inhibidores de entrada de VHC, inhibidores de NS3 de VHC, inhibidores de la helicasa NS3 de VHC, inhibidores de NS4B de VHC e inhibidores de ciclofilina humana.

La presente descripción proporciona una combinación, que comprende una composición que comprende un compuesto como se describe en la presente memoria y un excipiente farmacéuticamente aceptable, junto con una composición que comprende al menos otro agente activo y un excipiente farmacéuticamente aceptable. Dichos agentes activos pueden ser agentes activos que tienen actividad antiviral, por Ejemplo, anti-VHC, actividad o función.

5 Por Ejemplo, dichos agentes activos pueden seleccionarse del grupo que consiste en interferones, ribavirina, inhibidores nucleósidos de la polimerasa NS5B de VHC, inhibidores no nucleósidos de la polimerasa NS5B de VHC, inhibidores de la proteasa NS3-4A de VHC, inhibidores de NS5A de VHC, inhibidores de entrada de VHC, inhibidores de NS3 de VHC, inhibidores de la helicasa NS3 de VHC, inhibidores de NS4B de VHC e inhibidores de ciclofilina humana. Por Ejemplo, dichas combinaciones pueden comprender una composición que comprende un compuesto de

10 Fórmula I y un excipiente farmacéuticamente aceptable, junto con otras dos o más composiciones que comprenden otros agentes activos y excipientes farmacéuticamente aceptables.

La presente descripción proporciona compuestos que pueden ser útiles como profármacos. Por Ejemplo, los compuestos que contienen un grupo carboxilo pueden modificarse a una variedad de prorrastos usando técnicas convencionales. Por Ejemplo, un resto carboxilo en un compuesto de Fórmula I puede reemplazarse o modificarse por

15 sus correspondientes amidas, carbamatos, carbonatos o ésteres, siempre que los procesos de biotransformación puedan producir la forma carboxilo apropiada del compuesto original. Idealmente, la forma del profármaco, tras la biotransformación, producirá el compuesto original en una alta relación de recuperación, y será no tóxico o no tendrá problemas de seguridad significativos.

En la presente descripción, se proporcionan compuestos de Fórmula I en la que D es un grupo carboxilo que está esterificado, por Ejemplo, el grupo $-C(O)OH$ se reemplaza por el grupo $-C(O)O-R^P$, en donde R^P es -alquilo C_{1-4} , -alquilo $C_{1-4}-OC(O)O$ alquilo C_{1-4} , 5-metil-2-oxo-[1,3]dioxol-4-ilmetilo, o -alquilo $C_{1-4}-NR'R''$, en donde R' y R'' son independientemente hidrógeno o -alquilo C_{1-4} .

20

En la presente descripción, las formas de profármacos de un compuesto de Fórmula I pueden tener una potencia reducida para inhibir la actividad de la polimerasa de VHC. Alternativamente, dichas formas de profármacos pueden

25 tener una CI_{50} contra la polimerasa de VHC que es al menos 50 veces, al menos 100 veces, al menos 150 veces, al menos 200 veces o al menos 500 veces más que la IC_{50} de la correspondiente forma carboxilo no modificada del compuesto.

L es $-(CH_2)_x(OCH_2CH_2)_y-O-(CH_2)_z-$ en la que $x = 2-6$, $y = 0-5$, $z = 1-5$; siempre que cuando y sea 0, entonces $(x + z)$ sea de 4 a 11.

30 En algunas realizaciones, $x = 2$, $y = 0$ a 2, $z = 2$ a 4.

En algunas realizaciones, $x = 2$, $y = 0$ y $z = 4$.

En algunas realizaciones, $x = 2$, $y = 1$ y $z = 1$ a 3.

En algunas realizaciones $x = 2$, $y = 1$ y $z = 1$.

En algunas realizaciones $x = 2$, $y = 1$ y $z = 2$.

35 En algunas realizaciones $x = 2$, $y = 1$ y $z = 3$.

En algunas realizaciones, $x = 2$, $y = 2$ y $z = 1$.

En algunas realizaciones, $x = 3$, $y = 0$ y $z = 3$.

En algunas realizaciones, $x = 4$, $y = 0$ y $z = 2$.

En algunas realizaciones, $x = 5$, $y = 0$ y $z = 1$.

40 En algunas realizaciones, $x = 5$, $y = 0$ y $z = 4$.

A lo largo de la descripción de esta invención, cualquier alcance de cualquier variable, incluyendo y , z , puede, a menos que se especifique lo contrario, usarse independientemente con el alcance de cualquier otro caso de una variable.

Preparación general de compuestos

45 Los compuestos de la invención pueden prepararse por cualquier ruta sintética adecuada, usando técnicas y aparatos químicos conocidos por el químico orgánico experto. Los detalles de las síntesis de compuestos ilustrativos se proporcionan en los Ejemplos a continuación. Se proporcionan esquemas generales de dichos procesos sintéticos para ayudar a la comprensión de la invención.

Se apreciará que los compuestos de Fórmula I pueden contener uno o más átomos de carbono asimétricos y pueden existir en formas racémicas, diastereoméricas y ópticamente activas. Se contempla que todos estos compuestos

50

racémicos, enantiómeros y diastereómeros están dentro del alcance de la presente invención. Se conocen métodos en la técnica para separar isómeros tales como enantiómeros y diastereómeros, incluyendo métodos físicos y químicos. Se apreciará además que ciertos compuestos de la presente invención pueden existir en diferentes formas tautoméricas. Se contempla que todos los tautómeros están dentro del alcance de la presente invención.

- 5 Ciertos compuestos de la presente invención pueden aparecer como atropisómeros, que son estereoisómeros que exhiben rotación impedida aproximadamente un enlace sencillo, en el que la barrera de interconversión estérica a dicha rotación es lo suficientemente alta como para permitir el aislamiento de conformadores individuales. Los atropisómeros pueden equilibrarse térmicamente, y la barrera de interconversión puede medirse cinéticamente.

- 10 La presente invención también incluye compuestos marcados isotópicamente de Fórmula I. Los compuestos marcados isotópicamente son idénticos a los compuestos de esta invención, pero para ser fabricados para reemplazar uno o más átomos con otro isótopo del mismo elemento. Por Ejemplo, un átomo seleccionado puede cambiarse de un isótopo naturalmente abundante a un isótopo raro. Los isótopos ilustrativos que se pueden incorporar en los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, azufre, cloro, tales como ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl . Ciertos compuestos marcados con isótopos (por Ejemplo, ^3H y ^{14}C) son útiles en
- 15 estudios de distribución de tejido compuesto o sustrato. Ciertos isótopos más pesados (por Ejemplo, ^2H) pueden proporcionar ventajas terapéuticas como resultado de una posible mayor estabilidad metabólica.

- También se incluyen dentro de la presente invención las sales (por Ejemplo, sales farmacéuticamente aceptables) de los compuestos de Fórmula I. Cualquier sal que sea consistente con la estabilidad general y la utilidad de los compuestos de Fórmula I puede proporcionarse usando métodos convencionales. Las sales adecuadas incluyen, sin
- 20 limitación, sales de grupos ácidos o básicos que pueden estar presentes en los compuestos proporcionados en la presente memoria. En ciertas condiciones ácidas, el compuesto puede formar una amplia variedad de sales con diversos ácidos inorgánicos y orgánicos. Los ácidos que pueden usarse para preparar sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos básicos son aquellos que forman sales que comprenden aniones farmacológicamente aceptables que incluyen, pero no se limitan a, acetato, bencenosulfonato, benzoato, bicarbonato,
- 25 bitartrato, bromuro, edetato de calcio, camsilato, carbonato, cloruro, bromuro, yoduro, citrato, dihidrocloruro, edetato, edisilato, estolato, esilato, fumarato, gluceptato, gluconato, glutamato, glucolilarsanilato, hexilresorcinato, hidrabamina, hidroxinaftoato, isetionato, lactato, lactobionato, malato, malcato, melato, mandelato, mesilato (metilensulfonato), metilsulfato, muscato, napsilato, nitrato, pantotenato, fosfato/difosfato, poligalacturonato, salicilato, estearato, succinato, sulfato, tanato, tartrato, teoclasto, trietoduro y pamoato. En ciertas condiciones básicas, el compuesto puede
- 30 formar sales básicas con varios cationes farmacológicamente aceptables. Ejemplos no limitantes de tales sales incluyen sales de metales alcalinos o alcalinotérreos y, particularmente, sales de calcio, magnesio, sodio, litio, zinc, potasio y hierro, así como sales de tetraalquilamonio. Se puede encontrar información general sobre las sales farmacéuticamente aceptables en Stahl PH, and Wermuth CG, eds., Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use, 2002, Wiley-VCH/VHCA Weinheim/Zurich.

- 35 La presente invención también se refiere a proporcionar hidratos y otros solvatos de los compuestos de Fórmula I. Por lo tanto, los hidratos y otros solvatos de los compuestos de Fórmula I e hidratos y otros solvatos de las sales de los compuestos de Fórmula I están incluidos dentro del alcance de presente invención

- Los ésteres, incluyendo los ésteres farmacéuticamente aceptables, de los compuestos de Fórmula I se incluyen dentro del alcance de la presente invención. Los ésteres incluyen ésteres de ácido carboxílico estables-COOR, por Ejemplo,
- 40 en los que R se selecciona de alquilo, alcoxialquilo, aralquilo, ariloxialquilo, arilo opcionalmente sustituido de cadena lineal o ramificada; o por Ejemplo, $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{R}'$ o $-\text{CH}_2\text{OCO}_2\text{R}'$ en el que R' es alquilo (por Ejemplo, R' es terc-butilo). A menos que se especifique lo contrario, cualquier resto alquilo presente en dichos ésteres contiene adecuadamente de 1 a 6 átomos de carbono, preferiblemente de 1 a 4 átomos de carbono.

- Si debe haber, en esta memoria descriptiva, una discrepancia entre una estructura representada y un nombre dado a esa estructura, la estructura representada tendrá más peso. Además, si la estereoquímica de una estructura o una
- 45 porción de una estructura no está indicada con notación convencionalmente aceptada, por Ejemplo, líneas en negrita o discontinua, la estructura o porción de la misma debe interpretarse como que abarca todos los estereoisómeros de dicha estructura.

- Un compuesto de Fórmula I y sus sales (por Ejemplo, sales farmacéuticamente aceptables) puede existir en formas
- 50 cristalinas, que pueden aparecer como diferentes polimorfos o pseudopolimorfos. Como se usa en la presente memoria, "polimorfismo" cristalino significa la capacidad de un compuesto cristalino de existir en diferentes estructuras cristalinas. El polimorfismo generalmente puede ocurrir como respuesta a los cambios de temperatura, presión o ambos. El polimorfismo también puede resultar de variaciones en el proceso de cristalización. Los polimorfos pueden distinguirse por diversas características físicas conocidas en la técnica, tales como patrones de difracción de rayos X,
- 55 solubilidades y puntos de fusión. El polimorfismo puede resultar de diferencias en el empaquetamiento de cristales (polimorfismo de empaquetamiento) o diferencias en el empaquetamiento entre diferentes conformadores de la misma molécula (polimorfismo conformacional). Como se usa en la presente memoria, "pseudopolimorfismo cristalino" significa la capacidad de un hidrato o solvato de un compuesto para existir en diferentes estructuras cristalinas. Los pseudopolimorfos de la presente invención pueden existir debido a diferencias en el empaquetamiento del cristal
- 60 (pseudopolimorfismo de empaquetamiento) o debido a diferencias en el empaquetamiento entre diferentes

conformadores de la misma molécula (pseudopolimorfismo conformacional). La presente invención comprende todos los polimorfos y pseudopolimorfos de los compuestos de Fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables.

Un compuesto de Fórmula I y sus sales o solvatos también pueden existir como sólidos amorfos. Como se usa en la presente memoria, un sólido amorfo es un sólido en el que no hay un orden de largo alcance de las posiciones de los átomos en el sólido. Esta definición también se aplica cuando el tamaño del cristal es de dos nanómetros o menos. Se pueden usar aditivos, incluyendo disolventes, para crear las formas amorfas de la presente invención. La presente invención comprende todas las formas amorfas de los compuestos de Fórmula I y sus sales (por Ejemplo, sales farmacéuticamente aceptables) y solvatos.

La presente descripción proporciona una composición que comprende un compuesto según la Fórmula I o una sal (por Ejemplo, una sal farmacéuticamente aceptable) o un solvato del mismo. Dichas composiciones pueden comprender además al menos un componente adicional, tal como un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Métodos de uso

También se describe un método para tratar una infección por el virus de la hepatitis C en un huésped, que comprende administrar al huésped una cantidad terapéutica de al menos un compuesto según la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Asimismo, se proporciona un compuesto según la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, para uso en el tratamiento de una infección por VHC en un huésped. En la presente descripción, el método comprende además administrar al huésped al menos otro agente terapéuticamente activo seleccionado del grupo que consiste en interferones, ribavirina, taribavirina, inhibidores nucleósidos de la polimerasa de VHC, inhibidores no nucleósidos de la polimerasa de VHC, inhibidores de la proteasa NS3-4A de VHC, inhibidores de NS5A de VHC, inhibidores de entrada de VHC, inhibidores de NS3 de VHC e inhibidores de NS4B de VHC. En la presente descripción, el compuesto puede usarse para prevenir la infección por VHC en un huésped. En la presente descripción, el compuesto puede usarse para limitar la infección en un huésped. En la presente descripción, el huésped es un sujeto humano.

También se describe un método para tratar una reactivación del virus de la hepatitis C en un huésped, que comprende administrar al huésped una cantidad terapéutica de al menos un compuesto según la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Asimismo, se proporciona un compuesto según la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, para uso en el tratamiento de una infección por VHC en un huésped. En la presente descripción, el método comprende además administrar al huésped al menos otro agente terapéuticamente activo seleccionado del grupo que consiste en interferones, ribavirina, taribavirina, inhibidores nucleósidos de la polimerasa de VHC, inhibidores no nucleósidos de la polimerasa de VHC, inhibidores de la proteasa NS3-4A de VHC, inhibidores de NS5A de VHC, inhibidores de entrada de VHC, inhibidores de NS3 de VHC e inhibidores de NS4B de VHC. En la presente descripción, el compuesto puede usarse para prevenir la infección por VHC en un huésped. En la presente descripción, el compuesto puede usarse para limitar la infección en un huésped. En la presente descripción, el huésped es un sujeto humano.

También se describe un método para inhibir o reducir la actividad de la polimerasa del virus de la hepatitis C en un huésped, que comprende administrar al huésped una cantidad terapéutica de al menos un compuesto según la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Asimismo, se proporciona un compuesto según la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, para usar en la inhibición o reducción de la actividad de la polimerasa de VHC en un huésped. En la presente descripción, el método comprende además administrar al huésped al menos otro agente terapéuticamente activo seleccionado del grupo que consiste en interferones, ribavirina, taribavirina, inhibidores nucleósidos de la polimerasa de VHC, inhibidores no nucleósidos de la polimerasa de VHC, inhibidores de la proteasa NS3-4A de VHC, inhibidores de NS5A de VHC, inhibidores de la entrada de VHC, inhibidores de NS3 de VHC e inhibidores de NS4B de VHC. En la presente descripción, el huésped es un sujeto humano.

También se describe un método para inhibir o reducir la replicación de la polimerasa del virus de la hepatitis C en un huésped, que comprende administrar al huésped una cantidad terapéutica de al menos un compuesto según la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Asimismo, se proporciona un compuesto según la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, para uso en la inhibición o reducción de la replicación de la polimerasa de VHC en un huésped. En la presente descripción, el método comprende además administrar al huésped al menos otro agente terapéuticamente activo seleccionado del grupo que consiste en interferones, ribavirina, taribavirina, inhibidores nucleósidos de la polimerasa de VHC, inhibidores no nucleósidos de la polimerasa de VHC, inhibidores de la proteasa NS3-4A de VHC, inhibidores de NS5A de VHC, inhibidores de la entrada de VHC, inhibidores de NS3 de VHC e inhibidores de NS4B de VHC. En la presente descripción, el huésped es un sujeto humano.

La presente descripción proporciona un método para tratar la cirrosis hepática asociada a VHC, la enfermedad hepática crónica, el carcinoma hepatocelular, la crioglobulinemia y/o la fibrosis hepática en un huésped, que comprende administrar al huésped una cantidad terapéutica de al menos un compuesto según la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Asimismo, se proporciona un compuesto según la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, para uso en cirrosis hepática asociada a VHC, enfermedad

hepática crónica, carcinoma hepatocelular, crioglobulinemia y/o fibrosis hepática en un huésped. También se describe, el método comprende además administrar al huésped al menos otro agente terapéuticamente activo seleccionado del grupo que consiste en interferones, ribavirina, taribavirina, inhibidores nucleósidos de la polimerasa de VHC, inhibidores no nucleósidos de la polimerasa de VHC, inhibidores de la proteasa NS3-4A de VHC, inhibidores de NS5A de VHC, inhibidores de la entrada de VHC, inhibidores de NS3 de VHC e inhibidores de NS4B de VHC.

La presente descripción proporciona un uso de un compuesto según la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la fabricación de un medicamento para tratar una infección por el virus de la hepatitis C en un huésped. En la presente descripción, el huésped es un sujeto humano.

La presente descripción proporciona un uso de un compuesto según la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la fabricación de un medicamento para inhibir o reducir la actividad de la polimerasa del virus de la hepatitis C en un huésped. En la presente descripción, el huésped es un sujeto humano.

La presente descripción proporciona un uso de un compuesto según la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la fabricación de un medicamento para inhibir o reducir la replicación de la polimerasa del virus de la hepatitis C en un huésped. En la presente descripción, el huésped es un sujeto humano.

La invención proporciona, en un aspecto adicional, una combinación que comprende al menos un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo junto con al menos otro agente activo, especialmente interferón, ribavirina y/o un agente anti-VHC adicional.

En la presente descripción se proporciona un compuesto elegido entre los compuestos de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en terapia médica humana o veterinaria, particularmente en el tratamiento o prevención de infección viral, particularmente infección por flavivirus, por Ejemplo, infección por VHC.

La presente descripción proporciona el uso de un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o profilaxis de infección viral, particularmente infección por VHC.

También se describe un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en el tratamiento de la enfermedad por VHC en un ser humano.

También se describe un compuesto preparado para ser administrado en combinación con al menos un agente activo seleccionado del grupo que consiste en interferones, ribavirina, inhibidores nucleósidos de la polimerasa NS5B de VHC, inhibidores no nucleósidos de la polimerasa NS5B de VHC, inhibidores de la proteasa NS3-4A de VHC, inhibidores de NS5A de VHC, inhibidores de la entrada de VHC, inhibidores de NS3 de VHC, inhibidores de la helicasa NS3 de VHC, inhibidores de NS4B de VHC e inhibidores de la ciclofilina humana.

También se describe una combinación que comprende: a) una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y b) una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un agente activo selectivo del grupo que consiste en interferones, ribavirina, inhibidores nucleósidos de la polimerasa NS5B de VHC, inhibidores no nucleósidos de la polimerasa NS5B de VHC, inhibidores de la proteasa NS3-4A de VHC, inhibidores de NS5A de VHC, inhibidores de la entrada de VHC, inhibidores de NS3 de VHC, inhibidores de la helicasa NS3 de VHC, inhibidores de NS4B de VHC e inhibidores de la ciclofilina humana.

También se describe un uso de un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en combinación con al menos un agente activo seleccionado del grupo que consiste en interferones, ribavirina, inhibidores nucleósidos de la polimerasa NS5B de VHC, inhibidores no nucleósidos de la polimerasa NS5B de VHC, inhibidores de la proteasa NS3-4A de VHC, inhibidores de NS5A de VHC, inhibidores de la entrada de VHC, inhibidores de NS3 de VHC, inhibidores de la helicasa de NS3 de VHC, inhibidores de NS4B de VHC e inhibidores de ciclofilina humana, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la enfermedad de VHC en un ser humano.

También se describe un uso de un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la fabricación de una forma de dosificación para el tratamiento de la enfermedad de VHC en un ser humano, en donde la forma de dosificación comprende de 1 a 1000 mg de un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y una cantidad efectiva de al menos un agente activo seleccionado del grupo que consiste en interferones, ribavirina, inhibidores nucleósidos de la polimerasa NS5B de VHC, inhibidores no nucleósidos de la polimerasa NS5B de VHC, inhibidores de la proteasa de NS3-4A de VHC, inhibidores de NS5A de VHC, inhibidores de la entrada de VHC, inhibidores de NS3 de VHC, inhibidores de la helicasa de NS3 de VHC, inhibidores de NS4B de VHC e inhibidores de ciclofilina humana, en donde la forma de dosificación es adecuada para la administración a un ser humano.

También se describen métodos para inhibir la actividad de la polimerasa de VHC en una muestra biológica, que comprenden poner en contacto la muestra biológica con una cantidad inhibitoria efectiva de un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En la presente descripción, la muestra biológica es una muestra de sangre, tejido u otro fluido. En la presente descripción, la muestra biológica es un cultivo de células huésped, por Ejemplo, hepatocitos o células de carcinoma hepatocelular, infectadas con VHC. Para un estudio de los sistemas de

análisis biológicos en los que se pueden demostrar los compuestos de la invención, véase Huang et al., "Hepatitis C Virus-related Assays," Chapter 2 in Hepatitis C: Antiviral Drug Discovery and Development, S-L Tan and Y He, eds., Caister Academic Press (2011).

5 Dichos métodos pueden ser útiles en la investigación o en la clínica, por Ejemplo, en la identificación de genotipos de VHC susceptibles de inhibición con los compuestos de la invención o la identificación de sujetos que pueden tratarse beneficiosamente usando compuestos o composiciones de la invención. En la presente descripción, el genotipo de VHC es 1, o el genotipo de VHC es 1a, o el genotipo de VHC es 1b.

10 En diversas realizaciones de los métodos, establecidos anteriormente, de uso de los compuestos de Fórmula I para el tratamiento o prevención de la infección por VHC o las secuelas de dicha infección, el VHC puede estar genotípicamente no identificado. También se describe que el VHC es VHC genotipo 1, opcionalmente VHC genotipo 1a o 1b. También se describe que el VHC puede seleccionarse entre otros genotipos de VHC, incluyendo los genotipos 2 y/o 3 de VHC.

15 Sin pretender limitarse a la teoría, se cree que los compuestos de Fórmula I que exhiben inhibición de la replicación o infectividad de VHC derivan su actividad a través de la interacción o unión a un sitio alostérico que controla la conformación de la proteína NS5B de VHC y, por lo tanto, inhibe la síntesis de ARN viral en la célula huésped. Se cree que los compuestos de Fórmula I que exhiben inhibición de la replicación o infectividad de VHC interactúan o se unen al NNI IV. Como se demuestra en los Ejemplos a continuación, los compuestos de Fórmula I exhiben una inhibición potente de la actividad RdRp de NS5B en un ensayo bioquímico in vitro, así como la inhibición de la replicación de VHC medida en un ensayo de células de replicón de VHC.

20 Definiciones

Se entiende que los compuestos de la invención, como se describe en la presente memoria, pueden estar sustituidos con una variedad de sustituyentes o restos funcionales. En general, el término "sustituido", precedido o no por el término "opcionalmente", y los sustituyentes contenidos en las fórmulas de esta invención, se refieren al reemplazo de radicales de hidrógeno en una estructura dada con el radical de un sustituyente especificado. Cuando se puede 25 sustituir más de una posición en cualquier estructura dada con más de un sustituyente seleccionado de un grupo específico, los sustituyentes, a menos que se indique lo contrario, deben entenderse como independientes, es decir, pueden ser iguales o diferentes en cada posición. Como se usa en la presente memoria, se contempla que el término "sustituido" incluya todos los sustituyentes permitidos de compuestos orgánicos. En un aspecto amplio, los sustituyentes permitidos incluyen sustituyentes acíclicos y cíclicos, ramificados y no ramificados, carbocíclicos y heterocíclicos, aromáticos y no aromáticos, carbono y heteroátomos de compuestos orgánicos. Para los fines de esta invención, los heteroátomos tales como el nitrógeno pueden tener sustituyentes de hidrógeno y/o cualquier sustituyente permisible de compuestos orgánicos descritos en la presente memoria que satisfagan las valencias de los heteroátomos. Además, esta invención no pretende estar limitada de ninguna manera por los sustituyentes permisibles de compuestos orgánicos. Las combinaciones de sustituyentes y variables previstas por esta invención 35 son preferiblemente aquellas que dan como resultado la formación de compuestos estables útiles como se describe en la presente memoria, por Ejemplo, en el tratamiento y prevención de trastornos asociados con la infección por VHC.

El término "alifático", como se usa en la presente memoria, incluye hidrocarburos alifáticos de cadena lineal (es decir, no ramificados) o ramificados, saturados e insaturados, que están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos funcionales. Como apreciará un experto en la materia, "alifático" pretende incluir, pero no se limita a, restos alquilo, alquenilo, alquinilo. Así, como se usa en la presente memoria, el término "alquilo" incluye grupos alquilo lineales y ramificados. Una convención análoga se aplica a otros términos genéricos como "alquenilo", "alquinilo" y similares. Además, como se usa en la presente memoria, los términos "alquilo", "alquenilo", "alquinilo" y similares abarcan tanto grupos sustituidos como no sustituidos.

45 En ciertas realizaciones, los grupos alquilo, alquenilo y alquinilo empleados en la invención contienen aproximadamente 1-20 átomos de carbono alifáticos (C_{1-20}). En ciertas otras realizaciones, los grupos alquilo, alquenilo y alquinilo empleados en la invención contienen aproximadamente 1-10 átomos de carbono alifáticos (C_{1-10}). En otras realizaciones más, los grupos alquilo, alquenilo y alquinilo empleados en la invención contienen aproximadamente 1-8 átomos de carbono alifáticos (C_{1-8}). En aún otras realizaciones, los grupos alquilo, alquenilo y alquinilo empleados en la invención contienen aproximadamente 1-6 átomos de carbono alifáticos (C_{1-6}). En otras realizaciones más, los 50 grupos alquilo, alquenilo y alquinilo empleados en la invención contienen aproximadamente 1-4 átomos de carbono (C_{1-4}). Los grupos alifáticos incluyen, por Ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo (iPr), alilo, n-butilo (nBu), sec-butilo, isobutilo, terc-butilo, n-pentilo, sec-pentilo, isopentilo, terc-pentilo, n-hexilo, sec-hexilo y similares, que pueden tener uno o más sustituyentes. Los grupos alquenilo incluyen, por Ejemplo, etenilo, propenilo, butenilo, 1-metil-2-buten-1-ilo y similares. Los grupos alquinilo incluyen, por Ejemplo, etinilo, 2-propinilo (propargilo), 1-propinilo y similares.

55 El término "alquilo", como se usa en la presente memoria, se refiere a un hidrocarburo saturado de cadena lineal o ramificado. Los grupos alquilo pueden aparecer como radicales monovalentes o divalentes en los compuestos descritos en la presente memoria. En algunas realizaciones, los grupos alquilo tienen 1 a 10 (C_{1-10}), 1 a 6 (C_{1-6}), 1 a 4 (C_{1-4}) o 1 a 3 (C_{1-3}) átomos de carbono. Los sustituyentes alquilo de cadena lineal saturados representativos incluyen

metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, n-pentilo y n-hexilo; mientras que los sustituyentes alquilo ramificados saturados incluyen isopropilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo, isopentilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo y similares.

El término "Bn", como se usa en la presente memoria, se refiere a un grupo bencilo.

5 Los términos "amina" y "amino", como se usan en la presente memoria, se refieren a un grupo que tiene la fórmula -NR'R" en donde R' y R" son ambos hidrógeno. El término "alquilamina", como se usa en la presente memoria, se refiere a un grupo que tiene la fórmula -NR'R" en donde R' es hidrógeno o alquilo, y R" es alquilo. Por lo tanto, el término alquilamina incluye monoalquilamina y dialquilamina. El término "aminoalquilo", como se usa en la presente memoria, se refiere a un grupo que tiene la fórmula -alquilo-NR'R" en donde R' y R" son independientemente hidrógeno o alquilo.

10 El término "éter", como se usa en la presente memorias, se refiere a un grupo que tiene la fórmula R'-O-R", en donde R' y R" son independientemente alquilo u otro sustituyente enlazado al oxígeno a través de un átomo de carbono, por Ejemplo, -CH₂-O-CH₂ o -CH₂-O-arilo-(CH₂)₃. El término "tioéter", como se usa en la presente memoria, se refiere a un grupo similar que tiene la fórmula R'-S-R". El término "(tio)éter", como se usa en la presente memoria, se refiere a un grupo que comprende una funcionalidad de éter o tioéter, o que tiene una funcionalidad híbrida de éter y tioéter, por Ejemplo -CH₂-O-CH₂-S-CH₂-.
15

El término "excipiente", como se usa en la presente memoria, se refiere a una sustancia natural o sintética formulada junto con el principio activo de una composición. Los excipientes pueden incluirse en una composición para diversas funciones o para impartir diversas propiedades a la composición. Por Ejemplo, los excipientes pueden incluirse con el propósito de formulaciones de aumento de volumen que contienen principios activos potentes (por lo tanto, a menudo denominados "agentes de expansión", "cargas" o "diluyentes"). Alternativamente, se pueden incluir excipientes en una formulación para conferir una mejora terapéutica al principio activo en la forma de dosificación final, tal como facilitar la absorción o solubilidad del fármaco. La selección de los excipientes apropiados también depende de la vía de administración y la forma de dosificación, así como del principio activo y otros factores. Por Ejemplo, para la administración oral se pueden considerar colorantes, aromatizantes, deslizantes, lubricantes y similares. Los excipientes también pueden ser útiles en el proceso de fabricación, para ayudar en el manejo de la sustancia activa en cuestión, como facilitar la fluidez del polvo o las propiedades antiadherentes. Se pueden emplear excipientes para ayudar a la estabilidad de la formulación, tal como la prevención de la desnaturalización durante la vida útil esperada, o para prevenir o disuadir el crecimiento microbiano (por Ejemplo, bacteriano, fúngico) (conservantes).
20
25

El término "IC₅₀", como se usa en la presente memoria, se refiere a una cantidad, concentración o dosificación de un compuesto de prueba particular que logra una inhibición del 50 % de una respuesta máxima en un ensayo in vitro tal como un ensayo bioquímico o enzimático que mide dicha respuesta.
30

El término "halo" o "halógeno", como se usa en la presente memoria, se refiere a F, Cl, Br o I.

El término "polimerasa de VHC", como se usa en la presente memoria, se refiere a la polimerasa NS5B de VHC.

35 El término "farmacéuticamente aceptable", como se usa en la presente memoria en relación con un principio (como un principio activo, una sal o un solvato del mismo, o un excipiente) que puede incluirse en una formulación farmacéutica para la administración a un paciente, se refiere a ese principio ser aceptable en el sentido de ser compatible con cualquier otro principio presente en la formulación farmacéutica y no ser perjudicial para el paciente. De hecho, las normas y estándares farmacéuticos requieren que todos los excipientes en los medicamentos administrados a seres humanos y otros animales, así como la descomposición química o los productos del metabolismo de dichos excipientes, sean identificados y se demuestre que son seguros. El acrónimo GRAS a menudo se aplica a dichos materiales, lo que significa que son "generalmente reconocidos como seguros".
40

El término "prevenir", como se usa en la presente memoria, significa que los compuestos de la presente invención son útiles cuando se administran a un paciente que no ha sido diagnosticado como que posiblemente tenga la enfermedad en el momento de la administración, pero que normalmente se esperaría que desarrolle la enfermedad o estar en mayor riesgo para la enfermedad. Generalmente, el término "prevenir" se refiere a la administración de un compuesto de la invención antes del inicio de los síntomas, particularmente a pacientes con riesgo de contraer la infección por VHC. Los compuestos de la invención retardarán el desarrollo de los síntomas de la enfermedad, retrasarán la aparición de la enfermedad o evitarán que el individuo desarrolle la enfermedad.
45

El término "profármaco", como se usa en la presente memoria, se refiere a un compuesto químico que tiene poca o ninguna actividad farmacológica por sí mismo o que tiene propiedades preferidas para la administración, pero que es capaz de experimentar biotransformación a un metabolito terapéuticamente activo de interés. Por Ejemplo, una forma de profármaco de un compuesto de Fórmula I puede tener poca o ninguna actividad inhibitoria contra la polimerasa de VHC, pero sufriría una biotransformación en el cuerpo del paciente a la forma activa del compuesto. Como otro Ejemplo, una forma de profármaco de un compuesto de Fórmula I puede tener una o más propiedades fisicoquímicas, por Ejemplo, solubilidad, que imparte al compuesto un perfil farmacocinético o farmacodinámico diferente. La biotransformación puede incluir hidrólisis, oxidación, fotólisis o mediante procesos fisiológicos o metabólicos, por Ejemplo, mediante modificación enzimática. Se puede pensar que un profármaco incluye el compuesto terapéutico unido covalentemente a un proreosto, y el proceso de biotransformación elimina o modifica el proreosto para producir
50
55

el compuesto terapéutico. Los grupos funcionales comunes en compuestos que pueden reemplazarse o modificarse para contener un prorresto incluyen, por Ejemplo, grupos amino, carbonilo, carboxilo, hidroxilo, fosfonilo y tiolilo. Véase, por Ejemplo, Rautio et al., Nat Rev Drug Discov, 2008, 7: 255-270. Si un fármaco original contiene uno de estos restos, el compuesto puede modificarse utilizando química bioreversible para contener un prorresto. Alternativamente, el profármaco se puede preparar con el prorresto incorporado en una etapa sintética anterior, según se desee.

El término "solvato", como se usa en la presente memoria, se refiere a un complejo de estequiometría variable formado por un soluto (en esta invención, un compuesto de Fórmula I o una sal del mismo) y un disolvente. Dichos disolventes para el propósito de la invención pueden no interferir con la actividad biológica del soluto. Los Ejemplos de disolventes adecuados incluyen, pero no se limitan a, agua, metanol, etanol y ácido acético. Preferiblemente, el disolvente usado es un disolvente farmacéuticamente aceptable. Sin embargo, los solvatos que tienen disolventes no farmacéuticamente aceptables están dentro del alcance de la presente invención, por Ejemplo, para uso como intermedios en la preparación de otros compuestos de fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables. Lo más preferiblemente, el disolvente usado es agua y el solvato resultante también puede denominarse hidrato. Como se usa en la presente memoria y a menos que se indique lo contrario, el término "hidrato" significa un compuesto proporcionado en la presente memoria o una sal del mismo que incluye además una cantidad estequiométrica o no estequiométrica de agua unida por fuerzas intermoleculares no covalentes.

El término "estable", como se usa en la presente memoria, se refiere a compuestos que poseen estabilidad suficiente para permitir su fabricación, y que mantienen la integridad del compuesto durante un período de tiempo suficiente para ser detectado y preferiblemente durante un período de tiempo suficiente para ser útil para los fines detallados en la presente memoria. Por Ejemplo, un compuesto de la invención debería ser lo suficientemente estable como para permitir su purificación, aislamiento o identificación; o debe ser lo suficientemente estable como para permitir la formulación en una forma de dosificación farmacéuticamente aceptable.

El término "sujeto", como se usa en la presente memoria, es un animal, típicamente un mamífero, más típicamente un ser humano, tal como un paciente. El término "huésped", como se usa en la presente memoria, es una célula, tal como un hepatocito, o un paciente humano u otro sujeto sospechoso de estar, o se ha determinado que ha sido, infectado con VHC, según se determina mediante técnicas genéticas o serológicas convencionales.

El término "sustituido", como se usa en la presente memoria, se refiere a un resto en el que al menos un átomo de hidrógeno se reemplaza por un sustituyente que no es hidrógeno. Por Ejemplo, si se dice que un grupo fenilo está opcionalmente sustituido, al menos uno de los hidrógenos en el anillo de fenilo se reemplaza con un sustituyente que no es hidrógeno. Típicamente, dichos sustituyentes son pequeños restos, tales como halo, hidroxilo, alquiloC₁₋₄, alcoxiC₁₋₄, o ciano. Dichas sustituciones generalmente contribuyen a una propiedad deseable para la molécula o al menos no restan sustancialmente las propiedades deseables de la molécula, y en cualquier caso deberían ser lo suficientemente estables para uso según los propósitos establecidos en la presente memoria.

El término "cantidad terapéutica", como se usa en la presente memoria, se refiere a una cantidad de un compuesto que el médico experto podría esperar razonablemente que tenga un efecto terapéutico particular en el paciente, teniendo en cuenta factores tales como el sexo, la edad, antecedentes genéticos, masa corporal, área de superficie corporal, modo de administración y similares, a pesar de las idiosincrasias de la fisiología del paciente. El efecto terapéutico puede realizarse en el tratamiento, prevención y/o manejo de una infección por VHC o una afección o síntoma asociado con dicha infección, o el retraso o minimización de uno o más síntomas asociados con la misma. Por lo tanto, el término "cantidad terapéutica" puede abarcar una cantidad que mejora la terapia global, reduce o evita los síntomas o las causas de la infección por el VHC, o aumenta la eficacia terapéutica de otro agente terapéutico. Es posible que una cantidad terapéutica de un compuesto pueda lograr resultados diferentes cuando se administra a diferentes pacientes. En algunos casos, una cantidad de un compuesto que produce un beneficio terapéutico para un paciente puede producir poco o ningún beneficio para otro paciente, pero aún se considera una cantidad terapéutica. En algunas realizaciones, una cantidad terapéutica de un compuesto activo es una cantidad determinada por la Administración de Drogas y Alimentos de EE. UU. (o una organización correlativa en otro país o región) como segura y efectiva en el tratamiento de la infección por VHC u otra enfermedad o trastorno específico en un paciente humano.

Se apreciará que la referencia en la presente memoria a "terapia" y/o "tratamiento" incluye, pero no se limita a, prevención, retraso, profilaxis, mejora y/o cura de la infección por VHC o síntomas, afecciones médicas consecuentes o asociadas, u otras secuelas (colectivamente, "enfermedad VHC"). Por lo tanto, se apreciará que las referencias en la presente memoria al tratamiento o prevención de la infección por VHC incluyen el tratamiento o la prevención de infección crónica por VHC, infección aguda por VHC o cualquiera de las enfermedades y trastornos asociados al VHC tales como fibrosis hepática, esteatosis hepática, cirrosis, crioglobulinemia, y carcinoma hepatocelular. Por consiguiente, los términos "tratar", "que trata" y "tratamiento", como se usan en la presente memoria, se refieren a aliviar o reducir la gravedad de un síntoma asociado con la infección por VHC o una afección consecuente a dicha infección. En ciertas realizaciones, los compuestos de la invención retrasarán o retardarán la progresión de la infección por VHC, o una afección consecuente a dicha infección, haciendo posible de este modo que el sujeto disfrute de una esperanza de vida más larga o una mejor calidad de vida.

El término "cantidad subterapéutica", como se usa en la presente memoria, se refiere a una cantidad de un compuesto que, si se administra solo, se esperaría que no exhiba ningún efecto terapéutico o ningún efecto terapéutico significativo en el paciente, teniendo en cuenta los factores anteriores. Las cantidades subterapéuticas de un compuesto de Fórmula I pueden ser útiles en la terapia de combinación, en la que, por Ejemplo, se administran dos o más compuestos activos para lograr un efecto terapéutico.

El efecto terapéutico o de tratamiento puede medirse de cualquier manera conocida en la técnica. El efecto terapéutico puede observarse en pacientes con VHC asintomáticos al retrasar, reducir o prevenir la aparición o el desarrollo de uno o más de estos síntomas característicos de la enfermedad VHC. Por Ejemplo, el efecto terapéutico se puede observar a través del retraso, la reducción o la prevención de una patología hepática. Como otro Ejemplo, el efecto terapéutico puede observarse a través de la reducción de la carga viral (tal como mediante la evaluación de qPCR del número de copias de ARN de VHC en la sangre de un paciente). Véase, por Ejemplo, Highleyman L. y Franciscus A., "HCV Diagnostic Tools: HCV Viral Load Tests," HCSP Fact Sheet, v.3 Mayo 2011 [http://www.hcvadvocate.org/hepatitis/factsheets_pdf/viralload.pdf].

El término "cantidad efectiva", como se usa en la presente memoria, se refiere a una cantidad de un compuesto que, cuando se proporciona a una célula huésped o a un sistema in vitro o ex vivo, se esperaría que exhiba un efecto evidente o medible en el sistema. Por Ejemplo, en un sistema de ensayo acelular o celular adecuado para medir una actividad de la polimerasa de VHC, los compuestos de Fórmula I pueden inhibir o reducir dicha actividad de la polimerasa de VHC cuando se proporcionan en una cantidad efectiva. Como otro Ejemplo, en un sistema de ensayo celular adecuado para medir la replicación o la infectividad de VHC, los compuestos de Fórmula I pueden inhibir o reducir dicha actividad de VHC cuando se proporcionan en una cantidad efectiva.

Composiciones farmacéuticas y formas de dosificación

La invención proporciona composiciones, y en particular, composiciones farmacéuticas, que comprenden cualquiera de los compuestos de Fórmula I (por Ejemplo, un enantiómero único, una mezcla de enantiómeros, o una mezcla de diastereómeros de los mismos, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos) en combinación con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable. Véase, por Ejemplo, RC Rowc, Handbook of Pharmaceutical Excipients, 6ª ed., 2009, Pharmaceutical Press.

Mientras que numerosas realizaciones de composiciones según la invención se exponen en detalle a continuación, el experto entenderá que los compuestos de Fórmula I no se limitan al uso en composiciones específicamente adaptadas para la administración como medicamentos, sino que muchas otras composiciones que comprenden cualquiera de los compuestos de Fórmula I pueden prepararse usando materiales y métodos convencionales. Por consiguiente, la invención proporciona composiciones que comprenden cualquiera de los compuestos de Fórmula I (por Ejemplo, un enantiómero único, una mezcla de enantiómeros o una mezcla de diastereómeros de los mismos, o una sal o solvato de los mismos) en combinación con al menos un vehículo, portador, diluyente, excipiente o una mezcla de uno o más de los principios anteriores. Por Ejemplo, es de esperar que cualquiera de los compuestos de Fórmula I pueda aparecer en disolución con un disolvente que se considera no aceptable para la administración a seres humanos u otros sujetos. Además, cualquiera de los compuestos de Fórmula I puede prepararse como una sal de un compuesto que se considera no aceptable para la administración a seres humanos u otros sujetos. La persona experta comprenderá cómo preparar e interconvertir dichas formas de sal de los compuestos, y dichas composiciones que comprenden dichos compuestos, mediante técnicas convencionales.

Las cantidades de diversos compuestos de Fórmula I que se administrarán pueden determinarse mediante procedimientos estándar teniendo en cuenta factores tales como la potencia del compuesto (IC_{50}), la eficacia (EC_{50}) y la vida media biológica (del compuesto), el edad, tamaño y peso del paciente, y la enfermedad o trastorno asociado con el paciente. Los expertos en la técnica conocen la importancia de estos y otros factores a considerar.

Las cantidades administradas también dependen de las vías de administración y el grado de biodisponibilidad oral. Por Ejemplo, para compuestos de Fórmula I con baja biodisponibilidad oral, deberán administrarse dosis relativamente más altas. La administración oral es un método conveniente de administración de los compuestos de Fórmula I.

Adecuadamente, la composición farmacéutica está en forma de dosificación unitaria. Para la administración oral, por Ejemplo, se puede administrar un comprimido o cápsula; para la aplicación nasal, se puede administrar una dosis medida de aerosol; para aplicación transdérmica, se puede administrar una formulación o parche tópico; y para el suministro transmucoso, se puede administrar un parche bucal.

Cada unidad de dosificación para administración oral puede contener de 0,01 a 500 mg/kg, por Ejemplo de 0,1 a 50 mg/kg, de un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, calculado como la base libre. La dosificación diaria para las vías parenteral, nasal, inhalación oral, transmucosa o transdérmica puede contener de 0,01 mg a 100 mg/Kg, de un compuesto de Fórmula I. Una formulación tópica puede contener de 0,01 a 5,0 % de un compuesto de Fórmula I. El principio activo puede administrarse de 1 a 4 veces por día, por Ejemplo una vez, dos o tres veces por día, suficiente para lograr la actividad farmacéutica deseada.

Las composiciones farmacéuticas pueden formularse en diversas formas de dosificación, que incluyen, pero no se limitan a, las formas de dosificación para administración oral, parenteral o tópica. Las composiciones farmacéuticas

también pueden formularse como formas de dosificación de liberación modificada, que incluyen, pero no se limitan a, formas de dosificación de liberación retrasada, extendida, prolongada, sostenida, pulsátil, controlada, acelerada, rápida, dirigida y programada, y retención gástrica. Estas formas de dosificación pueden prepararse según métodos y técnicas convencionales conocidos por los expertos en la técnica. Véase, por Ejemplo, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21ª ed., 2005, Lippincott Williams & Wilkins; Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, 9ª ed., 2010, Lippincott Williams & Wilkins.

En la presente descripción, las composiciones farmacéuticas se proporcionan en una forma de dosificación para administración oral, que comprende un compuesto proporcionado en la presente memoria, que incluye un enantiómero único, una mezcla de enantiómeros, o una mezcla de diastereómeros de los mismos, o una sal, solvato farmacéuticamente aceptable; y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

En la presente descripción, las composiciones farmacéuticas se proporcionan en una forma de dosificación para administración parenteral, que comprende un compuesto proporcionado en la presente memoria, que incluye un enantiómero único, una mezcla de enantiómeros o una mezcla de diastereómeros de los mismos, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos; y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

En la presente descripción, las composiciones farmacéuticas se proporcionan en una forma de dosificación para administración tópica, que comprende un compuesto proporcionado en la presente memoria, que incluye un enantiómero único, una mezcla de enantiómeros, o una mezcla de diastereómeros de los mismos, o una sal, solvato farmacéuticamente aceptable; y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria pueden proporcionarse en una forma de dosificación unitaria o múltiple. Una forma de dosificación unitaria, como se usa en la presente memoria, se refiere a una unidad físicamente discreta adecuada para la administración a un sujeto, y empaquetada individualmente como se conoce en la técnica. Cada dosis unitaria contiene una cantidad predeterminada de el(los) principio(s) activo(s) suficiente(s) para producir el efecto terapéutico deseado, en asociación con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable requerido. Los Ejemplos de una forma de dosificación unitaria incluyen una ampolla, una jeringa y un comprimido y cápsula empaquetados individualmente. Una forma de dosificación unitaria puede administrarse en fracciones o múltiplos de la misma. Una forma de dosificación múltiple es una pluralidad de formas de dosificación unitarias idénticas empaquetadas en un único recipiente para administrarse en una forma de dosificación unitaria segregada. Los Ejemplos de formas de dosificación múltiple incluyen, sin limitación, viales, frascos, blísteres y envases de comprimidos o cápsulas de cartón.

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria pueden administrarse de una vez, o múltiples veces a intervalos de tiempo. Se entiende que la dosificación y la duración del tratamiento adecuado para un paciente en particular puede variar con la edad, el peso y la condición del paciente que se está tratando, y puede determinarse empíricamente utilizando protocolos de prueba conocidos o mediante extrapolación de una prueba in vivo o in vitro o datos de diagnóstico. Se entiende además que para cualquier individuo particular, los regímenes de dosificación específicos deben ajustarse con el tiempo según la necesidad individual y el juicio profesional de la persona que administra o supervisa la administración de las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria.

Administración oral

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria pueden proporcionarse en formas de dosificación sólidas, semisólidas o líquidas para administración oral. Como se usa en la presente memoria, la administración oral también incluye la administración bucal, lingual y sublingual. Las formas de dosificación oral adecuadas incluyen, pero no se limitan a, comprimidos, cápsulas, píldoras, trociscos, grageas, pastillas, obleas, glóbulos, goma de mascar medicada, gránulos, polvos a granel, polvos o gránulos efervescentes o no efervescentes, disoluciones, emulsiones, suspensiones, hostias, limaduras, elixires y jarabes.

Además del(de los) principio(s) activo(s), las composiciones farmacéuticas para administración oral pueden contener uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, que incluyen, pero no se limitan a, aglutinantes, cargas, diluyentes, desintegrantes, agentes humectantes, lubricantes, deslizantes, agentes colorantes, inhibidores de la migración de colorantes, agentes edulcorantes y agentes aromatizantes. Los excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados se conocen y describen en la técnica. Véase, por Ejemplo, RC Rowe. Handbook of Pharmaceutical Excipients, 6ª ed., 2009, Pharmaceutical Press.

Los aglutinantes o granuladores imparten cohesión a un comprimido para asegurar que el comprimido permanezca intacto después de la compresión. Los aglutinantes o rellenos adecuados incluyen, pero no se limitan a, almidones, tales como almidón de maíz, almidón de patata y almidón pregelatinizado (por Ejemplo, STARCH 1500); gelatina; azúcares, tales como sacarosa, glucosa, dextrosa, melaza y lactosa; gomas naturales y sintéticas, tales como acacia, ácido alginico, alginatos, extracto de musgo de Irlanda, goma de panwar, goma de ghatti, mucílago de cáscaras de isabgol (psyllium), polivinilpirrolidona (PVP), Veegum, arabinogalactano de alerce, tragacanto en polvo y goma de guar; celulosas, tales como etilcelulosa (EC), acetato de celulosa, carboximetilcelulosa (CMC), metilcelulosa, hidroxietilcelulosa (HEC), hidroxipropilcelulosa (HPC), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC); celulosas microcristalinas,

- tales como AVICEL-PH-101, AVICEL-PH-103, AVICEL RC-581, AVICEL-PH-105 (FMC Corp., Marcus Hook, PA); y mezclas de los mismos. Las cargas adecuadas incluyen, pero no se limitan a, talco, carbonato de calcio, celulosa microcristalina, celulosa en polvo, dextratos, caolín, manitol, ácido silícico, sorbitol, almidón, almidón pregelatinizado y mezclas de los mismos. En ciertas realizaciones, el aglutinante o la carga está presente de aproximadamente 50 a aproximadamente 99 % en peso en las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria.
- Los diluyentes adecuados incluyen, pero no se limitan a, fosfato dicálcico, sulfato cálcico, lactosa, sorbitol, sacarosa, inositol, celulosa, caolín, manitol, cloruro de sodio, almidón seco y azúcar en polvo. Ciertos diluyentes, como manitol, lactosa, sorbitol, sacarosa e inositol, cuando están presentes en cantidad suficiente, pueden impartir propiedades a algunos comprimidos compactos que permiten la desintegración en la boca al masticar. Dichos comprimidos compactos se pueden usar como comprimidos masticables.
- Los desintegrantes adecuados incluyen, pero no se limitan a, agar; bentonita; celulosas, tales como metilcelulosa y CMC; productos de madera; esponja natural; resinas de intercambio de cationes; ácido alginico; gomas, tales como goma guar y Veegum HV; pulpa de cítricos; celulosas reticuladas, tales como croscarmelosa; polímeros reticulados, tales como crospovidona; almidones reticulados; carbonato de calcio; celulosa microcristalina, tal como almidón glicolato de sodio; polacrilina de potasio; almidones, tales como almidón de maíz, almidón de patata, almidón de tapioca y almidón pregelatinizado; arcillas; alginatos y mezclas de los mismos. La cantidad de un desintegrante en las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria varía según el tipo de formulación, y es fácilmente discernible para los expertos en la técnica. En ciertas realizaciones, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria contienen de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 15 % o de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 % en peso de un desintegrante.
- Los lubricantes adecuados incluyen, pero no se limitan a, estearato de calcio; estearato de magnesio; fumarato de estearilo de sodio; aceite mineral; aceite mineral ligero; glicerina; sorbitol; manitol; glicoles, tales como glicerol behenato y polietilenglicol (PEG); ácido esteárico; ácido estearilfumárico; lauril sulfato de sodio; talco; aceite vegetal hidrogenado, incluyendo aceite de maní, aceite de semilla de algodón, aceite de girasol, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de soja; estearato de zinc; oleato de etilo; laureato de etilo; agar almidón; lipocodio; sílice o geles de sílice, tales como AEROSIL® 200 (WR Grace Co., Baltimore, MD) y CAB-O-SIL® (Cabot Co., Boston, MA); y mezclas de los mismos. En ciertas realizaciones, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria contienen de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 5 % en peso de un lubricante.
- Los deslizantes adecuados incluyen, pero no se limitan a, dióxido de silicio coloidal, CAB-O-SIL® y talco sin asbestos.
- Los agentes colorantes adecuados incluyen, pero no se limitan a, cualquiera de los colorantes FD&C solubles en agua aprobados, certificados, colorantes FD&C insolubles en agua suspendidos en hidrato de alúmina y lagos de color, y mezclas de los mismos. Un lago de color es la combinación por adsorción de un colorante soluble en agua y un óxido hidratado de un metal pesado, lo que resulta en una forma insoluble del colorante.
- Los agentes aromatizantes adecuados incluyen, pero no se limitan a, sabores naturales extraídos de plantas, como frutas, y mezclas sintéticas de compuestos que producen una agradable sensación de sabor, como menta y salicilato de metilo.
- Los agentes edulcorantes adecuados incluyen, pero no se limitan a, sacarosa, lactosa, manitol, jarabes, glicerina y edulcorantes artificiales, tales como sacarina y aspartamo.
- Los agentes emulsionantes adecuados incluyen, pero no se limitan a, gelatina, acacia, tragacanto, bentonita y tensioactivos, tales como monooleato de polioxietilensorbitano (TWEEN® 20), monooleato de polioxietilensorbitano 80 (TWEEN® 80) y oleato de trietanolamina.
- Los agentes de suspensión y dispersión adecuados incluyen, pero no se limitan a, CMC de sodio, pectina, tragacanto, Veegum, acacia, HPMC y PVP.
- Los conservantes adecuados incluyen, pero no se limitan a, glicerina, ésteres de ácido p-hidroxifenzoico (por Ejemplo, metil-y propil-parabeno), ácido benzoico, benzoato de sodio y alcohol.
- Los agentes humectantes adecuados incluyen, pero no se limitan a, monoestearato de propilenglicol, monooleato de sorbitán, monolaurato de dietilenglicol y polioxietilén lauril éter.
- Los disolventes adecuados incluyen, pero no se limitan a, glicerina, sorbitol, alcohol etílico y jarabe.
- Los líquidos no acuosos adecuados utilizados en emulsiones incluyen, pero no se limitan a, aceite mineral y aceite de semilla de algodón.
- Los ácidos orgánicos adecuados incluyen, pero no se limitan a, ácido cítrico y tartárico.
- Las fuentes adecuadas de dióxido de carbono incluyen, pero no se limitan a, bicarbonato de sodio y carbonato de sodio.

Debe entenderse que un excipiente particular puede cumplir más de una función, incluso dentro de la misma formulación.

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria pueden proporcionarse como comprimidos compactos, triturados de comprimidos, grajeas masticables, comprimidos de disolución rápida, comprimidos compactos múltiples, comprimidos con recubrimiento entérico, comprimidos con recubrimiento de azúcar o comprimidos con recubrimiento de película. Los comprimidos con recubrimiento entérico son comprimidos compactos recubiertos con sustancias que resisten la acción del ácido del estómago pero se disuelven o se desintegran en el intestino, protegiendo así los principios activos del ambiente ácido del estómago. Los recubrimientos entéricos incluyen, pero no se limitan a, ácidos grasos, grasas, salicilato de fenilo, ceras, goma laca, goma laca amoniacada y ftalatos de acetato de celulosa. Los comprimidos recubiertos de azúcar son comprimidos compactos rodeados por una capa de azúcar, que pueden ser beneficiosos para cubrir el sabor u olor desagradable y para proteger los comprimidos de la oxidación. Los comprimidos recubiertos con película son comprimidos compactos que están cubiertos con una capa delgada o película de un material soluble en agua. Los recubrimientos de película incluyen, pero no se limitan a, hidroxietilcelulosa, CMC de sodio, polietilenglicol 4000 y acetato ftalato de celulosa. El recubrimiento de película imparte las mismas características generales que el recubrimiento de azúcar. Los comprimidos compactos múltiples son comprimidos compactos hechos por más de un ciclo de compresión, incluyendo los comprimidos en capas, recubiertos a presión y recubiertos en seco.

Las formas de dosificación de comprimidos pueden prepararse a partir del principio activo en formas en polvo, cristalinas o granulares, solas o en combinación con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable; incluyendo, por Ejemplo, un aglutinante, desintegrante, polímero de liberación controlada, lubricante, diluyente y/o colorante. Los agentes aromatizantes y edulcorantes son especialmente útiles en la formación de comprimidos y grajeas masticables.

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria pueden proporcionarse como cápsulas blandas o duras, que pueden estar hechas, por Ejemplo, de gelatina, metilcelulosa, pululano, almidón o alginato de calcio. La cápsula de gelatina dura, también conocida como cápsula de relleno seco (DFC), consta de dos secciones, una deslizándose sobre la otra, que encierra completamente el principio activo. La cápsula elástica blanda (SEC) es una envoltura blanda y globular, tal como una envoltura de gelatina, que se plastifica mediante la adición de glicerina, sorbitol o un poliol similar. Las envolturas de gelatina blanda pueden contener un conservante para prevenir el crecimiento de microorganismos. Los conservantes adecuados son los que se describen en la presente memoria, que incluyen, pero no se limitan a, metil-y propilparabenos y ácido sórbico. Las formas de dosificación líquidas, semisólidas y sólidas proporcionadas en la presente memoria pueden encapsularse en una cápsula usando métodos convencionales. Las formas de dosificación líquidas y semisólidas adecuadas incluyen, pero no se limitan a, disoluciones y suspensiones en carbonato de propileno, aceites vegetales o triglicéridos. Las cápsulas también pueden recubrirse como conocen los expertos en la técnica para modificar o mantener la disolución del principio activo.

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria pueden proporcionarse en formas de dosificación líquidas y semisólidas, que incluyen, pero no se limitan a, emulsiones, disoluciones, suspensiones, elixires y jarabes. Una emulsión es un sistema de dos fases, en el que un líquido se dispersa en forma de pequeños glóbulos a través de otro líquido, que puede ser aceite en agua o agua en aceite. Las emulsiones pueden incluir un líquido o disolvente no acuoso farmacéuticamente aceptable, agente emulsionante y conservante. Las suspensiones pueden incluir un agente de suspensión y conservante farmacéuticamente aceptable. Las disoluciones alcohólicas acuosas pueden incluir un acetal farmacéuticamente aceptable, tal como un di(alquil inferior) acetal de un alquil aldehído inferior, por Ejemplo, acetaldehído dietil acetal; y un disolvente miscible en agua que tiene uno o más grupos hidroxilo, como propilenglicol y etanol. Los elixires son disoluciones transparentes, endulzadas e hidroalcohólicas. Los jarabes son disoluciones acuosas concentradas de un azúcar, por Ejemplo, sacarosa, y también pueden contener un conservante. Para una forma de dosificación líquida, por Ejemplo, una disolución en un polietilenglicol puede diluirse con una cantidad suficiente de un portador líquido farmacéuticamente aceptable, por Ejemplo, agua, para medirse convenientemente para la administración.

Otras formas de dosificación líquidas y semisólidas útiles incluyen, pero no se limitan a, aquellas que contienen un principio activo, por Ejemplo, un compuesto de Fórmula I, y un mono o polialquilenglicol dialquilado, que incluye 1,2-dimetoximetano, diglima, triglima, tetraglima, polietilenglicol-350-dimetiléter, polietilenglicol-550-dimetiléter, polietilenglicol-750-dimetiléter, en donde 350, 550 y 750 se refieren al peso molecular medio aproximado del polietilenglicol. Estas formulaciones pueden comprender además uno o más antioxidantes, tales como hidroxitolueno butilado (BHT), hidroxianisól butilado (BHA), galato de propilo, vitamina E, hidroquinona, hidroxycumarinas, etanolamina, lecitina, ácido ascórbico, ácido málico, sorbitol, ácido fosfórico, bisulfito, metabisulfito de sodio, ácido tiodipropiónico y sus ésteres, y ditiocarbamatos.

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria para administración oral también se pueden proporcionar en forma de liposomas, micelas, microesferas o nanosistemas. Las formas de dosificación micelar se pueden preparar como se describe en la patente de EE. UU. n.º 6.350.458.

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria pueden proporcionarse como gránulos o polvos no efervescentes o efervescentes, para reconstituirse en una forma de dosificación líquida. Los excipientes

farmacéuticamente aceptables utilizados en los gránulos o polvos no efervescentes pueden incluir diluyentes, edulcorantes y agentes humectantes. Los excipientes farmacéuticamente aceptables utilizados en los gránulos o polvos efervescentes pueden incluir ácidos orgánicos y una fuente de dióxido de carbono.

- 5 Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria pueden formularse como formas de dosificación de liberación inmediata o modificada, que incluyen formas de liberación retardada, sostenida, pulsada, controlada, dirigida y programada.

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria pueden formularse conjuntamente con otros principios activos que no perjudican la acción terapéutica deseada, o con sustancias que complementan la acción deseada.

10 Administración parenteral

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria pueden administrarse por vía parenteral mediante inyección, infusión o implantación, para administración local o sistémica. La administración parenteral, como se usa en la presente memoria, incluye la administración intravenosa, intraarterial, intraperitoneal, intratecal, intraventricular, intrauretral, intraesternal, intracraneal, intramuscular, intrasinovial y subcutánea.

- 15 Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria pueden formularse en cualquier forma de dosificación que sea adecuada para la administración parenteral, incluyendo disoluciones, suspensiones, emulsiones, micelas, liposomas, microesferas, nanosistemas y formas sólidas adecuadas para disoluciones o suspensiones en líquido antes de la inyección. Dichas formas de dosificación pueden prepararse según métodos convencionales conocidos por los expertos en la técnica de la ciencia farmacéutica. Véase, por Ejemplo, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, supra; Handbook of Pharmaceutical Excipients; supra.

- 20 Las composiciones farmacéuticas destinadas a la administración parenteral pueden incluir uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, que incluyen, pero no se limitan a, vehículos acuosos, vehículos miscibles con agua, vehículos no acuosos, agentes antimicrobianos o conservantes contra el crecimiento de microorganismos, estabilizadores, potenciadores de la solubilidad, agentes isotónicos, agentes tamponantes, antioxidantes, anestésicos locales, agentes de suspensión y dispersión, agentes humectantes o emulsionantes, agentes complejantes, agentes secuestrantes o quelantes, crioprotectores, lioprotectores, agentes espesantes, agentes de ajuste de pH y gases inertes. Los excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados se conocen y describen en la técnica. Véase, por Ejemplo, Handbook of Pharmaceutical Excipients, supra.

- 30 Los vehículos acuosos adecuados incluyen, pero no se limitan a, agua, solución salina, solución salina fisiológica o solución salina tamponada con fosfato (PBS), inyección de cloruro de sodio, inyección de Ringer, inyección de dextrosa isotónica, inyección de agua estéril e inyección de Ringer de dextrosa y lactato. Los vehículos no acuosos incluyen, pero no se limitan a, aceites fijos de origen vegetal, aceite de ricino, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, aceite de oliva, aceite de maní, aceite de menta, aceite de cártamo, aceite de sésamo, aceite de soja, aceites vegetales hidrogenados, aceite de soja hidrogenado, triglicéridos de cadena media de aceite de coco y aceite de semilla de palma. Los vehículos miscibles en agua incluyen, pero no se limitan a, etanol, 1,3-butanodiol, polietilenglicol líquido (por Ejemplo, polietilenglicol 300 y polietilenglicol 400), propilenglicol, glicerina, N-metil-2-pirrolidona, N,N-dimetilacetamida y dimetilsulfóxido.

- 40 Los agentes o conservantes antimicrobianos adecuados incluyen, pero no se limitan a, fenoles, cresoles, mercuriales, alcohol bencílico, clorobutanol, timerosal, cloruro de benzalconio (por Ejemplo, cloruro de bencetonio), metil y propilparabenos y ácido sórbico. Los agentes isotónicos adecuados incluyen, pero no se limitan a, cloruro de sodio, glicerina y dextrosa. Los agentes tamponantes adecuados incluyen, pero no se limitan a, fosfato y citrato. Los antioxidantes adecuados son los que se describen en la presente memoria, que incluyen bisulfito y metabisulfito de sodio. Los anestésicos locales adecuados incluyen, pero no se limitan a, hidrocloreto de procaina. Los agentes de suspensión y dispersión adecuados son los que se describen en la presente memoria, que incluyen CMC de sodio, HPMC y PVP. Los agentes emulsionantes adecuados incluyen los descritos en la presente memoria, que incluyen monolaurato de polioxietilensorbitán, monooleato de polioxietilensorbitano 80 y oleato de trietanolamina. Los agentes secuestrantes o quelantes adecuados incluyen, pero no se limitan a, EDTA. Los agentes de ajuste de pH adecuados incluyen, pero no se limitan a, hidróxido de sodio, ácido clorhídrico, ácido cítrico y ácido láctico. Los agentes complejantes adecuados incluyen, pero no se limitan a, ciclodextrinas, que incluyen α -ciclodextrina, β -ciclodextrina, hidroxipropil- β -ciclodextrina, sulfobutileter- β -ciclodextrina y sulfobutileter-7- β -ciclodextrina (CAPTISOL®, CyDex, Lenexa, KS).

- 55 Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria pueden formularse para administración de dosificación única o múltiple. Las formulaciones de dosificación única se pueden empaquetar en, por Ejemplo, una ampolla, un vial o una jeringa. En ciertas realizaciones, las formulaciones parenterales de dosificación múltiple contienen un agente antimicrobiano a concentraciones bacteriostáticas o fungistáticas. En ciertas realizaciones, las formulaciones parenterales proporcionadas en la presente memoria son estériles, como se conoce y practica en la técnica.

En una realización, las composiciones farmacéuticas se proporcionan como disoluciones estériles listas para usar. En otra realización, las composiciones farmacéuticas se proporcionan como productos estériles solubles en seco, que incluyen polvos liofilizados y comprimidos hipodérmicos, para reconstituir con un vehículo antes de su uso. En otra realización más, las composiciones farmacéuticas se proporcionan como suspensiones estériles listas para usar. En otra realización más, las composiciones farmacéuticas se proporcionan como productos insolubles secos estériles para su reconstitución con un vehículo antes de su uso. En aún otra realización, las composiciones farmacéuticas se proporcionan como emulsiones estériles listas para usar.

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria pueden formularse como formas de dosificación de liberación inmediata o modificada, que incluyen formas de liberación retardada, sostenida, pulsada, controlada, dirigida y programada.

Las composiciones farmacéuticas pueden formularse como suspensión, sólido, semisólido o líquido tixotrópico, para administración como depósito implantado. En una realización, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria se dispersan en una matriz interna sólida, que está rodeada por una membrana polimérica externa que es insoluble en fluidos corporales pero permite que el principio activo en las composiciones farmacéuticas se difunda.

Las matrices internas adecuadas incluyen polimetacrilato de metilo, metacrilato de polibutilo, cloruro de polivinilo plastificado o no plastificado, nylon plastificado, tereftalato de polietileno plastificado, caucho natural, poliisopreno, poliisobutileno, polibutadieno, polietileno, copolímeros de etileno-acetato de vinilo, cauchos de silicona, polidimetilsiloxanos, copolímeros de carbonato de silicona, polímeros hidrofílicos, tales como hidrogeles de ésteres de ácido acrílico y metacrílico, colágeno, alcohol polivinílico reticulado y acetato de polivinilo parcialmente hidrolizado reticulado.

Las membranas poliméricas externas adecuadas incluyen polietileno, polipropileno, copolímeros de etileno/acetato de vinilo, copolímeros de etileno/propileno, copolímeros de etileno/acrilato de etilo, cauchos de silicona, polidimetilsiloxanos, caucho de neopreno, polietileno clorado, cloruro de polivinilo, copolímeros de cloruro de vinilo con acetato de vinilo, cloruro de vinilideno, etileno y propileno, tereftalato de polietileno de ionómero, cauchos de epiclorhidrina de caucho butílico, copolímero de etileno/alcohol vinílico, terpolímero de etileno/acetato de vinilo/alcohol vinílico y copolímero de etileno/viniloxietanol.

Administración tópica

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria pueden administrarse tópicamente a la piel, orificios o mucosa. La administración tópica, como se usa en la presente memoria, incluye la administración (intra)dérmica, conjuntival, intracorneal, intraocular, oftálmica, auricular, transdérmica, nasal, vaginal, uretral, respiratoria y rectal.

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria pueden formularse en cualquier forma de dosificación que sea adecuada para la administración tópica para un efecto local o sistémico, incluyendo emulsiones, disoluciones, suspensiones, cremas, geles, hidrogeles, pomadas, polvos para uso externo, apósitos, elixires, lociones, suspensiones, tinturas, pastas, espumas, películas, aerosoles, irrigación, rociadores, supositorios, vendajes y parches dérmicos. La formulación tópica de las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria también puede comprender liposomas, micelas, microesferas, nanosistemas y mezclas de los mismos.

Los excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados para su uso en las formulaciones tópicas proporcionadas en la presente memoria incluyen, pero no se limitan a, vehículos acuosos, vehículos miscibles con agua, vehículos no acuosos, agentes antimicrobianos o conservantes contra el crecimiento de microorganismos, estabilizadores, potenciadores de solubilidad, agentes isotónicos, agentes tamponantes, antioxidantes, anestésicos locales, agentes de suspensión y dispersión, agentes humectantes o emulsionantes, agentes complejantes, agentes secuestrantes o quelantes, potenciadores de penetración, crioprotectores, lioprotectores, agentes espesantes y gases inertes. Los excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados se conocen y describen en la técnica. Véase, por Ejemplo, Handbook of Pharmaceutical Excipients, supra.

Las composiciones farmacéuticas también se pueden administrar tópicamente por electroporación, iontoforesis, fonoforesis, sonoforesis o microagujas o inyección sin aguja, tal como POWDERJECT™ (Chiron Corp., Emeryville, CA) y BIOJECT™ (Bioject Medical Technologies Inc., Tualatin, OR).

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria pueden proporcionarse en forma de pomadas, cremas o geles. Los vehículos de pomada adecuados incluyen vehículos oleaginosos o de hidrocarburos, que incluyen manteca de cerdo, manteca de cerdo benzoinada, aceite de oliva, aceite de semilla de algodón y otros aceites; vaselina blanca; vehículos emulsionables o de absorción, tales como vaselina hidrofílica, sulfato de hidroxistearina y lanolina anhidra; vehículos removibles con agua, tales como pomada hidrofílica; vehículos de pomada solubles en agua, que incluyen polietilenglicoles de peso molecular variable; y vehículos de emulsión, ya sea emulsiones de agua en aceite (W/O) o emulsiones de aceite en agua (O/W), incluyendo alcohol cetílico, monoestearato de glicerilo, lanolina y ácido esteárico. Estos vehículos son emolientes pero generalmente requieren la adición de antioxidantes y conservantes.

Las bases de crema adecuadas pueden ser aceite en agua o agua en aceite. Los vehículos de crema pueden lavarse con agua y contener una fase oleosa, un emulsionante y una fase acuosa. La fase oleosa también se denomina fase "interna", que generalmente está compuesta de vaselina y un alcohol graso como el alcohol cetílico o estearílico. La fase acuosa generalmente, aunque no necesariamente, excede la fase de aceite en volumen, y generalmente contiene un humectante. El emulsionante en una formulación de crema puede ser un tensioactivo no iónico, aniónico, catiónico o anfótero.

Los geles son sistemas semisólidos de tipo suspensión. Los geles monofásicos contienen macromoléculas orgánicas distribuidas de manera sustancialmente uniforme en un portador líquido. Agentes gelificantes adecuados incluyen polímeros de ácido acrílico reticulados, tales como carbómeros, carboxipolialquilenos, CARBOPOL®; polímeros hidrófilos, tales como óxidos de polietileno, copolímeros de polioxietileno-polioxipropileno y alcohol polivinílico; polímeros celulósicos, tales como HPC, HEC, HPMC, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa y metilcelulosa; gomas, tales como goma de tragacanto y xantano; alginato de sodio; y gelatina. Para preparar un gel uniforme, se pueden añadir agentes dispersantes tales como alcohol o glicerina, o el agente gelificante se puede dispersar por trituration, mezcla mecánica y/o agitación.

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria pueden administrarse por vía rectal, uretral, vaginal o perivaginal en forma de supositorios, pesarios, sondas, emplastos o cataplasmas, pastas, polvos, apósitos, cremas, tiritas, anticonceptivos, pomadas, disoluciones, emulsiones, suspensiones, tampones, geles, espumas, rociadores o enemas. Estas formas de dosificación pueden fabricarse usando procesos convencionales, como se describe en Remington: The Science and Practice of Pharmacy, supra.

Los supositorios rectales, uretrales y vaginales son cuerpos sólidos para su inserción en los orificios corporales, que son sólidos a temperaturas normales pero se derriten o se ablandan a la temperatura corporal para liberar el(los) principio(s) activo(s) dentro de los orificios. Los excipientes farmacéuticamente aceptables utilizados en supositorios rectales y vaginales incluyen bases o vehículos, tales como agentes endurecedores, que imparten a la formulación un punto de fusión en la proximidad de la temperatura corporal. Los vehículos adecuados incluyen, pero no se limitan a, manteca de cacao (aceite de teobroma), glicerina-gelatina, carbowax (polioxietilenglicol), espermaceti, parafina, cera blanca y amarilla y mezclas apropiadas de mono, di y triglicéridos de ácidos grasos, hidrogeles, tales como alcohol polivinílico, metacrilato de hidroxietilo, ácido poliacrílico; y gelatina glicerina. Se pueden usar combinaciones de varios vehículos. Los supositorios rectales y vaginales pueden comprender además antioxidantes como se describe en la presente memoria, que incluyen bisulfito y metabisulfito de sodio. Los supositorios rectales y vaginales se pueden preparar por el método compactado o moldeo. La masa típica de un supositorio rectal y vaginal es de aproximadamente 2 a aproximadamente 3 g.

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria pueden administrarse por vía intranasal o por inhalación al tracto respiratorio. Las composiciones farmacéuticas pueden proporcionarse en forma de un aerosol o disolución para suministro usando un recipiente presurizado, bomba, rociador, atomizador, tal como un atomizador que usa electrohidrodinámica para producir una niebla fina o nebulizador, solo o en combinación con un propulsor adecuado, tal como 1,1,1,2-tetrafluoroetano o 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano. Las composiciones farmacéuticas también pueden proporcionarse como un polvo seco para insuflación, solo o en combinación con un portador inerte tal como lactosa o fosfolípidos; o gotas nasales. Para uso intranasal, el polvo puede comprender un agente bioadhesivo, que incluye quitosano o ciclodextrina.

Las disoluciones o suspensiones para usar en un recipiente presurizado, bomba, rociador, atomizador o nebulizador pueden formularse para contener etanol, etanol acuoso o un agente alternativo, disolvente o sistema disolvente adecuado para dispersar, solubilizar o extender la liberación del principio activo proporcionado en la presente memoria; y/o un propelente como disolvente; y/o un tensioactivo, tal como trioleato de sorbitán, ácido oleico o un ácido oligoláctico.

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria pueden micronizarse a un tamaño adecuado para la administración por inhalación, tal como aproximadamente 50 micrómetros o menos, o aproximadamente 10 micrómetros o menos. Las partículas de dichos tamaños pueden prepararse usando un método de trituration conocido por los expertos en la técnica, tal como molienda por chorro en espiral, molienda por chorro de lecho fluido, procesamiento de fluido supercrítico para formar nanopartículas, homogeneización a alta presión o secado por pulverización.

Las cápsulas, ampollas y cartuchos para usar en un inhalador o insuflador pueden formularse para contener una mezcla en polvo de las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria; una base en polvo adecuada, tal como lactosa o almidón; y un modificador de rendimiento, como l-leucina, manitol o estearato de magnesio. La lactosa puede ser anhidra o en forma de monohidratos. Otros excipientes o portadores adecuados incluyen dextrano, glucosa, maltosa, sorbitol, xilitol, fructosa, sacarosa y trehalosa. Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria para administración inhalada/intranasal pueden comprender además un agente aromatizante adecuado, tal como mentol y levomentol o edulcorantes, tales como sacarina o sacarina de sodio.

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria para administración tópica pueden formularse para ser de liberación inmediata o liberación modificada, incluyendo liberación retardada, sostenida, pulsada, controlada, dirigida y programada.

Coadministración y combinaciones

- 5 Los términos "coadministración" y "en combinación con" incluyen la administración de dos o más agentes farmacéuticamente activos (por Ejemplo, un compuesto de Fórmula 1 y otro agente antiviral o segundo agente) de forma simultánea, concurrente o secuencial sin ningún límite específico de tiempo. En una realización, ambos agentes están presentes en la célula o en el cuerpo del paciente al mismo tiempo o ejercen su efecto biológico o terapéutico al mismo tiempo. En una realización, los dos o más agentes activos están en la misma composición o forma de dosificación unitaria. En otra realización, los dos o más agentes activos se proporcionan en composiciones separadas o formas de dosificación unitarias.

- 15 Las combinaciones anteriores se pueden presentar convenientemente para uso en forma de una formulación farmacéutica y, por lo tanto, las formulaciones farmacéuticas que comprenden una combinación como se definió anteriormente junto con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable del mismo representan un aspecto adicional de la invención. Por lo tanto, en algunas realizaciones, la invención proporciona composiciones que comprenden un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable, y que además comprende uno o dos compuestos adicionales que tienen actividad anti-VHC. Alternativamente, en algunas realizaciones, la invención proporciona el uso combinado de un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable, y además comprende el uso de uno o dos compuestos adicionales que tienen actividad anti-VHC, cada uno en una composición con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable o juntos en una composición con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

- 20 En algunas realizaciones, la invención proporciona el uso combinado de un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para preparar una composición que comprende el compuesto de Fórmula I, uno o dos compuestos adicionales que tienen actividad anti-VHC, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Los componentes de las combinaciones se pueden administrar de forma secuencial o simultánea, o en subcombinaciones, en formulaciones farmacéuticas separadas o combinadas. Los expertos en la técnica pueden identificar combinaciones apropiadas.

- 30 Los compuestos de Fórmula I y otros componentes individuales de dichas combinaciones pueden proporcionarse en cantidades terapéuticas o subterapéuticas. Independientemente de si cada componente de la combinación se proporciona en una cantidad que de otro modo se consideraría terapéutica o subterapéutica, e independientemente de si los componentes se dirigen a los mismos o diferentes efectos terapéuticos específicos, una combinación según la invención se administra en una cantidad que un experto practicante consideraría adecuada para el tratamiento de VHC, como se describe en la presente memoria. En dichos casos, se dice que la combinación se administra en una cantidad terapéutica. Por consiguiente, una cantidad de un compuesto de la invención podría considerarse subterapéutica si se administra sola, pero se consideraría una cantidad terapéutica si la combinación o el régimen de administración conjunta se considera terapéuticamente eficaz. Por Ejemplo, una cantidad de un compuesto de Fórmula I puede administrarse en una cantidad que logre un efecto terapéutico, por Ejemplo, una reducción en la carga viral de hepatitis C, en combinación con uno o más de otros agentes activos.

- 40 En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula I puede administrarse en combinación con uno o más de otros agentes antivirales. En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula I puede administrarse en combinación con otros dos agentes antivirales. En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula I puede administrarse en combinación con otros tres agentes antivirales. En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula I puede administrarse en combinación con otros cuatro agentes antivirales. Dichas combinaciones a veces se denominan "cócteles". Se están utilizando algunas combinaciones de agentes antivirales en la clínica para mejorar la capacidad de VHC de mutar para superar la actividad inhibitoria de un solo agente. El uso de un compuesto de Fórmula I en dichas combinaciones puede, por lo tanto, impartir ventajas terapéuticas útiles.

- 50 Las combinaciones o la coadministración de los compuestos de la invención con otros agentes activos pueden exhibir deseablemente efectos sinérgicos (es decir, el efecto que se logra cuando los principios activos se administran juntos es mayor que la suma de los efectos de cada agente administrado por separado) y/o una mayor barrera a la resistencia a los fármacos. Por Ejemplo, si dos agentes se coadministran, su efecto combinado puede ser sinérgico si se logra un efecto terapéutico a pesar de que no se esperaría que los dos agentes produjeran un efecto terapéutico equivalente si se administran por separado o juntos. Por el contrario, puede decirse que existe antagonismo de dos agentes si su efecto combinado es menor que la suma de los efectos de cada agente administrado por separado. La sinergia, la resistencia a los fármacos y el antagonismo pueden medirse utilizando cualquier método generalmente aceptado en la técnica, tal como a través de curvas de respuesta de concentración para un parámetro de interés. La sinergia, la resistencia a los fármacos o el antagonismo para una combinación dada se pueden determinar para la inhibición de la infección por el VHC, la actividad de la polimerasa de VHC, un efecto farmacocinético o farmacodinámico o similares.

Las dosis y los regímenes de dosificación de los compuestos de Fórmula I junto con los segundos agentes activos y sus combinaciones deben depender de la indicación específica a tratar, la edad y el estado del paciente, y la gravedad de los efectos adversos, y los expertos en la técnica pueden ajustarlos en consecuencia. Se pueden encontrar Ejemplos de dosis y regímenes de dosificación para otros restos activos, por Ejemplo, en Physician's Desk Reference, y requerirán adaptación para uso en los métodos de la invención.

Por consiguiente, en algunas realizaciones, se administra al paciente una cantidad terapéutica de una combinación que comprende un compuesto de Fórmula I y al menos otro agente activo a un paciente que lo necesite. En algunas realizaciones, la cantidad administrada de al menos otro agente activo es subterapéutica. En algunas realizaciones, la cantidad administrada de al menos otro agente activo es terapéutica. En algunas realizaciones, la cantidad administrada del compuesto de Fórmula I es subterapéutica. En otras realizaciones, la cantidad administrada del compuesto de Fórmula I es terapéutica.

Los agentes activos adecuados para uso en combinación con un compuesto de Fórmula I pueden ser agentes que tienen actividad contra VHC directa o indirectamente, por Ejemplo, compuestos que inhiben o reducen la replicación o infectividad de VHC. Dichos agentes de VHC incluyen, pero no se limitan a, interferones, agentes antivirales (por Ejemplo, Ribavirina, taribavirina (viramidina), amantadina), inhibidores nucleósidos de la polimerasa NS5B de VHC, inhibidores no nucleósidos de la polimerasa NS5B de VHC, inhibidores de la proteasa de VHC, inhibidores de NS5A de VHC, inhibidores de NS4B de VHC, inhibidores de la helicasa NS3 de VHC, inhibidores de la entrada de células huésped e inhibidores de ciclofilina humana.

En algunas realizaciones, un compuesto de la invención puede administrarse en combinación con una o más moléculas de interferón. Los interferones ejemplares incluyen, sin limitación, moléculas de interferón naturales, recombinantes y modificadas (por Ejemplo, unidas a PEG, unidas a albúmina). Los interferones incluyen, pero no se limitan a, interferón alfa-2a (Roferon®), interferón alfa-2b (Intron®), interferón alfacon-1 (Infergen®), peginterferón alfa-2a (Pegasys®) o peginterferón alfa-2b (PegIntron®), interferón alfa recombinante (BLX-883; Locteron®) y albinterferón alfa 2b (Zalbin®).

En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula I puede administrarse en combinación con un interferón y ribavirina. En tales casos, se puede decir que el compuesto de la invención se usa para complementar el estándar de atención actual. En algunas otras realizaciones, un compuesto de la invención se administra en combinación con ribavirina.

En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula I puede administrarse en combinación con uno o más compuestos que inhiben la actividad de la serina proteasa de VHC (NS3-4A). Dichos inhibidores de la proteasa incluyen, sin limitación, telaprevir (Incivek™; VX-950; Vertex), boceprevir (Victrelis™; SCH503034; Merck), simeprevir (TMC435; Janssen/Tibotec/Medevir), danoprevir (ITMN-191/RG7227; Hoffmann-La Roche/Genentech), faldaprevir (BI 201335; Boehringer Ingelheim), BI 12202 (Boehringer Ingelheim), vaniprevir (MK-7009; Merck), MK-5172 (Merck), paritaprevir (ABT-450; Abbvie); VX500 (Vertex), PHX1766 (Phenomix), BILN2061 (Boehringer Ingelheim), GS-9256 (Gilead), GS-9451 (Gilead), asunaprevir (BMS-650032; Bristol-Myers Squibb), VX-985 (Vertex), sovalprevir (ACH-1625; Achillion), ACH-2684 (Achillion) y narlaprevir (SCH900518; Merck).

En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula I puede administrarse en combinación con uno o más inhibidores de nucleósidos de la polimerasa de VHC (NS5B). Los compuestos NI adecuados incluyen, pero no se limitan a, IDX184 (Idenix), mericitabina (RG7128, R-7128, RO5024048; Hoffmann-La Roche/Genentech), PSI-7851 (Pharmasset), PSI-938 (Pharmasset), sofosbuvir (SOVALDI®, PSI-7977; Gilead/Pharmasset), TMC647055 (Janssen); y VX-135 (Vertex), así como análogos de nucleótidos de fosforamido tales como INX-189 (Inhibitex), TMC649128 (Tibotec/Medevir). Se pueden usar combinaciones de compuestos de Fórmula I con otros inhibidores de NS5B, por Ejemplo, combinaciones con ALS-2200 o ALS-2158 (Vertex y Alios Biopharma).

En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula I puede administrarse en combinación con uno o más inhibidores no nucleósidos de la polimerasa de VHC (NS5B). Los compuestos NNI adecuados incluyen, sin limitación, compuestos que se unen o inhiben la actividad a través de uno de los sitios de NNI identificados en la proteína NS5B. Véase, Powdrill et al., Viruses, 2010, 2:2169-95 and Appleby et al., "Viral RNA Polymerase Inhibitors," Chapter 23 in Viral Genome Replication, Cameron et al., eds., Springer Science+Business Media 2009. Estos compuestos NNI pueden clasificarse en función del sitio con el que interactúan.

Por consiguiente, en algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula I puede coadministrarse, o proporcionarse en combinación, con un compuesto inhibidor NNI I, un compuesto inhibidor NNI II, un compuesto inhibidor NNI III o un compuesto inhibidor NNI IV, o una combinación de dichos compuestos. Por consiguiente, en algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula I puede administrarse en combinación con uno o más compuestos seleccionados entre:

Compuestos NNI I que incluyen, entre otros, JTK-109 (Japan Tobacco), BILB-1941 (Boehringer Ingelheim), MK-3281 (Merck), BI 207127 (Boehringer Ingelheim);

Compuestos NNI II que incluyen, entre otros, filibuvir (PF-868554; Pfizer), VX-759 (VCH-759; Vertex), VCH-916 (Vertex), VX-222 (VCH-222; Vertex), GS-9669 (Gilead);

Compuestos NNI III que incluyen, entre otros, GSK625433 (Glaxo SmithKline), ANA-598 (Anadys/Roche), dasabuvir (ABT-333; Abbvie), ABT-072 (Abbott), setrobuvir (ANA-5981; Hoffmann-La Roche/Genentech); o

Compuestos NNI IV que incluyen, entre otros, VHC-796 (ViroPharma/Wyeth), tegobuvir (GS-9190; Gilead), IDX375 (Idenix).

- 5 En otras realizaciones, un compuesto de Fórmula I se puede administrar en combinación con uno o más inhibidores de la polimerasa NS5B que incluyen, entre otros, BMS 791325 (Bristol-Myers Squibb), R1626 (Roche), A-848837 (Abbott) y A-837093 (Abbott), así como los compuestos descritos en las publicaciones de patentes internacionales WO 02/100846 A1, WO 02/100851 A2, WO 2004/052879 A2, WO 2004/052885 A1, WO 2006/072347 A2, WO 2006/119646 A1, WO 2008/017688 A1, WO 2008/043791 A2, WO 2008/058393 A1, WO 2008/059042 A1, WO 2008/125599 A1 y WO 2009/000818 A1; patentes de EE.UU. 6.881.741 B2, 6.887.877 B2 y 6.936.629 B2, 7.402.608 B2 y 7.569.600 B2; y Yang et al., Bioorg Med Chem Lett, 2010, 20: 4614-19.

- 10 En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula I puede administrarse en combinación con un compuesto activo que inhibe otra actividad o función de un objetivo seleccionado de metaloproteasa de VHC, serina proteasa de VHC, polimerasa de VHC, helicasa de VHC, proteína NS4B de VHC, entrada de VHC, ensamblaje de VHC, salida de VHC, proteína NS5A de VHC e inosina-5'-monofosfato deshidrogenasa (IMPDH). Por Ejemplo, un compuesto de la invención puede administrarse en combinación con uno o más compuestos seleccionados entre:

- 15 Inhibidores de NS5A (proteína reguladora), por Ejemplo, daclatasvir (BMS-790052; Bristol-Myers Squibb), BMS-824383 (Bristol-Myers Squibb), AZD7295 (AstraZeneca), PPI-461 (Presidio), PPI-688 (Presidio), GS-5885 (Galaad), ACH-2928 (Achillion), IDX-719 (Idenix), ombitasvir (ABT-267; Abbvie); ledipasvir (GS-5885; Gilead), ACH-3102 (Achillion), GS-5816 (Gilead), JNJ-56914845 (GSK 2336805; Janssen), MK-8742 (Merck);

20 Inhibidores de NS3 (peptidasa/helicasa), por Ejemplo, BMS-650032 (Bristol-Myers Squibb);

Inhibidores de NS4B (proteína reguladora), por Ejemplo, clemizol (Eiger Biopharmaceuticals); inhibidores de entrada de la célula huésped, por Ejemplo, ITX5061 (iTherX); e

- 25 Inhibidores de la ciclofilina, tales como inhibidores de la ciclofilina A, por Ejemplo, Debio 025 (alisporivir), SCY-635, NIM811 y otros derivados de la ciclosporina (ciclosporina).

- 30 En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula I puede administrarse en combinación con dos o más compuestos que inhiben las actividades o funciones de VHC. Por Ejemplo, un compuesto de Fórmula I puede administrarse en combinación con combinaciones de inhibidores de NS5B (polimerasa) de VHC e inhibidores de NS5A (proteína reguladora), tales como sofosbuvir+ledipasvir (HARVONI®; Gilead) y sofosbuvir con GS-5816. Como otro Ejemplo, un compuesto de Fórmula I se puede administrar en combinación con combinaciones de inhibidores de NS5B (polimerasa) de VHC, tales como TMC435, e inhibidores de NS5A (proteína reguladora), tales como JNJ-56914845.

- 35 En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula I puede administrarse en combinación con uno o más compuestos que inhiben las actividades o funciones de VHC y uno o más compuestos que tienen otras actividades. Por Ejemplo, un compuesto de Fórmula I se puede administrar en combinación con combinaciones de un inhibidor de proteasa NS3-4A, que se refuerza con ritonavir (NORVIR®; Abbvie), que inhibe CYP3A4, una enzima huésped que puede metabolizar los inhibidores de proteasa. Estos incluyen, por Ejemplo, ABT-450 reforzado con ritonavir y danoprevir reforzado con ritonavir.

- 40 En algunas realizaciones, se puede emplear un compuesto de Fórmula I en combinación con múltiples agentes activos. Como un Ejemplo de dichas combinaciones, se puede emplear un compuesto de Fórmula I en combinación con un inhibidor de proteasa (por Ejemplo, paritaprevir) reforzado con ritonavir, y un inhibidor de NS5A (por Ejemplo, ombitasvir), opcionalmente con ribavirina.

- 45 En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula I puede administrarse en combinación con un compuesto seleccionado de interleucina 2, interleucina 6, interleucina 12, un compuesto que mejora el desarrollo de una respuesta de células T auxiliares de tipo 1, ARN interferente, ARN antisentido, imiquimod, ribavirina, un inhibidor de IMPDH, amantadina y rimantadina.

- 50 Los compuestos de Fórmula I también pueden usarse en combinación con otros agentes terapéuticos, por Ejemplo, vacunas terapéuticas, agentes antifibróticos, agentes antiinflamatorios tales como corticosteroides o AINE, broncodilatadores tales como agonistas beta-2 adrenérgicos y xantinas (por Ejemplo, teofilina), agentes mucolíticos, antimuscarínicos, antileucotrienos, inhibidores de la adhesión celular (por Ejemplo, antagonistas de ICAM), antioxidantes (por Ejemplo, N-acetilcisteína), citocina agonistas, antagonistas de citocinas, tensioactivos pulmonares y/o agentes antimicrobianos. Los compuestos de Fórmula I también pueden usarse en combinación con terapia de reemplazo génico.

- 55 Si bien los restos activos mencionados en la presente memoria como segundos agentes activos pueden identificarse como restos activos libres, formas de sal (incluyendo sales con hidrógeno o enlaces de coordinación), solvatos o como derivados no covalentes (por Ejemplo, quelatos, complejos y clatratos) de dichos restos activos, debe entenderse que

los productos farmacológicos comerciales representativos dados no son limitativos, y alternativamente se pueden emplear restos activos libres, o sales u otras formas derivadas de los restos activos. Por consiguiente, debe entenderse que la referencia a un resto activo abarca no solo el resto activo libre sino cualquier sal, solvato u otra forma derivada farmacológicamente aceptable que sea coherente con los parámetros de uso especificados.

5 Ejemplos

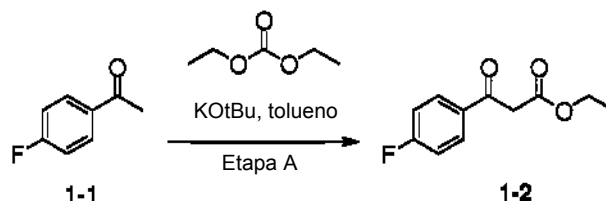
Los Ejemplos de química, esquemas sintéticos e intermedios, proporcionados en la presente memoria, están destinados a ilustrar rutas sintéticas adecuadas para la preparación de los compuestos de la invención (y sus intermedios), para ayudar a comprender la presente invención. Los compuestos que tienen definiciones para L, A, D y E y los enteros x, y, y z que quedan fuera del alcance como se establece en la reivindicación 1 se proporcionan como Ejemplos de referencia para el beneficio de comprender la invención. Con la manipulación y protección apropiadas de cualquier funcionalidad química, la síntesis de compuestos de Fórmula I se realiza por métodos análogos a los descritos en la presente memoria. Se pueden encontrar grupos protectores adecuados, por Ejemplo, en P.G.M. Wuts and T.W. Greene. Greene's Protective Groups in Organic Synthesis, 4ª ed., 2006, Wiley Interscience.

Los métodos para analizar la actividad de los compuestos de la invención se describen en los Ejemplos. Los expertos en la técnica conocerán otros métodos para identificar compuestos que tienen actividad contra la polimerasa NS5B. Por Ejemplo, McKercher et al., Nucl Acids Res, 2004, 32 (2): 422-31, describe un método para identificar compuestos inhibidores de NS5B; Burton JR, Everson, GT, Clin Liver Dis. 2009, 13, 453-465; Soriano et al., Expert Opin Pharmacother, 2013, 14, 1161-1170.

Los intermedios sintéticos se analizaron por LC-MS. Los productos finales fueron analizados y confirmados por LC-MS y ^1H RMN. El método LC-MS: el instrumento fue HPLC Agilent 1100 y espectrómetro de masas Agilent 3200 con detector ESI (+). La columna analítica utilizada fue una columna Synergi Hydro-RP (00B-4375-E0; Phenomenex), y los compuestos se eluyeron durante 3 minutos (acetonitrilo (ACN) del 10 % al 95 % en agua, que contenía ácido trifluoroacético al 0,1 %).

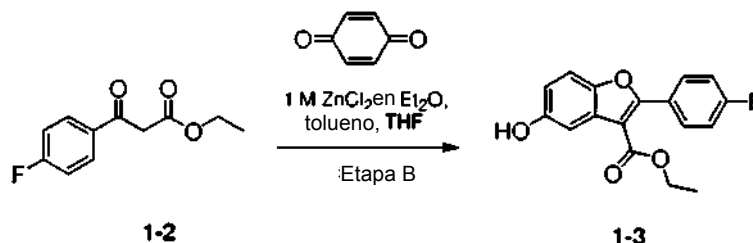
Ejemplo 1

3-(4-fluorofenil)-3-oxopropanoato de etilo (1-2).



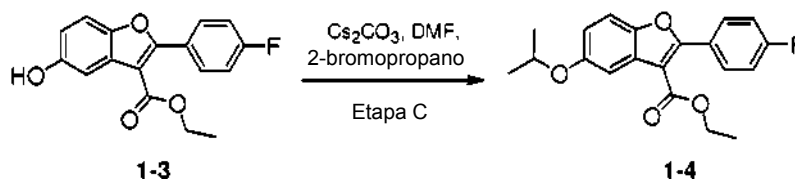
A una disolución agitada de t-butoxido de potasio (323 g, 2,89 mol) en tolueno (1 L) se añadió carbonato de dietilo (533 g, 4,51 mol) a temperatura ambiente, y la mezcla se calentó a 80 °C durante 1 h. Se añadió 1-(4-fluorofenil)-etanol (250 g, 1,80 mol) en tolueno (2 L) a la mezcla de reacción lentamente y se agitó a 70 °C durante 2h, después se enfrió a TA y se continuó la agitación durante 16 h. La mezcla de reacción se inactivó con HCl diluido, después se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (EtOAc; 3 X 800 mL). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. El compuesto bruto se purificó por destilación fraccionada para dar 1-2 (210 g, 55 % de rendimiento, 1 mol) como un líquido amarillo pálido. MS = 211,2 [M + 1]⁺.

2-(4-fluorofenil)-5-hidroxibenzofuran-3-carboxilato de etilo (1-3).



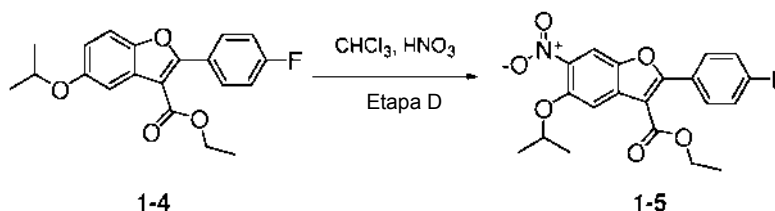
A una disolución agitada de 3-(4-fluorofenil)-3-oxopropanoato de etilo (5 g, 23 mmol) en tolueno (75 mL) se añadió ZnCl_2 (1 M en éter dietílico) (34 mL, 34,5 mmol) lentamente a 110 °C. Se añadió gota a gota p-benzoquinona (3,4 g, 30,9 mmol) en tetrahidrofurano (THF) y se continuó la agitación durante 6 h a 110 °C. La mezcla de reacción se enfrió a TA, se añadió agua (100 mL) y la mezcla se extrajo con EtOAc (100 mL). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na_2SO_4) y se concentró. El compuesto bruto se purificó por cromatografía en columna (sílice 100-200) para proporcionar 1-3 (2,6 g, 36 % de rendimiento) como un sólido marrón. MS = 301,0 [M + 1]⁺.

2-(4-fluorofenil)-5-isopropoxibenzofuran-3-carboxilato de etilo (1-4).



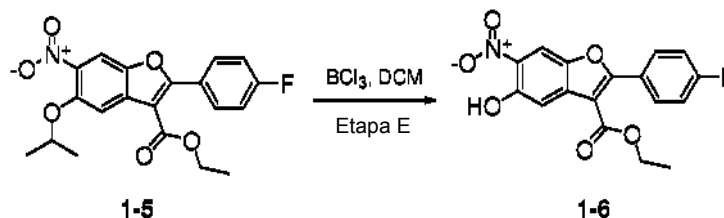
Se añadió carbonato de cesio (Cs_2CO_3 ; 58,3 g, 33 mmol) a una disolución de 1-3 (50 g, 166,6 mmol) en dimetilformamida (DMF) (250 mL) seguido de la adición de 2-bromopropano (80 mL, 83 mmol) gota a gota. Después, la mezcla de reacción se calentó a 60 °C y se agitó durante 2h. Después del consumo del material de partida (por TLC), la mezcla de reacción se diluyó con agua helada (100 mL) y se extrajo con EtOAc (100 mL). La fase orgánica se lavó con salmuera (50 mL), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. El compuesto bruto se purificó mediante lavados con éter dietílico y pentano para proporcionar 1-4 (45 g, 79 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. MS = 343,1 $[\text{M} + 1]^+$.

2-(4-fluorofenil)-5-isopropoxi-6-nitrobenzofuran-3-carboxilato de etilo (1-5).



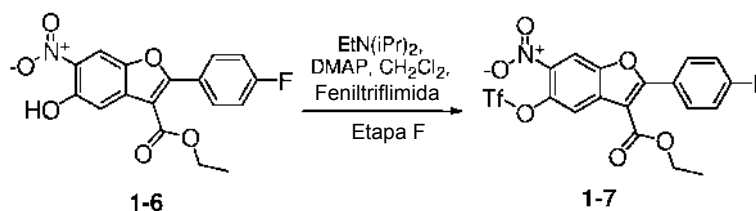
A una disolución agitada de 1-4 (45 g, 131,5 mmol) en cloroformo (500 mL) se añadió gota a gota HNO_3 al 70 % (80 mL) en CHCl_3 (200 mL) a 0 °C y se agitó a TA durante 2 h. Después de completar la reacción como se indica por TLC, la mezcla se vertió en agua helada (100 mL), se extrajo con EtOAc (100 mL). La fase orgánica se lavó con salmuera (50 mL), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. El compuesto bruto se purificó lavando con éter dietílico y pentano para proporcionar 1-5 (44 g, 86 % de rendimiento) como un sólido amarillo.

2-(4-fluorofenil)-5-hidroxi-6-nitrobenzofuran-3-carboxilato de etilo (1-6).



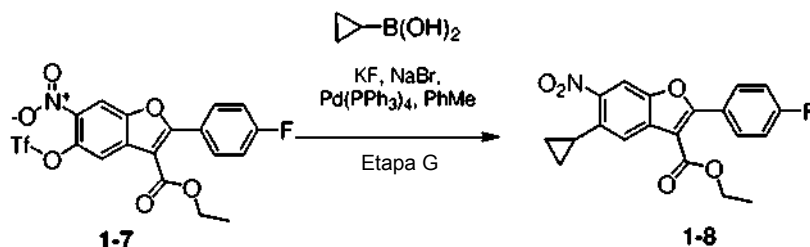
Se añadió tricloruro de boro (BCl_3 ; 500 mL, 85,7 mmol) a una disolución agitada de 1 a 5 (44 g, 113,3 mmol) en diclorometano (DCM; 900 mL) a 0 °C y la reacción se continuó agitando a la misma temperatura durante 2 h. Después de completar la reacción como se indica por TLC, la mezcla se vertió en agua helada (200 mL), se extrajo con DCM (2 X 300 mL). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (100 mL), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. El compuesto bruto se purificó mediante lavados con pentano para proporcionar 1-6 (38 g, 110,14 mmol, 97 %) como un sólido amarillo. MS = 344,1 $[\text{M} + 1]^+$.

2-(4-fluorofenil)-6-nitro-5-(trifluorometilsulfonilo)-benzofuran-3-carboxilato de etilo (1-7).



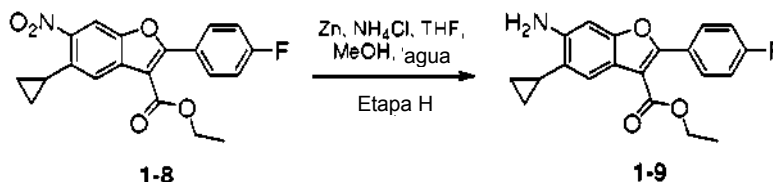
Se añadió N-fenilbis(trifluorometanosulfonamida) (feniltriflimida; 24,8 g, 69,5 mmol) a una disolución agitada de 1-6 (20 g, 57,9 mmol) en ACN/DMF (500 mL, 10: 1) a 0 °C y la reacción se continuó agitando a 0 °C durante 2 h. Después de completar la reacción (por TLC), la mezcla de reacción se vertió en agua helada (100 mL), se extrajo con EtOAc (3 X 100 mL). La fase orgánica combinada se lavó con agua (50 mL), salmuera (50 mL), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. El compuesto bruto se lavó con pentano (100 mL) y se secó para proporcionar 1-7 (27,6 g, rendimiento cuantitativo) como un sólido blanquecino.

5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-6-nitrobenzofuran-3-carboxilato de etilo (1-8).



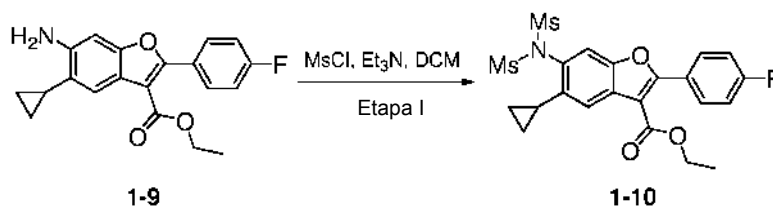
A una disolución agitada y desgasificada de 1-7 (27,6 g, 57,9 mmol) en tolueno (250 mL) se añadió ácido ciclopropilborónico (7,46 g, 86,79 mmol), bromuro de sodio (6,14 g, 59,6 mmol), fluoruro de potasio (11,4 g, 191,52 mmol). Después de desgasificar durante 20 min, se añadió $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (2 g, 1,73 mmol) y la reacción se continuó agitando a 110 °C durante 16 h. Después de que la TLC indicara la finalización de la reacción, la mezcla se vertió en agua helada (500 mL), se extrajo con EtOAc (3 X 250 mL). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (100 mL), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. El compuesto bruto se purificó por cromatografía en columna (sílice 230-400) usando 13 % de DCM en hexano para proporcionar 1-8 (8 g, 21,68 mmol, 38 % de rendimiento) como un sólido amarillo. MS = 370 $[\text{M} + 1]^+$.

6-amino-5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil) benzofuran-3-carboxilato de etilo (1-9).



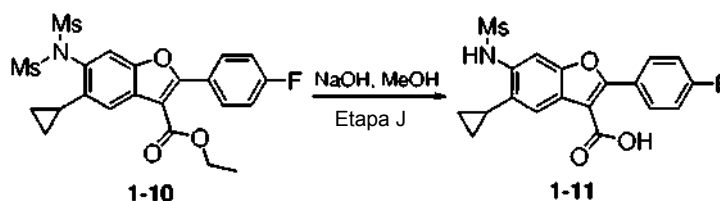
A una disolución agitada de 1-8 (5,7 g, 15,43 mmol) en una mezcla de metanol (MeOH), THF y agua (3:3:1) se añadió polvo de zinc (4,03 g, 61,73 mmol) y NH_4Cl a TA y la mezcla se calentó a 80 °C durante 6 h. Después de completar la reacción como se indica por TLC, la mezcla se filtró a través de una capa de celite, se lavó con EtOAc. El filtrado se concentró a presión reducida, el residuo bruto se diluyó con EtOAc (100 mL) y se lavó con agua (100 mL), salmuera (50 mL), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. El compuesto bruto se lavó con pentano (30 mL) para proporcionar 1-9 (5,2 g, cuantitativo) como un sólido naranja. MS = 340 $[\text{M} + 1]^+$.

5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-6-(N-(metilsulfonil)-metilsulfonamido)-benzofuran-3-carboxilato de etilo (1-10).



A una disolución agitada de 1-9 (5,2 g, 15,33 mmol) en DCM (70 mL) se añadió cloruro de mesilo (2,72 mL, 35,2 mmol), trietilamina (1,62 mL, 76,66 mmol) a 0 °C y la reacción se continuó agitando a TA durante 2 h. Después de completar el material de partida como se indica por TLC, la mezcla se vertió en agua helada (50 mL), se extrajo con DCM (100 mL). La fase orgánica se lavó con salmuera (50 mL), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró para proporcionar 1-10 (6 g, 79 % de rendimiento) como un sólido naranja. MS = 496,4 $[\text{M} + 1]^+$.

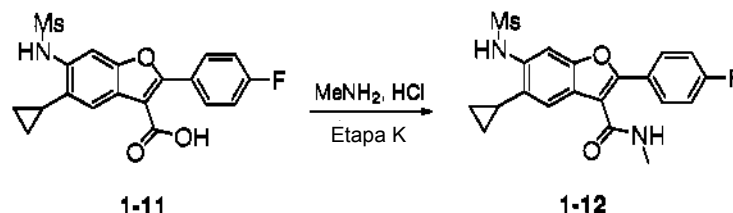
Ácido 5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-6-(metilsulfonamido) benzofuran-3-carboxílico (1-11).



A una disolución agitada de 1-10 (6 g, 12,12 mmol) en una mezcla de MeOH, THF y H_2O (3:3:1,75 mL) se añadió NaOH (1,93 g, 48,48 mmol) a TA y se agitó durante 6 h a 80 °C. Después de completar la reacción como se indica por TLC, la mezcla de reacción se concentró para eliminar los volátiles orgánicos, el compuesto bruto se diluyó con agua (20 mL) y se neutralizó usando HCl 1 N (pH -3-4), se extrajo con EtOAc (100 mL). La fase orgánica se lavó con

salmuera (50 mL), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. El compuesto bruto se lavó con pentano para proporcionar 1-11 (4,9 g, cuantitativo) como un sólido blanquecino. MS = 390,1 $[\text{M} + 1]^+$.

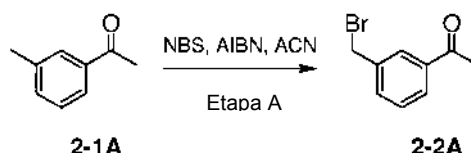
5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-N-metil-6-(metilsulfonamido) benzofuran-3-carboxamida (1-12).



- 5 A una disolución de 1-11 (14 g, 35,9 mmol) en DCM (150 mL) se añadió HATU (27,3 g, 71,9 mmol), DIPEA (18,8 mL, 107,9 mmol) a 0 °C y la reacción se continuó agitando a temperatura ambiente durante 16 h. Después de completar la reacción como se indica por TLC, la mezcla se vertió en agua helada (100 mL), se extrajo con EtOAc (100 mL). La fase orgánica se lavó con agua (50 mL), salmuera (50 mL), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. El compuesto bruto se purificó por cromatografía en columna (sílice 100-200) y lavados con DCM y pentano para proporcionar 1-12 (11 g, rendimiento del 75,8 %) como un sólido blanquecino. MS = 403,5 $[\text{M} + \text{H}]^+$.
- 10

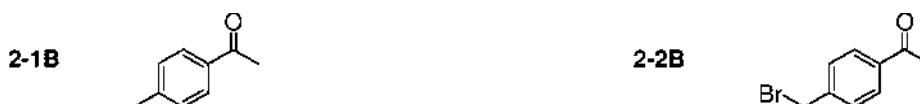
Ejemplo 2

1-(3-bromometil-fenil)-etanona (2-2A).

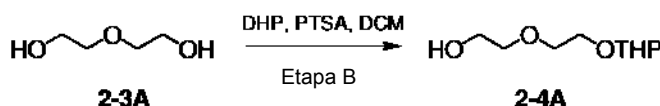


- 15 A una disolución agitada de 1-m-toliletanona 2-1A (25 g, 186,43 mmol) en ACN (ACN; 200 mL) se añadió NBS (36,4 g, 205,07 mmol) y azoisobutironitrilo (AIBN; 3,06 g, 18,64 mmol) a temperatura ambiente (ambiente; TA). La mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 6 horas (h) en atmósfera de N_2 . El disolvente de la mezcla de reacción se evaporó a presión reducida y el residuo bruto se lavó con tolueno (500 mL) y se filtró el precipitado (NBS). El filtrado se evaporó a presión reducida y el residuo bruto se purificó por cromatografía en columna instantánea (sílice 100-200) usando EtOAc al 3 % (EtOAc) en éter de petróleo (éter pet.) para proporcionar 2-2A (27,6 g, 129,57 mmol, 70 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. MS (ESI): m/z 213.0 $(\text{M} + 1)^+$.
- 20

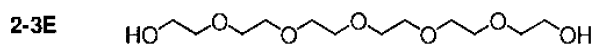
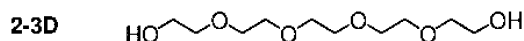
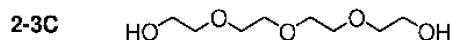
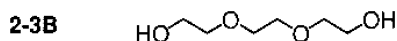
La etapa A anterior se adaptó usando 1-p-tolil-etanona 2-1B para preparar 2-2B.



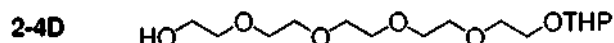
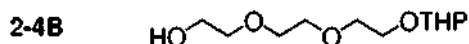
2-(2-(Tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)-etoxi)-etanol (2-4A).



- 25 A una disolución agitada de 2,2'-oxidietanol 2-3A (30 g, 282,70 mmol) en DCM (900 mL) se añadió dihidropirano (DHP; 20,6 mL, 226,16 mmol) y p-toluenosulfonato de piridinio (PTSA; 5,3 g, 28,27 mmol) a 0 °C, y se agitó a TA durante 4 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (600 mL) se extrajo con CH_2Cl_2 (3 X 800 mL), las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 X 100 mL) y se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna instantánea (sílice 100-200) usando MeOH al 2 % (MeOH) en DCM para proporcionar 2-4A (16 g, 84,21 mmol, 30 % de rendimiento) como un líquido espeso amarillo.
- 30



La etapa B se adaptó sustituyendo 2-3B por 2-3E por 2-3A, para preparar los siguientes compuestos de tetrahydro-2H-pirano (THP):



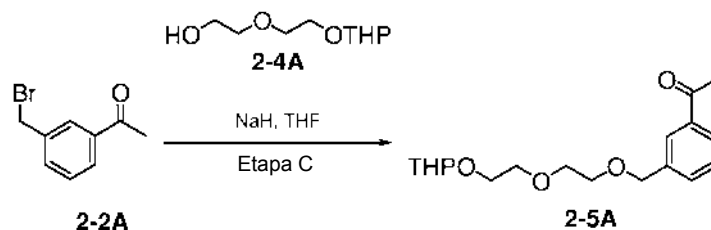
Se usó 2-3B (30 g, 0,2 mmol) para preparar 2-4B (10 g, 21 % de rendimiento).

Se usó 2-3C (30 g, 0,15 mmol) para preparar 2-4C (7 g, 16 % de rendimiento).

Se usó 2-3D (10 g, 42,0 mmol) para preparar 2-4D (3,01 g, 22,2 % de rendimiento).

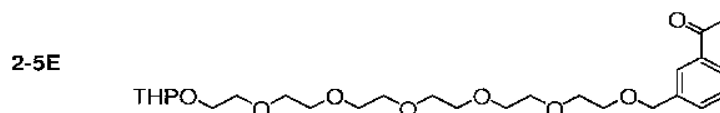
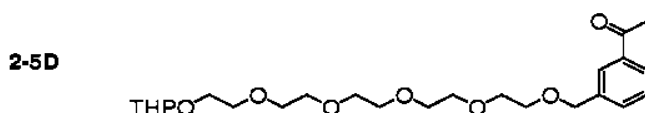
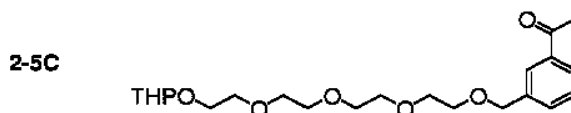
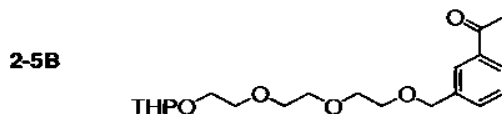
Se usó 2-3E (10 g, 35,0 mmol) para preparar 2-4E (4,02 g, 30,8 % de rendimiento).

1- (3-(2-(2-Tetra-2H-piran-2-iloxi)-etoxi)-etoxi)-metil)-fenil)-etanona (2-5A).



A una disolución agitada de 1-(3-(bromometil)-fenil)-etanona 2-2A (8 g, 42,1 mmol) en THF (50 mL) se añadió NaH (1,6 g, 42,1 mmol) a 0 °C, y la reacción continuó a TA durante 30 min. Se añadió 2-4A (9,3 g, 44,2 mmol) en THF (30 mL) a la mezcla de reacción a 0 °C durante 5 minutos, y la reacción continuó a TA durante 16 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua helada (100 mL) y se extrajo con EtOAc (3 X 200 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 X 200 mL), salmuera (150 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna instantánea (sílice 100-200) usando EtOAc al 20 %/hexanos para proporcionar 2-5A (3,8 g, 11,80 mmol, 28 % de rendimiento) como un líquido espeso amarillo. MS (ESI): m/z 344,9 (M + 23)⁺.

La etapa C se adaptó sustituyendo 2-4B por 2-4E por 2-4A, respectivamente, para preparar los siguientes compuestos:



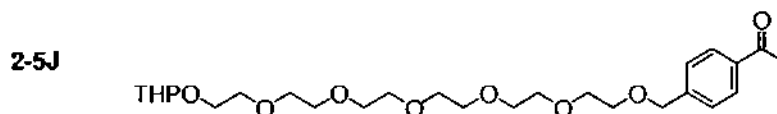
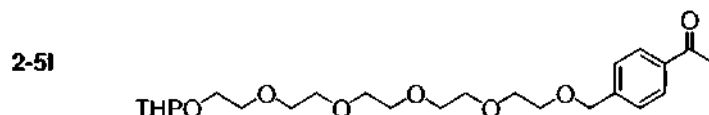
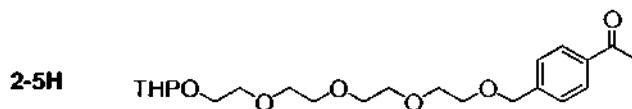
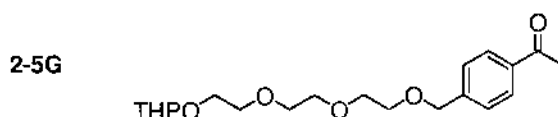
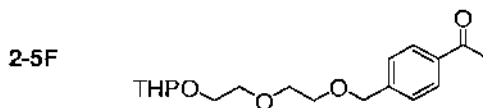
Se usó 2-4B (1,3 g, 5,0 mmol) para preparar 2-5B (3,8 g, 28 % de rendimiento).

2-4C (2,5 g, 9,027 mmol) se utilizó para preparar 2-5C (1,7 g, 46 % de rendimiento). MS (ESI): m/z 428,2 (M + 18)⁺.

5 Se usó 2-4D (3,0 g, 9,32 mmol) para preparar 2-5D (1,51g, 35,7 % de rendimiento). MS (ESI): m/z 477,2 (M + 23)⁺.

Se usó 2-4E (3,0 g, 8,19 mmol) para preparar 2-5E (1,71 g, 41,2 % de rendimiento).

La etapa C también se adaptó sustituyendo 2-2B por 2-2A, junto con 2-4A a 2-4E, respectivamente, para preparar los siguientes compuestos:



10 Se usó 2-4A (1,6 g, 8,4 mmol) para preparar 2-5F (910 mg, 32 % de rendimiento). MS (ESI): m/z 340,2 (M + 18)⁺.

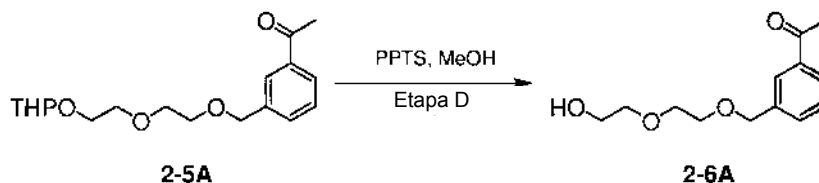
Se usó 2-4B (1,4 g, 5,0 mmol) para preparar 2-5G (790 mg, 38 % de rendimiento).

Se usó 2-4C (1,3 g, 4,67 mmol) para preparar 2-5H (750 mg, 38 % de rendimiento).

Se usó 2-4D (1,5 g, 4,658 mmol) para preparar 2-5I (950 mg, 45 % de rendimiento). MS (ESI): m/z 472,3 (M + 18)⁺.

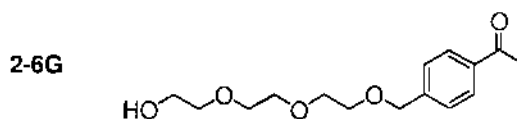
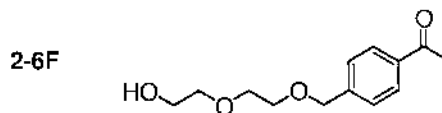
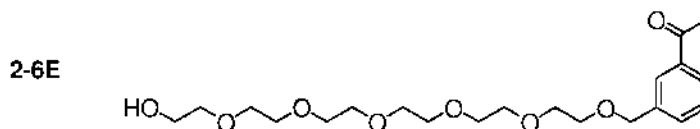
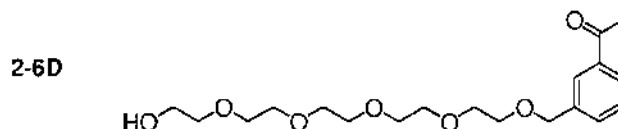
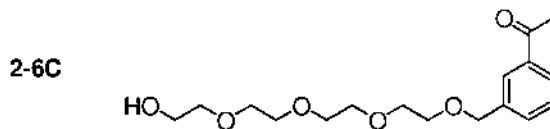
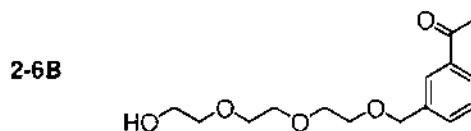
Se usó 2-4E (1,8 g, 4,92 mmol) para preparar 2-5J (1,02 g, 41 % de rendimiento). MS (ESI): m/z 516,3 (M + 18)⁺.

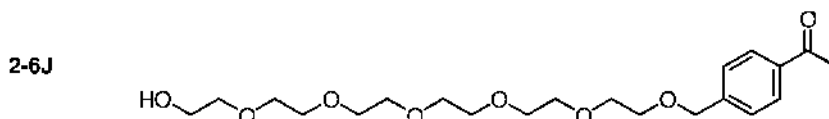
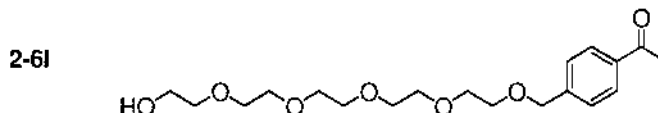
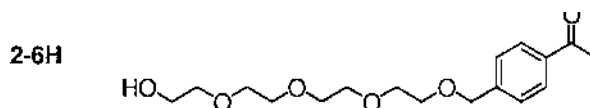
1-(3-(2-(2-Hidroxietoxi)-etoxi)-metil)-fenil)-etanon (2-6A).



A una disolución agitada de 2-5A (3,8 g, 11,8 mmol) en MeOH (40 mL) se añadió p-toluenosulfonato de piridinio (PPTS; 0,59 g, 2,30 mmol) a 0 °C y se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Los disolventes se destilaron a presión reducida. El residuo obtenido se extrajo con EtOAc (3 X 150 mL). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (100 mL), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna instantánea (sílice 100-200) usando acetona al 5 % en DCM para proporcionar 2-6A (1,4 g, 5,88 mmol, 50 % de rendimiento) como un líquido gomoso. MS (ESI): m/z 239,0 (M + 1)⁺.

El procedimiento anterior se adaptó para preparar los siguientes compuestos:





Se usó 2-5B (720 mg, 5.0 mmol) para preparar 2-6B (589 mg, 84 % de rendimiento). MS no recogido.

Se usó 2-5C (1,7 g, 4,146 mmol) para preparar 2-6C (1,2 g, 89 %). MS (ESI): m/z 327,1 (M + 1)⁺.

Se usó 2-5D (1,5 g, 3,3 mmol) para preparar 2-6D (850 mg, 70 %). MS (ESI): m/z 371,1 (M + 1)⁺.

5 Se usó 2-5E (1,7 g, 3,4 mmol) para preparar 2-6E (1,1 g, 78 %). MS (ESI): m/z 415,2 (M + 1)⁺.

Se usó 2-5F (900 mg, 2,8 mmol) para preparar 2-6F (650 mg, 97 %). MS (ESI): m/z 239,1 (M + 1)⁺.

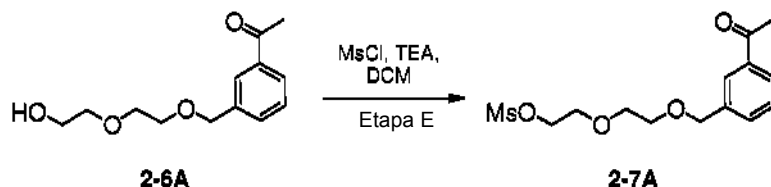
Se usó 2-5G (790 mg, 2.1 mmol) para preparar 2-6G (600 mg, 92 %). MS (ESI): m/z 283,1 (M + 1)⁺.

Se usó 2-5H (1,3 g, 4,67 mmol) para preparar 2-6H (750 mg, 38 %). MS (ESI): m/z 412 (M + 1)⁺.

Se usó 2-5I (950 mg, 2,092 mmol) para preparar 2-6I (560 mg, 72 %). MS (ESI): m/z 369,3 (M + 1)⁺.

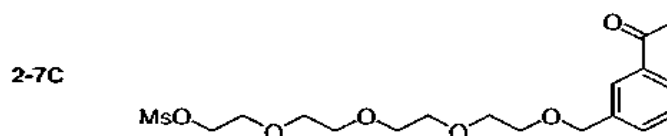
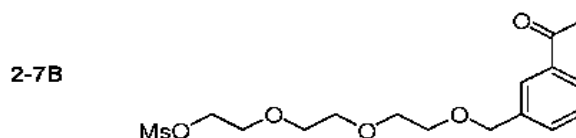
10 Se usó 2-5J (1,02 g, 2 mmol) para preparar 2-6J (800 mg, 94 %). MS (ESI): m/z 415,2 (M + 1)⁺.

2-(2-(3-Acetilbenciloxi)etoxi)etil metanosulfonato (2-7A).

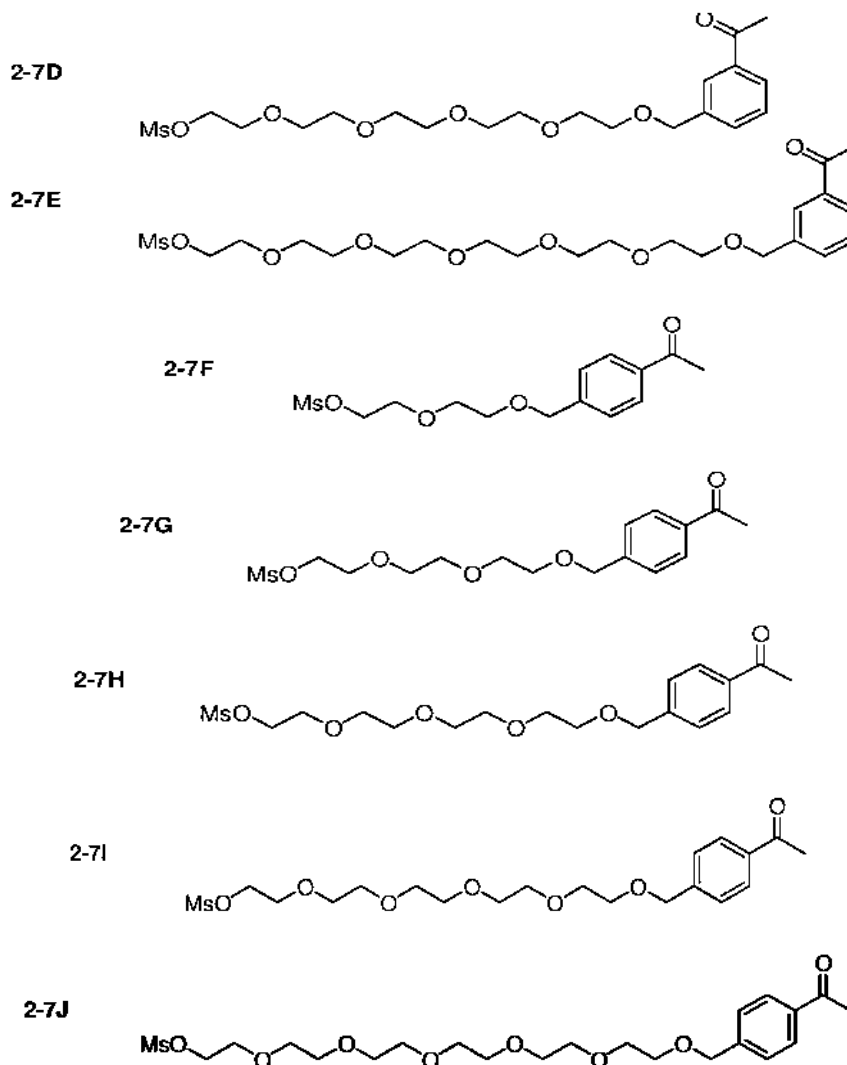


15 Se añadió cloruro de metanosulfonilo (0,7 mL, 8,80 mmol) a una disolución de 2-6A (1,4 g, 5,88 mmol) en DCM (50 mL) y trietilamina (2,5 mL, 17,6 mmol) a 0 °C y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (50 mL) y se extrajo con DCM (3 X 100 mL). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (100 mL), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna instantánea (sílice 100-200) usando EtOAc al 30 % en hexanos para proporcionar 2-7A (1,8 g, 5,69 mmol, rendimiento del 97 %) como líquido gomoso. MS (ESI): m/z 316.8 (M + 1)⁺.

El procedimiento anterior se adaptó para preparar los siguientes compuestos:



20



Se usó 2-6B (700 mg, 2,4 mmol) para preparar 2-7B (650 mg, 68 %). MS (ESI): m/z 361,1 (M + 1)⁺.

Se usó 2-6C (400 mg, 1,226 mmol) para preparar 2-7C (420 mg, 85 %). MS no recogido.

5 Se usó 2-6D (850 mg, 2,29 mmol) para preparar 2-7D (800 mg, 78 %). MS (ESI): m/z 466,2 (M + 18)⁺.

Se usó 2-6E (500 mg, 2,29 mmol) para preparar 2-7E (460 mg, 70 %). MS no recogido.

Se usó 2-6F (650 mg, 2,7 mmol) para preparar 2-7F (660 mg, 76 %). MS (ESI): m/z 317 (M + 1)⁺.

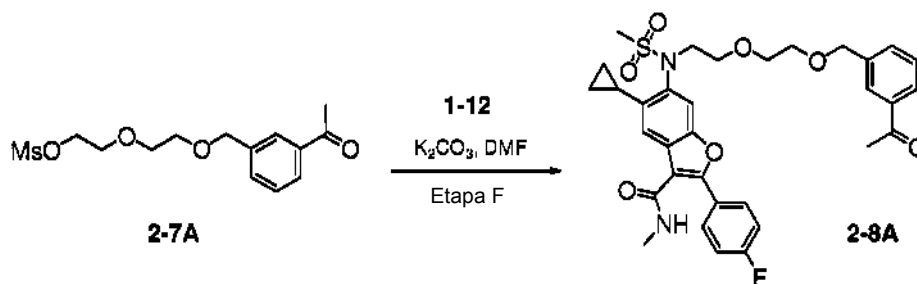
Se usaron 2-6G (600 mg, 2,1 mmol) para preparar 2-7G (540 mg, 72 %). MS (ESI): m/z 361,0 (M + 1)⁺.

Se usó 2-6H (600 mg, 1,46 mmol) para preparar 2-7H (460 mg, 78 %). MS no recogido.

10 Se usó 2-6I (560 mg, 1,513 mmol) para preparar 2-7I (600 mg, 88 %). MS (ESI): m/z 466,3 (M + 18)⁺.

Se usó 2-6J (800 mg, 1,92 mmol) para preparar 2-7J (610 mg, 64 %). MS (ESI): m/z 493,1 (M + 1)⁺.

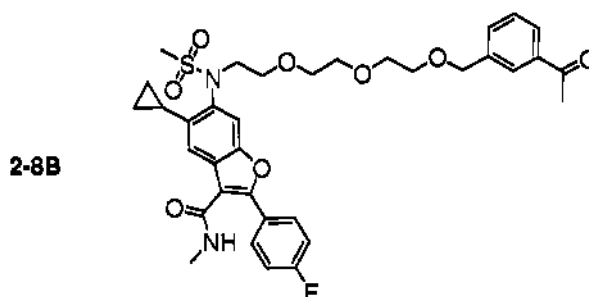
6-(N-(2-(2-(3-Acetilbenciloxi)-etoxi)-etil)-metilsulfonamido)-5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-N-metil-benzofuran-3-carboxamida (2-8A).



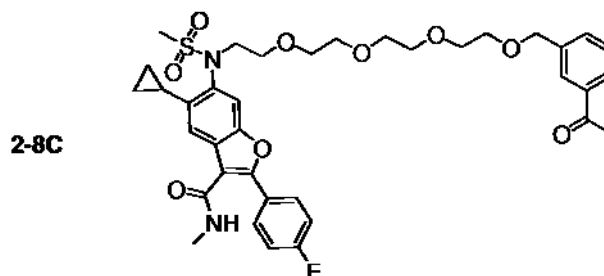
A una disolución agitada de [1-12] (1,6 g, 4,00 mmol) en DMF (40 mL) se añadió carbonato de potasio (1,6 g, 11,90 mmol) seguido de 2-7A (1,8 g, 5,60 mmol), cantidad catalítica de yoduro de tetrabutilamonio a 80 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a TA y se diluyó con EtOAc (75 mL), se lavó con agua (2 X 40 mL), salmuera (25 mL) y se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna instantánea (sílice 100-200) usando MeOH-DCM al 2 % para proporcionar 2-8A (1,3 g, 2,09 mmol, 42 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. MS (ESI): m/z 622,9 (M + 1)⁺.

El procedimiento anterior se adaptó para preparar los siguientes compuestos:

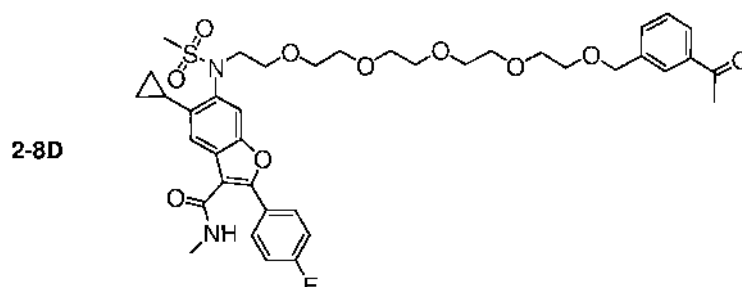
Metilamida del ácido 6-[(2-{2-[2-(3-acetil-benciloxi)-etoxi]-etoxi}-etil)-metanosulfonyl-amino]-5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-benzofurano-3-carboxílico (2-8B). Se usó 2-7B (535 mg, 1,4 mmol) para preparar 2-8B (518 mg 63 %). MS (ESI): m/z 667,2 (M + 1)⁺.



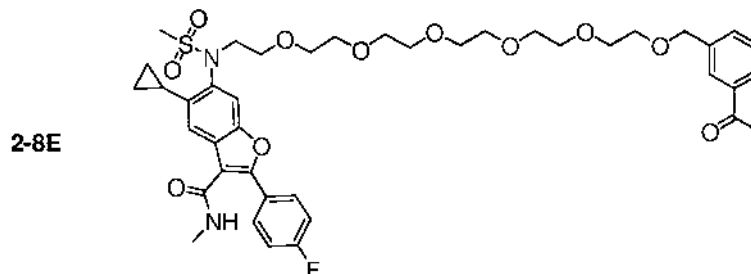
Metilamida del ácido 6-[(2-{2-[2-[2-(3-acetil-benciloxi)-etoxi]-etoxi]-etoxi}-etil)-metanosulfonyl-amino]-5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-benzofuran-3-carboxílico (2-8C). Se usó 2-7C (380 mg, 0,940 mmol) para preparar 2-8C (320 mg, 57 %). MS (ESI): m/z 711,1 (M + 1)⁺.



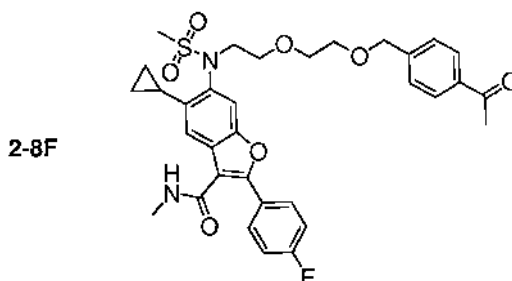
Metilamida del ácido 6-[(2-{2-[2-[2-[2-(3-acetil-benciloxi)-etoxi]-etoxi]-etoxi]-etoxi}-etil)-metanosulfonyl-amino]-5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-benzofuran-3-carboxílico (2-8D): Se usó 2-7D (536 mg, 1,19 mmol) para preparar 2-8D (550 mg, 73 %). MS (ESI): m/z 755,2 (M + 1)⁺.



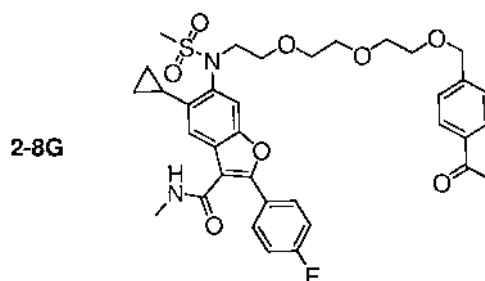
Metilamida del ácido 6-[(2-{2-[2-(2-{2-[2-(3-acetil-benciloxi)-etoxi]-etoxi]-etoxi]-etoxi]-etil)-metanosulfonil-amino]-5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-benzofuran-3-carboxílico (2-8E): Se usó 2-7E (411 mg, 0,83 mmol) para preparar 2-8E (402 mg, 64 %). MS (ESI): m/z 799,2 ($M + 1$)⁺.



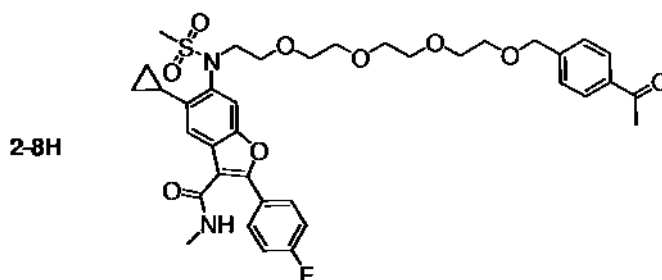
- 5 Metilamida del ácido 6-[(2-{2-[2-(4-acetil-benciloxi)-etoxi]-etil)-metanosulfonil-amino]-5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-benzofuran-3-carboxílico (2-8F): Se usó 2-7F (377 mg, 1,19 mmol) para preparar 2-8F (460 mg, 75 %). MS (ESI): m/z 623,2 ($M + 1$)⁺.



- 10 Metilamida del ácido 6-[(2-{2-[2-(4-Acetil-benciloxi)-etoxi]-etoxi]-etil)-metanosulfonil-amino]-5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-benzofurano-3-carboxílico (2-9G): Se usó 2-7G (429 mg, 1,1 mmol) para preparar 2-8G (420 mg, 65 %). MS (ESI): m/z 665,6 ($M + 1$)⁺.



- 15 Metilamida del ácido 6-[(2-{2-[2-[2-(4-acetil-benciloxi)-etoxi]-etoxi]-etoxi]-etil)-metanosulfonil-amino]-5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-benzofuran-3-carboxílico (2-8H): Se utilizó 2-7H (1,18 g, 3,61 mmol) para preparar 2-8H (1,4 g cuantitativo). MS (ESI): m/z 711,3 ($M + 1$)⁺.



Metilamida del ácido 6-[(2-{2-[2-[2-[2-(4-acetil-benciloxi)-etoxi]-etoxi]-etoxi]-etil)-metanosulfonil-amino]-5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-benzofuran-3-carboxílico (2-8I): Se usó 2-7I (434 mg, 0,970 mmol) para preparar 2-8I (300 mg, 53 %). MS (ESI): m/z 755,3 ($M + 1$)⁺.



Metilamida del ácido 6-[(2-[2-[2-(2-[2-(4-acetil-benciloxi)-etoxi]-etoxi)-etoxi]-etoxi]-etil)-metanosulfonyl-amino]-5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-benzofuran-3-carboxílico (2-8J): Se usó 2-7J (440 mg, 0,89 mmol) para preparar 2-8J (350 mg, 58 %). MS (ESI): m/z 799.3 ($M + 1$)⁺.



5

Éster etílico del ácido 4-{3-2-(2-[[5-ciclopil-2-(4-fluoro-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanosulfonil-amino]-etoxi)-etoximetil]-fenilo)-2-hidroxi-4-oxo-but-2-enoico (2-9A).



10

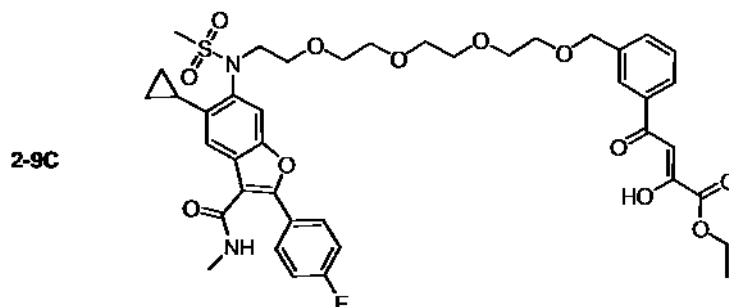
El procedimiento anterior se adaptó para preparar los siguientes compuestos:

Éster etílico del ácido 4-(3-[2-[2-(2-[[5-ciclopil-2-(4-fluoro-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanosulfonil-amino]-etoxi)-etoxi]-etoximetil]-fenil)-2-hidroxi-4-oxo-but-2-enoico (2-9B): Se usó 2-8B (100 mg, 0.15 mmol) para preparar 2-9B (60 mg, bruto). MS (ESI): m/z 767,2 (M + 1)⁺.

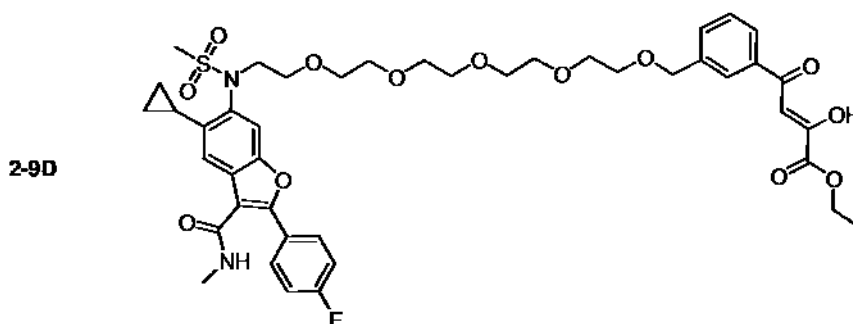


20

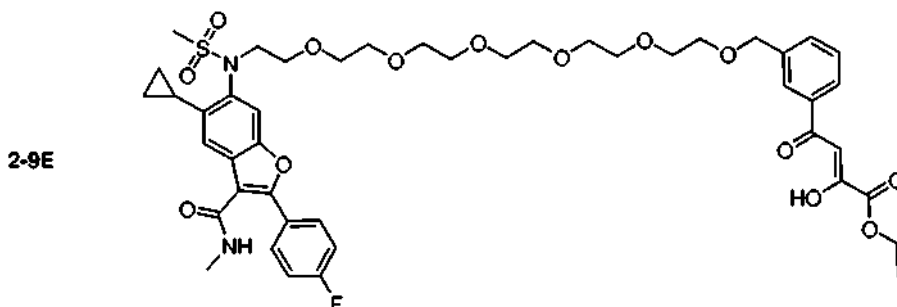
Éster etílico del ácido 4-[3-(2-[2-(2-[2-(2-[5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanosulfonil-amino)-etoxi)-etoxi]-etoxi)-etoximetil]-fenil]-2-hidroxi-4-oxo-but-2-enoico (2-9C): Se usó 2-8C (160 mg, 0.225 mmol) para preparar 2-9C (110 mg, bruto). MS (ESI): m/z 811.2 ($M + 1$)⁺.



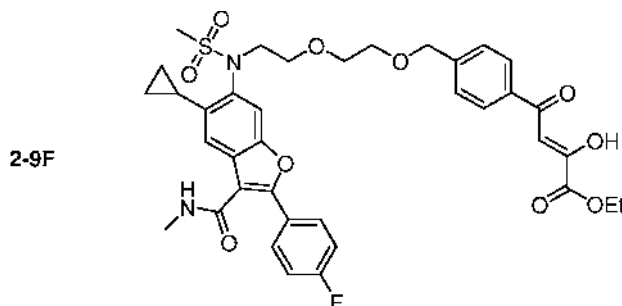
- 5 Éster etílico del ácido 4-[3-(2-[2-(2-[2-(2-[5-Ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanosulfo-nilo-amino)-etoxi)-etoxi]-etoxi)-etoximetil]-fenil]-2-hidroxi-4-oxo-but-2-enoico (2-9D): Se usó 2-8D (100 mg, 0,13 mmol) para preparar 2-9D (50 mg, 44 %). MS (ESI): m/z 855.3 ($M + 1$)⁺.



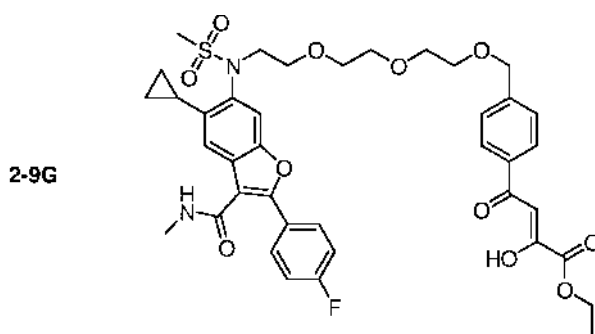
- 10 Éster etílico del ácido 4-(3-[2-(2-[2-(2-[2-(2-[5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanosul-fonil-amino)-etoxi)-etoxi]-etoxi)-etoxi)-etoximetil]-fenil)-2-hidroxi-4-oxo-but-2-enoico (2-9E): Se usó 2-8E (100 mg, 0,12 mmol) para preparar 2-9E (75 mg, 66 %). MS (ESI): m/z 899.3 ($M + 1$)⁺.



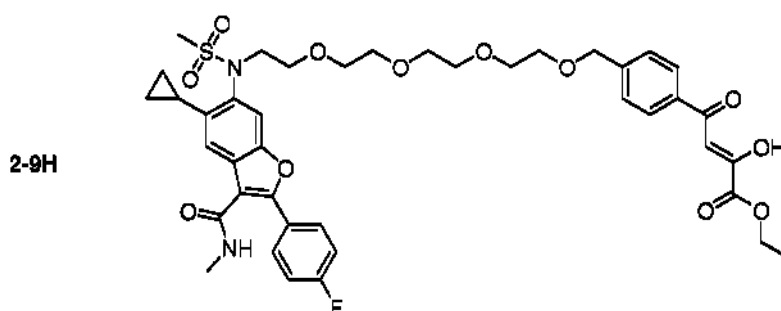
- 15 Éster etílico del ácido 4-[4-[2-(2-[5-ciclopropil-2-(4-ftuoro-fenil))-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanosulfonil-amino)-etoxi)-etoximetil]-fenil]-2-hidroxi-4-oxo-but-2-enoico (2-9F): Se usó 2-8F (100 mg, 0,16 mmol) para preparar 2-9F (150 mg). MS (ESI): m/z 723.1 ($M + 1$)⁺.



Éster etílico del ácido 4-(4-[2-(2-[2-[5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanosulfonil-amino)-etoxi)-etoxi]-etoximetil)-fenil)-2-hidroxi-4-oxo-but-2-enoico (2-9G): Se usó 2-8G (100 mg, 0,15 mmol) para preparar 2-9G (115 mg, bruto). MS (ESI): m/z 767.0 ($M + 1$)⁺.

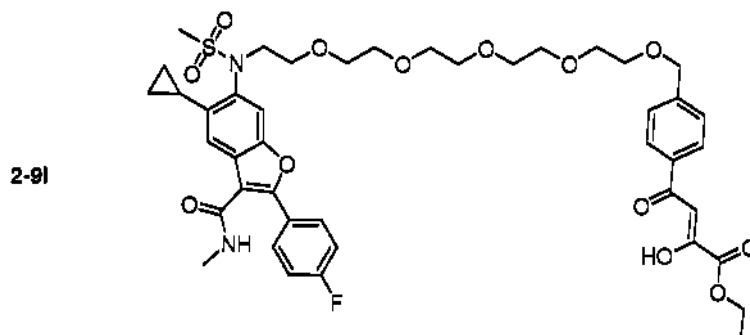


Éster etílico del ácido 4-[4-(2-[2-(2-[2-(2-[5-Ciclopropil-2-[4-fluoro-fenil]-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanosulfonil-amino)-etoxi]-etoxi)-etoxi]-etoximetil)-fenil]-2-hidroxi-4-oxo-but-2-enoico (2-9H): Se usó 2-8H (100 mg, 0,14 mmol) para preparar 2-9H (80 mg, bruto). MS (ESI): m/z 811,6 ($M + 1$)⁺.

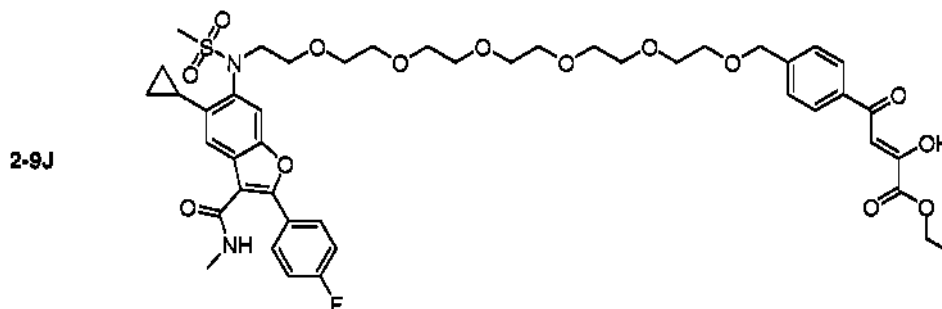


5

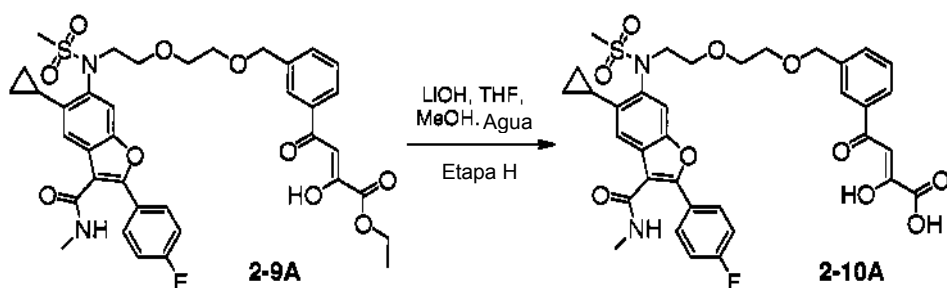
Éster etílico del ácido 4-{4-[2-(2-[2-(2-[2-(2-[5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanosulfo-nilo-amino)-etoxi]-etoxil-etoxi)-etoximetil]-fenil]-2-hidroxi-4-oxo-but-2-enoico (2-9I): Se usó 2-8I (100 mg, 0,132 mmol) para preparar 2-9I (90 mg, bruto). MS (ESI): m/z 855,3 ($M + 1$)⁺.



10 Éster etílico del ácido 4-(4-{2-[2-(2-[2-(2-[2-(2-[5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanosul-fonil-amino)-etoxi]-etoxi]-etoxi]-etoxi]-etoximetil)-fenil]-2-hidroxi-4-oxo-but-2-enoico (2-9J): Se usó 2-8J (150 mg, 0,19 mmol) para preparar 2-9J (120 mg, 71 %). MS (ESI): m/z 899,4 ($M + 1$)⁺.



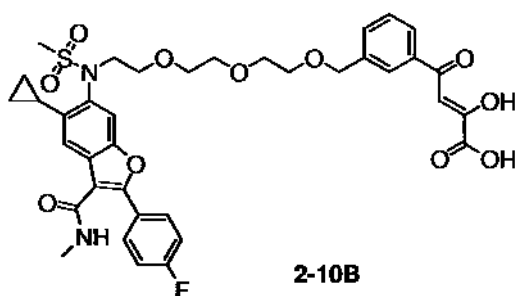
15 Ácido 4-{3-[2-(2-[5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanosulfonil-amino)-etoxi]-etoximetil]-fenil]-2-hidroxi-4-oxo-but-2-enoico (2-10A).



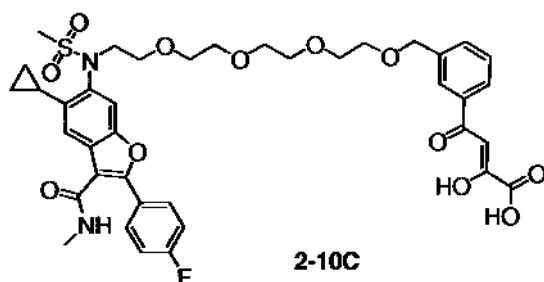
5 petróleo (50 mL). Después, la fase acuosa se neutralizó con HCl 1 N (10 mL) seguido de extracción con EtOAc (3 X 100 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 X 50 mL), se secó Na_2SO_4 y se concentraron. El residuo se purificó por HPLC preparativa para proporcionar 2-10A (50 mg) como un sólido blanquecino. MS (ESI): m/z 693.7 (M-1)⁺.

El procedimiento anterior se adaptó para preparar los siguientes compuestos:

10 Ácido 4-(3-{2-[2-(2-{[5-ciclopil-2-(4-fluoro-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanosulfonil-amino}-etoxi)-etoxi]-etoximetil}-fenil)-2-hidroxi-4-oxo-but-2-enoico (2-10B): Se usó 2-9B (60 mg, bruto) para preparar 2-10B (5,0 mg). MS (ESI): m/z 739.3 (M + 1)⁺.



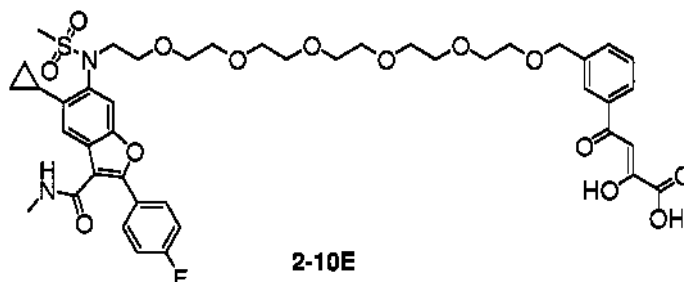
15 Ácido 4-[3-(2-[2-(2-[5-ciclopil-2-(4-fluoro-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanosulfonil-amino)-etoxi]-etoxi]-etoximetil)-fenil]-2-hidroxi-4-oxo-but-2-enoico (2-10C): Se usó 2-9C (120 mg, 0,148 mmol) para preparar 2-10C (4 mg, 4 %). MS (ESI): m/z 781.6 (M-1)⁺.



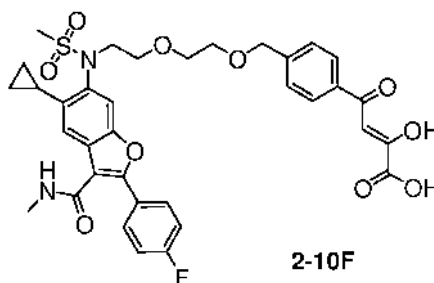
20 Ácido 4-{3-[2-(2-{2-[2-(2-{[5-ciclopil-2-(4-fluoro-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanosulfonil-amino)-etoil]-etoil]-etoil]-etoximetil]-fenil}-2-hidroxi-4-oxo-but-2-enoico (2-10D): Se usó 2-9D (50 mg, 0,06 mmol) para preparar 2-10D (5 mg, 10 %). MS (ESI): m/z 827,2 (M + 1)⁺.



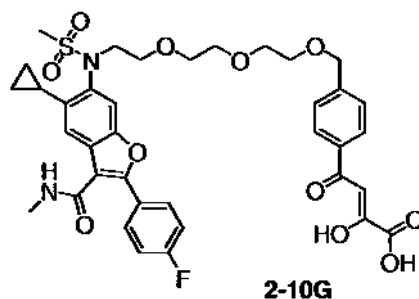
Ácido 4-(3-{2-[2-(2-{2-[2-(2-[5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanosulfonil-amino)-etoxi]-etoxi]-etoxi]-etoxi]-etoxi]-etoximetil]-fenil)-2-hidroxi-4-oxo-but-2-enoico (2-10E): Se usó 2-9E (40 mg, 0,05 mmol) para preparar 2-10E (5 mg, 11 %). MS (ESI): m/z 870,6 (M + 1)⁺.



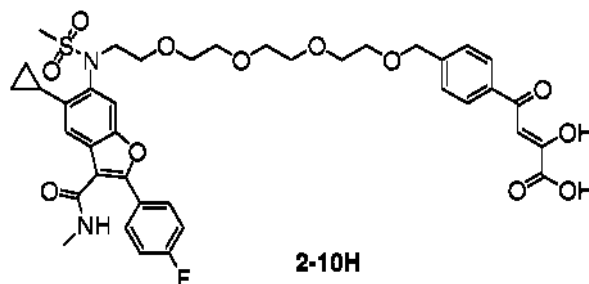
- 5 Ácido 4-{4-[2-(2-{[5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanosulfonil-amino)-etoxi]-etoximetil]-fenil)-2-hidroxi-4-oxo-but-2-enoico (2-10F): Se usó 2-9F (90 mg, bruto) para preparar 2-10F (8,6 mg). MS (ESI): m/z 692,9 (M-1).



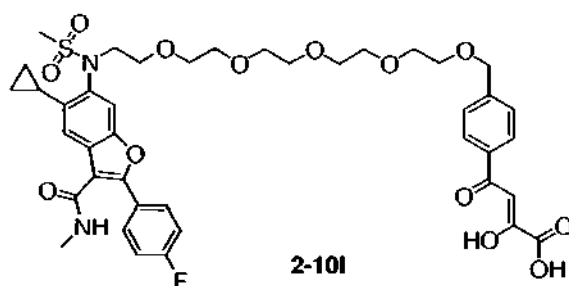
- 10 Ácido 4-(4-{2-[2-(2-{[5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanosulfonil-amino)-etoxi]-etoxi]-etoximetil]-fenil)-2-hidroxi-4-oxo-but-2-enoico (2-10G): Se usó 2-9G (50 mg, bruto) para preparar 2-10G (3,6 mg). MS (ESI): m/z 739,3 (M + 1)⁺.



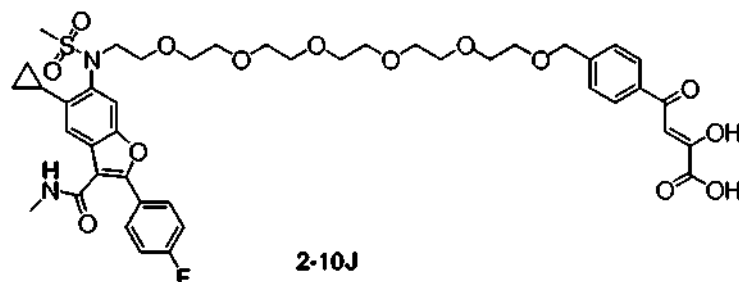
- 15 Ácido 4-[4-(2-{2-[2-(2-{[5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanosulfonil-amino)-etoxi]-etoxi]-etoxi]-etoximetil]-fenil)-2-hidroxi-4-oxo-but-2-enoico (2-10H): Se usó 2-9H (60 mg, 0,074 mmol) para preparar 2-10H (11,5 mg, 19 %). MS (ESI): m/z 783,3 (M + 1)⁺.



Ácido 4-{4-[2-(2-{2-[2-(2-{[5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanosulfonil-amino)-etoxi]-etoxi]-etoxi]-etoxi]-etoximetil]-fenil)-2-hidroxi-4-oxo-but-2-enoico (2-10I): Se usó 2-9I (60 mg, 0,0705 mmol) para preparar 2-10I (6 mg, 10 %). MS no recogido.



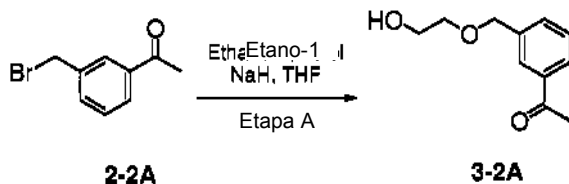
Ácido 4-(4-{2-[2-(2-[2-(2-{[5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanosul-fonil-amino)-etoxi]-etoxi]-etoxi]-etoxi]-etoxi]-etoximetil)-fenil)-2-hidroxi-4-oxo-but-2-enoico (2-10J): Se usó 2-9J (70 mg, 0,08 mmol) para preparar 2-10J (10 mg, 14 %). MS (ESI): m/z 871,8 (M + 1)⁺.



5

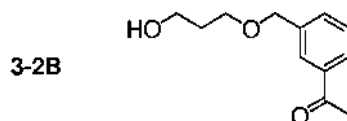
Ejemplo 3

1-(3-((2-Hidroxietoxi)-metil)-fenil)-etanona (3-2A).



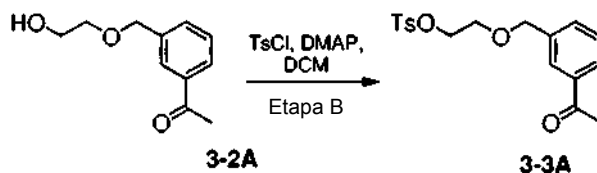
A una disolución agitada de 2-2A (5 g, 23,5 mmol) en THF (50 mL) se añadió etano-1,2-diol (1,31 g, 21,22 mmol) y Ag₂O (8,15 g, 35,3 mmol) a TA, después a reflujo durante 12 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró, después se diluyó con EtOAc (300 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 X 200 mL), salmuera (150 mL), se secaron sobre Na₂SO₄, y se concentraron. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna instantánea (sílice 100-200) usando EtOAc al 30 %/hexanos para proporcionar 3-2A (2,01 g, 10,3 mmol, rendimiento del 44,6 %) como un líquido espeso incoloro. MS (ESI): m/z 195,06 (M + 1)⁺.

15



Adaptando el procedimiento anterior (Etapa A), se sustituyó el propano-1,2-diol (1 g, 4,73 mmol) por etano-1,2-diol para preparar 3-2B (670 mg, 68 %). MS (ESI): m/z 209,0 (M + 1)⁺.

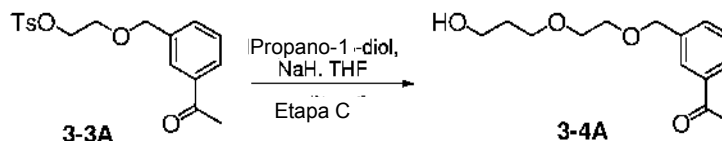
2-((3-acetilbencil)-oxi)-etil-4-metilbencenosulfonato (3-3A).



Se añadió cloruro de p-toluenosulfonilo (740 mg, 3,91 mmol) a una disolución de 3-2A (630 mg, 3,01 mmol) en DCM (15 mL) y trietilamina (1,45 mL, 9,6 mmol) a 0 °C y DMAP (cantidad cat.), agitado a TA durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (100 mL) y se extrajo con DCM (3 X 100 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 mL), se secaron sobre Na₂SO₄, y se concentraron. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna instantánea (sílice 100-200) usando EtOAc al 30 % en hexanos para proporcionar 3-3A (710 mg, 2,06 mmol, rendimiento del 64,2 %) como un líquido gomoso marrón. MS (ESI): m/z 348,9 (M + 1)⁺.

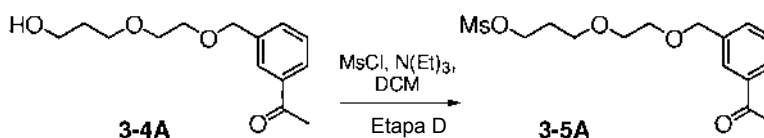
25

1-(3-((2-(3-hidroxipropoxi)-etoxi)-metil)-fenil)-etanona (3-4A).



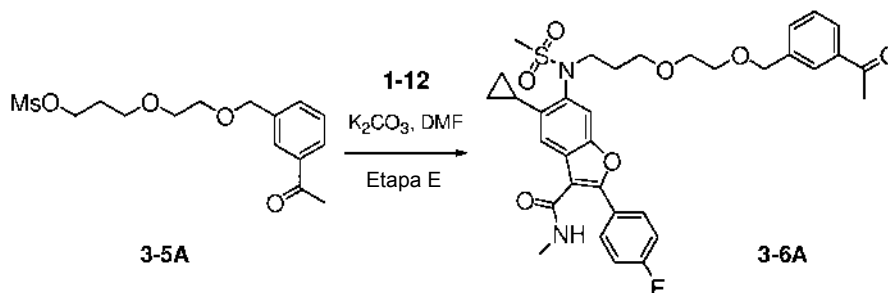
A una disolución agitada de 1 se añadió NaH (37 mg, 2,2 mmol) a 0 °C a 3-propanodiol (0,73 mL, 10,1 mmol) en THF (10 mL), y la reacción continuó a TA durante 30 minutos. Se añadió 3-3A (710 mg, 2,01 mmol) en THF (5 mL) a la mezcla de reacción a 0 °C durante 5 minutos. y la reacción se calentó a reflujo durante 4 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua helada (100 mL) y se extrajo con EtOAc (3 X 100 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 X 100 mL), salmuera (150 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna instantánea (sílice 100-200) usando EtOAc al 30 %/hexanos para proporcionar 3-4A (260 mg, 1,08 mmol, 50 % de rendimiento) como un líquido espeso incoloro. MS (ESI): m/z 253,1 (M + 1)⁺.

3-(2-((3-acetilbencil)-oxi)-etoxi)-propil metanosulfonato (3-5A).



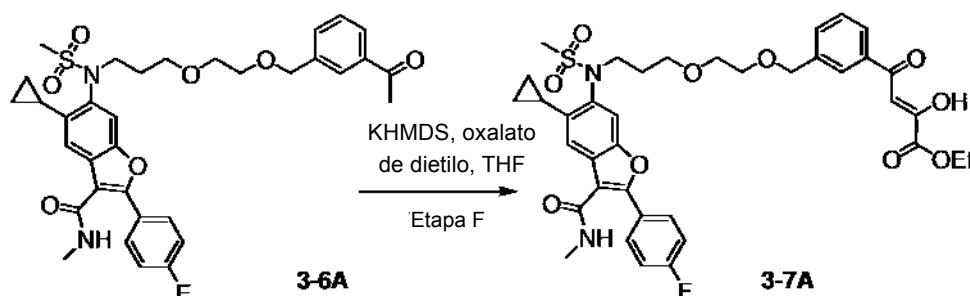
Se añadió cloruro de metanosulfonilo (0,11 mL, 1,4 mmol) a una disolución de 3-4A (300 mg, 1,10 mmol) en DCM (10 mL) y trietilamina (0,51 mL, 3,5 mmol) a 0 °C y se agitó a TA durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (50 mL) y se extrajo con DCM (3 X 50 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna instantánea (sílice 100-200) usando EtOAc al 25 % en hexanos para proporcionar 3-5A (355 mg, 0,81 mmol, rendimiento del 90 %) como un líquido marrón. MS (ESI): m/z 331,1 (M + 1)⁺.

6-(N-(3-(2-((3-acetilbencil)-oxi)-etoxi)-propil)-metilsulfonamido)-5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida (3-6A).



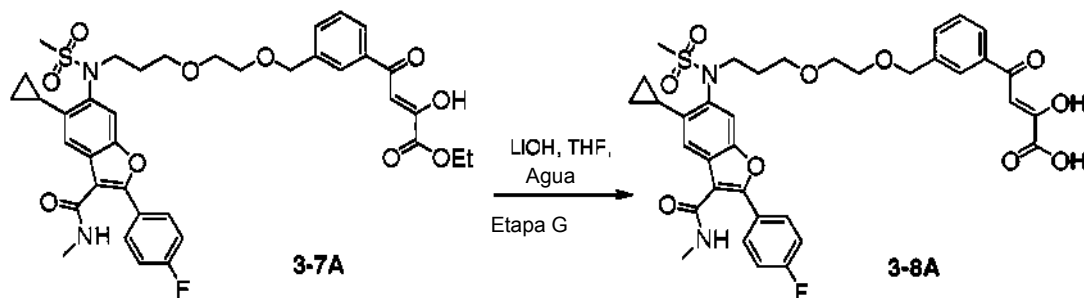
A una disolución agitada de 1-12 (350 mg, 0,80 mmol) en DMF (10 mL) se añadió carbonato de potasio (360 mg, 2,60 mmol) seguido de 3-5A (345 mg, 1,01 mmol), cantidad catalítica de TBAI a 80 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a TA y se diluyó con EtOAc (100 mL), después se lavó con agua (2 X 50 mL), salmuera (50 mL) y se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna instantánea (sílice 100-200) usando 45 % EtOAc/éter de petróleo para proporcionar 3-6A (380 mg, 0,59 mmol, 69 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. MS (ESI): m/z 636,9 (M + 1)⁺.

Éster etílico del ácido 4-{3-[2-(3-{[5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-3-metilcarbamoyl-benzofuran-6-il]-metanosulfonil-amino}-propoxi)-etoximetil]-fenil}-2-hidroxi-4-oxo-but-2-enoico (3-7A).



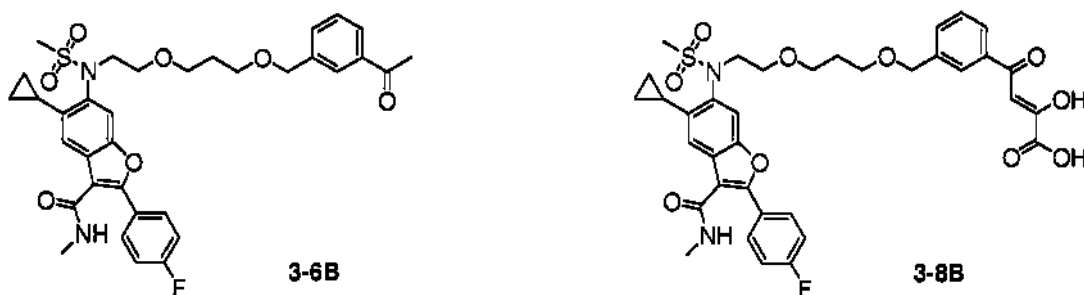
A una disolución agitada de 3-6A (100 mg, 0,12 mmol) en THF (5 mL) se añadió bis(trimetilsilil)amida de potasio (KHMDs; 0,39 mL, 0,31 mmol) a -78°C , y la mezcla de reacción se calentó a -55°C durante 1 h. Después, se añadió oxalato de dietilo (0,03 mL, 0,21 mmol) a la mezcla de reacción a -78°C y la mezcla de reacción se calentó a -55°C durante 2 h, en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se inactivó con disolución de cloruro de amonio, se extrajo en EtOAc (3 X 40 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 X 20 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía instantánea en columna usando sílice neutra (sílice 100-200) 5 % acetona-DCM para proporcionar (90 mg, bruto) 3-7A, como un líquido gomoso parduzco. MS (ESI): m/z 737,2 ($M + 1$)⁺.

Ácido 4-{3-[2-(3-{[5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanosulfonil-amino}-propoxi)-etoximetil]-fenil}-2-hidroxi-4-oxo-but-2-enoico (3-8A).



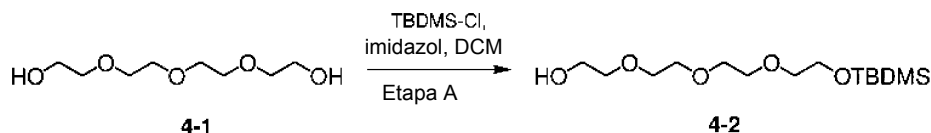
A una disolución agitada de 3-7A (90 mg, 0,10 mmol) en THF y agua (5 mL, (1: 1)) se añadió LiOH (20 mg, 0,70 mmol) a 0°C , y la reacción continuó a TA por 5 h. Una vez completada la reacción (por TLC), los disolventes se evaporaron con un rotavapor y el residuo se extrajo con éter (50 mL). La fase acuosa se neutralizó con HCl 1N (5 mL) seguido de extracción con EtOAc (3 X 50 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 X 50 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron. El residuo se purificó por HPLC preparativa para proporcionar 3-8A (3,5 mg, 3 % de rendimiento) como un sólido marrón pálido. MS (ESI): m/z 709,2 ($M + 1$)⁺.

Ácido 4-{3-[3-(2-{[5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanosulfonil-amino}-etoxi)-propoximetil]-fenilo}-2-hidroxi-4-oxo-but-2-enoico (3-8B): El procedimiento proporcionado anteriormente se adaptó sustituyendo 3-2B por 3-2A en la etapa-B, seguido de la modificación apropiada de las etapas CF siguientes, para preparar 3-8B. MS (ESI): m/z 709,6 ($M + 1$)⁺. Metilamida del ácido 6-{2-[3-(3-acetil-benciloxi)-propoxi]-etil}-metanosulfonil-amino-5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-benzofuran-3-carboxílico (3-6B) se preparó durante la etapa E de este procedimiento.



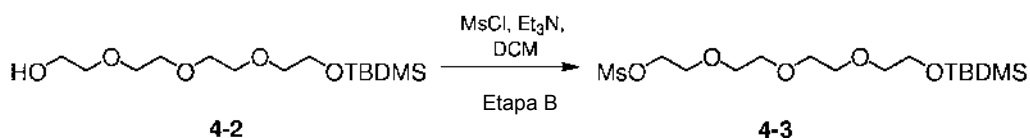
Ejemplo 4

2,2,3,3-Tetrametil-4,7,10,13-tetraoxa-3-silapentadecan-15-ol (4-2).



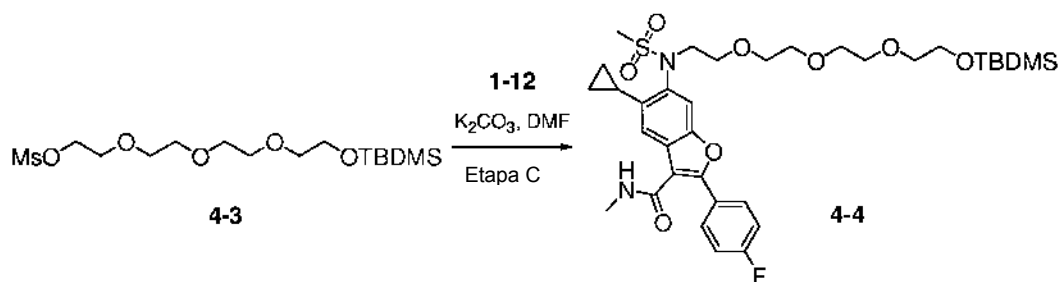
A una disolución agitada de 2,2'-(2,2'-oxibis (etano-2,1-diil)bis(oxi))dietanol 4-1 (5 g, 25,7 mmol) en DCM (100 mL) se añadió imidazol (2,1 g, 30,9 mmol) y cloruro de terc-butildimetilsililo (TBDMS-Cl; 3,48 g, 23,1 mmol) a 0°C y se agitó a TA durante 6 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (100 mL) y se lavó con agua (2 X 100 mL) y salmuera (50 mL). La fase orgánica se concentró a presión reducida y el residuo bruto se purificó por cromatografía de columna instantánea (sílice 100-200) usando EtOAc al 30 %/éter de petróleo dio 4-2 (1,8 g, 5,8 mmol, 22 % de rendimiento) como un sólido blanquecino.

2,2,3,3-Tetrametil-4,7,10,13-tetraoxa-3-silapentadecan-15-il metanosulfonato (4-3).



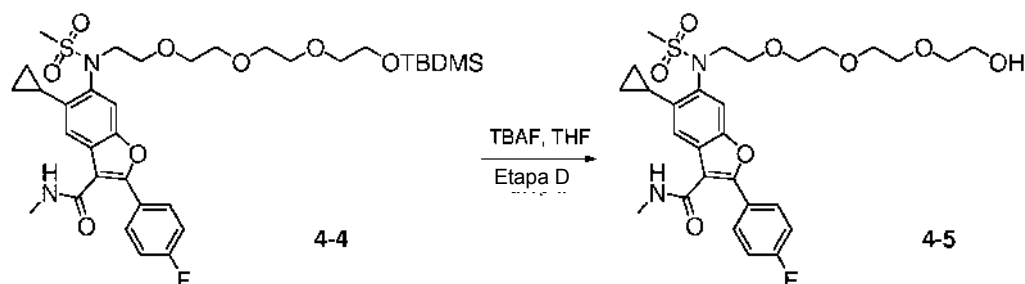
A una disolución agitada de 4-2 (0,2 g, 0,65 mmol) en DCM (10 mL) se añadió cloruro de metanosulfonylo (0,1 mL, 0,78 mmol) y trietilamina (0,13 mL, 0,9741 mmol) a 0 °C, y se agitó a TA durante 4 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (20 mL), se extrajo con DCM (3 X 20 mL), las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 X 10 mL) y se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna instantánea (sílice 100-200) usando EtOAc al 20 %/éter de petróleo para proporcionar 4-3 (0,1 g, 0,26 mmol, 40 % de rendimiento) como un líquido amarillo.

5-Ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-N-metil-6-(N-(2,2,3,3-tetrametil-4,7,10,13-tetraoxa-3-silapentadecan-15-ilo)-metilsulfonamido)benzofuran-3-carboxamida (4-4).



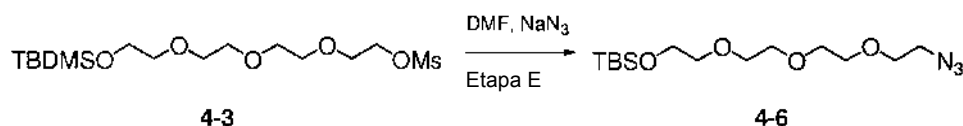
A una disolución agitada de 1-12 (0,05 g, 0,12 mmol) en DMF (10 mL) se añadió K₂CO₃ (0,052 g, 0,37 mmol) seguido de 4-3 (0,072 g, 0,18 mmol), cantidad catalítica de TBAI a 80 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a TA y se diluyó con EtOAc (15 mL), se lavó con agua (2 X 10 mL), salmuera (15 mL) y se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna instantánea (sílice 100-200) usando MeOH-DCM al 2 % para proporcionar 4-4 (0,02 g, 0,03 mmol, 23 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. MS (ESI): m/z 710,2 (M + 18)⁺.

5-Ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-6-(N-(2-(2-(2-(2-hidroxietoxi)-etoxi)-etoxi)-etil)metilsulfonamido)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida (4-5).



A una disolución agitada de 4-4 (0,1 g, 0,14 mmol) en THF (5 mL) se añadió fluoruro de tetrabutilamonio (0,2 mL, 0,16 mmol) a 0 °C y se agitó a TA durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió rápidamente con disolución acuosa de cloruro de amonio saturada. La disolución enfriada se extrajo con EtOAc (3 X 10 mL). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (20 mL), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna instantánea (sílice 100-200) usando MeOH-DCM al 5 % para proporcionar 4-5 (0,05 g, 0,08 mmol, 60 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. MS (ESI): m/z 601,1 (M + 23)⁺.

15-Azido-2,2,3,3-tetrametil-4,7,10,13-tetraoxa-3-silapentadecano (4-6).

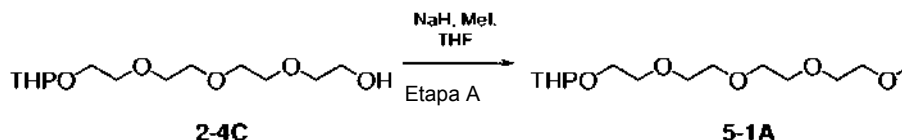


A una disolución agitada de 4-3 (1,5 g, 3,88 mmol) en DMF (30 mL) se añadió azida de sodio (303 mg, 4,6 mmol) a TA y se agitó a 60 °C durante 20 h. Después del consumo del material de partida (por TLC), la reacción se diluyó con agua (90 mL) y se extrajo con EtOAc (3 X 40 mL). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (80 mL), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna instantánea (sílice 100-200)

se diluyó con agua, se extrajo con EtOAc (3 X 10 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 X 10 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna instantánea usando sílice neutra (sílice 100-200) 5 % MeOH-DCM para proporcionar 4-10 (0,15 g, 0,26 mmol, 49 % de rendimiento), como un sólido gomoso parduzco. MS (ESI): m/z 578 (M + 1)⁺.

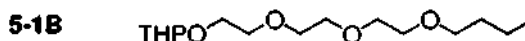
5 Ejemplo 5

2-(2,5,8,11-Tetraoxatridecan-13-iloxi)tetrahidro-2H-pirano (5-1A).

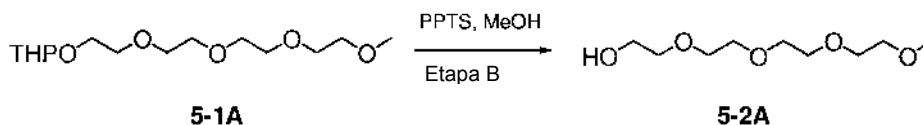


A una suspensión agitada de NaH en THF se añadió una disolución de 2-4C (500 mg, 1,8 mmol) en THF (5 mL) a 0 °C y la mezcla se agitó a TA durante 30 min. La mezcla se enfrió a 0 °C, se añadió MeI, y la mezcla se dejó agitar a TA durante 2 h en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se inactivó con agua helada, se extrajo con EtOAc (3 X 80 mL). La fase orgánica se lavó con agua (50 mL), salmuera (50 mL), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna instantánea (sílice 100-200) usando EtOAc al 30 % en hexanos para proporcionar 5-1A (280 mg, 0,95 mmol, 52 % de rendimiento) como un líquido amarillo.

Sustituyendo yoduro de butilo por yoduro de metilo en la etapa A, se usó 2-4B (1 g, 4,27 mmol) para preparar 5-1B (718 mg 58 % de rendimiento).



2,5,8,11-Tetraoxatridecan-13-ol (5-2A).

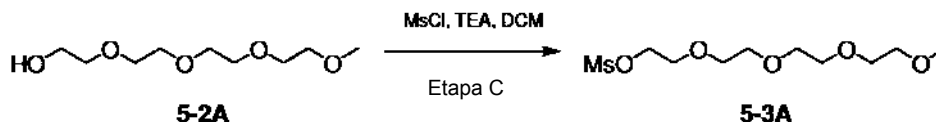


A una disolución de 2-(2,5,8,11-tetraoxatridecan-13-iloxi)tetrahidro-2H-pirano 5-1A (280 mg, 0,96 mmol) en MeOH (5 mL) se añadió PPTS (24 mg, 0,096 mmol) y se agitó a 0 °C a TA durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener el compuesto bruto. El bruto obtenido se purificó usando cromatografía en columna de gel de sílice MeOH al 5 % en DCM para proporcionar 5-2A (180 mg, 0,87 mmol, rendimiento del 90 %) como un líquido amarillo pálido.

Adaptando el procedimiento anterior, se usó 5-1B (710 mg, 2,44 mmol) para preparar 5-2B (406 mg, 78 %).

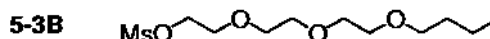


2,5,8,11-Tetraoxatridecan-13-il metanosulfonato (5-3A).

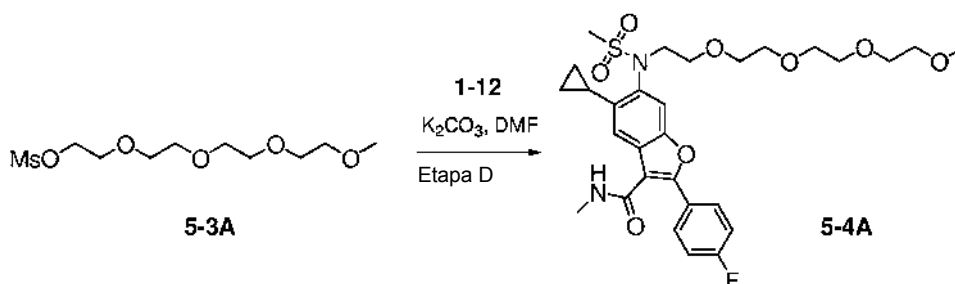


A una disolución agitada de 5-2A (180 mg, 0,87 mmol) en DCM (5 mL) se añadió trietilamina (0,18 mL, 1,3 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (0,1 mL, 1,13 mmol) a 0 °C y se agitó a TA durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con exceso de DCM (40 mL) y se lavó con agua (2 X 10 mL), salmuera (10 mL) y se secó sobre Na₂SO₄, la fase orgánica se concentró a presión reducida para obtener el compuesto bruto. Esto se purificó usando cromatografía en columna de gel de sílice 100-200 usando MeOH al 2 % en DCM para proporcionar 5-3A (200 mg, 0,699 mmol, 80 % de rendimiento) como un líquido amarillo.

Adaptando el procedimiento anterior, se usó 5-2B (406 mg, 1,91 mmol) para preparar 5-3B (440 mg, 78 %).

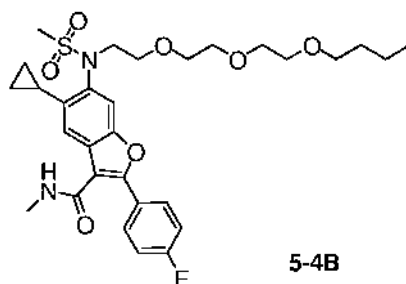


6-(N-(2,5,8,11-Tetraoxatridecan-13-il)-metilsulfonamido)-5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-N-metilbenzo-furan-3-carboxamida (5-4A).



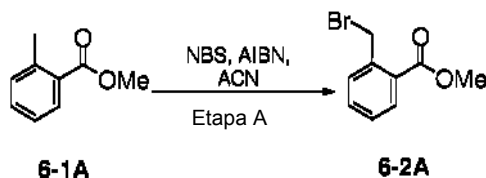
A una disolución de 1-12 (110 mg, 0,29 mmol) en DMF (3 mL) se añadió carbonato de potasio (120 mg, 0,9 mmol) seguido de 5-3A (102 mg, 0,35 mmol), cantidad catalítica de TBAI, después se agitó a 70 °C durante 16 h. La reacción se enfrió a TA y se diluyó con EtOAc (30 mL), se lavó con agua (20 mL), salmuera (15 mL) y se secó sobre Na₂SO₄, la fase orgánica se concentró a presión reducida para obtener el compuesto bruto. El bruto obtenido se purificó usando cromatografía en columna de gel de sílice 230-400 usando acetona al 15 % en DCM para proporcionar 5-4A (67 mg, 0,11 mmol, 45 % de rendimiento) como un sólido blanco. MS (ESI): m/z 592,8 (M + 1)⁺.

Metilamida del ácido 6-({2-[2-(2-butoxi-etoxi)-etoxi]-etil}-metanosulfonil-amino)-5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-benzofuran-3-carboxílico (5-4B): Adaptando el procedimiento anterior, se usó 5-3B (150 mg, 0,52 mmol) para preparar 5-4B (13 mg, 4,2 %). MS = 590,85 [M + 1]⁺.



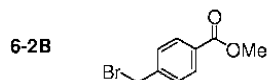
Ejemplo 6

2-(Bromometil)-benzoato de metilo (6-2A).

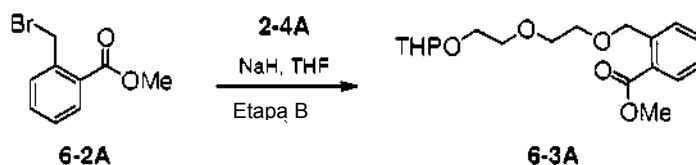


A una disolución agitada de 2-metilbenzoato de metilo 6-1A (5 g, 33,3 mmol) en ACN (200 mL) se añadió NBS (5,3 g, 30 mmol) y AIBN (547 mg, 3,33 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 6 h en atmósfera de nitrógeno. El disolvente de la mezcla de reacción se evaporó a presión reducida y el residuo bruto se lavó con tolueno (500 mL) y se filtró el precipitado (NBS). El filtrado se evaporó a presión reducida y el residuo bruto se purificó por cromatografía en columna instantánea (sílice 100-200) usando EtOAc al 2 %/éter de petróleo para proporcionar 6-2A (5 g, 22,1 mmol, 65,7 % de rendimiento) como un líquido espeso amarillo.

Adaptando el procedimiento anterior, se usó 4-metilbenzoato de metilo 6-1B (5 g, 33,3 mmol) para preparar 6-2B (4,5 g, 60 %). MS (ESI): m/z 231,0 (M + 1)⁺.

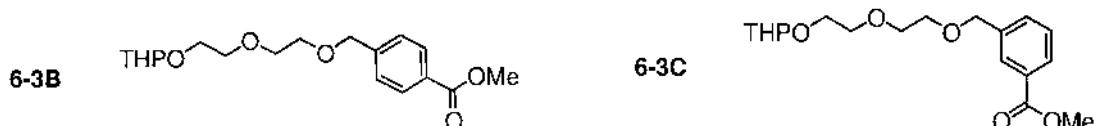


Metil-2-((2-2 (tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)-etoxi)-metil) benzoato (6-3A).



5 A una disolución de NaH (116 mg, 2,6 mmol) en THF (20 mL) se añadió 2-4A (552 mg, 2,9 mmol) a 0 °C y se agitó a TA durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió nuevamente a 0 °C, se añadió 6-2A (600 mg, 2,6 mmol) y se agitó durante 15 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se inactivó con agua helada y se diluyó con EtOAc (50 mL), se lavó con agua (50 mL), salmuera (25 mL) y se secó sobre Na₂SO₄, la fase orgánica se concentró a presión reducida. El compuesto bruto se purificó usando cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 15 % en hexano) para proporcionar 6-3A (350 mg, 1,03 mmol, 40,4 % de rendimiento). MS (ESI): m/z 339 (M + 1)⁺.

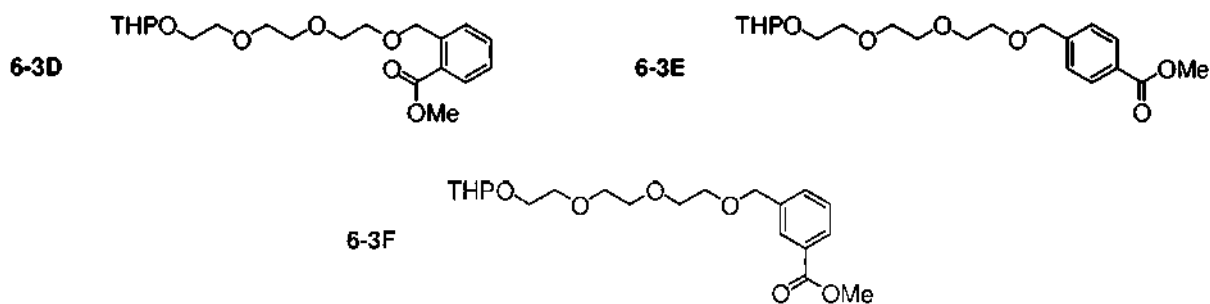
El procedimiento anterior se adaptó para preparar los siguientes compuestos:



Se usó 6-2B (7,28 g, 31,8 mmol) para preparar 6-3B (4 g, 41 %). MS (ESI): m/z 255,0 (M-THP + 1)⁺.

10 Se usó 3-metilbenzoato de metilo 6-2C (1,2 g, 5,113 mmol; TCI) para preparar 6-3C (0,3 g, 25 %). MS (ESI): m/z 369,0 (M + 1)⁺.

El procedimiento anterior se adaptó, reemplazando 2-4A con 2-4B, para preparar los siguientes compuestos:

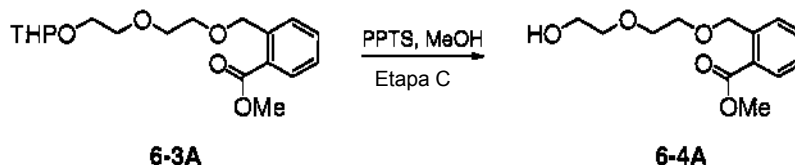


Se usó 6-2A (1 g, 4,04 mmol) para preparar 6-3D (450 mg, 21 %). MS (ESI): m/z 383,0 (M + 1)⁺.

15 Se usó 6-2B (820 mg, 3,5 mmol) para preparar 6-3E (450 mg, 41 %). MS (ESI): m/z 299 [M-THP + 1]⁺.

Se usó 6-2C (0,753 g, 3,29 mmol) para preparar 6-3F (550 mg, 50 %). MS (ESI): m/z 299 [M-THP + 1]⁺.

2-((2-(2-hidroxietoxi)-etoxi)-metil) benzoato de metilo (6-4A).

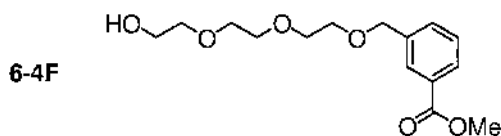
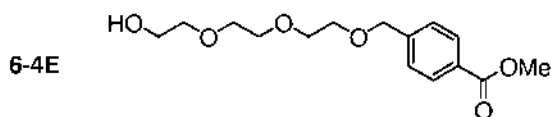
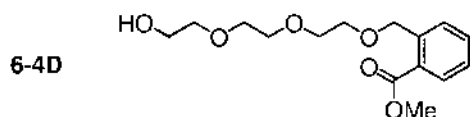


20 A una disolución de 6-3A (310 mg, 0,916 mmol) en MeOH (5 mL) se añadió PPTS (46 mg, 0,18 mmol) y se agitó a 0 °C a TA durante 16 h. La mezcla de reacción se destiló y diluyó con exceso.

EtOAc (100 mL), se lavó con agua (100 mL), salmuera (50 mL) y se secó sobre Na₂SO₄, y la fase orgánica se concentró a presión reducida. El compuesto bruto se purificó usando cromatografía en columna instantánea combinada (EtOAc al 30 % en hexano) para proporcionar 6-4A (150 mg, 0,59 mmol, rendimiento del 65 %). MS (ESI): m/z 315 (M + 1)⁺.

Adaptando el procedimiento anterior, se hicieron los siguientes compuestos:





Se usó 6-3B (4 g, 12,12 mmol) para preparar 6-4B (2,7 g, 90 %). MS (ESI): m/z 240 (M-CH₃+1)⁺.

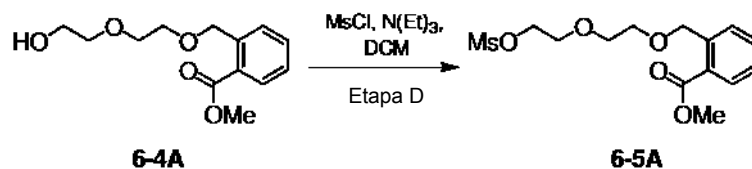
Se usó 6-3C (0,3g, 0,88 mmol) para preparar 6-4C (300 mg, 100 %). MS (ESI): m/z 255 (M + 1)⁺.

Se usó 6-3D (260 mg, 0,65 mmol) para preparar 6-4D (140 mg, 70 %). MS (ESI): m/z 299,0 (M + 1)⁺.

5 Se usó 6-3E (450 mg, 1,178 mmol) para preparar 6-4E (210 mg, 60 %). MS (ESI): m/z 299,3 (M + 1)⁺.

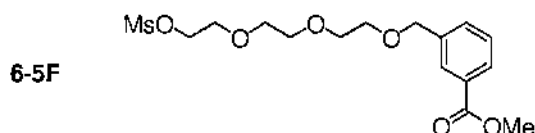
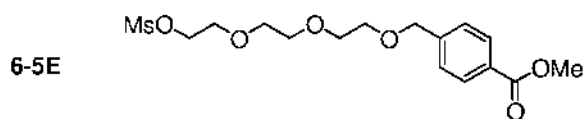
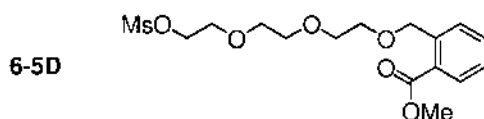
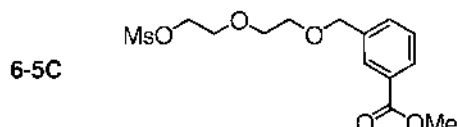
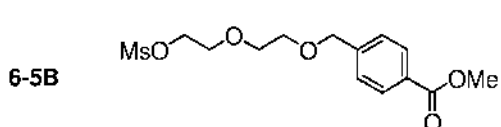
Se usó 6-3F (550 mg, 1,43 mmol) para preparar 6-4F (280 mg, 65 %). MS (ESI): m/z 299,3 (M + 1)⁺.

Éster metílico del ácido 2-[2-(2-metanosulfonilo-eto-eto)-etoximetil]-benzoico (6-5A).



10 Se añadió cloruro de metanosulfonilo (0,05 mL, 0,7 mmol) a 0 °C a una disolución de 6-4A (150 mg, 0,5 mmol) en DCM (5 mL) y trietilamina (0,13 mL, 0,7 mmol) y se agitó a TA durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con exceso de DCM (50 mL) y se lavó con agua (50 mL), salmuera (20 mL) y se secó sobre Na₂SO₄, la fase orgánica se concentró a presión reducida para obtener 6-5A (170 mg, 0,51 mmol, 87 % de rendimiento) como un líquido de color amarillo.

El procedimiento anterior se adaptó para preparar los siguientes compuestos:



15 Se usaron 6-4B (2,7 g, 8,49 mmol) para preparar 6-5B (2,7 g, 77 %). MS (ESI): m/z 333,5 (M + 1)⁺.

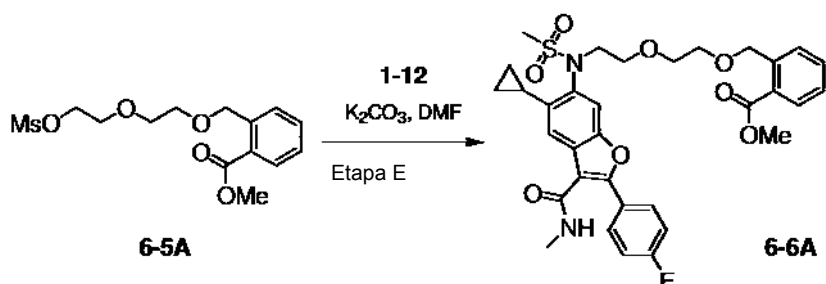
Se usaron 6-4C (0,3g, 1,181 mmol) para preparar 6-5C (280 mg, 46 %). MS (ESI): m/z 350,1 (M + 18)⁺.

Se usó 6-4D (300 mg, 1 mmol) para preparar 6-5D (370 mg, 97 %). MS (ESI): m/z 377,0 (M + 1)⁺.

Se usó 6-4E (200 mg, 0,671 mmol) para preparar 6-5E (220 mg, 87 %). MS (ESI): m/z 377,3 (M + 1)⁺.

Se usó 6-4F (280 mg, 0,939 mmol) para preparar 6-5F (340 mg, 95 %). MS (ESI): m/z 377,3 (M + 1)⁺.

20 Éster metílico del ácido 2-[2-(2-[[5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanosulfonil-amino]-eto-eto)-etoximetil]-benzoico (6-6A).



A una disolución de 1-12 (141 mg, 0,350 mmol) en DMF (5 mL) se añadió carbonato de potasio (144 mg, 1,04 mmol) seguido de 6-5A (140 mg, 0,4 mmol) y después una cantidad catalítica de TBAI agitado a 70 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a TA y se diluyó con EtOAc (50 mL), se lavó con agua (50 mL), salmuera (25 mL) y se secó sobre Na₂SO₄, la fase orgánica se concentró a presión reducida. El compuesto bruto se purificó usando cromatografía en columna combinada (EtOAc al 20 % en hexano) para proporcionar 6-6A (120 mg, 0,188 mmol, 46,9 % de rendimiento). MS (ESI): m/z 639,4 (M + 1)⁺.

El procedimiento anterior se adaptó para preparar los siguientes compuestos:

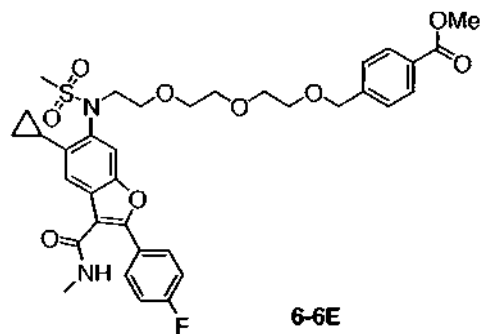
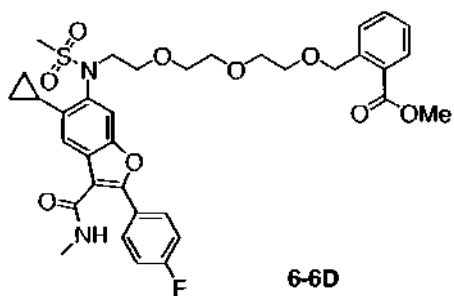
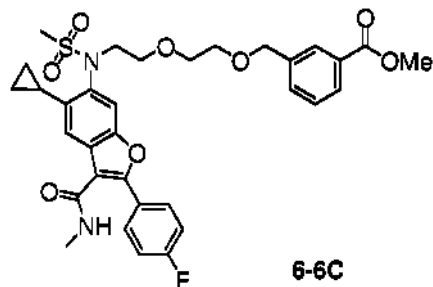
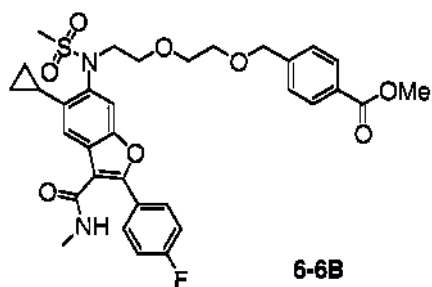
Éster metílico del ácido 4-[2-(2-[[5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanosulfonyl-amino]-etoxi)-etoximetil]-benzoico (6-6B): Se usó 6-5B (2,7 g, 8,13 mmol) para preparar 6-6B (2,5 g, 48 %). MS (ESI): m/z 638,8 (M + 1)⁺.

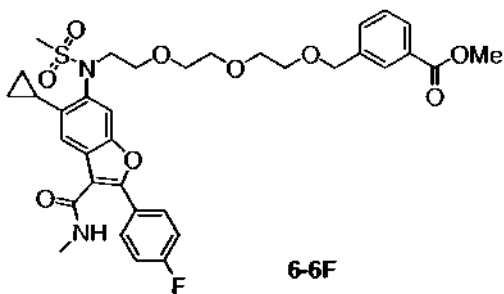
Éster metílico del ácido 3-[2-(2-[[5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanosulfonyl-amino]-etoxi)-etoximetil]-benzoico (6-6C): se utilizaron 6-5C (0,15g, 0,45 mmol) para preparar 6-6C (0,08 g, 39,4 %). MS (ESI): m/z 639,0 (M + 1)⁺.

Éster metílico del ácido 2-[2-(2-[[5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanosulfonyl-amino]-etoxi)-etoxi]-etoximetil]-benzoico (6-6D): Se usó 6-5D (170 mg, 0,45 mmol) para preparar 6-6D (115 mg, 51,8 %). MS (ESI): m/z 683,6 (M + 1)⁺.

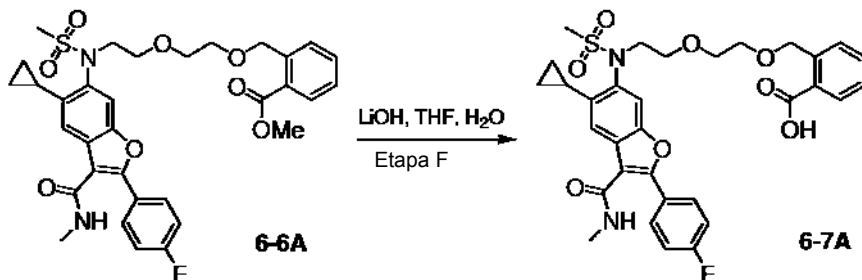
Éster metílico del ácido 4-[2-(2-[[5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanosulfonyl-amino]-etoxi)-etoxi]-etoximetil]-benzoico (6-6E): Se usó 6-5E (210 mg, 0,55 mmol) para preparar 6-6E (180 mg, 53 %). MS (ESI): m/z 683,5 (M + 1)⁺.

Éster metílico del ácido 3-[2-(2-[[5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanosulfonyl-amino]-etoxi)-etoxi]-etoximetil]-benzoico (6-6F): Se usó 6-5F ((340 mg, 0,90 mmol) para preparar 6-6F (240 mg, 47 %). MS (ESI): m/z 682,7 (M + 1)⁺.

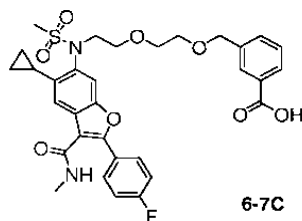
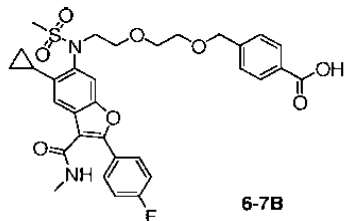


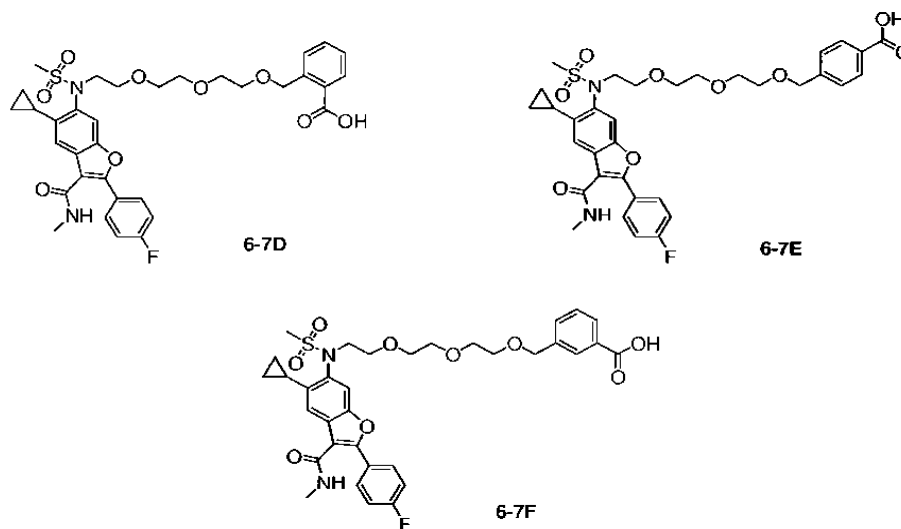


Ácido 2-[2-(2-[[5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanosulfonil-amino]-etoxi)-etoximetil]-benzoico (6-7A).

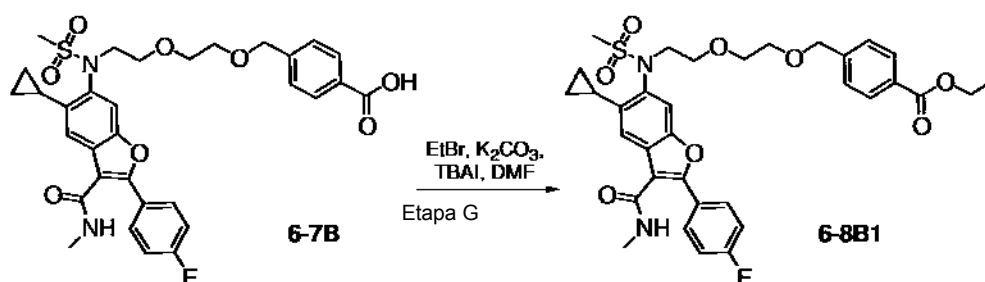


- 5 Una disolución de 6-6A (50 mg, 0,07 mmol) en THF, MeOH y agua (4:1:1) se añadió LiOH (11 mg, 0,47 mmol) y se agitó a TA durante 16 h. Después de completar la reacción como se indica por TLC, la mezcla de reacción se neutralizó con HCl 1 N y después se extrajo con EtOAc (2 X 50 mL). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (25 mL), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El compuesto bruto se purificó mediante lavados con pentano para obtener 6-7A (25,5 mg, 0,04 mmol, 51,8 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. MS (ESI): m/z 623,3 (M + 1)⁺.
- 10 El procedimiento anterior se adaptó para preparar los siguientes compuestos:
- Ácido 4-[2-(2-([5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanosulfonil-amino)-etoxi)-etoximetil]-benzoico (6-7B): Se usó 6-6B (2,4 g, 3,761 mmol) para preparar 6-7B (1,2 g, 52 %). MS (ESI): m/z 625,5 (M + 1)⁺.
- 15 Ácido 3-[2-(2-([5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanosulfonil-amino)-etoxi)-etoximetil]-benzoico (6-7C): Se usó 6-6C (0,05 g, 0,073 mmol) para preparar 6-7C (0,03 g, 66 %). MS (ESI): m/z 625,0 (M + 1)⁺.
- Ácido 2-[2-(2-([5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanosulfonil-amino)-etoxi)-etoxi]-etoximetil]benzoico (6-7D): Se usó 6-6D (80 mg, 0,11 mmol) para preparar 6-7D (35 mg, 44 %). MS (ESI): m/z 669,3 (M + 1)⁺.
- 20 Ácido 4-[2-(2-(2-([5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanosulfonil-amino)-etoxi)-etoxi)-etoximetil]benzoico (6-7E): Se usó 6-6E (100 mg, 0,14 mmol) para preparar 6-7E (45 mg, 46 %). MS (ESI): m/z 667,0 (M-1)⁺.
- 25 Ácido 3-[2-(2-(2-([5-Ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanosulfonil-amino)-etoxi)-etoxi)-etoximetil]benzoico (6-7F): Se usó 6-6F (100 mg, 0,14 mmol) para preparar 6-7F (50 mg, 51 %). MS (ESI): m/z 691,5 (M + 23)⁺.



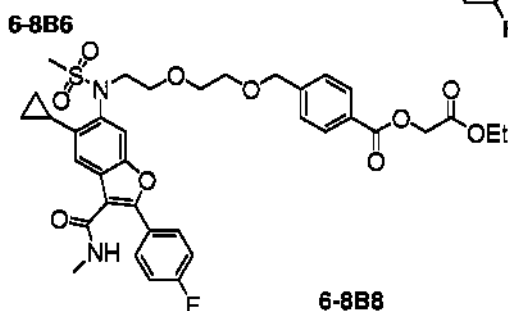
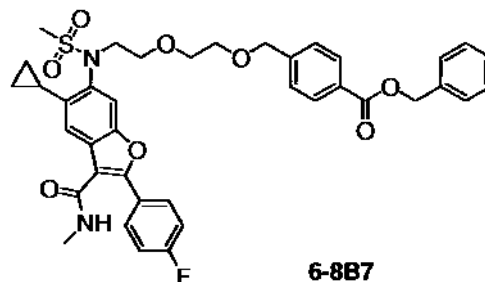
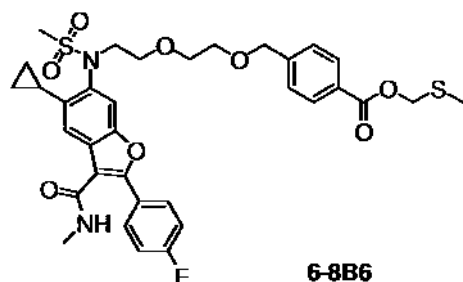
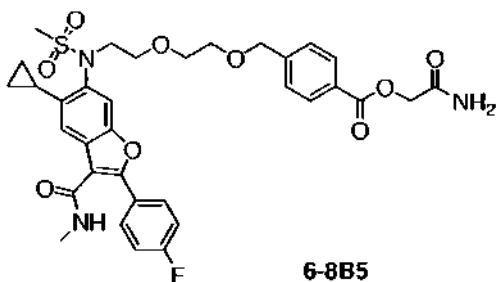
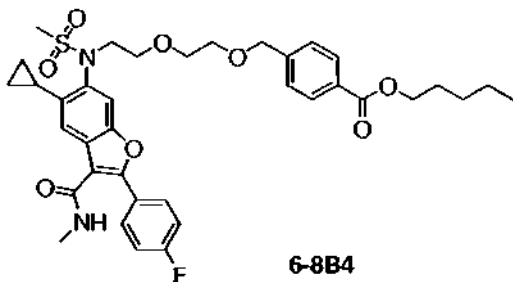
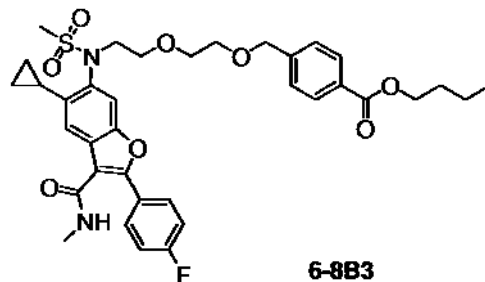
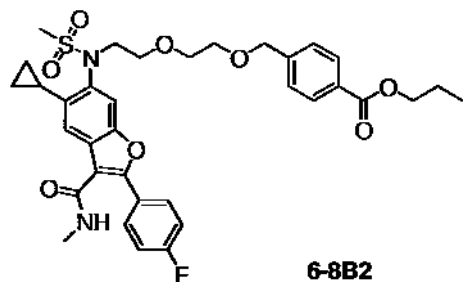


Ácido 4-[2-(2-[[5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-3-metilcarbamoyl-benzofuran-6-il]-metanosulfonil-amino]-etoxi)-etoximetil]-benzoico (6-8B1).



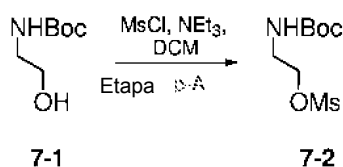
- 5 A una disolución de 6-7B (50 mg, 0,08 mmol) en DMF (5 mL), se añadió carbonato de potasio (13 mg, 0,09 mmol) seguido de bromuro de etilo (1-bromoetano; 0,9 mL, 0,08 mmol), cantidad catalítica de TBAI después se agitó a TA durante 16 h. La reacción se diluyó con EtOAc (50 mL), se lavó con agua (50 mL), salmuera (10 mL) y se secó sobre Na_2SO_4 , y la fase orgánica se concentró a presión reducida. El compuesto bruto se purificó dando lavados con pentano para proporcionar 6-8B1 (10,21 mg, 0,15 mmol, 20 % de rendimiento). MS (ESI): m/z 653,2 ($M + 1$)⁺.
- 10 El procedimiento anterior se adaptó para preparar los siguientes compuestos:
- Éster propílico del ácido 4-[2-(2-[[5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-3-metilcarbamoyl-benzofuran-6-il]-metanosulfonil-amino]-etoxi)-etoximetil]-benzoico (6-8B2): Se usó 1-bromo propano (13 mg, 0,09 mmol) para preparar 6-8B2 (32 mg, 66 %). MS (ESI): m/z 695,6 ($M + 1$)⁺.
- 15 Éster butílico del ácido 4-[2-(2-[[5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-3-metilcarbamoyl-benzofuran-6-il]-metanosulfonil-amino]-etoxi)-etoximetil]-benzoico (6-8B3): Se usó 1-bromo butano (6 mg, 0,04 mmol) para preparar 6-8B3 (15 mg, 55 %). MS (ESI): m/z 681,6 ($M + 1$)⁺.
- Ácido 4-[2-(2-[[5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-3-metilcarbamoyl-benzofuran-6-il]-metanosulfonil-amino]-etoxi)-etoximetil]-benzoico (6-8B4): Se usó 1-bromo pentano (18,1 g, 0,12 mmol) para preparar 6-8B4 (22 mg, 40 %). MS (ESI): m/z 716,7 ($M + 23$)⁺.
- 20 Ácido 4-[2-(2-[[5-Ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-3-metilcarbamoyl-benzofuran-6-il]-metanosulfonil-amino]-etoxi)-etoximetil]-benzoico carbamoylmetil éster (6-8B5): Se usó 2-cloro acetamida (50 mg, 0,08 mmol) para preparar 6-8B5 (3,7 mg, 6,2 %). MS (ESI): m/z 682,0 ($M + 1$)⁺.
- Éster metilsulfanilmetílico del ácido 4-[2-(2-[[5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-3-metilcarbamoyl-benzofuran-6-il]-metanosulfonil-amino]-etoxi)-etoximetil]-benzoico (6-8B6): Se usó cloro-metilsulfanil-metano (50 mg, 0,08 mmol) para preparar 6-8B6 (40 mg, 72 %). MS (ESI): m/z 685,0 ($M + 1$)⁺.
- 25 Éster bencílico del ácido 4-[2-(2-[[5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-3-metilcarbamoyl-benzofuran-6-il]-metanosulfonil-amino]-etoxi)-etoximetil]-benzoico (6-8B7): Se usó bromobenceno (50 mg, 0,08 mmol) para preparar 6-8B7 (30 mg, 52 %). MS (ESI): m/z 715,0 ($M + 1$)⁺.

Éster etoxicarbonilmetílico del ácido 4-[2-(2-[[5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-3-metilcarbamoyl-benzofuran-6-il]-metanosulfonyl-amino]-etoxi)-etoximetil]-benzoico (6-8B8): Se usó 2-bromoacetato de etilo (11,7 mg, 0,071 mmol) para preparar 6-8B8 (32 mg, 71 %). MS (ESI): m/z 711,6 ($M + 1$)⁺.



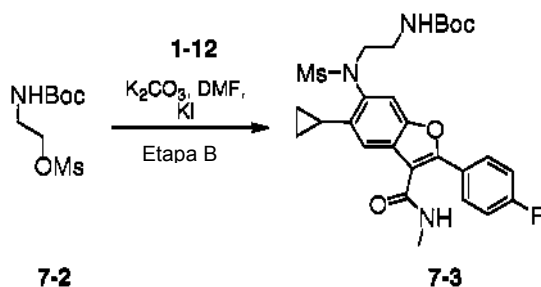
Ejemplo 7

2-(Terc-butoxicarbonilamino)metanosulfonato de etilo (7-2).



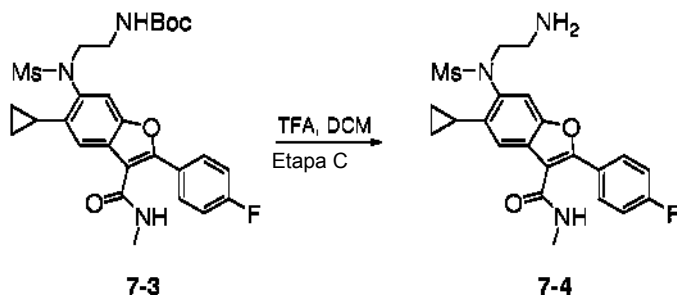
Se añadió cloruro de metanosulfonyl (2,4 mL, 31,25 mmol) a una disolución de terc-butil 2-hidroxietilcarbamato 7-1 (5 g, 31,25 mmol) en DCM (40 mL) y trietilamina (6,5 mL, 46,87 mmol) a 0 °C y se agitó a TA durante 4 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (100 mL) y se extrajo con DCM (3 X 150 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna instantánea (sílice 100-200) usando EtOAc al 10 % en hexanos para proporcionar 7-2 (3,5 g, 14,64 mmol, 47 % de rendimiento) como líquido gomoso.

Terc-butil 2-(N-(5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-3-(metilcarbamoyl)benzofuran-6-il)metilsulfonamido)-etilcarbamato (7-3).



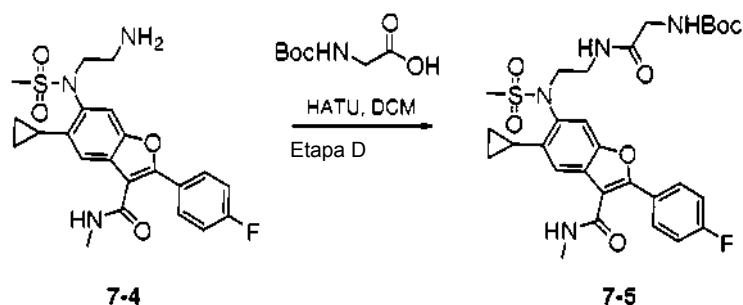
A una disolución agitada de 1-12 (0,06 g, 0,15 mmol) en DMF (5 mL) se añadió carbonato de potasio (0,062 g, 0,44 mmol) seguido de 7-2 (0,053 g, 0,22 mmol) y una cantidad catalítica de TBAI a 80 °C durante 10 h. La mezcla de reacción se enfrió a TA y se diluyó con EtOAc (25 mL), se lavó con agua (2 X 15 mL), salmuera (15 mL), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna instantánea (sílice 100-200) usando EtOAc al 30 % en hexanos para proporcionar 7-3 (0,02 g, 2,09 mmol, rendimiento del 24 %) como un sólido blanquecino.

6-(N-(2-Aminoetil)-metilsulfonamido)-5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida (7-4).



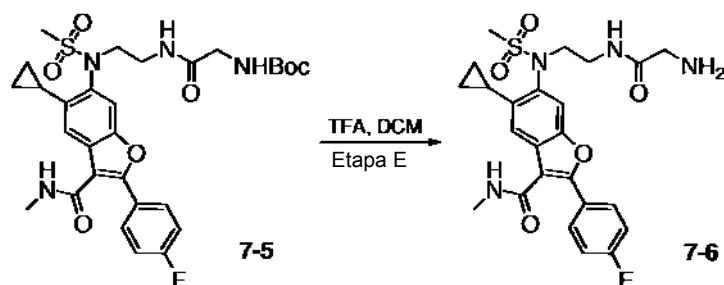
A una disolución agitada de 7-3 (0,1 g, 0,18 mmol) en DCM (5 mL) se añadió TFA (0,06 mL) a 0 °C y se agitó a TA durante 2 h. Los disolventes se evaporaron a presión reducida y el residuo bruto se purificó mediante lavados con pentano para proporcionar 7-4 (0,04 g, 0,09 mmol, 50 % de rendimiento) como un líquido gomoso.

Terc-butil 2-(2-(N-(5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-3-(metilcarbamoyl)benzofuran-6-il)metilsulfonamido)-etilamino)-2-oxoetilcarbamato (7-5).



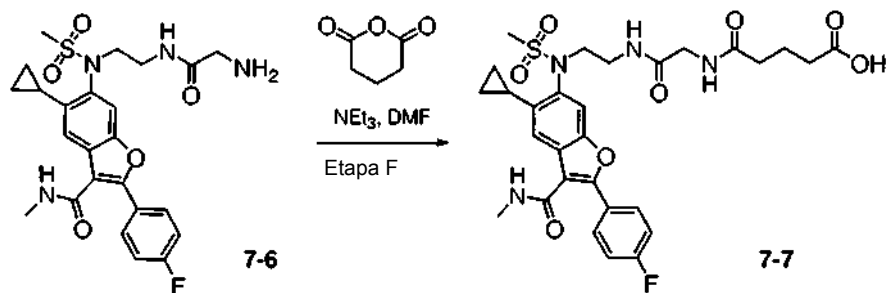
A una disolución agitada de 7-4 (15 mg, 0,03 mmol) en DCM (5 mL) se añadió 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDCI; 0,08 g, 0,042 mmol), hidroxibenzotriazol (HOST; 0,06 g, 0,04 mmol) y trietilamina (0,01 mL, 0,01 mmol), seguido de la adición de ácido 2-(terc-butoxicarbonilamino)acético (0,05 g, 0,04 mmol) a 0 °C y se continuó agitando a TA durante 10 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua helada (20 mL) y se extrajo con EtOAc (3 X 10 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 X 25 mL), salmuera (30 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. El residuo bruto se purificó por TLC preparativa para proporcionar 7-5 (0,01 g, 0,01 mmol, 50 % de rendimiento) como un líquido espeso amarillo. MS (ESI): m/z 503,3 (M-Boc)⁺.

6-(N-(2-(2-Aminoacetamido)-etil)-metilsulfonamido)-5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida (7-6).



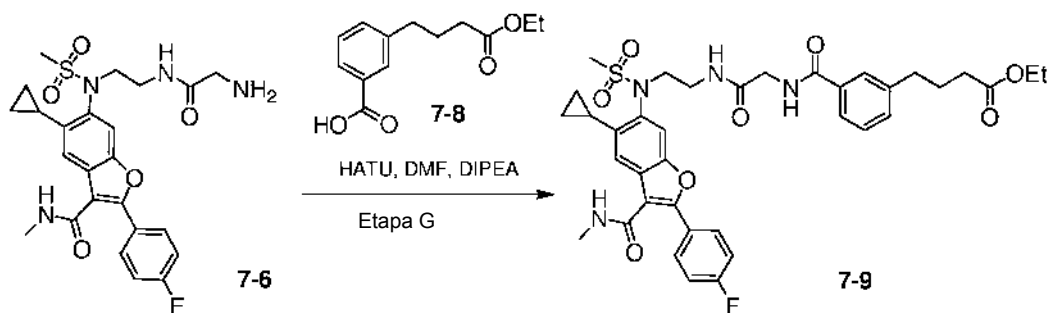
5 A una disolución agitada de 7-5 (0,05 g, 0,07 mmol) en DCM (5 mL) se añadió TFA (0,3 mL) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 1 h. Los disolventes se evaporaron a presión reducida y el residuo bruto se purificó mediante lavados con pentano para proporcionar 7-6 (0,01 g, 0,02 mmol, 25 % de rendimiento) como líquido gomoso. MS (ESI): m/z: 503,2 (M + 1)⁺.

Ácido 4-[[2-[[5-Ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanosulfonil-amino]-etil-carbamoil]-metil]-carbamoil]-butírico (7-7).



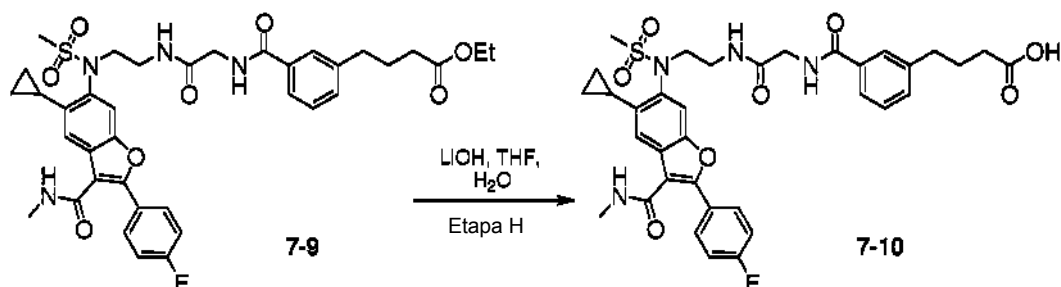
10 A una disolución agitada de 7-6 (0,02 g, 0,04 mmol) en DMF (5 mL) se añadió trietilamina (0,02 g, 0,19 mmol) seguido de dihidropiran-2,6-diona (0,01 g, 0,09 mmol), y cantidad catalítica de TBAI a TA durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (15 mL) y se extrajo con EtOAc (3 X 20 mL), se lavó con agua (2 X 50 mL), salmuera (50 mL), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se purificó por TLC preparativa para proporcionar 7-7 (5 mg, 0,008 mmol, 21 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. MS (ESI): m/z 617,2 (M + 1)⁺.

Éster etílico del ácido 4-(3-[[2-[[5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanosulfonil-amino]-etilcarbamoil]-metil]-carbamoil)fenil)butírico (7-9).



20 A una disolución agitada de 7-6 (50 mg, 0,09 mmol) en DCM (5 mL) se añadió HATU (75 mg, 0,19 mmol), DIPEA (0,05 mL, 0,29 mmol) y 7-8 a 0 °C y la reacción continuó durante 12 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con agua (50 mL), se extrajo con EtOAc (3 X 50 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron para dar 7-9 (60 mg, bruto) como una masa espesa de color marrón. MS (ESI): m/z 721,3 (M + 1)⁺.

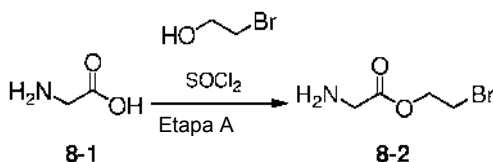
4-(3-[[2-[[5-Ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-3-metilcarbamoyl-benzofuran-6-il]-metanosulfonyl-amino]-etilcarbamoyl]-metil-carbamoyl]-fenil)-butírico (7-10).



A una disolución agitada de 7-9 (40 mg, 0,05 mmol) en THF y agua (3 mL; 1:1) se añadió LiOH (5 mg, 0,16 mmol) a 0 °C y la reacción continuó a TA durante 5 h. Una vez completada la reacción, los disolventes se evaporaron a presión reducida. El residuo se extrajo con éter (20 mL). La fase acuosa se neutralizó con HCl 1 N (5 mL) seguido de extracción con EtOAc (3 X 20 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 X 20 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. El residuo bruto se purificó por HPLC preparativa para proporcionar 7-10 (3,5 mg, 7,3 %) como masa clara y gruesa.

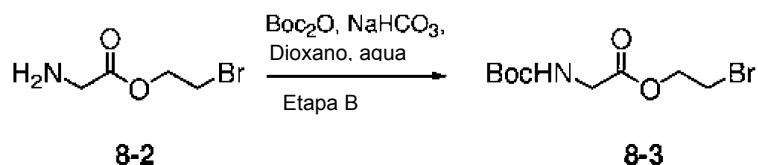
Ejemplo 8

2-bromoetil-2-aminoacetato (8-2).



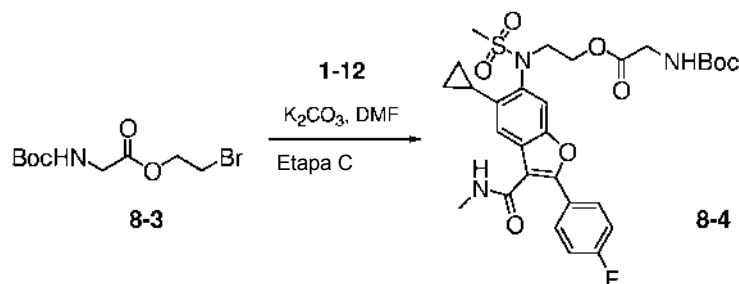
A una disolución agitada de ácido 2-aminoacético 8-1 (1 g, 13,33 mmol) en DCM (25 mL) se añadió cloruro de tionilo (1,47 mL, 19,99 mmol) y 2-bromoetanol (1,65 g, 13,33 mmol) a 0 °C, y se agitó a TA durante 10 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (50 mL) y se extrajo con DCM (3 X 75 mL). Las fases orgánicas combinadas se concentraron y se secaron a presión reducida. El residuo bruto se purificó mediante lavados con pentano/éter para proporcionar 8-2 (0,5 g, 2,77 mmol, 20 % de rendimiento) como un sólido blanquecino.

2-Bromoetil 2-(terc-butoxicarbonilamino)acetato (8-3).



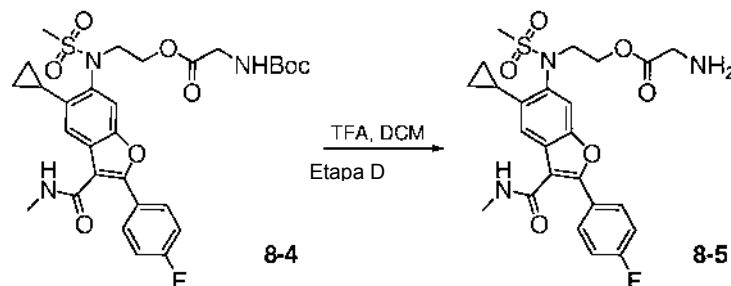
A una disolución agitada de 8-2 (0,5 g, 2,77 mmol) en dioxano (5 mL) y agua (5 mL) se añadió anhídrido de Boc (0,69 mL, 3,02 mmol) y bicarbonato de sodio (0,23 g, 2,77 mmol) a 0 °C, y la agitación continuó a TA durante 16 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua (20 mL) y se extrajo con EtOAc (3 X 25 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 X 20 mL), salmuera (30 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. El residuo bruto se purificó mediante lavados con pentano y éter para proporcionar 8-3 (0,3 g, 1,06 mmol, 52 % de rendimiento) como un líquido espeso amarillo.

2-(N-(5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-3-(metilcarbamoyl)benzofuran-6-il)-metilsulfonamido)-etil2-(terc-butoxicarbonilamino) acetato (8-3).



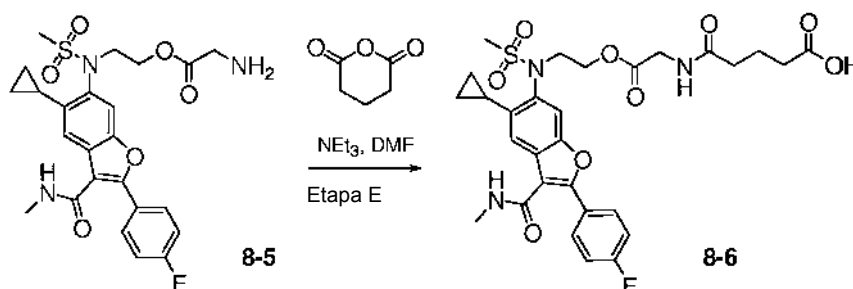
A una disolución agitada de 1-12 (0,25 g, 0,62 mmol) en DMF (10 mL) se añadió carbonato de potasio (0,25 g, 1,86 mmol) seguido de 8-3 (0,23 g, 0,82 mmol) y una cantidad catalítica de TBAI a 80 °C durante 10 h. La mezcla de reacción se enfrió a TA y se diluyó con EtOAc (40 mL), se lavó con agua (2 X 25 mL), salmuera (30 mL) y se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna instantánea (sílice 100-200) usando EtOAc al 30 % en hexanos para proporcionar 8-4 (0,26 g, 0,43 mmol, 50 % de rendimiento) como un sólido marrón.

2-(N-(5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-3-(metilcarbamoil) benzofuran-6-il)-metilsulfonamido)-etil-2-aminoacetato (8-5).



A una disolución agitada de 8-4 (0,05 g, 0,08 mmol) en DCM (5 mL) se añadió ácido trifluoroacético (1 mL) a 0 °C y se agitó a TA durante 1 h. Los disolventes se evaporaron a presión reducida y el residuo bruto se purificó mediante lavados con pentano y éter para proporcionar 8-5 (0,02 g, 0,05 mmol, 47 % de rendimiento) como un líquido gomoso. MS (ESI): m/z 503,8 (M + 1)⁺.

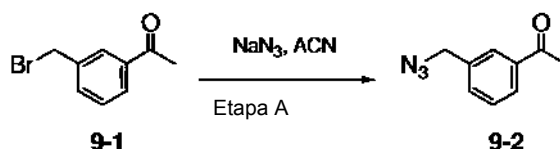
Ácido 4-[(2-[[5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanosulfonil-amino]-etoxicarbonilmetil)-carbamoil]-butírico (8-6)



A una disolución agitada de 8-5 (0,025 g, 0,05 mmol) en DMF (5 mL) se añadió trietilamina (0,03 mL, 0,25 mmol) seguido de dihidropiran-2,6-diona (0,014 g, 0,12 mmol) y cantidad catalítica de TBAI a temperatura ambiente durante 10 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (15 mL) y se extrajo con EtOAc (3 X 20 mL), se lavó con agua (2 X 50 mL), salmuera (50 mL), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El residuo bruto se purificó por TLC preparativa para proporcionar 8-6 (5 mg, 0,008 mmol, 16 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. MS (ESI): m/z 615,8 (M-1)⁻.

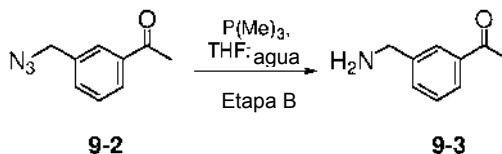
Ejemplo 9

1-(3-(Azidometil)fenil)etanona (9-2).



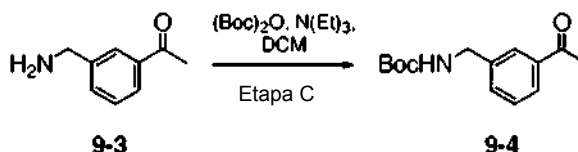
A una disolución agitada de 1-(3-(bromometil) fenil)etanona 9-1 (3 g, 14,08 mmol) en ACN (42 mL) se añadió azida de sodio (1,38 g, 21,32 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 10 h en atmósfera de nitrógeno. Los disolventes se evaporaron a presión reducida y el residuo bruto se diluyó con agua (50 mL) y se extrajo con EtOAc (3 X 50 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 X 30 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna instantánea (sílice 100-200) usando EtOAc al 10 %/éter de petróleo para proporcionar 9-2 (2,23 g, 13,09 mmol, 93 % de rendimiento) como un líquido incoloro.

1-(3-(Aminometil)-fenil)-etanona (9-3).



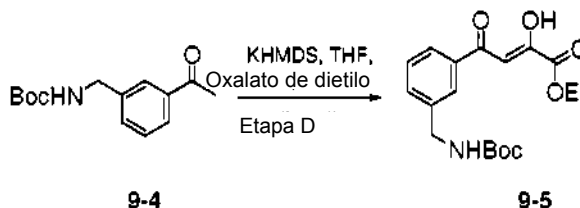
A una disolución agitada de 9-2 (2 g, 11,42 mmol) en THF: H₂O (20 mL) se añadió trimetil fosfina (57 mL, 57,15 mmol) a 0 °C, y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 10 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (60 mL), se extrajo con EtOAc (3 X 60 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 X 30 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. El residuo bruto se purificó mediante lavados con éter y pentano para proporcionar 9-3 (1,36 g, 9,14 mmol, 77 % de rendimiento) como un líquido espeso amarillo.

Terc-butil 3-acetilbencilcarbamato (9-4).



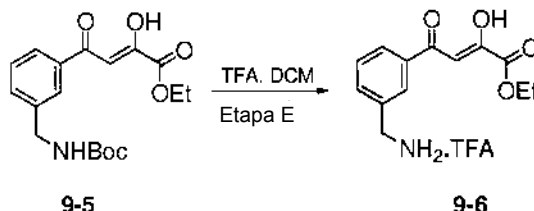
A una disolución agitada de 9-3 (0,3 g, 2,013 mmol) en DCM (10 mL) se añadió anhídrido de Boc (0,5 mL, 2,19 mmol) y trietilamina (0,7 mL, 5,03 mmol) a 0 °C, y la agitación continuó a TA durante 20 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua (30 mL) y se extrajo con DCM (3 X 50 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 X 40 mL), salmuera (30 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna instantánea (sílice 100-200) usando EtOAc al 12 %/hexanos para proporcionar 9-4 (0,26 g, 1,06 mmol, 53 % de rendimiento) como un líquido espeso amarillo. MS (ESI): m/z 267,1 (M + 18)⁺.

1(Z)-etil 4-(3-((terc-butoxicarbonilamino)-metil)-fenil)-2-hidroxi-4-oxobut-2-enoato (9-5).



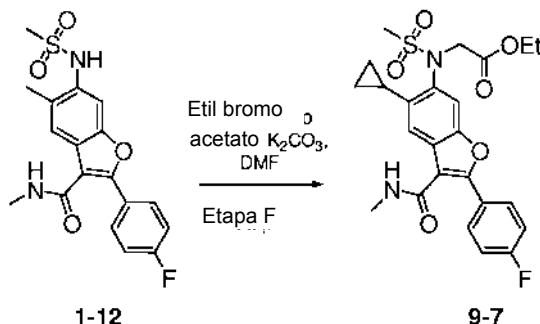
A una disolución agitada de 9-4 (0,6 g, 2,41 mmol) en THF (20 mL) se añadió KHMDS a -78 °C, y se agitó la mezcla de reacción a -78 °C durante 1 h. Después, se añadió oxalato de dietilo (0,49 mL, 3,61 mmol) a la mezcla de reacción a -78 °C y se calentó la mezcla de reacción a -60 °C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se inactivó con disolución de cloruro de amonio, se extrajo en EtOAc (3 X 40 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 X 20 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna instantánea usando sílice neutra (sílice 100-200) EtOAc al 15 %/hexanos para proporcionar 9-5 (0,55 g, 1,57 mmol, rendimiento del 65 %) como un sólido gomoso parduzco. MS (ESI): m/z 348,1 (M-1)⁻.

Éster etílico del ácido 4-(3-aminometil-fenil)-2-hidroxi-4-oxo-but-2-enoico (9-6).



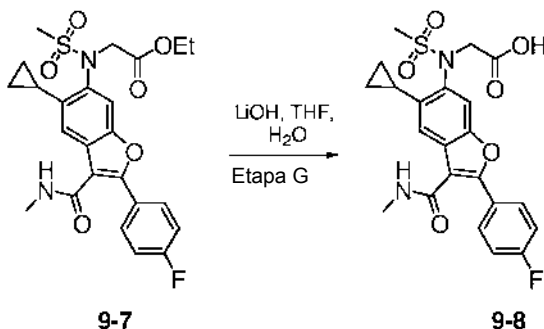
A una disolución agitada de 9-5 (0,55 g, 1,57 mmol) en dioxano (20 mL) se añadió dioxano.HCl (10 mL) a 0 °C, y la agitación continuó a TA durante 6 h. Los disolventes se evaporaron a presión reducida y el residuo bruto se purificó mediante lavados con pentano para proporcionar 9-6 (0,3 g, 1,05 mmol, 66 % de rendimiento) como un sólido marrón. MS (ESI): m/z 250,3 (M + 1)⁺.

2-(N-(5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-3-(metilcarbamoil) benzofuran-6-il)-metilsulfonamido) acetato de etilo (9-7).



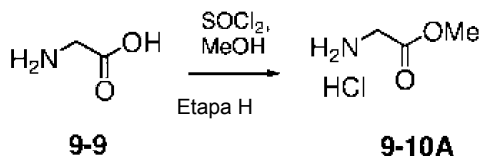
A una disolución agitada de 1-12 (1 g, 2,48 mmol) en DMF (20 mL) se añadió carbonato de potasio (1,03 g, 7,46 mmol) seguido de bromoacetato de etilo (500 mg, 2,99 mmol), cantidad catalítica de yoduro de tetrabutilamonio a 80 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a TA y se diluyó con EtOAc (75 mL), se lavó con agua (2 X 50 mL), salmuera (25 mL) y se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna instantánea (sílice 100-200) usando MeOH-DCM al 2 % para proporcionar 9-7 (980 mg, 2 mmol, 80 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. MS (ESI): m/z 489,1 [M + H]⁺.

Ácido 2-(N-(5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-3-(metilcarbamoil)benzofuran-6-il)-metilsulfonamida) acético (9-8).



A una disolución agitada de 9-7 (980 mg, 2 mmol) en THF y agua (10 mL; 4:1) se añadió LiOH (289 mg, 12 mmol) a 0 °C, y la reacción continuó a temperatura ambiente durante 6 h. Una vez completada la reacción (por TLC), los disolventes se evaporaron en un rotavapor, el residuo se extrajo con éter (15 mL). Después, la fase acuosa se neutralizó con HCl 1 N (10 mL) seguido de extracción con EtOAc (3 X 25 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 X 15 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. El residuo se purificó por lavado con pentano para proporcionar 9-8 (900 mg, 1,96 mmol, 97 % de rendimiento) como un sólido marrón. MS (LSI): m/z 459,0 [M-H]⁺.

2-aminoacetato de metilo (9-10A).



A una disolución agitada de ácido 2-aminoacético 8-1 (2 g, 26,64 mmol) en MeOH (20 mL) se añadió cloruro de tionilo (5,8 mL, 79,92 mmol) a 0 °C y se agitó a TA durante 16 h. Los disolventes se evaporaron a presión reducida y el residuo bruto se purificó mediante lavados con pentano/éter para proporcionar 9-10A (2,7 g, 21,6 mmol, 81 % de rendimiento) como un sólido marrón.

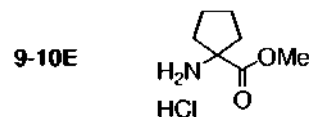
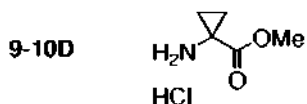
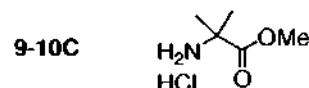
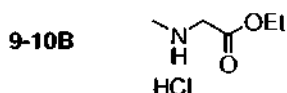
El procedimiento anterior (etapa-H) se adaptó para preparar los siguientes compuestos:

Se usó ácido metilaminoacético (1 g, 11,2 mmol) para preparar 9-10B (3 g, cuantitativo).

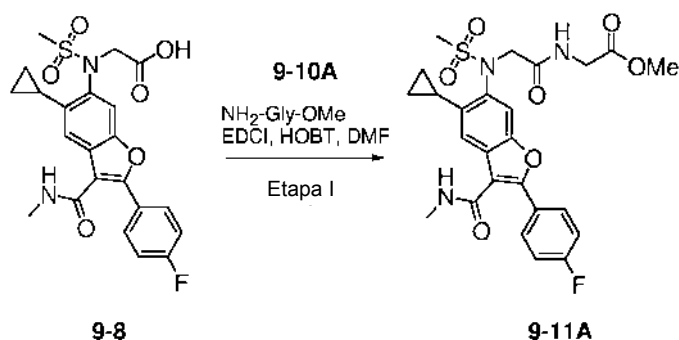
Se usó ácido 2-amino-2-metil-propiónico (2 g, 29,12 mmol) para preparar 9-10C (4 g, cuantitativo).

Se usó ácido 1-amino-ciclopropanocarboxílico (1 g, 9,89 mmol) para preparar 9-10D (1,4 g, 94 %).

Se usó ácido 1-amino-ciclopentanocarboxílico (1 g, 7,75 mmol) para preparar 9-10E (1,4 g, 94 %).



2-(2-(N-(5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-3-(metilcarbamoil)benzofuran-6-il)metilsulfonamido)acetamido)acetato de metilo (9-11A).



- 5 A una disolución agitada de 9-8 (0,2 g, 0,43 mmol) en DMF (10 mL) se añadió EDCI (0,17 g, 0,91 mmol), HOBT (0,06 g, 0,48 mmol), DIPEA (0,37 mL 2,17 mmol), seguido de la adición de 9-10A (0,08 g, 0,65 mmol) a 0 °C. La reacción se agitó a TA durante 10 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua helada (20 mL) y se extrajo con EtOAc (3 X 30 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 X 25 mL), salmuera (30 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna instantánea (sílice 100-200) usando EtOAc al 30 %/hexanos para proporcionar 9-11A (0,17 g, 0,32 mmol, rendimiento del 74 %) como un líquido espeso
- 10 amarillo. MS (ESI): m/z 532,1 (M + 1)⁺.

El procedimiento anterior (etapa I) se adaptó para preparar los siguientes compuestos:

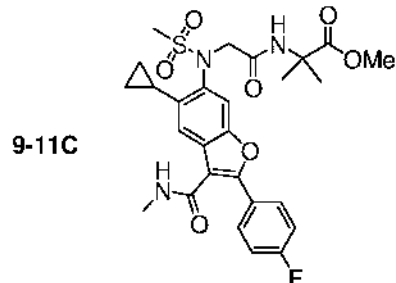
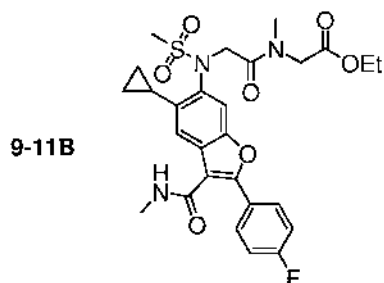
Se usó 9-10B (63 mg, 0,54 mmol) para preparar 9-11B (250 mg, 83 %).

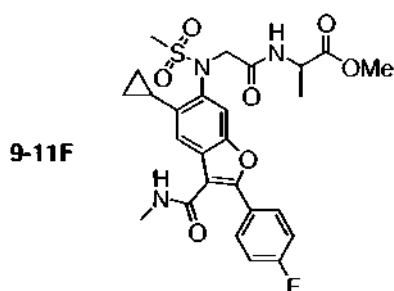
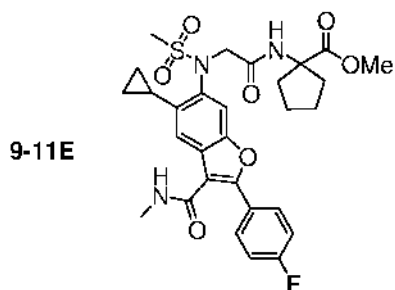
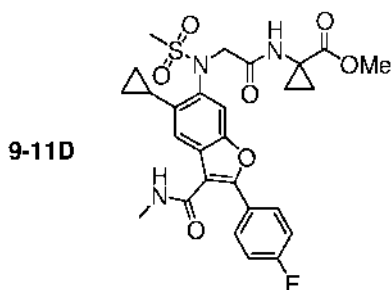
Se usó 9-10C (0,2 g, 0,43 mmol) para preparar 9-11C (0,14 g, 80 %). MS (ESI): m/z 560,1 (M + 1)⁺.

- 15 Se usó 9-10D (150 mg, 0,33 mmol) para preparar 9-11D (160 mg, 88 %). MS (ESI): m/z 602,1 [M-1]⁺.

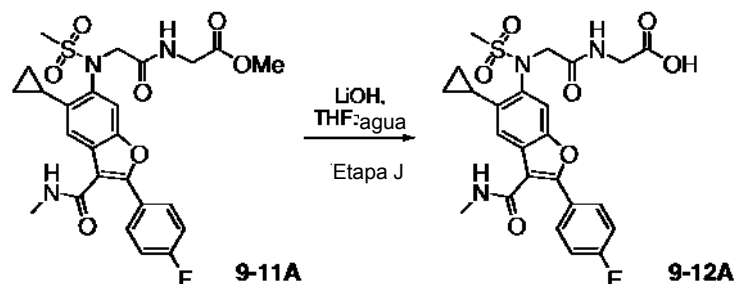
Se usó 9-10E (150 mg, 0,33 mmol) para preparar 9-11E (162 mg, 88 %).

Se usó hidrocloreuro de éster metílico del ácido 2-amino-propiónico 9-10F (200 mg, 0,43 mmol; Sigma Aldrich) para preparar 9-11F (230 mg, 98 %).





Ácido 2-(2-(N-(5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-3-(metilcarbamoyl) benzofuran-6-il)metil sulfonamido)acetamido)acético (9-12A).



- 5 A una disolución agitada de 9-11A (0,24 g, 0,45 mmol) en THF y agua (10 mL; 4:1) se añadió LiOH (0,04 g, 1,80 mmol) a 0 °C y la reacción continuó a TA durante 2 h. Una vez completada la reacción (TLC), los disolventes se evaporaron en un rotavapor, el residuo se extrajo con éter (50 mL). Después, la fase acuosa se neutralizó con HCl 1 N (10 mL) seguido de extracción con EtOAc (3 X 50 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 X 30 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. El residuo bruto se purificó lavando con pentano para proporcionar 9-12A (0,107 g, 0,20 mmol, 65 % de rendimiento) como un líquido gomoso. MS (ESI): m/z 516,0 (M-1).
- 10

El procedimiento anterior se adaptó para preparar los siguientes compuestos:

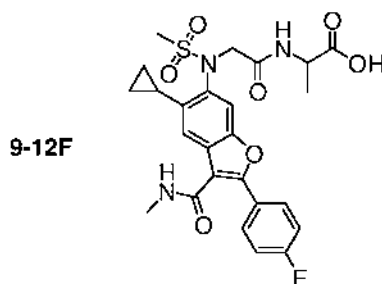
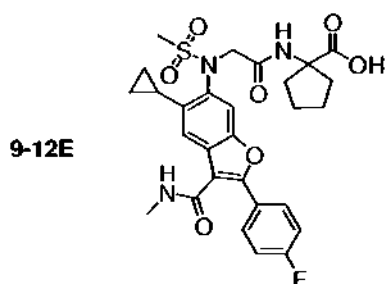
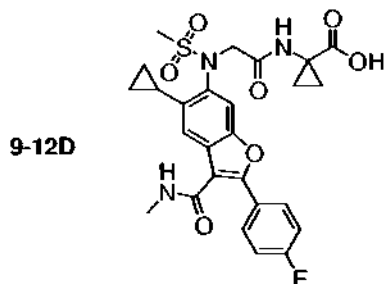
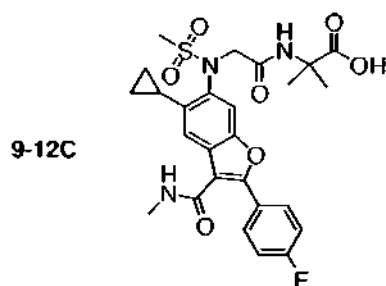
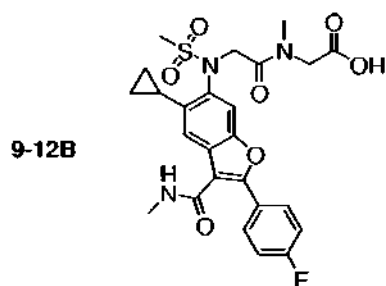
Se usó 9-11B (95 mg, 0,16 mmol) para preparar 9-12B (60 mg, 66 %). MS (ESI): m/z 530,0 (M-1).

Se usó 9-11C (0,17 g, 0,32 mmol) para preparar 9-12C (0,12 g, 88 %). MS (ESI): m/z 544,1 (M-1).

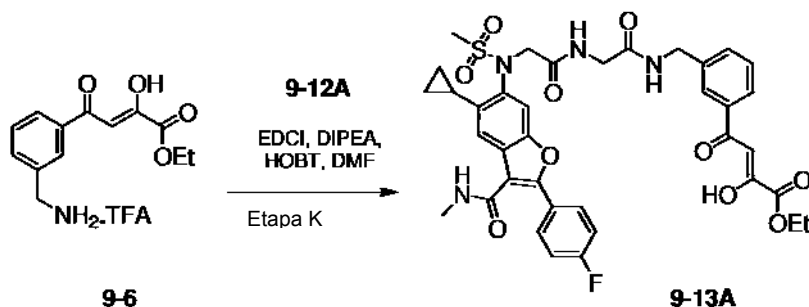
Se usó 9-11D (150 mg, 0,2 mmol) para preparar 9-12D (110 mg, 78 %). MS (ESI): m/z 542,0 [M-1].

- 15 Se usó 9-11E (160 mg, 0,27 mmol) para preparar 9-12E (113 mg, 72 %).

Se usó 9-11F (190 mg, 0,39 mmol) para preparar 9-12F (134 mg, 73 %). MS (ESI): m/z 529,9 (M-1).



Éster etílico del ácido 4-(3-([2-(2-([5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-3-metilcarbamoyl-benzofuran-6-il]-metanosulfonil-amino)-acetilamino)-acetilamino]-metil)-fenil)-2-hidroxi-4-oxo-but-2-enoico (9-13A).



- 5 A una disolución agitada de 9-6 (0,15 g, 0,43 mmol) en DMF (8 mL) se añadió EDCI (0,16 g, 0,61 mmol), HOBT (0,043 g, 0,32 mmol) y DIPEA (0,25 mL, 1,45 mmol), seguido de la adición de 9-12A (0,12 g, 0,43 mmol) a 0 °C, y la reacción continuó a TA durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua helada (20 mL) y se extrajo con EtOAc (3 X 30 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 X 25 mL), salmuera (30 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna instantánea (sílice 100-200) usando EtOAc al 60 %/hexanos para proporcionar 9-13A (0,23 g, bruto) como un sólido blanquecino. MS (ESI): m/z 749,6 (M + 1)⁺.

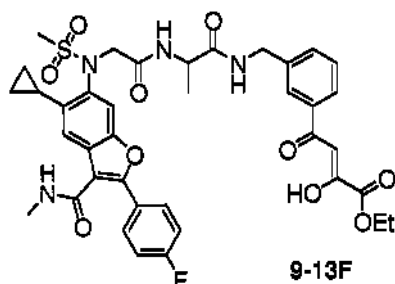
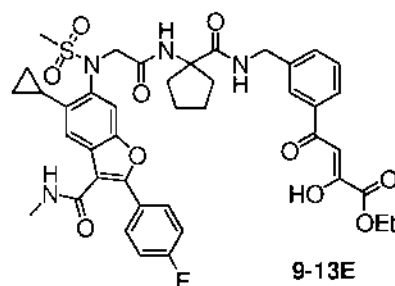
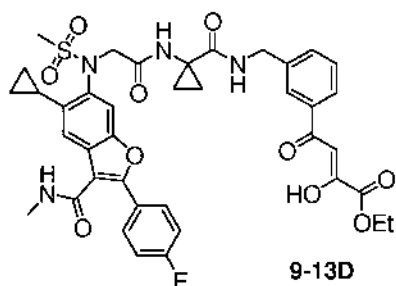
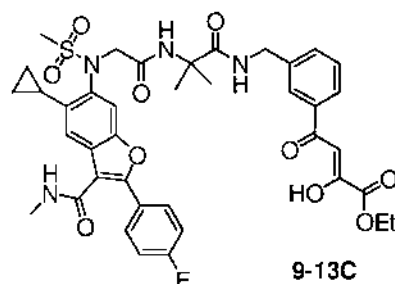
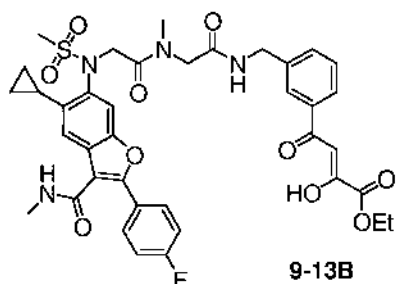
El procedimiento anterior se adaptó para preparar los siguientes compuestos:

- 15 Éster etílico del ácido 4-[3-([2-(2-([5-Ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-3-metilcarbamoyl-benzofuran-6-il]-metanosulfonil-amino)-acetil)-metil-amino]-acetilamino)-metil)-fenil]-2-hidroxi-4-oxo-but-2-enoico (9-13B): Se usó 9-12B (130 mg, 0,24 mmol) para preparar 9-13B (150 mg, bruto). MS (ESI): m/z 761,0 (M-1). Éster etílico del ácido 4-(3-([2-(2-([5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-3-metilcarbamoyl-benzofuran-6-il]-metanosulfonil-amino)-acetilamino)-2-metil-propionilamino]-metil)-

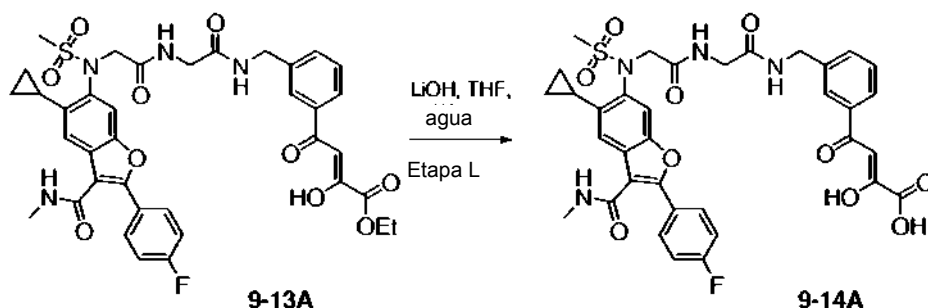
fenil)-2-hidroxi-4-oxo-but-2-enoico (9-13C): Se usó 9-12C (0,13 g, 0,238 mmol) para preparar 9-13C (0,12 g bruto). MS (ESI): m/z 775,2 ($M + 1$)⁺.

5 Éster etílico del ácido 4-[3-([1-(2-([5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanosulfonil-amino)-acetilamino)-ciclopropanocarbonilo]-amino)-metil]-fenil]-2-hidroxi-4-oxo-but-2-enoico (9-13D): Se usó 9-12D (90 mg, 0,16 mmol) para preparar 9-13D (152 mg, 83 %). MS (ESI): m/z 775,4 ($M + 1$)⁺. Éster etílico del ácido 4-[3-([1-(2-([5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanosulfonil-amino)-acetilamino)-ciclopentanocarbonilo]-amino)-metil]-fenil]-2-hidroxi-4-oxo-but-2-enoico (9-13E): Se usó 9-12E (80 mg, 0,14 mmol) para preparar 9-13E (150 mg, 84 %). MS (ESI): m/z 801,3 ($M-1$).

10 Éster etílico del ácido 4-(3-[2-(2-([5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanosulfonil-amino)-acetilamino]-propionilamino)-metil]-fenil)-2-hidroxi-4-oxo-but-2-enoico (9-13F): Se usó 9-12F (120 mg, 0,23 mmol) para preparar 9-13F (164 mg, 94 %). MS (ESI): m/z 761,3 ($M-1$).



15 Ácido 4-(3-[2-(2-([5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanosulfonil-amino)-acetilamino)-acetilamino]-metil]-fenil)-2-hidroxi-4-oxo-but-2-enoico (9-14A).



A una disolución agitada de 9-13 A (0,1 g, 0,13 mmol) en THF y agua (10 mL; 4:1) se añadió LiOH (0,01 g, 0,53 mmol) a 0 °C y la reacción continuó a TA durante 2 h. Una vez completada la reacción (TLC), los disolventes se evaporaron en un rotavapor, el residuo se extrajo con éter (15 mL). Después, la fase acuosa se neutralizó con HCl 1N (10 mL)

seguido de extracción con EtOAc (3 X 25 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 X 15 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. El residuo bruto se purificó por lavado con pentano y HPLC preparativa para proporcionar 9-14A (0,017 g, 0,02 mmol, rendimiento del 17 %) como un sólido marrón. MS (ESI): m/z 718,8 (M-1)⁻.

5 El procedimiento anterior se adaptó para preparar los siguientes compuestos:

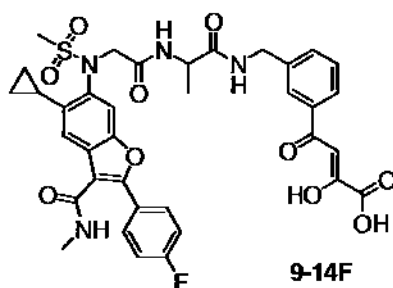
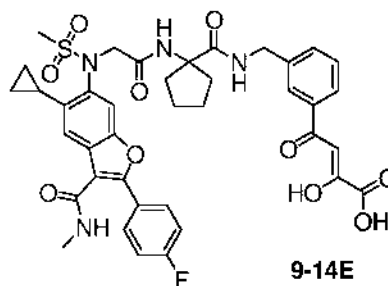
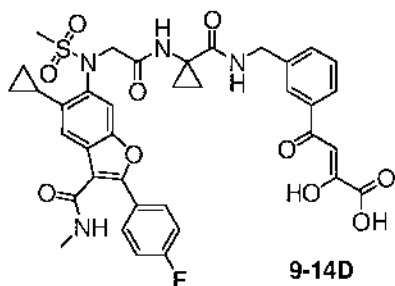
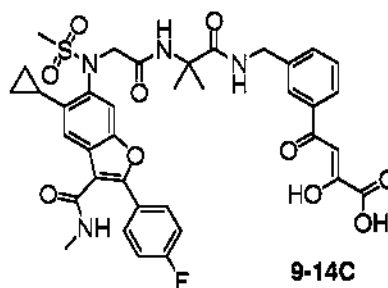
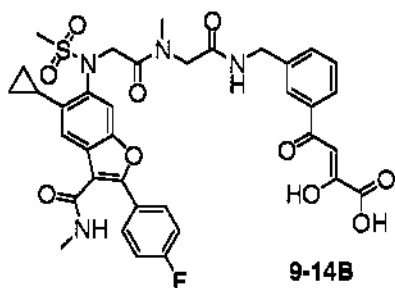
Ácido 4-[3-({2-([5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanosulfonil-amino)-acetil-metil-amino]-acetilamino)-metil-fenil]-2-hidroxi-4-oxo-but-2-enoico (9-14B): Se usó 9-13B (150 mg, 0,19 mmol) para preparar 9-14B (5 mg, 2,8 %). MS (ESI): m/z 732,9 (M-1).

10 4-[3-({2-([5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanosulfonil-amino)-acetilamino)-2-metil-propionilamino]-metil-fenil]-2-hidroxi-4-oxo-but-2-enoico (9-14C): Se usó 9-13C (0,13 g, 0,16 mmol) para preparar 9-14C (0,035 g, 36 %). MS (ESI): m/z 749,2 (M + 1)⁺.

4-[3-({1-(2-([5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanosulfonil-amino)-acetilamino)-ciclopropanocarbonilo]-amino)-metil-fenil]-2-hidroxi-4-oxo-but-2-enoico (9-14D): Se usó 9-13D (150 mg, 0,19 mmol) para preparar 9-14D (35 mg, 20 %). MS (ESI): m/z 745,9 [M-1]⁻.

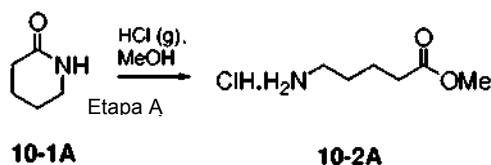
15 Ácido 4-[3-({1-(2-([5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanosulfonil-amino)-acetilamino)-ciclopentanocarbonilo]-amino)-metil-fenil]-2-hidroxi-4-oxo-but-2-enoico (9-14E): Se usó 9-13E (150 mg, 0,19 mmol) para preparar 9-14E (30 mg, 22 %). MS (ESI): m/z 774,8 [M + 1]⁺.

20 Ácido 4-[3-({2-([5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanosulfonil-amino)-acetilamino)-propionilamino]-metil-fenil]-2-hidroxi-4-oxo-but-2-enoico (9-14F): Se usó 9-13F (80 mg, 0,1 mmol) para preparar 9-14F (3 mg, 3,8 %). MS (ESI): m/z 732,8 [M-1]⁻.



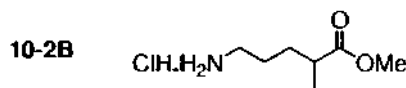
Ejemplo 10

Clorhidrato de 5-aminopentanoato de metilo (10-2A).

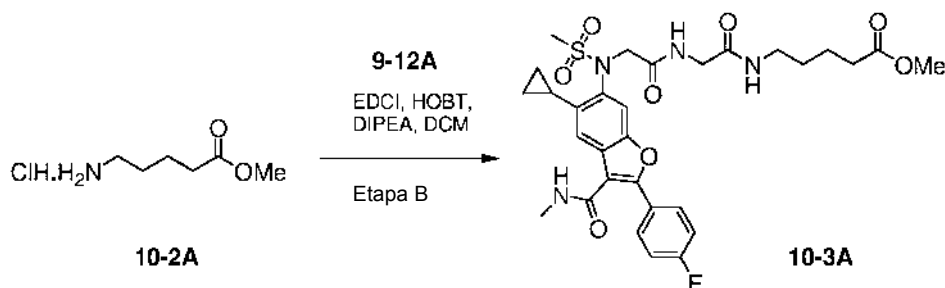


A una disolución agitada de piperidin-2-ona se le pasó gas HCl 10-1A (500 mg, 5,05 mmol) en MeOH (10 mL). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 4 h en atmósfera de N₂. Después la mezcla de reacción se calentó a 55 °C y la agitación continuó durante 16 h. Los disolventes de reacción se evaporaron a presión reducida y el residuo bruto se lavó con éter dietílico para proporcionar 10-2A (608 mg, 129,57 mmol, 72 % de rendimiento) como un sólido blanquecino.

La etapa A anterior se adaptó usando 3-metil-piperidin-2-ona 10-1B (250 mg, 2,2 mmol) para preparar 10-2B (300 mg, 80 %).

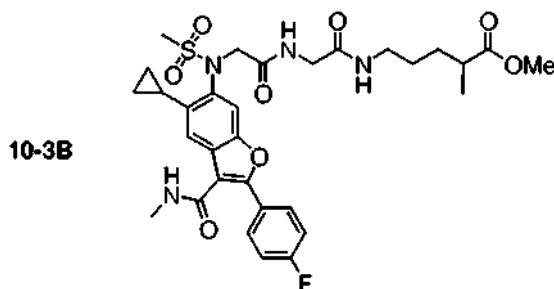


Éster metílico del ácido 5-[2-(2-[[5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanosulfonil-amino]-acetilamino)-acetilamino]-2-metil-pentanoico (10-3A).

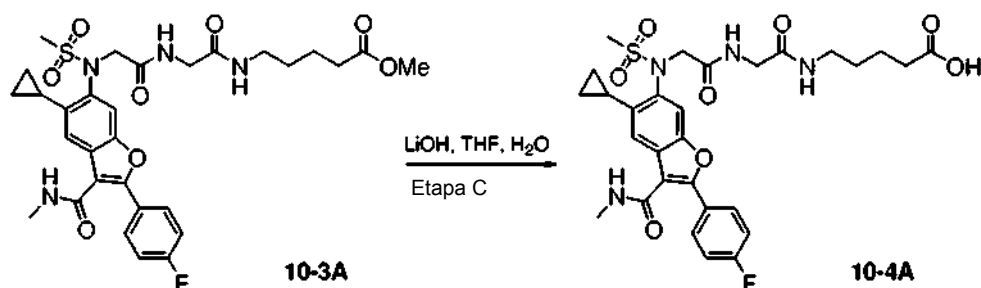


A una disolución de 9-12A (125 mg, 0,24 mmol) en DMF (4 mL) se añadió HOBT (48 mg, 0,36 mmol), DIPEA (0,15 mL, 0,84 mmol) y EDCI.HCl (100 mg, 0,53 mmol) a 0 °C. Después de 15 minutos, se añadieron 10-2A (51 mg, 0,26 mmol) a 0 °C y la reacción se continuó agitando a TA durante 16 h. Después de completar la reacción como se indica por TLC, la mezcla se vertió en agua helada (10 mL), se extrajo con EtOAc (25 mL). La fase orgánica se lavó con agua (20 mL), salmuera (10 mL), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El compuesto bruto se purificó por cromatografía en columna (100-200) de sílice para proporcionar 10-3A (110 mg, 72 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. MS (ESI): m/z 632,0 [M + 1]⁺.

Éster metílico del ácido 5-[2-(2-[[5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanosulfonil-amino]-acetilamino)-acetilamino]-2-metil-pentanoico (10-3B). La etapa B anterior se adaptó usando 10-2B (27 mg, 0,17 mmol) para preparar 10-3B (70 mg, 95,4 %). MS (ESI): m/z 644,9 [M + 1]⁺.

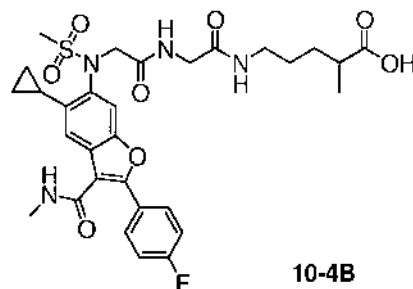


Ácido 5-[2-(2-[[5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanosulfonil-amino]-acetilamino)-acetilamino]-2-metil-pentanoico (10-4A).



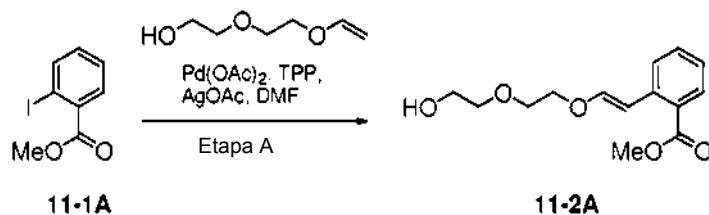
A una disolución agitada de 10-3A (100 mg, 1,59 mmol) en THF (4 mL) y agua (1 mL) se añadió LiOH (229 mg, 9,54 mmol) a 0 °C y la reacción continuó a TA durante 16 h. Una vez completada la reacción (TLC), los disolventes se concentraron a presión reducida, el residuo se extrajo con éter (10 mL). La fase acuosa se neutralizó con HCl 1N (1 mL) seguido de extracción con EtOAc (3 X 10 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 X 10 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. El residuo bruto se purificó mediante lavados con pentano para proporcionar 10-4A (22 mg, 0,035 mmol, 22,6 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. MS (ESI): m/z 616,8 [M + 1]⁺.

Ácido 5-[2-(2-[[5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanosulfonil-amino]-acetilamino)-acetilamino]-2-metil-pentanoico (10-4B). La etapa C anterior se adaptó usando 10-3B (60 mg, 0,09 mmol) para preparar 10-4B (45 mg, 78 % de rendimiento). MS (ESI): m/z 629,5 [M + 1]⁺.



Ejemplo 11

2-(2-(2-(2-hidroxietoxi)-etoxi)vinil)benzoato de (E)-metilo (11-2A).

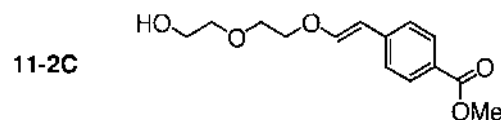
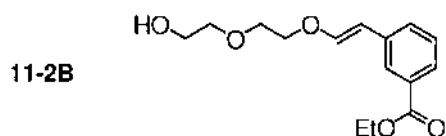


A una disolución agitada de 2-(2-(2-(2-hidroxietoxi)-etoxi)vinil)benzoato de (E)-metilo (11-1A) en DMF, se añadió acetato de plata a temperatura ambiente. Después de 5 min, 11-1A (800 mg, 3,06 mmol) y trifenilfosfina (80 mg, 0,30 mmol) se añadieron a la mezcla de reacción, que después se desgasificó con N₂ durante 15 min. Se añadió acetato de paladio (38,62 mg, 0,0575) y la mezcla se calentó a 70 °C durante 16 h. Una vez completada la reacción, la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró. El compuesto bruto se purificó por cromatografía en columna para proporcionar 11-3A (0,365 g, 1,37 mmol, 45 % de rendimiento) como un líquido espeso marrón. MS (ESI): m/z 267,17 [M + 1]⁺.

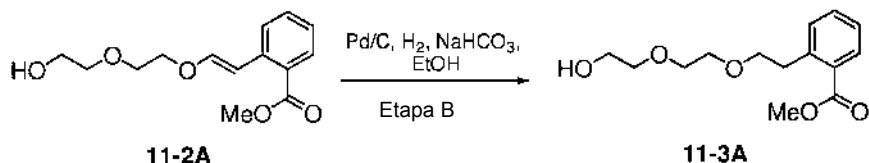
El procedimiento anterior se adaptó para preparar los siguientes compuestos:

Se usó el éster etílico del ácido 3-yodo-benzoico 11-1B (800 mg, 2,89 mmol) para preparar 11-2B (700 mg, 86 %). MS (ESI): m/z 281,28 [M + 1]⁺.

Se usó el éster metílico del ácido 4-yodo-benzoico 11-1C (800 mg, 3,06 mmol) para preparar 11-2C (350 mg, 43 %). MS (ESI): m/z 267,14 [M + 1]⁺.



2-(2-(2-(2-hidroxietoxi)-etoxi)-etil)benzoato de metilo (11-3A).



A una disolución agitada de 11-2A (0,36 g, 1,37 mmol) en etanol se añadió Pd sobre carbono (0,036 mg, 10 % p/p) a TA durante 4 h en atmósfera de hidrógeno (globo). Una vez completada la reacción, la mezcla se filtró a través de una capa de celite y se lavó con EtOAc. La fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna para obtener 11-3A (0,32 g, 1,19 mmol, rendimiento del 86 %) como un líquido espeso de color marrón oscuro. MS (ESI): m/z 269,22 [M + 1]⁺.

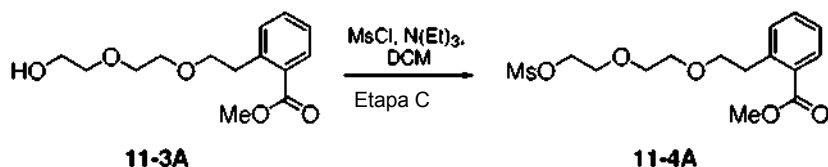
El procedimiento anterior se adaptó para preparar los siguientes compuestos:

Se usó 11-2B (700 mg, 2,5 mmol) para preparar 11-3B (563 mg, 80 %). MS (ESI): m/z 283,19 [M + 1]⁺.

Se usó 11-2B (200 mg, 0,75 mmol) para preparar 11-3B (190 mg, 84 %). MS (ESI): m/z 269,18 [M + 1]⁺.



Éster metílico del ácido 2-{2-[2-(2-metanosulfonilo-eto-eto)]-etil}-benzoico (11-4A).



A una disolución agitada de 11-3A (308 mg, 1,15 mmol) en DCM se añadió trietilamina (0,32 mL, 2,3 mmol) a 0 °C. Después de 5 minutos, se añadió cloruro de mesilo (0,13 mL, 1,73 mmol) a la mezcla de reacción a la misma temperatura. La mezcla se dejó agitar a TA durante 2 h. Después, la mezcla se diluyó con agua, se extrajo con DCM. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para obtener el compuesto bruto. Esto se purificó por cromatografía en columna para proporcionar 11-4A (338 mg, 0,98 mmol, 85 % de rendimiento) como un líquido incoloro. MS (ESI): m/z 347,26 [M + 1]⁺.

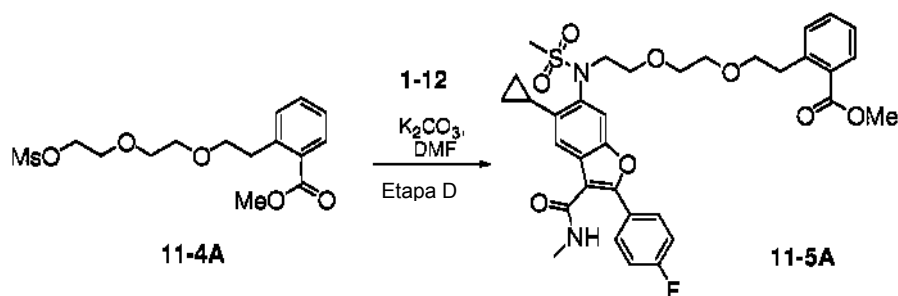
El procedimiento anterior se adaptó para preparar los siguientes compuestos:

Se usó 11-3B (415 mg, 1,47 mmol) para preparar 11-4B (420 mg, 84 %).

Se usó 11-3C (190 mg, 0,71 mmol) para preparar 11-4C (230 mg, 93,8 %). MS (ESI): m/z 347,1 [M + 1]⁺.



Éster metílico del ácido 2-{2-[2-(2-{[5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanosulfonil-amino)-eto-eto]-etil}-benzoico (11-5A).

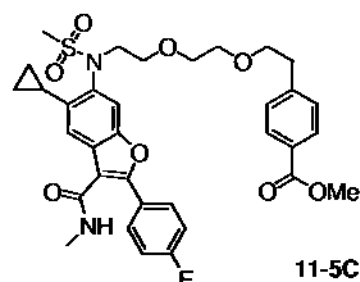
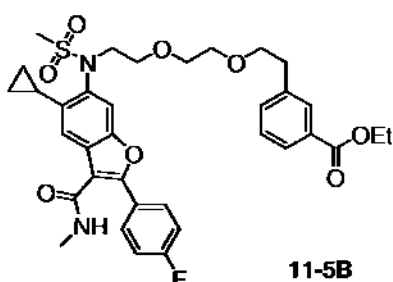


A una disolución agitada de [1-12] (160 mg, 0,39 mmol) en DMF se añadió carbonato de potasio (109 mg, 0,76 mmol) a TA. Después de 5 min se añadieron a la reacción 11-4A (165 mg, 0,47 mmol), cantidad catalítica de TBAI y se calentó a 70 °C. La reacción se mantuvo a 70-75 °C durante 16 h. Después de completar la reacción indicada por TLC, la mezcla se diluyó con agua con hielo, se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El compuesto bruto se purificó por cromatografía en columna para obtener 11-5A (132 mg, 0,2 mmol, 50,9 % de rendimiento) como un semisólido blanquecino. MS (ESI): m/z 653,41 [M + 1]⁺.

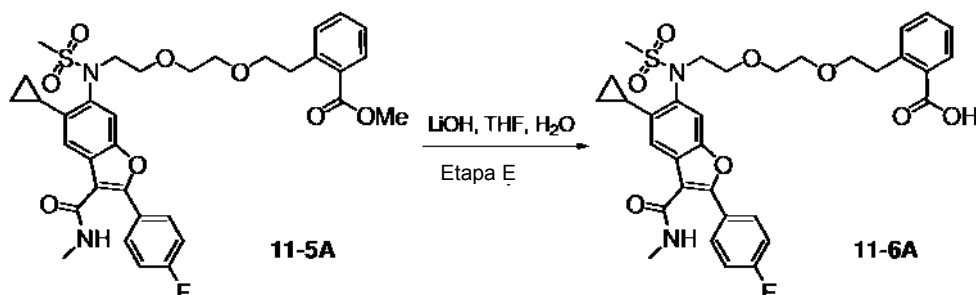
El procedimiento anterior se adaptó para preparar los siguientes compuestos:

Éster etílico del ácido 3-{2-[2-(2-{[5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanosulfonil-amino}-etoxi)-etoxi]-etil}benzoico (11-5B): Se usó 11-4B (253 mg, 0,744 mmol) para preparar 11-5B (168 mg, 39 %). MS (ESI): m/z 667,34 [M + 1]⁺.

Éster metílico del ácido 4-{2-[2-(2-{[5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanosulfonil-amino}-etoxi)-etoxi]-etil}benzoico (11-5C): Se usó 11-4C (225 mg, 0,56 mmol) para preparar 11-5C (145 mg, 40 %). MS (ESI): m/z 653,37 [M + 1]⁺.



2-{2-[2-(2-{[5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanosulfonil-amino}-etoxi)-etoxi]-etil}benzoico (11-6A).

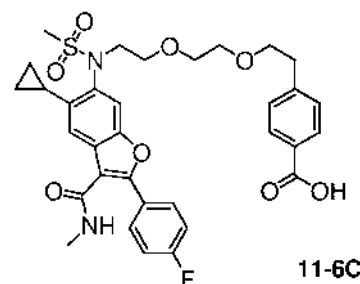
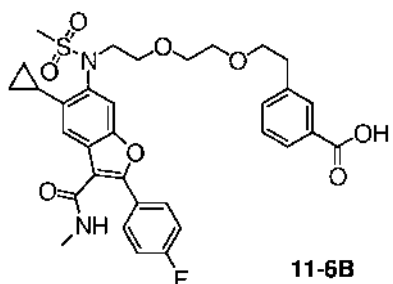


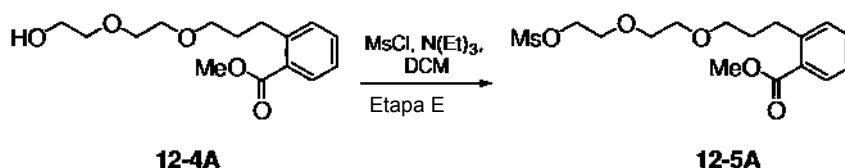
A una disolución agitada de 11-5A (100 mg, 0,15 mmol) en THF y agua (4 mL, 4:1) se añadió LiOH (21 mg, 0,9 mmol) a 0 °C y la reacción continuó a TA durante 16 h. Una vez completada la reacción (TLC), los disolventes se evaporaron en un rotavapor. El residuo bruto se extrajo con éter (2 X 20 mL). La fase acuosa se neutralizó con HCl 1N (10 mL), después se extrajo con EtOAc (3 X 30 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. El residuo bruto se purificó mediante lavados con éter dietílico y pentano para proporcionar 11-6A (32 mg, 0,05 mmol, 33 % de rendimiento) como un sólido blanco. MS (ESI): m/z 639,39 [M + 1]⁺.

El procedimiento anterior se adaptó para preparar los siguientes compuestos:

Ácido 3-{2-[2-(2-{[5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanosulfonil-amino}-etoxi)-etoxi]-etil}benzoico (11-6B): Se usó 11-5B (60 mg, 0,09 mmol) para preparar 11-6B (17 mg, 29 %). MS (ESI): m/z 639,3 [M + 1]⁺.

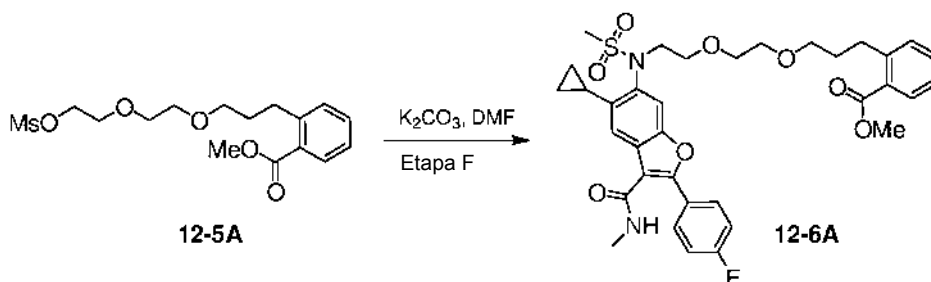
Ácido 4-{2-[2-(2-{[5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanosulfonil-amino}-etoxi)-etoxi]-etil}benzoico (11-6C): Se usó 11-5C (100 mg, 0,15 mmol) para preparar 11-6C (25 mg, 25 %). MS (ESI): m/z 639,3 [M + 1]⁺.





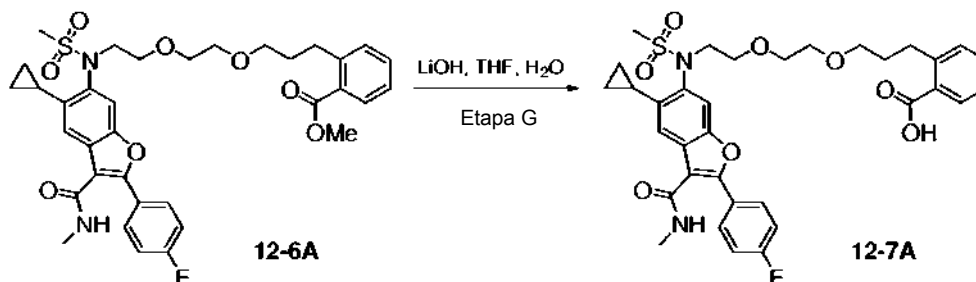
Se añadió cloruro de metanosulfonilo (0,07 mL, 0,5 mmol) a 0 °C a una disolución de 12-4A (160 mg, 410,56 mmol) en DCM (5 mL) y trietilamina (0,13 mL, 0,9 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con exceso de DCM (50 mL) y se lavó con agua (50 mL) y salmuera (20 mL), y se secó sobre Na₂SO₄. La fase orgánica se concentró a presión reducida para dar 12-5A (130 mg, 0,34 mmol, 61 % de rendimiento) como un líquido amarillo. MS (ESI): m/z 375,0 (M + 1)⁺.

Éster metílico del ácido 2-{3-[2-(2-{[5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanosulfonil-amino}-etoxi)-etoxi]-propil}benzoico (12-6A).



A una disolución de 1-12 (116 mg, 0,28 mmol) en DMF (5 mL) se añadió carbonato de potasio (120 mg, 0,86 mmol) seguido de 12-7A (130 mg, 0,34 mmol), después se agitó la cantidad catalítica de TBAI a 70 °C durante 16 h. La reacción se enfrió a TA y se diluyó con EtOAc (50 mL), se lavó con agua (50 mL), salmuera (25 mL), y se secó sobre Na₂SO₄, y la fase orgánica se concentró a presión reducida. El bruto obtenido se purificó usando cromatografía en columna instantánea combinada (EtOAc al 30 % en hexano) para proporcionar 12-6A (129 mg, 0,19 mmol, rendimiento del 69 %) como un sólido blanquecino. MS (ESI): m/z 666,7 (M + 1)⁺.

Ácido 2-{3-[2-(2-{[5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanosulfonil-amino}-etoxi)-etoxi]-propil}benzoico (12-7A).

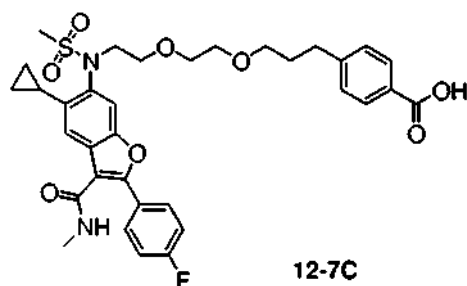
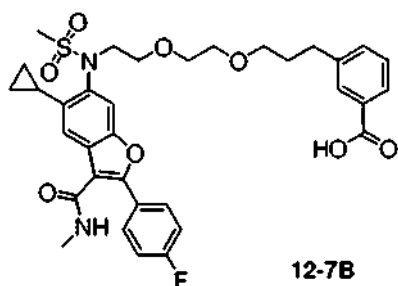


A una disolución de 12-6A (80 mg, 0,12 mmol) en THF, MeOH y agua (4: 1: 1) se añadió LiOH (15 mg, 0,6 mmol) y se agitó a TA durante 16 h. Después de completarse como se indica por TLC, la mezcla de reacción se neutralizó con HCl 1N y después se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El compuesto bruto se purificó dando lavados con pentano para proporcionar 12-7A (25 mg, 0,038 mmol, 32 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. MS (ESI): m/z 653,4 (M + 1)⁺.

El procedimiento anterior se adaptó para preparar los siguientes compuestos:

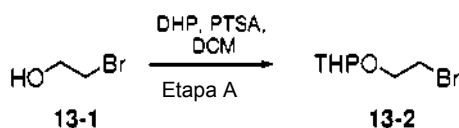
Ácido 3-{3-[2-(2-{[5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanosulfonil-amino}-etoxi)-etoxi]-propil}benzoico (12-7B): Se substituyó 3-yodobenzoato de etilo 11-1B por 2-yodobenzoato de metilo 11-1A en la etapa A, con la modificación apropiada de las etapas posteriores, para preparar 12-7B. MS (ESI): m/z 653,4 (M + 1)⁺.

Ácido 4-{3-[2-(2-{[5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanosulfonil-amino}-etoxi)-etoxi]-propil}benzoico (12-7C): Se substituyó 4-yodobenzoato de metilo 11-1C por 2-yodobenzoato de metilo 11-1A en la etapa A, con la modificación apropiada de las etapas posteriores, para preparar 12-7C. MS (ESI): m/z 653,4 (M + 1)⁺.



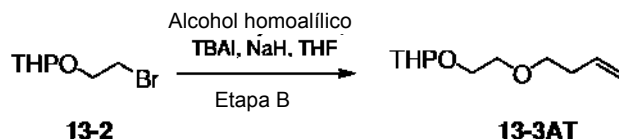
Ejemplo 13

(2-Bromoetoxi)tetrahidro-2H-pirano (13-2).



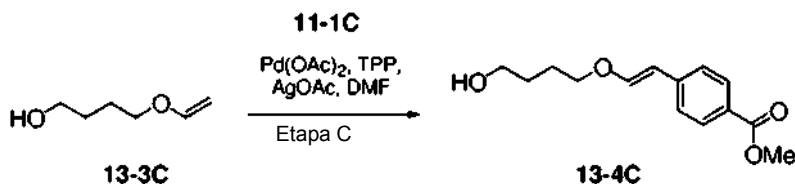
- 5 A una disolución de 2-bromoetanol 13-1 (5 g, 40 mmol) en DCM (250 mL) se añadió ácido p-toluenosulfónico (760 mg, 4 mmol) seguido de dihidropirano (4,3 mL, 48 mmol) a 0 °C y se agitó a TA durante 5 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (100 mL), se lavó con agua (100 mL), salmuera (10 mL) y se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró a presión reducida a 25 °C. El compuesto bruto se purificó usando cromatografía en gel de sílice (5 % EtOAc en hexanos) para proporcionar 13-2 (5 g, 24 mmol, 60 % de rendimiento) como un líquido de color amarillo pálido.

- 10 2-(2-(But-3-eniloxy)-etoxi)tetrahidro-2H-pirano (13-3AT).



- 15 A una disolución de NaH (885 mg, 24 mmol) en THF (50 mL) se le añadieron 13-2 (5 g, 24 mmol) a 0 °C y se agitó a TA durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió nuevamente a 0 °C, se añadió alcohol homoalílico (1,9 mL, 22,8 mmol) y se agitó a TA durante 16 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua enfriada con hielo y se diluyó con EtOAc (50 mL), se lavó con agua (50 mL), salmuera (10 mL) se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró a presión reducida. El compuesto bruto se purificó usando cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 5 % en hexanos) para proporcionar 13-3AT (1,5 g, 7,5 mmol, rendimiento del 31 %) como un líquido de color amarillo pálido.

4-(2-(4-hidroxibutoxi)vinil) benzoato de (E)-metilo (13-5C).



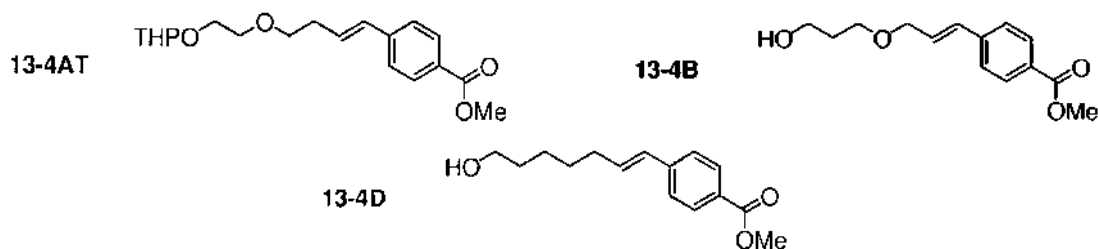
- 20 A una disolución del éster metílico del ácido 4-yodo-benzoico 11-1C (1,2 g, 4,5 mmol) en DMF (5 mL) le añadió 4-viniloxi-butan-1-ol 13-3C (2,65 g, 22,9 mmol; TCI), Ag(OAc)₂ (751 mg, 4,5 mmol) y TPP (117 mg, 0,45 mmol) secuencialmente y se desgasificó durante 15 minutos, seguido de la adición de Pd(OAc)₂ (100 mg, 0,14 mmol) y nuevamente se desgasificó durante 5 min, y se agitó a 70 °C durante 16 h. La reacción se enfrió a TA y se diluyó con EtOAc (200 mL), se lavó con agua (200 mL), salmuera (50 mL), se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró a presión reducida. El compuesto bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice (sílice 100-200) usando EtOAc al 30 % en hexanos para proporcionar 13-4C (520 mg, 2,08 mmol, 43 % de rendimiento) como un líquido espeso marrón. MS (ESI): m/z 251,2 [M + 1]⁺.

El procedimiento anterior se adaptó para preparar los siguientes compuestos:

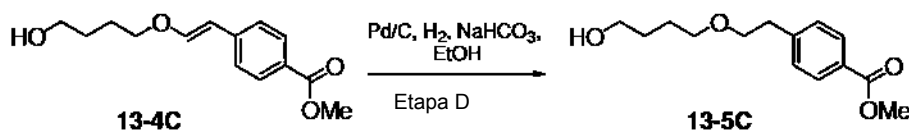
Se usó 13-3A (783 mg, 3 mmol) para preparar 13-4A (600 mg, 46 %). MS (ESI): m/z 357,3 (M + 1)⁺.

- 30 Se usó 3-aliloxi-propan-1-ol 13-3B (1,7 g, 14,65 mmol) para preparar 13-4B (300 mg, 39 %). MS (ESI): m/z 251,2 [M + 1]⁺.

Se usó hept-6-en-1-ol 13-3D (1 g, 8,77 mmol) para preparar 13-4D (800 mg, 80 %). MS (ESI): $m/z = 249,2 [M + H]^+$.



4-(2-(4-Hidroxi-butoxi)-etil)benzoato de metilo (13-5C).



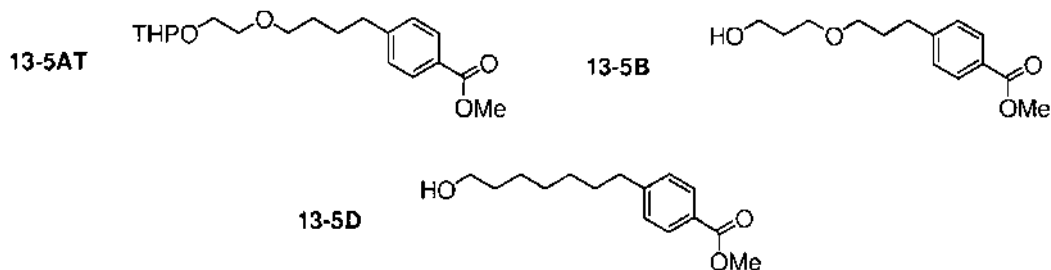
A una disolución 13-4c (520 mg, 2,08 mmol) en etanol (5 mL) se añadió 20 % Pd (OH)₂/C (30 mg) y se agitó a TA durante 3 h en atmósfera de H₂. La mezcla de reacción se filtró en lecho ciliado y se lavó con MeOH-EtOAc al 10 %. El filtrado se destiló a presión reducida, el compuesto bruto se purificó por cromatografía en columna (sílice 100-200) usando EtOAc al 30 % en hexanos para proporcionar 13-5C (400 mg, 1,58 mmol, rendimiento del 76 %). MS (ESI): m/z 253.0 (M + 1)⁺.

El procedimiento anterior se adaptó para preparar los siguientes compuestos:

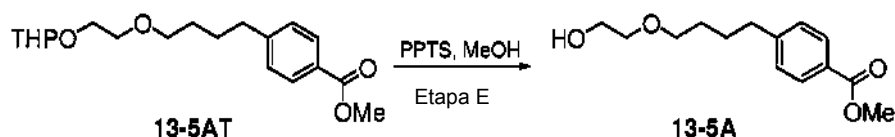
Se usó 13-4A (600 mg, 1,79 mmol) para preparar 13-5A (530 mg, 87 %).

Se usó 13-4B (300 mg, 1,2 mmol) para preparar 13-5B (160 mg, 52 %). MS (ESI): m/z 253,2 (M + 1)⁺.

Se usó 13-4D (800 mg, 3,22 mmol) para preparar 13-5D (600 mg, 74,4 %).

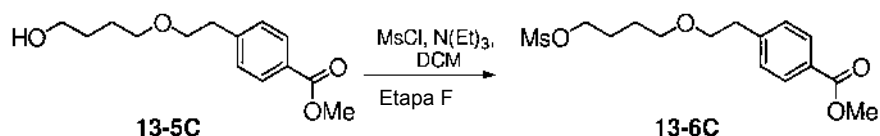


4-(3-(2-(4-Hidroxi-etoxi)butil)benzoato de metilo (13-5A).



A una disolución de 13-5AT (530 mg, 1,5 mmol) en MeOH (5 mL) se añadió PPTS (79 mg, 0,3 mmol) y se agitó a 0 °C a TA durante 16 h. La mezcla de reacción se separó por destilación y se diluyó con un exceso de EtOAc (100 mL), se lavó con agua (100 mL), salmuera (50 mL), se secó sobre NaSO₄ y se concentró a presión reducida. El compuesto bruto se purificó usando cromatografía en columna instantánea combinada (EtOAc al 18 % en hexanos) para proporcionar 13-5A (250 mg, 0,99 mmol, 66 % de rendimiento). MS (ESI): m/z 253,2 (M + 1)⁺.

4-(2-(4-(Metilsulfonilo)butoxi)-etil)benzoato de metilo (13-6C).



Se añadió cloruro de metanosulfonilo (0,15 mL, 1,90 mmol) a 0 °C a una disolución de 13-5C (400 mg, 1,58 mmol) en DCM (5 mL) y trietilamina (0,53 mL, 3,79 mmol) y se agitó a TA durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con exceso de DCM (50 mL) y se lavó con agua (50 mL), salmuera (20 mL), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a

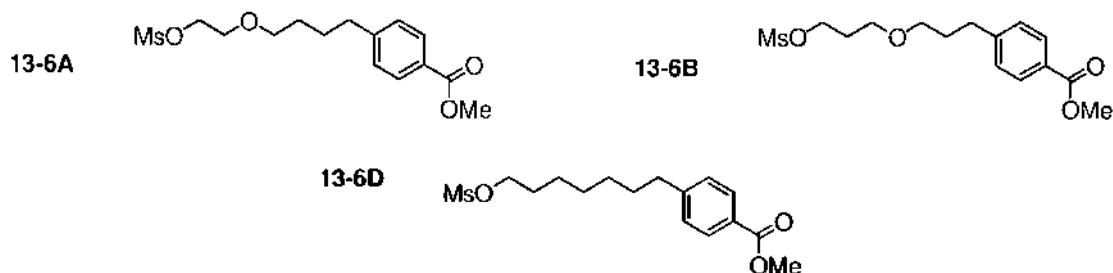
presión reducida. El compuesto bruto se purificó por cromatografía en columna (sílice 100-200) usando EtOAc al 30 % en hexanos para proporcionar 13-6C (400 mg, 1,21 mmol, rendimiento del 75 %) como un líquido incoloro. MS (ESI): m/z 331,3 ($M + 1$)⁺.

El procedimiento anterior se adaptó para preparar los siguientes compuestos:

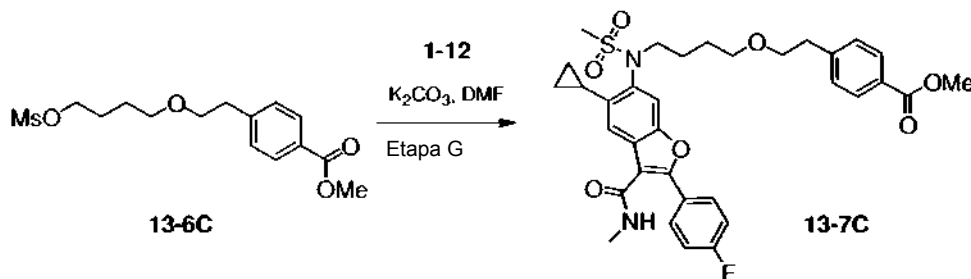
5 Se usó 13-5A (250 mg, 0,99 mmol) para preparar 13-6A (300 mg, 93 %). MS (ESI): m/z 331,2 ($M + 1$)⁺.

Se usó 13-5B (160 mg, 0,63 mmol) para preparar 13-6B (165 mg, 78 %). MS (ESI): m/z 331,2 ($M + 1$)⁺.

Se usó 13-5D (600 mg, 2,4 mmol) para preparar 13-6D (700 mg, 93,3 %). Confirmado por ¹H RMN.



10 Éster metílico del ácido 4-[2-(4-[[5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanosulfonil-amino]-butoxi)-etil]-benzoico (13-7C).



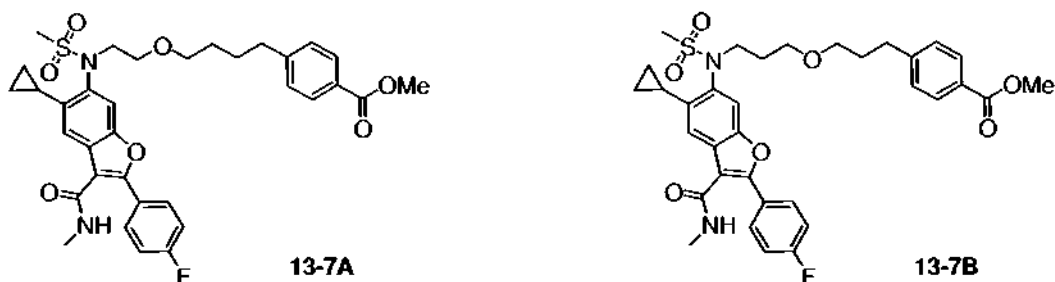
15 A una disolución agitada de 1-12 (304 mg, 0,75 mmol) en DMF (5 mL) se añadió carbonato de potasio (313 mg, 2,27 mmol) seguido de 13-6C (300 mg, 0,91 mmol), cantidad catalítica de TBAI y después se agitó 70 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a TA y se diluyó con EtOAc (50 mL), se lavó con agua (50 mL), salmuera (25 mL), se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró a presión reducida. El compuesto bruto se purificó usando cromatografía en columna (sílice 100-200) usando EtOAc al 30 % en hexanos para proporcionar 13-7C (280 mg, 0,44 mmol, 59 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. MS (ESI): m/z 637,4 ($M + 1$)⁺.

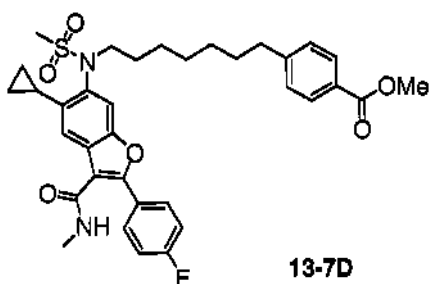
El procedimiento anterior se adaptó para preparar los siguientes compuestos:

20 Éster metílico del ácido 4-[4-(2-[[5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanosulfonil-amino]-etoxi)-butil]-benzoico (13-7A): Se usó 13-6A (197 mg, 0,59 mmol) para preparar 13-7A (130 mg, 34 %). MS (ESI): m/z 637,3 ($M + 1$)⁺.

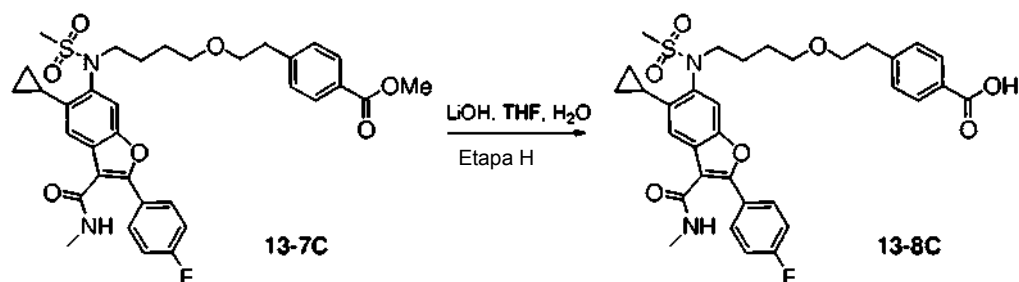
Ácido 4-[3-(3-[[5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanosulfonil-amino]-propoxi)-propil]-benzoico (13-7B): Se usó 13-6B (160 mg, 0,48 mmol) para preparar 13-7B (130 mg, 42 %). MS (ESI): m/z 637,0 ($M + 1$)⁺.

25 Éster metílico del ácido 4-(7-[[5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanosulfonil-amino]-heptil)-benzoico (13-7D): Se usó 13-6D (195 mg, 0,62 mmol) para preparar 13-7D (110 mg, 28 %). MS (ESI): m/z 635,6 ($M + 1$)⁺.





Ácido 4-(2-(4-(N-(5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-3-(metilcarbamoyl)benzofuran-6-il)-metilsulfonamido)butoxi)-etil)benzoico (13-8C).



- 5 A una disolución agitada de 13-7C (100 mg, 0,157 mmol) en THF, MeOH y agua (4:1:1; 6 mL) se añadió LiOH (19 mg, 0,785 mmol) y se agitó a TA durante 16 h. Después de completar la reacción como se indica por TLC, la mezcla de reacción se neutralizó con HCl 1N y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄), y se concentró.

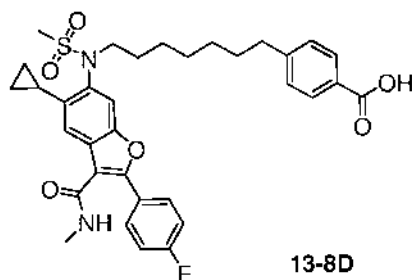
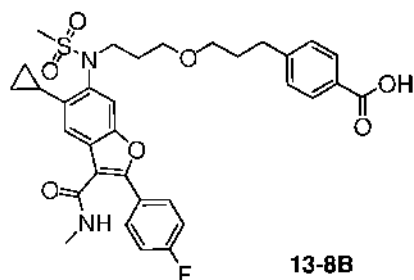
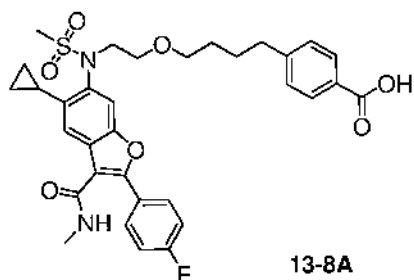
- 10 El compuesto bruto se purificó mediante lavados con DCM y pentano para proporcionar 13-8C (40 mg, 0,064 mmol, 41 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. MS (ESI): m/z 621,5 (M-1)⁺.

El procedimiento anterior se adaptó para preparar los siguientes compuestos:

Ácido 4-[4-(2-[[5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-3-metilcarbamoyl-benzofuran-6-il]-metanosulfonil-amino]-etoxi)-butil]-benzoico (13 -8A): Se usó 13-7A (50 mg, 0,07 mmol) para preparar 13-8A (16 mg, 35 %). MS (ESI): m/z 623,3 (M + 1)⁺.

- 15 Ácido 4-[3-(3 -[[5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-3-metilcarbamoyl-benzofuran-6-il]-metanosulfonil-amino]-propoxi)-propil]-benzoico (13 -8B): Se usó 13-7B (90 mg, 0,14 mmol) para preparar 13-8B (40 mg, 45 %). MS (ESI): m/z 623,1 (M + 1)⁺.

Ácido 4-(7-[[5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-3-metilcarbamoyl-benzofuran-6-il]-metanosulfonil-amino]-heptil)-benzoico (13-8D): 13-Se usó 7D (60 mg, 0,09 mmol) para preparar 13-8D (27 mg, 46 %). MS (ESI): m/z 621,3 (M + 1)⁺.



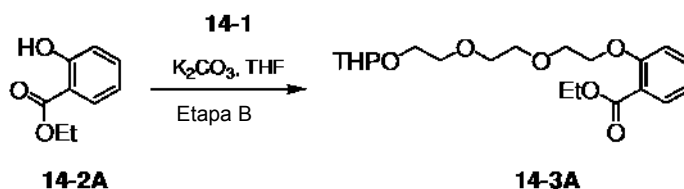
Ejemplo 14

2-(2-(2-(Tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)-etoxi)-etilmetanosulfonato (14-1).



Se añadió cloruro de metanosulfonilo (1,1 mL, 13,88 mmol) a 0 °C a una disolución de 2-4B (2,5 g, 10,68 mmol) en THF (22 mL) y trietilamina (3 mL, 21,36 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con exceso de DCM (150 mL) y se lavó con agua (100 mL), salmuera (100 mL) y se secó sobre Na₂SO₄, y la fase orgánica se concentró a presión reducida. El compuesto bruto se purificó usando cromatografía en columna de gel de sílice 100-200 (MeOH al 3 % en DCM) para proporcionar 14-1 (3 g, 9,61 mmol, 91 % de rendimiento) como un líquido oleoso de color amarillo pálido.

2-(2-(2-(2-(Tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)-etoxi)-etoxi-etoxi)benzoato de etilo (14-3A).



A una disolución de 14-1 (800 mg, 2,56 mmol) en DMF (10 mL) se añadió carbonato de potasio (353 mg, 2,56 mmol) seguido de 2-hidroxibenzoato de etilo 14-2A (553 mg, 3,33 mmol) y se agitó a 70 °C durante 16 h. La reacción se enfrió a TA y se diluyó con EtOAc (100 mL), se lavó con agua (100 mL), y salmuera (50 mL) y se secó sobre Na₂SO₄, y la fase orgánica se concentró a presión reducida. El compuesto bruto obtenido se purificó usando cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 40 % en hexanos) para proporcionar 14-4A (700 mg, 1,83 mmol, 71 % de rendimiento). MS (ESI): m/z 382,73 (M + 1)⁺.

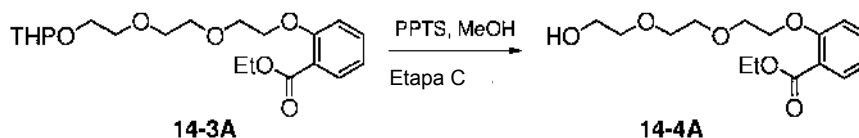
El procedimiento anterior se adaptó para preparar los siguientes compuestos:

Se usó 3-hidroxibenzoato de etilo 14-2B (553 mg, 3,33 mmol) para preparar 14-3B (700 mg, 73 %). MS (ESI): m/z 399,8 (M + 18)⁺.

Se usó 4-hidroxibenzoato de etilo 14-2C (553 mg, 3,33 mmol) para preparar 14-3C (800 mg, 81 %). MS (ESI): m/z 405,4 (M + 23)⁺.



2-(2-(2-(2-Hidroxietoxi)-etoxi)-etoxi)benzoato de etilo (14-4A).

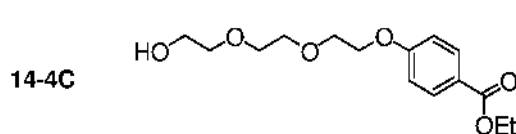
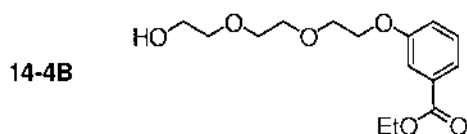


A una disolución agitada de 14-3A (700 mg, 1,83 mmol) en DCM (10 mL) se añadió p-toluenosulfonato de piridinio (353 mg, 2,56 mmol) a 0 °C, y se agitó a TA durante 4 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (100 mL) se extrajo con DCM (3 X 50 mL), las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 X 50 mL) y se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía instantánea en columna (sílice 100-200) usando (EtOAc al 40 % en hexanos) para proporcionar 14-4A (400 mg, 1,34 mmol, rendimiento del 74 %) como un líquido oleoso incoloro. MS (ESI): m/z 252,9 (M + 1)⁺.

El procedimiento anterior se adaptó para preparar los siguientes compuestos:

Se usó 14-3B (720 mg, 1,83 mmol) para preparar 14-4B (450 mg, 80 %). MS (ESI): m/z 252,9 (M + 1)⁺.

Se usó 14-3C (800 mg, 2,09 mmol) para preparar 14-4C (520 mg, 83 %). MS (ESI): m/z 252,9 (M + 1)⁺.



Éster etílico del ácido 2-{2-[2-(2-metanosulfoniloxi-etoxi)-etoxi]-etoxi}-benzoico (14-5A).

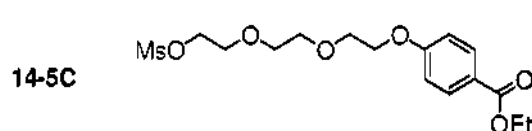
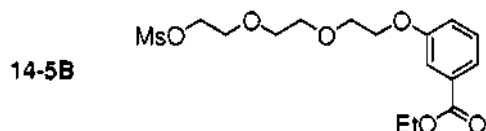


Se añadió cloruro de metanosulfonilo (229 mg, 2,01 mmol) a 0 °C a una disolución de 14-4A (400 mg, 1,34 mmol) en DCM (6 mL) y trietilamina (339 mg, 3,35 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con exceso de DCM (50 mL) y se lavó con agua (50 mL), después salmuera (20 mL), se secó sobre Na₂SO₄, y la fase orgánica se concentró a presión reducida para obtener el compuesto bruto. El compuesto obtenido se purificó usando cromatografía en columna de gel de sílice 100-200 (EtOAc al 50 % en hexanos) para proporcionar 14-5A (440 mg, 1,17 mmol 87 % de rendimiento) como un líquido gomoso de color marrón pálido. MS (ESI): m/z 377,3 (M + 1)⁺.

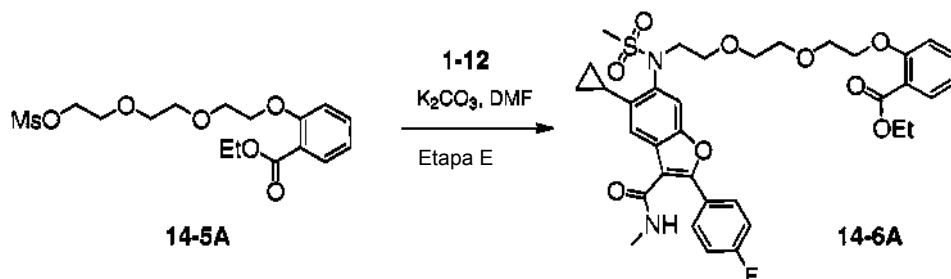
El procedimiento anterior se adaptó para preparar los siguientes compuestos:

Se usó 14-4B (300 mg, 1 mmol) para preparar 14-5B (280 mg, 74 %). MS (ESI): m/z 376,7 (M + 1)⁺.

Se usó 14-4C (300 mg, 1 mmol) para preparar 14-5C (305 mg, 80 %). MS (ESI): m/z 376,7 (M + 1)⁺.



Éster etílico del ácido 2-{2-[2-(2-{[5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanosulfonil-amino}-etoxi)-etoxi]-etoxi}benzoico (14-6A).

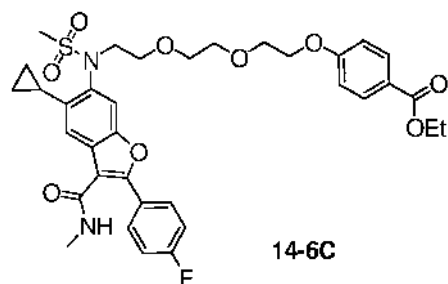
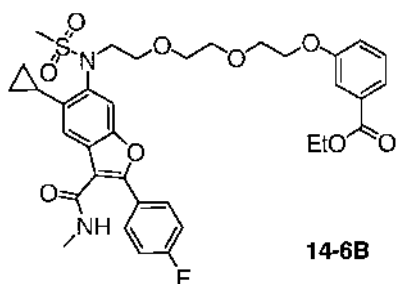


A una disolución de 1-12 (250 mg, 0,62 mmol) en DMF (3 mL) se añadió carbonato de potasio (257 mg, 1,86 mmol) seguido de 14-5A (280 mg, 0,74 mmol), cantidad catalítica de TBAI, después se agitó a 70 °C durante 16 h. La reacción se enfrió a TA y se diluyó con EtOAc (50 mL), se lavó con agua (50 mL), salmuera (25 mL), y se secó sobre Na₂SO₄, y la fase orgánica se concentró a presión reducida para obtener el compuesto bruto. El bruto obtenido se purificó usando cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 50 % en hexanos) para proporcionar 14-6A (200 mg, 0,29 mmol, rendimiento del 47 %). MS (ESI): m/z 681,5 (M-1).

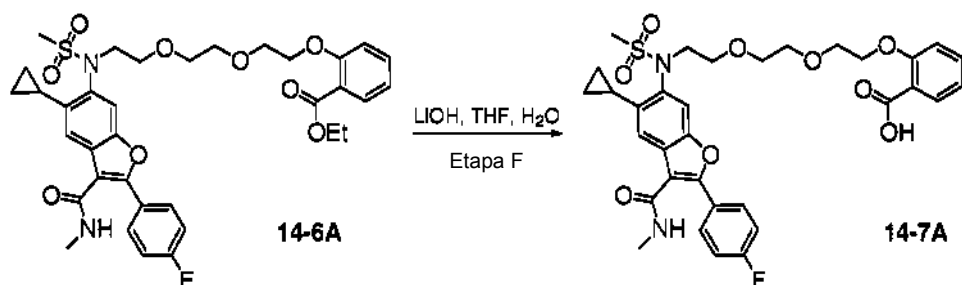
El procedimiento anterior se adaptó para preparar los siguientes compuestos:

Éster etílico del ácido 3-{2-[2-(2-{[5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanosulfonil-amino}-etoxi)-etoxi]-etoxi}benzoico (14-6C): Se usó 14-5B (280 mg, 0,74 mmol) para preparar 14-6B (150 mg, 29 %). MS (ESI): m/z 682,7 (M + 1)⁺.

4-{2-[2-(2-{[5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanosulfonil-amino}-etoxi)-etoxi]-etoxi } éster etílico del ácido benzoico (14-6C): Se usó 14-5C (280 mg, 0,74 mmol) para preparar 14-6C (180 mg, 35 %). MS (ESI): m/z 683,3 (M + 1)⁺.



Ácido 2-{2-[2-{[5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanosulfonil-amino}-etoxi]-etoxi}-benzoico (14-7A).

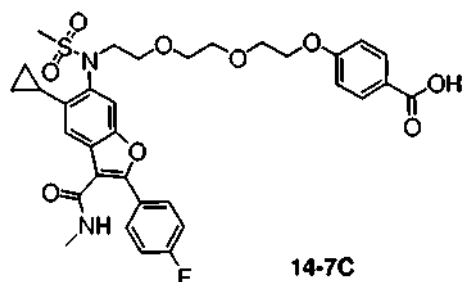
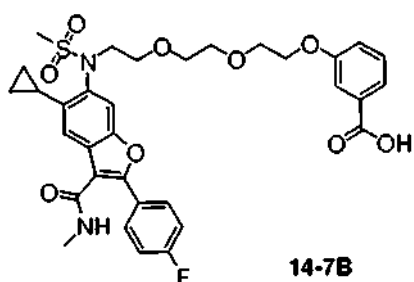


- 5 A una disolución de 14-6A (50 mg, 0,073 mmol) en THF y agua (4:1; 4 mL) se añadió LiOH (8 mg, 0,36 mmol) y se agitó a TA durante 16 h. Después de completarse como se indica por TLC, la mezcla de reacción se neutralizó con HCl 1N y después se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na_2SO_4), y se concentró para obtener el compuesto bruto. El bruto obtenido se purificó por TLC preparativa para dar 14-7A (20 mg, 0,030 mmol, 41 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. MS (ESI): m/z 655,5 ($M + 1$)⁺.

- 10 El procedimiento anterior se adaptó para preparar los siguientes compuestos:

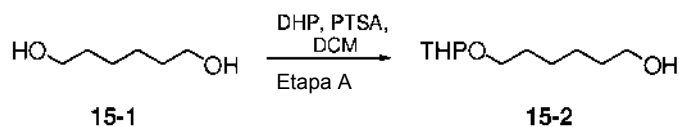
Ácido 3-{2-[2-{[5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanosulfonil-amino}-etoxi]-etoxi}-benzoico (14-7B): Se usó 14-6B (75 mg, 0,11 mmol) para preparar 14-7B (20 mg, 27 %). MS (ESI): m/z 654,8 ($M + 1$)⁺.

- 15 Ácido 4-{2-[2-{[5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanosulfonil-amino}-etoxi]-etoxi}-benzoico (14-7C): Se usó 14-6C (100 mg, 0,14 mmol) para preparar 14-7C (30 mg, 31 %). MS (ESI): m/z 655,3 ($M + 1$)⁺.



Ejemplo 15

6-(Tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)hexan-1-ol (15-2).

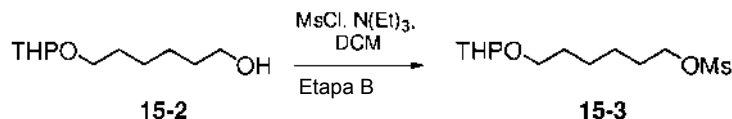


20

A una disolución agitada de 15-1 (4 g, 33,8 mmol) en DCM (200 mL) se añadió dihidropirano (2,78 mL, 30,5 mmol) y PPTS (1,2 g, 6,8 mmol) a 0 °C, y se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (300 mL), se extrajo con DCM (3 X 250 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 X 100 mL) y se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía instantánea en columna

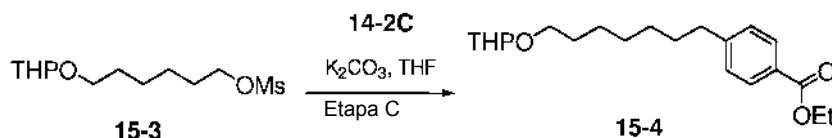
(sílice 100-200) usando MeOH al 2 %/DCM para proporcionar 15-2 (2 g, 9,9 mmol, 30 % de rendimiento) como un líquido espeso incoloro.

6-(Tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)hexil metanosulfonato (15-3).



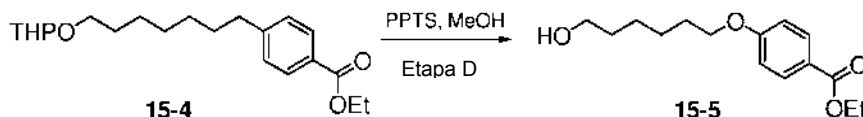
- 5 Se añadió cloruro de metanosulfonilo (0,8 g, 3,96 mmol) a una disolución de 15-2 (0,33 mL, 4,4 mmol) en DCM (10 mL) y trietilamina (1,15 mL, 8,6 mmol) a 0 °C y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (25 mL), se extrajo con DCM (3 X 50 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 mL), se secaron sobre Na₂SO₄, y se concentraron. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna instantánea (sílice 100-200) usando EtOAc al 30 % en hexanos para proporcionar 15-3 (850 mg, 3,04 mmol, 78 % de rendimiento) como un líquido espeso incoloro.

4-(7-(Tetrahydro-2H-piran-2-iloxi) heptil)benzoato de etilo (15-4).



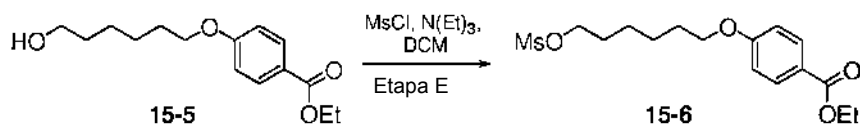
- 15 A una disolución agitada de 14-2C (400 mg, 2,4 mmol) en DMF (10 mL) se añadió carbonato de potasio (332,5 mg, 2,65 mmol), 15-3 (742 mg, 2,65 mmol) a temperatura ambiente y la reacción continuó hasta agitando a 70 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua helada (20 mL) y se extrajo con EtOAc (3 X 50 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 X 20 mL), salmuera (15 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía instantánea en columna (sílice 100-200) usando EtOAc al 20 %/hexanos para proporcionar 15-4 (600 mg, 1,72 mmol, 71 % de rendimiento) como un sólido rosa claro. MS (ESI): m/z 373,47 [M + 23]⁺.

20 4-(6-hidroxihexiloxi)benzoato de etilo (15-5).



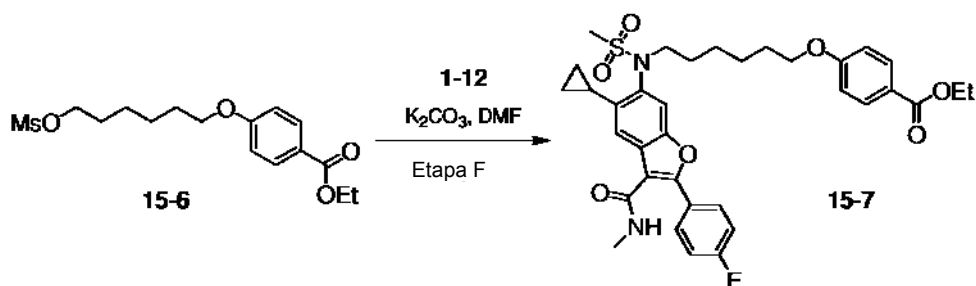
- 25 A una disolución agitada de 15-4 (570 g, 1,63 mmol) en MeOH (5 mL) se añadió p-toluenosulfonato de piridinio (91 mg, 0,33 mmol) a 0 °C y se agitó a TA durante 16 h. Los disolventes se destilaron a presión reducida. El residuo obtenido se extrajo con EtOAc (3 X 50 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna instantánea (sílice 100-200) usando acetona al 5 %/DCM para proporcionar 15-5 (348 mg, 1,31 mmol, 80 % de rendimiento) como líquido gomoso. MS (ESI): m/z 266,97 [M + 1]⁺.

4-(6-(metilsulfoniloxi)hexiloxi)benzoato de etilo (15-6).



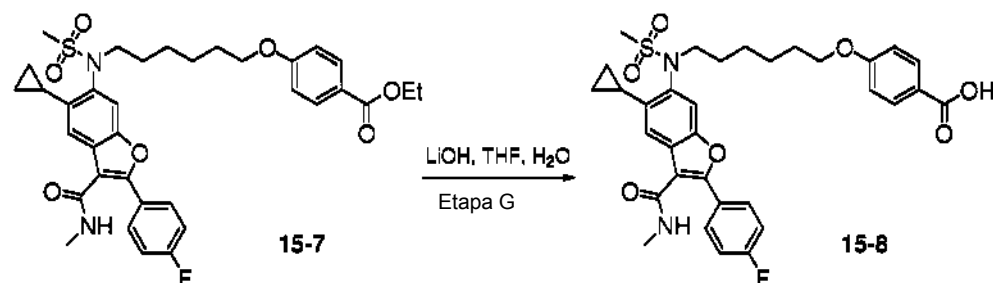
- 30 Se añadió cloruro de metanosulfonilo (0,12 mL, 1,56 mmol) a una disolución de 15-5 (345 mg, 1,29 mmol) en DCM (10 mL) y trietilamina (0,4 mL, 3,1 mmol) a 0 °C y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (25 mL) extraída con DCM (3 X 20 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna instantánea (sílice 100-200) usando EtOAc al 20 % en hexanos para proporcionar 15-6 (385 mg, 1,12 mmol, rendimiento del 86,8 %) como un líquido espeso incoloro. MS (ESI): m/z 344,7 [M + 1]⁺.

Éster etílico del ácido 4-(6-[[5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanosulfonil-amino]-hexiloxi)-benzoico (15-7).



A una disolución agitada de 1-12 (250 mg, 0,62 mmol) en DMF (10 mL) se añadió carbonato de potasio (257 mg, 1,86 mmol) seguido de [15-6] (256 mg, 0,74 mmol), cantidad catalítica de yoduro de tetra-butilamonio a 80 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a TA y se diluyó con EtOAc (50 mL), se lavó con agua (2 X 50 mL), salmuera (25 mL) y se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía instantánea en columna (sílice 100-200) usando MeOH al 2 %:DCM para proporcionar 15-7 (252 mg, 0,39 mmol, rendimiento del 60 %) como un sólido blanquecino. MS (ESI): m/z 651,4 [M + 1]⁺.

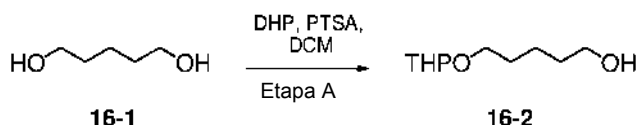
Ácido 4-(6-[[5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-3-metilcarbamoyl-benzofuran-6-il]-metanosulfonil-amino]-hexiloxi)-benzoico (15-8).



A una disolución agitada de 15-7 (80 mg, 0,12 mmol) en THF y agua (4 mL, 4: 1) se añadió LiOH (17,7 mg, 0,73 mmol) a 0 °C y la reacción continuó a TA durante 16 h. Una vez completada la reacción (TLC), los disolventes se evaporaron en un rotavapor, el residuo se extrajo con éter (25 mL). Después, la fase acuosa se neutralizó con HCl 1N (2 mL) seguido de extracción con EtOAc (3 X 20 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 X 15 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. El residuo bruto se purificó por HPLC preparativa para dar 15-8 (18 mg, 0,03 mmol, 24 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. MS (ESI): m/z 622,74 [M + H]⁺.

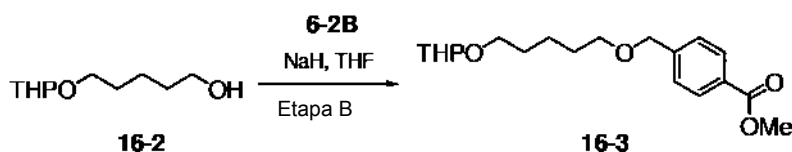
Ejemplo 16

5-(Tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)-pentan-1-ol (16-2).



A una disolución agitada de 16-1 (20 g, 192 mmol) en DCM (400 mL) se añadió dihidropirano (14 g, 163,4 mmol) y p-toluenosulfonato de piridinio (3,6 g, 19,2 mmol) a 0 °C, y se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (500 mL), se extrajo con DCM (3 X 350 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 X 100 mL) y se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna instantánea (sílice 100-200) usando MeOH al 2 %/DCM para proporcionar 16-2 (5,6 g, 30 mmol, 15 % de rendimiento) como un líquido espeso incoloro.

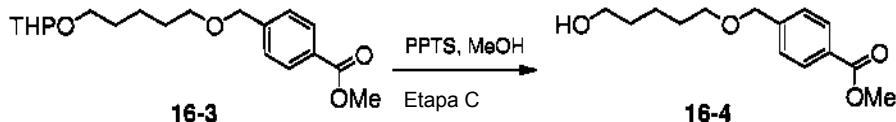
4-((5-(Tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)-pentiloxi)-metil)benzoato de metilo (16-3).



A una disolución de NaH (536 mg, 22,3 mmol) en THF (40 mL) se añadió 16-2 (2,8 g, 14,89 mmol) a 0 °C y se agitó a TA durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió nuevamente a 0 °C, se añadió 4-(bromometil) benzoato de metilo 6-2B (3,58 g, 15,63 mmol), y se agitó a TA durante 6 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua helada y se diluyó

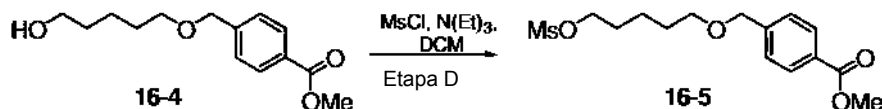
con EtOAc (100 mL), se lavó con agua (50 mL), salmuera (25 mL), se secó sobre Na_2SO_4 , y se concentró a presión reducida. El compuesto bruto se purificó usando cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 15 % en hexano) para proporcionar 16-3 (1 g, 2,97 mmol, rendimiento del 20 %). MS (ESI): m/z 359,3 $[\text{M} + 23]^+$.

4-((5-Hidroxipentiloxi)-metil)benzoato de metilo (16-4).



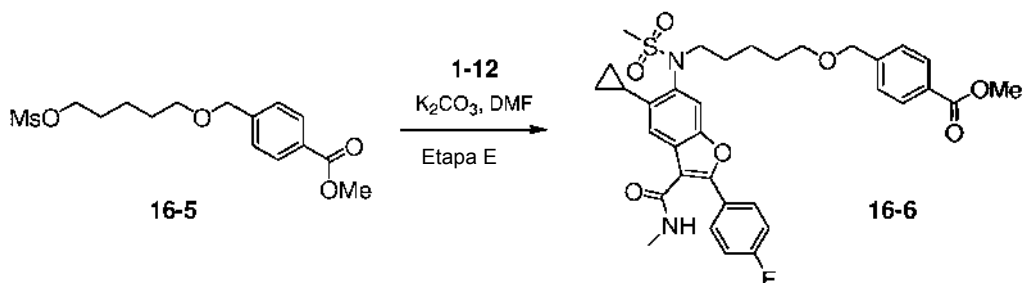
A una disolución agitada de 16-3 (1 g, 2,97 mmol) en MeOH (5 mL) se añadió p-toluenosulfonato de piridinio (75 mg, 0,29 mmol) a 0 °C y se agitó a TA durante 16 h. Los disolventes se destilaron a presión reducida. El residuo obtenido se extrajo con EtOAc (3 X 50 mL). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (100 mL), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna instantánea (sílice 100-200) usando acetona-DCM al 5 % para proporcionar metil 16-4 (720 mg, 2,85 mmol, 96 % de rendimiento) como líquido gomoso. MS (ESI): m/z 253,2 $[\text{M} + 1]^+$.

4-((5-(Metilsulfoniloxi)-pentiloxi)-metil)benzoato de metilo (16-5).



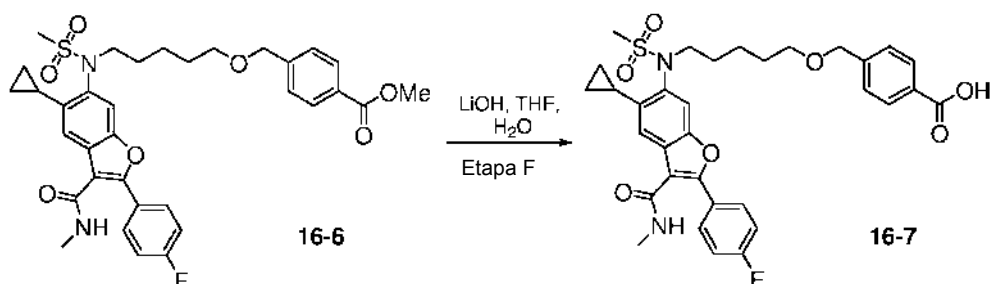
Se añadió cloruro de metanosulfonilo (0,28 mL, 3,4 mmol) a una disolución de 16-4 (850 mg, 3,37 mmol) en DCM (10 mL) y trietilamina (0,4 mL, 3,1 mmol) a 0 °C y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (25 mL), se extrajo con DCM (3 X 20 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (25 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna instantánea (sílice 100-200) usando EtOAc al 20 % en hexanos para proporcionar 16-5 (600 mg, 1,8 mmol, rendimiento del 63 %) como un líquido espeso incoloro. MS (ESI): m/z 331,2 $[\text{M} + 1]^+$.

Éster metílico del ácido 4-(5-[[5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-3-metilcarbamoyl-benzofuran-6-il]-metanosulfonil-amino]-pentiloximetil)-benzoico (16-6).



A una disolución agitada de 1-12 (600 mg, 1,52 mmol) en DMF (10 mL) se añadió carbonato de potasio (627 mg, 4,54 mmol) seguido de 16-5 (600 mg, 1,82 mmol), cantidad catalítica de yoduro de tetrabutilamonio a 80 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a TA y se diluyó con EtOAc (50 mL), se lavó con agua (2 X 50 mL), salmuera (25 mL) y se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna instantánea (sílice 100-200) usando MeOH-DCM al 2 % para proporcionar 16-6 (850 mg, 1,33 mmol, rendimiento del 89 %) como un sólido blanquecino. MS (ESI): m/z 637,33 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

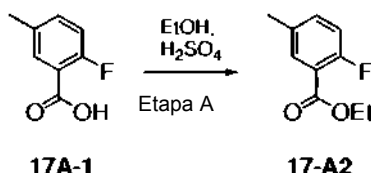
Ácido 4-(5-[[5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-3-metilcarbamoyl-benzofuran-6-il]-metanosulfonil-amino]-pentiloximetil)-benzoico (16-7).



A una disolución agitada de 16-6 (850 mg, 1,34 mmol) en THF y agua (10 mL; 4: 1) se añadió LiOH (192 mg, 8,02 mmol) a 0 °C y la reacción se continuó a TA durante 16 h. Una vez completada la reacción (TLC), los disolventes se evaporaron mediante un rotavapor y el residuo se extrajo con éter (25 mL). La fase acuosa se neutralizó con HCl 1 N (2 mL) y se extrajo con EtOAc (3 X 20 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 X 15 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. El residuo bruto se purificó por HPLC preparativa para dar 16-7 (72 mg, 0,12 mmol, 8,6 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. MS (ESI): m/z 623,3 [M + 1]⁺.

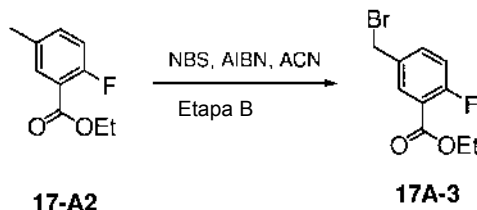
Ejemplo 17a

2-Fluoro-5-metilbenzoato de etilo (17A-2).



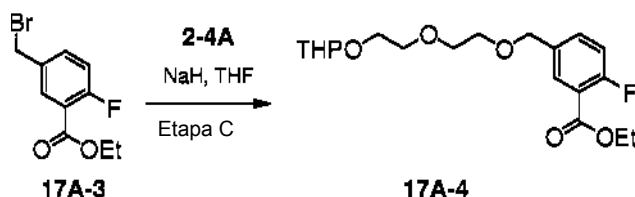
A una disolución agitada de ácido 2-fluoro-5-metilbenzoico 17A-1 (2 g, 12,9 mmol) en EtOH (20 mL) se añadió H₂SO₄ (0,1 mL, catalítica) a 0 °C y la reacción se calentó a reflujo durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró, y al residuo se añadió agua helada (100 mL) y se extrajo con EtOAc (3 X 200 mL), las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 X 200 mL), salmuera (150 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna instantánea (sílice 100-200) usando EtOAc al 15 %/hexanos para proporcionar 17A-2 (2,2 g, 12,08 mmol, 95 % de rendimiento) como un líquido espeso incoloro. EM = 183,1 [M + H]⁺.

5-(Bromometil)-2-fluorobenzoato de etilo (17-3A).



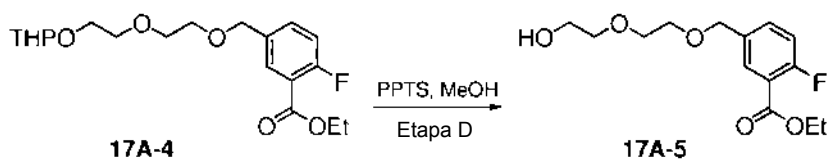
A una disolución agitada de 17-2A (2,2 g, 12,09 mmol) en ACN (20 mL) se añadió NBS (2,32 g, 13,1 mmol) y AIBN (198 mg, 1,21 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 6 h en atmósfera de nitrógeno. El disolvente de la mezcla de reacción se evaporó a presión reducida y el residuo bruto se lavó con tolueno (100 mL) y se filtró el precipitado (NBS). El filtrado se evaporó a presión reducida y el residuo bruto se purificó por cromatografía en columna instantánea (sílice 100-200) usando EtOAc al 5 %/éter de petróleo para proporcionar 17-3A (2,51 g, 19,61 mmol, 81 % de rendimiento) como un líquido incoloro.

2-Fluoro-5-((2-(2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)-oxi)-etoxi)-etoxi)-metil)benzoato de etilo (17A-4).



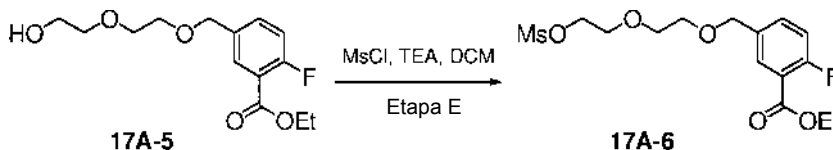
A una disolución agitada de 2-4A (656 mg, 3,40 mmol) en THF (5 mL) se añadió NaH (165 mg, 3,40 mmol) a 0 °C, y la reacción continuó a TA durante 30 minutos. Se añadió 17A-3 (1,0 g, 3,8 mmol) en THF (10 mL) a la mezcla de reacción a 0 °C durante 5 minutos y la reacción continuó a TA durante 16 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua helada (100 mL) y se extrajo con EtOAc (3 X 100 mL), las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 X 100 mL), salmuera (100 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna instantánea (sílice 100-200) usando EtOAc al 20 %/hexanos para proporcionar 17A-4 (270 mg, 0,729 mmol, rendimiento del 8,9 %) como un líquido amarillo espeso. EM = 283,1 [M-THP]⁺.

2-Fluoro-5-((2-(2-hidroxietoxi)-etoxi)-metil)benzoato de etilo (17A-5).



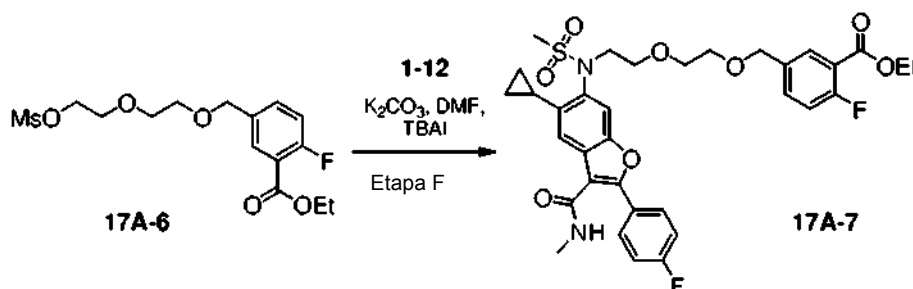
A una disolución agitada de 17A-4 (270 mg, 0,72 mmol) en MeOH (5 mL) se añadió PPTS (37 mg, 0,014 mmol) a 0 °C y se agitó a TA durante 12 h. Los disolventes se eliminaron por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se extrajo con EtOAc (3 X 50 mL), las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron para 17A-5 (190 mg, 0,61 mmol, 91 % de rendimiento) como un líquido gomoso marrón. MS = 283,09 [M-1]⁻.

Éster etílico del ácido 2-fluoro-5-[2-(2-metanosulfonyloxi-etoxi)-etoximetil]-benzoico (17A-6).



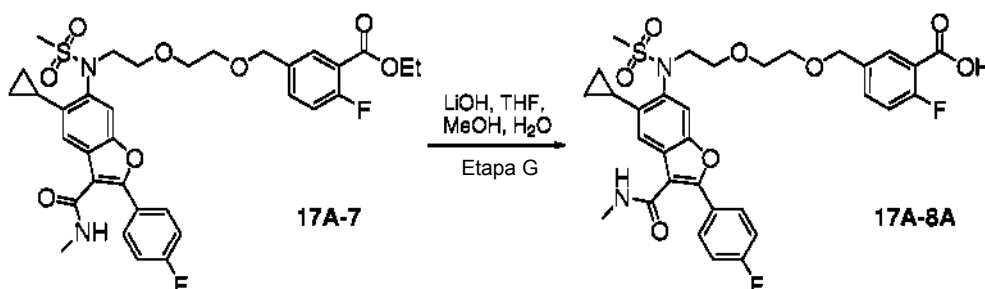
Se añadió cloruro de metanosulfonylo (0,06 mL, 0,79 mmol) a una disolución de 17A-5 (190 mg, 0,61 mmol) en DCM (5 mL) y trietilamina (0,28 mL, 1,91 mmol) a 0 °C y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (50 mL) se extrajo con DCM (3 X 50 mL), las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna instantánea (sílice 100-200) usando EtOAc al 25 % en hexano para proporcionar 17A-6 (108 mg, 0,32 mmol, rendimiento del 44,8 %) como un líquido gomoso incoloro. MS = 382,09 [M + 18]⁺.

Éster etílico del ácido 5-[2-(2-[[5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-3-metilcarbamoyl-benzofuran-6-il]-metanosulfonyl-amino]-etoxi)-etoximetil]-2-fluoro-benzoico (17A-7).



A una disolución agitada de 1-12 (100 mg, 0,24 mmol) en DMF (5 mL) se añadió carbonato de potasio (103 mg, 0,74 mmol) seguido de 17A-6 (108 mg, 0,29 mmol), una cantidad catalítica de TBAI a 80 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a TA y se diluyó con EtOAc (50 mL), se lavó con agua (2 X 40 mL), salmuera (25 mL) y se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna instantánea (sílice 100-200) usando EtOAc al 25 %:éter de petróleo para proporcionar 17A-7 (59 mg, 0,088 mmol, 35,2 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. EM = 670,9 [M + 1]⁺.

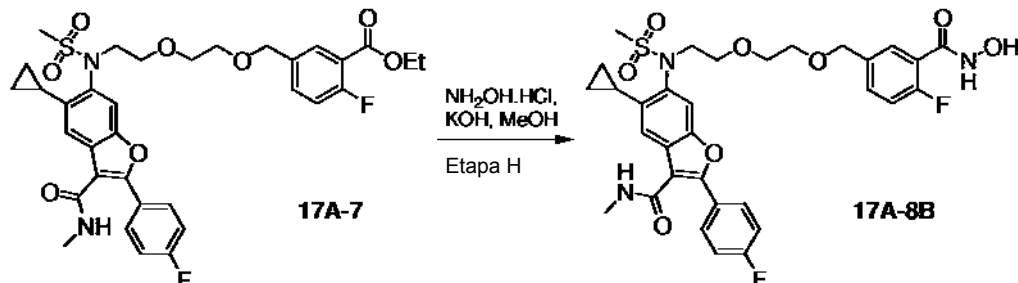
Ácido 5-[2-(2-[[5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-3-metilcarbamoyl-benzofuran-6-il]-metanosulfonyl-amino]-etoxi)-etoximetil]-2-fluoro-benzoico (17A-8A).



A una disolución agitada de 17A-7 (50 mg, 0,07 mmol) en THF y agua (3 mL; 1:1) se añadió LiOH (18 mg, 0,74 mmol) a 0 °C y la reacción continuó a TA durante 5 h. Una vez completada la reacción (TLC), los disolventes se evaporaron a presión reducida, el residuo se extrajo con éter (50 mL). Después, la fase acuosa se neutralizó con HCl 1N (5 mL) seguido de extracción con EtOAc (3 X 20 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 X 20 mL),

se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron. El residuo se lavó con éter penteno para proporcionar 17A-8A (14,2 mg, 30,1 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. EM = 641,29 [M-1].

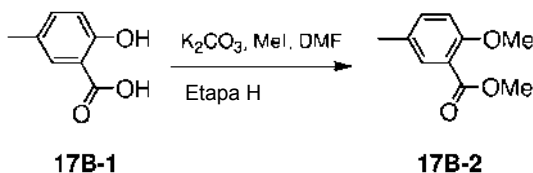
Metilamida del ácido 5-ciclopropil-6-([2-[2-(4-fluoro-3-hidroxicarbamoil-benciloxi)-eto]i]-etil)-metanosulfonil-amino)-2-(4-fluoro-fenil)-benzofuran-3-carboxílico (17A-8B).



A una disolución agitada de hidrocloreto de hidroxilamina (1 g, 14,34 mmol) en MeOH (1,5 mL) se añadió KOH (1,2 g, 21,51 mmol) en MeOH a 0 °C. Se añadió un mL de esta disolución a una disolución de 17A-7 (50 mg, 0,07 mmol) en MeOH a 0 °C, y la reacción continuó a TA durante 1 h. Una vez completada la reacción (TLC), los disolventes se evaporaron a presión reducida, después se añadió agua y la disolución se neutralizó con HCl 1N (5 mL), seguido de extracción con EtOAc (3 X 20 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 X 20 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron. El residuo se purificó con HPLC preparativa para proporcionar 17A-8B (5 mg, 10 % de rendimiento) como un sólido marrón. EM = 658,2 [M + 1]⁺.

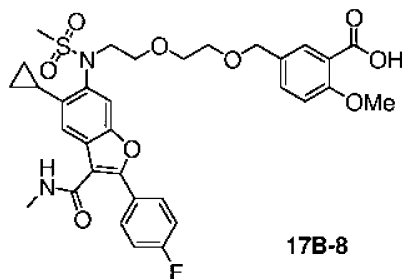
Ejemplo 17b

2-metoxi-5-metilbenzoato de metilo (17B-2).



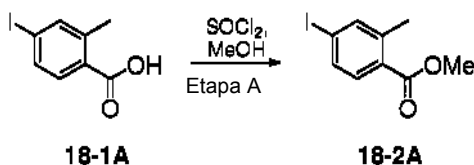
A una disolución agitada de 2-hidroxi-5-metilbenzoico 17B-1 (3 g, 19,73 mmol) en DMF (50 mL) se añadió K_2CO_3 (8,2 g, 59,21 mmol) y yoduro de metilo (2,7 mL, 43,41 mmol) a 0 °C y la reacción se agitó a TA durante 6 h. A la mezcla de reacción se añadió agua helada (100 mL) y se extrajo con EtOAc (3 X 100 mL), las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 X 200 mL), salmuera (150 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna instantánea (sílice 100-200) usando EtOAc al 15 %/hexanos para proporcionar 17B-2 (3,4 g, 18,88 mmol, 85 % de rendimiento) como un líquido espeso incoloro. MS (ESI): m/z 181,1 (M + 1)⁺.

Ácido 5-[2-(2-[[5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanosulfonil-amino]-eto]i)-etiloximetil]-2-metoxi-benzoico (17B-8): Empezando a partir de 17B-2, sustituido por 17A-2 en la etapa B. El procedimiento dado en el Ejemplo 17A se adaptó para preparar 17B-8. MS (ESI): m/z 654,8 (M + 1)⁺.



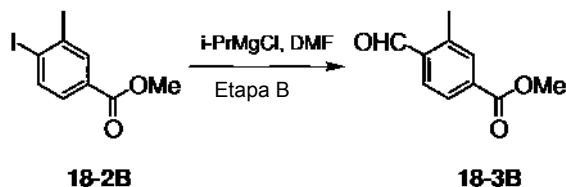
Ejemplo 18

4-yodo-2-metilbenzoato de metilo (18-2A).



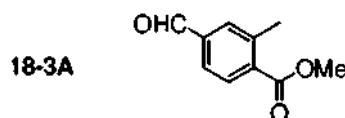
A una disolución de ácido 4-yodo-2-metil-benzoico 18-1A (2 g, 7,62 mmol) en MeOH (20 mL) se añadió cloruro de tionilo (1,5 mL, 10,87 mmol) a 0 °C y se agitó a reflujo durante 6 h. La mezcla de reacción se separó por destilación y se diluyó con EtOAc (50 mL), se lavó con agua (100 mL), disolución de NaHCO₃ (50 mL), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. El compuesto bruto se purificó usando cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 10 % en hexanos) para proporcionar 18-2A (1,8 g, 6,55 mmol, 85,7 % de rendimiento) como un líquido oleoso marrón.

4-Formil-3-metilbenzoato de metilo (18-3B).

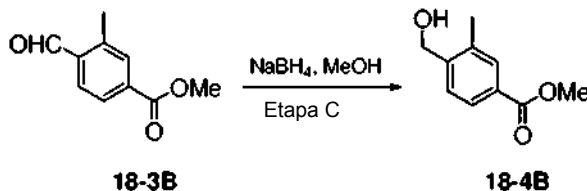


Una disolución agitada de 18-2B (3,2 g, 11,5 mmol; TCI) en THF se trató con cloruro de isopropilmagnesio (i-PrMgCl) en THF (22,8 mL de 2,0 M en THF, 46 mmol) a -15 °C. Después de 2 h de agitación a la misma temperatura, se añadió DMF seco (4,3 mL, 57,5 mmol) y la reacción se dejó calentar a 23 °C durante 1 h. Después del consumo del material de partida (por TLC), la reacción se inactivó con HCl 1 M acuoso (60 mL), seguido por extrajo con EtOAc, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El compuesto bruto se purificó por cromatografía en columna instantánea (sílice 100-200) usando EtOAc al 5 % en hexanos para proporcionar 18-3B (1,4 g, 7,8 mmol, rendimiento del 70 %) como un sólido blanquecino. MS (ESI): m/z 179,2 (M + 1)⁺.

La etapa B anterior se adaptó usando 4-yodo-2-metil-benzoato de metilo (18-2A) (1,8g, 6.52 mmol) para preparar 18-3A (906 mg, 78 %).

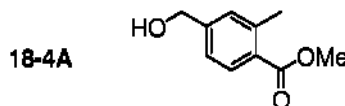


4-(Hidroximetil)-3-metilbenzoato de metilo (18-4B).

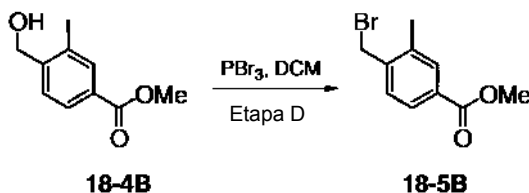


A una disolución agitada de 18-3b (1,4 g, 7,8 mmol) en MeOH, se añadió NaBH₄ (0,29 g, 7,8 mmol) a 0 °C y se agitó a TA durante 30 min. Después del consumo del material de partida (TLC), la mezcla de reacción se inactivó con disolución saturada de cloruro de amonio, a continuación, se destiló el MeOH y la fase acuosa se extrajo con EtOAc, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna instantánea (sílice 100-200) usando EtOAc al 20 % en hexano para proporcionar 18-4B (1,2 g, 6,6 mmol, 84 % de rendimiento) como un líquido incoloro. MS (ESI): m/z 181,0 (M + 1)⁺.

La etapa C anterior se adaptó usando 18-3A (900 mg, 5,0 mmol) para preparar 18-4A (801 mg, 88 %). MS (ESI): m/z 81,17 [M + 1]⁺.



4-(Bromometil)-3-metilbenzoato de metilo (18-5B).

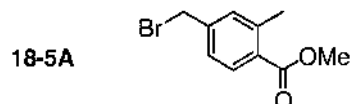


A una disolución agitada de 18-4B (1,2 g, 6,6 mmol) en DCM, se añadió tribromuro de fósforo (0,64 mL, 6,6 mmol) a 0 °C y se agitó a TA durante 30 min. Después del consumo del material de partida (por TLC), la reacción se inactivó

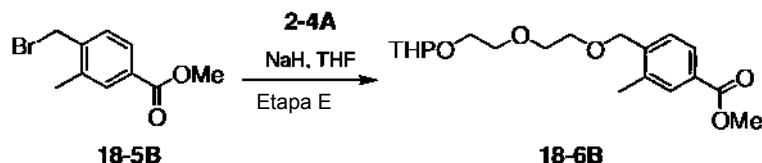
con disolución saturada de NaHCO_3 y se extrajo con DCM. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , y se concentró a presión reducida. El compuesto bruto se purificó por cromatografía de columna instantánea (sílice 100-200) usando EtOAc al 5 % en hexano para proporcionar 18-5B (0,95 g, 3,9 mmol, 59 % de rendimiento) como un semisólido incoloro.

La etapa D anterior se adaptó usando 18-4A (1,42 g, 7,88 mmol) para preparar 18-5A (920 mg, 48 %).

5



3-Metil-4-((2-(2-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)-etoxi)-etoxi)-metil)benzoato de metilo (18-6B).

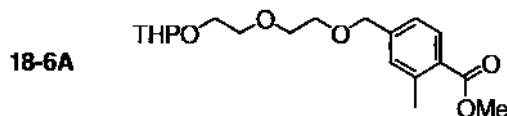


10

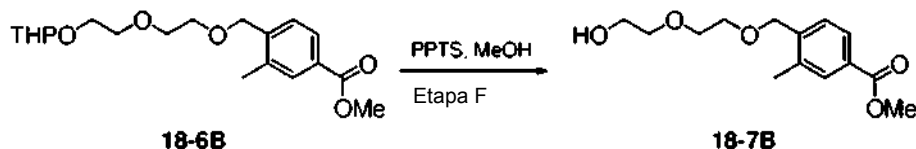
A una disolución agitada de 2-4A (0,745 g, 3,9 mmol) en THF (20 mL) se añadió NaH (102 mg, 4,29 mmol) en porciones a 0 °C y se agitó a TA durante 1 h, después se añadió la disolución de 18-5B (950 mg, 3,9 mmol) en THF (10 mL) a la misma temperatura y se agitó a TA durante 4 h. La mezcla de reacción se inactivó con disolución saturada de cloruro de amonio y se diluyó con EtOAc (100 mL), se lavó con agua (100 mL), salmuera (50 mL) y se secó sobre Na_2SO_4 , y la fase orgánica se concentró a presión reducida. El compuesto bruto se purificó por cromatografía en columna instantánea (sílice 100-200) usando EtOAc al 20 % en hexano para proporcionar 18-6B (500 mg, 1,42 mmol, 36 % de rendimiento) como un líquido amarillo pálido. MS (ESI): m/z 269,0 ($M\text{-THP} + 1$)⁺.

15

La etapa E anterior se adaptó usando [18-5A (650 mg, 3,81 mmol) para preparar [18-6A (602 mg, 44 %). MS (ESI): m/z 370,39 [$M + 18$]⁺.



4-((2-(2-Hidroxietoxi)-etoxi)-metil)-3-metilbenzoato de metilo (18-7B).

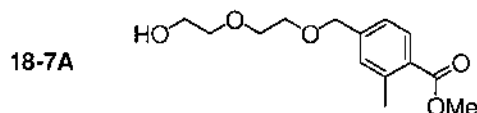


20

A una disolución de 18-6B (500 mg, 1,42 mmol) en MeOH (10 mL) se añadió PPTS (35,6 mg, 0,14 mmol) y se agitó a 0 °C a TA durante 16 h. La mezcla de reacción se destiló y se diluyó con exceso de EtOAc (50 mL), se lavó con agua (50 mL), salmuera (20 mL), se secó sobre Na_2SO_4 , y se concentró a presión reducida. El compuesto bruto se purificó por cromatografía en columna instantánea (sílice 100-200) usando EtOAc al 30 % en hexano para proporcionar 18-7B (270 mg, 1,0 mmol, 71 % de rendimiento) como un líquido amarillento. MS (ESI): m/z 269,0 ($M + 1$)⁺.

25

La etapa F anterior se adaptó usando 18-6A (600 mg, 1,7 mmol) para preparar 18-7A (252 mg, 57 %). MS (ESI): m/z 269,2 [$M + 1$]⁺.



Éster metílico del ácido 4-[2-(2-metanosulfonyloxi-etoxi)-etoximetil]-3-metil-benzoico (18-8B).

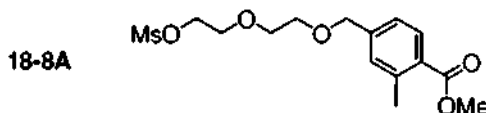


30

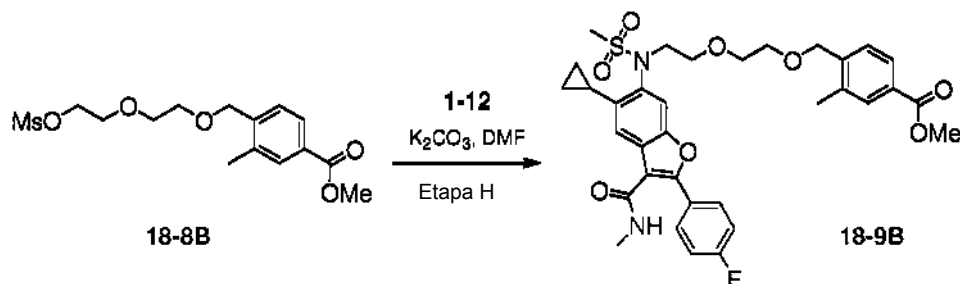
A una disolución agitada de 18-7B (0,270 g, 1,01 mmol) en DCM (6 mL) se añadió trietilamina (0,33 mL, 2,41 mmol) y cloruro de metanosulfonylo (0,097 mL, 1,2 mmol) a 0 °C y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de

reacción se diluyó con exceso de DCM (50 mL) y se lavó con agua (50 mL), salmuera (20 mL), se secó sobre Na_2SO_4 , y se concentró a presión reducida. El compuesto bruto se purificó por cromatografía en columna instantánea (sílice 100-200) usando EtOAc al 25 % en hexano para proporcionar 18-8B (250 mg, 0,72 mmol, 71 % de rendimiento) como un líquido incoloro. MS (ESI): m/z 347,0 ($M + 1$)⁺.

- 5 La etapa G se adaptó usando 18-7A (260 mg, 0,9 mmol) para preparar 18-8A (270 mg, 80,4 %). MS (ESI): m/z 347,1 [$M + 1$]⁺.

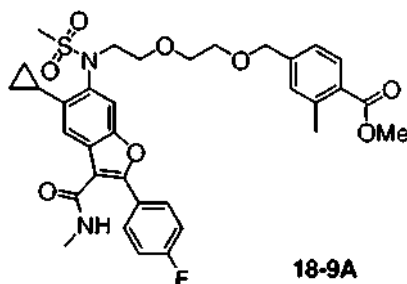


Éster metílico del ácido 4-[2-(2-[[5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanosulfonil-amino]-etoxi)-etoximetil]-3-metil-benzoico (18-9B).

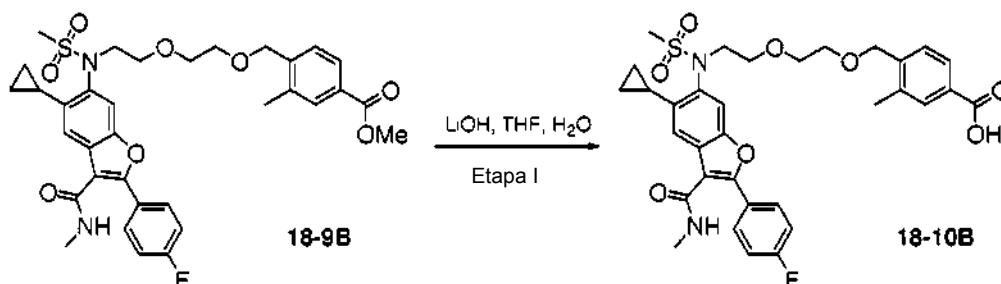


- 10 A una disolución de 1-12 (252 mg, 0,62 mmol) en DMF (5 mL) se añadió carbonato de potasio (260 mg, 1,88 mmol) seguido de 18-8B (250 mg, 0,72 mmol), después se agitó la cantidad catalítica de TBAI a 70 °C durante 16 h. La reacción se enfrió a TA y se diluyó con EtOAc (50 mL), se lavó con agua (50 mL), salmuera (15 mL) y se secó sobre Na_2SO_4 , y la fase orgánica se concentró a presión reducida. El compuesto bruto se purificó por cromatografía en columna instantánea (sílice 100-200) usando EtOAc al 30 % en hexano para proporcionar 18-9B 210 mg, 0,32 mmol, 51 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. MS (ESI): m/z 653,3 ($M + 1$)⁺.

15 Éster metílico del ácido 4-[2-(2-[[5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanosulfonil-amino]-etoxi)-etoximetil]-2-metil-benzoico (18-9A): La etapa H se adaptó usando 18-8A (225 mg, 1,55 mmol) para preparar 18-9A (184 mg, 50 %). MS (ESI): m/z 653,2 [$M + 1$]⁺.



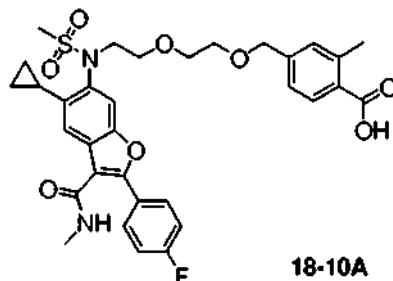
- 20 Ácido 4-[2-(2-[[5-Ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanosulfonil-amino]-etoxi)-etoximetil]-3-metil-benzoico (18-10B).



- 25 A una disolución de 18-9B (100 mg, 0,15 mmol) en THF y agua (4:1; 6 mL) se añadió $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (22 mg, 0,91 mmol) y se agitó a TA durante 16 h. Después de completar la reacción como se indica por TLC, la mezcla de reacción se neutralizó con HCl 1N y después se extrajo con EtOAc (3 X 20 mL). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó (Na_2SO_4) y se concentró a presión reducida. El compuesto bruto se purificó por cromatografía en columna

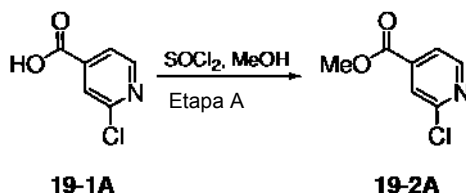
(sílice 100-200) usando MeOH al 2 % en DCM, seguido por DCM y lavado con pentano para proporcionar 18-10B (45 mg, 0,07 mmol, 46 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. MS (ESI): m/z 639,0 ($M + 1$)⁺.

Ácido 4-[2-(2-1-[5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-3-metilcarbamoyl-benzofuran-6-il]-metanosulfonil-amino)-etoxi]-etoximetil]-2-metil-benzoico (18-10A): Este procedimiento se adaptó usando 18-9A (100 mg, 0,1 mmol) para preparar 18-10A (37 mg, 38 %). MS (ESI): m/z 639,3 [$M + 1$]⁺.



Ejemplo 19

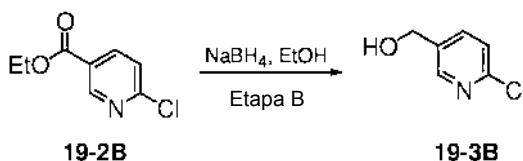
2-Cloroisonicotinato de metilo (19-2A).



- 10 A una disolución de 2-cloroisonicotínico 19-1A ácido (5 g, 31,8 mmol) en MeOH (50 mL) se añadió SOCl₂ (2,7 mL, 38,2 mmol) en porciones a 0 °C, y la mezcla se agitó a TA durante 16 h. El disolvente se evaporó a presión reducida. La reacción se inactivó con carbonato de sodio saturado y se diluyó con EtOAc (50 mL), se lavó con agua (50 mL), salmuera (20 mL) y se secó sobre Na₂SO₄, y la fase orgánica se concentró a presión reducida. El compuesto bruto obtenido se purificó usando cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 15 % en hexanos) para proporcionar 19-2A (4,4 g, 25,7 mmol, 81 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. MS (ESI): m/z 172,1 ($M + 1$)⁺.

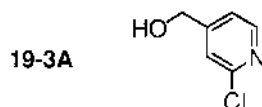
La etapa A se adaptó usando ácido 6-cloronicotínico para preparar 19-2B.

(6-Cloropiridin-3-il)-metanol (19-3B).

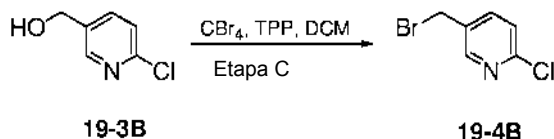


- 20 A una disolución de 19-2B (500 mg, 2,693 mmol) en MeOH (5 mL) se añadió borohidruro de sodio (153 mg, 4,04 mmol) en porciones a 0 °C y se agitó a TA durante 16 h. La reacción se inactivó con cloruro de amonio saturado y se diluyó con EtOAc (50 mL), se lavó con agua (50 mL), salmuera (20 mL) y se secó sobre Na₂SO₄ y la fase orgánica se concentró a presión reducida para obtener el compuesto bruto. El bruto obtenido se purificó usando cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 30 % en hexanos) para proporcionar 19-3B (230 mg, 1,60 mmol, 59 % de rendimiento) como un sólido amarillo pálido. MS (ESI): m/z 144,0 ($M + 1$)⁺.

- 25 La etapa B se adaptó usando 19-2A (1 g, 5,8 mmol) para preparar 19-3A (800 mg, 95 %). MS (ESI): m/z 144,0 ($M + 1$)⁺.

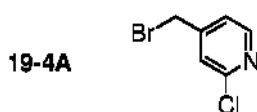


5-(Bromometil)-2-cloropiridina (19-4B).

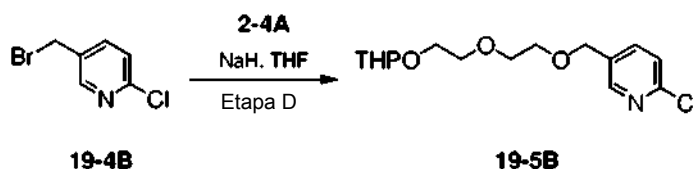


A una disolución de 19-3B (115 mg, 0,804 mmol) en DCM (3 mL) se añadió tetrabromuro de carbono (320 mg, 0,965 mmol), trifenilfosfina (210 mg, 0,965 mmol) y se agitó a 0 °C a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con exceso de DCM (20 mL), se lavó con agua (20 mL), salmuera (10 mL) y se secó sobre Na₂SO₄, y la fase orgánica se concentró a presión reducida. El compuesto bruto obtenido se purificó usando cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 8 % en hexanos) para proporcionar 19-4B (100 mg, 0,48 mmol, 60 % de rendimiento). MS (ESI): m/z 206,0 (M-1)⁺.

La etapa C se adaptó usando 19-3A (800 mg, 5,5 mmol) para preparar 19-4A (600 mg, 52 %). MS (ESI): m/z 206,1 (M-1)⁺.

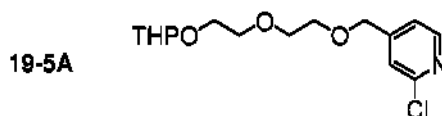


2-(Cloro-5-((2-(2-((tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)-etoxi)-etoxi)-metil)-piridina) (19-5B).

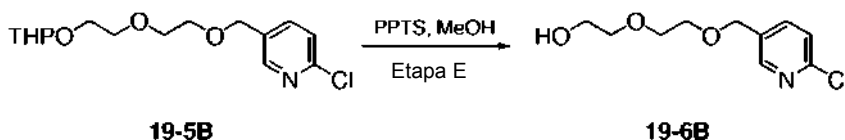


A una disolución de 2-4A (77 mg, 0,40 mmol) en THF (2 mL) se añadió NaH (12 mg, 0,48 mmol) en porciones a 0 °C y se agitó a TA durante 1 h y después se añadió una disolución de 19-4B en THF (100 mg, 0,40 mmol; 1 mL) a la misma temperatura y se agitó a TA durante 3 h. La reacción se inactivó con cloruro de amonio saturado y se diluyó con EtOAc (50 mL), se lavó con agua (50 mL), salmuera (20 mL) y se secó sobre Na₂SO₄, y la fase orgánica se concentró a presión reducida para obtener el compuesto bruto. El bruto obtenido se purificó usando cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 35 % en hexanos) para proporcionar 19-5B (70 mg, 0,22 mmol, rendimiento del 55 %) como un líquido gomoso marrón. MS (ESI): m/z 316,3 (M + 1)⁺.

La etapa D se adaptó usando 19-4A (600 mg, 2,9 mmol) para preparar 19-5A (300 mg, 30 %). MS (ESI): m/z 316,3 (M + 1)⁺.

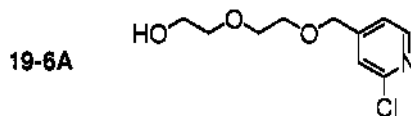


2-(2-((6-Cloropiridina-3-il)-metoxi)-etoxi)-etanol (19-6B).



A una disolución de 19-5B (70 mg, 0,22 mmol) en MeOH (1 mL) se añadió PPTS (11 mg, 0,04 mmol) y se agitó a 0 °C a TA durante 16 h. La mezcla de reacción se destiló y diluyó con exceso de EtOAc (20 mL), se lavó con agua (20 mL), salmuera (10 mL) y se secó sobre Na₂SO₄, y la fase orgánica se concentró a presión reducida para obtener el compuesto bruto. El bruto obtenido se purificó usando cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 50 % en hexanos) para proporcionar 19-6B (40 mg, 0,173 mmol, 78 % de rendimiento) como un líquido gomoso parduzco. Confirmado por ¹H RMN.

La etapa E se adaptó usando 19-5A (300 mg, 0,95 mmol) se usó para preparar 19-6A (100 mg, 45 %). MS (ESI): m/z 232,1 (M + 1)⁺.

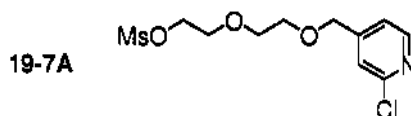


2-(2-((6-Chloropiridin-3-il)-metoxi)-etoxi)-etil metanosulfonato (19-7B).

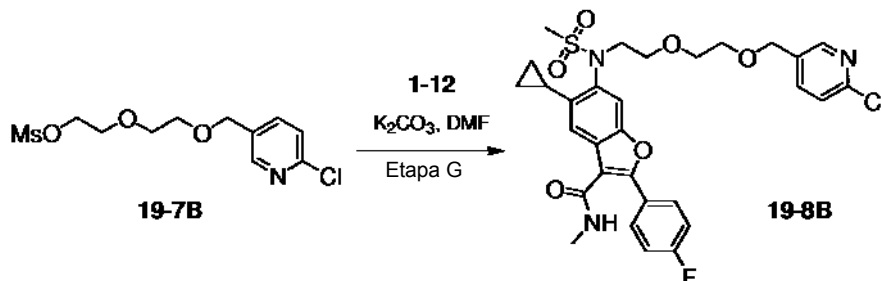


Se añadió cloruro de metanosulfonilo (29 mg, 0,26 mmol) a una disolución de 19-6B (40 mg, 0,17 mmol) en DCM (1 mL) y trietilamina (43 mg, 0,4329 mmol) a 0 °C y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con exceso de DCM (10 mL) y se lavó con agua (10 mL), salmuera (10 mL) y se secó sobre Na₂SO₄, y la fase orgánica se concentró a presión reducida para obtener el compuesto bruto. El compuesto obtenido se purificó usando cromatografía en columna de gel de sílice 100-200 (EtOAc al 40 % en hexanos) para proporcionar 19-7B (36 mg, 0,116 mmol, rendimiento del 67 %) como un líquido oleoso parduzco. MS (ESI): m/z 310,18 (M + 1)⁺.

La etapa F se adaptó usando 19-6A (100 mg, 0,43 mmol) se usó para preparar 19-7A (100 mg, 76 %). MS (ESI): m/z 310,1 (M + 1)⁺.

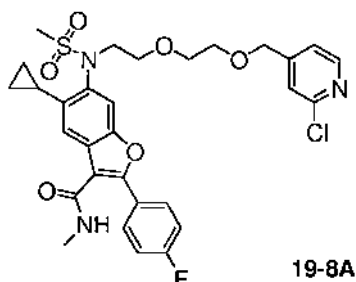


2-(2-((6-Chloropiridin-3-il)-metoxi)-etoxi)-etil)-metilsulfonamido)-5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-N-metilbenzofurano-3-carboxamida (19-8B).



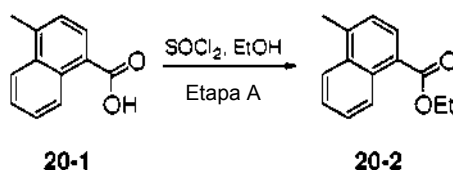
A una disolución de 1-12 (39 mg, 0,097 mmol) en DMF (1 mL) se añadió carbonato de potasio (40 mg, 0,291 mmol) seguido de 19-7B (36 mg, 0,11 mmol), cantidad catalítica de TBAI, después se agitó a 70 °C durante 16 h. La reacción se enfrió a TA y se diluyó con EtOAc (20 mL), se lavó con agua (20 mL), salmuera (15 mL) y se secó sobre Na₂SO₄, y la fase orgánica se concentró a presión reducida. El producto bruto obtenido se purificó usando el método de TLC preparativa para proporcionar 19-8B (25 mg, 0,04 mmol, 34 % de rendimiento). MS (ESI): m/z 616,4 (M + 1)⁺.

Metilamida del ácido 6-({2-[2-(2-Cloro-piridin-4-ilmetoxi)-etoxi]-etil)-metanosulfonil-amino)-5-ciclopropil-1-(4-fluorofenil)-benzofurano-3-carboxílico (19-8A). La etapa G se adaptó usando 19-7A (100 mg, 0,32 mmol) para preparar 19-8A (39 mg, 17 %). MS (ESI): m/z 616,2 (M + 1)⁺.



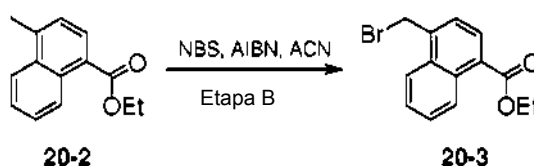
Ejemplo 20

4-Metil-1-naftoato de etilo (20-2).



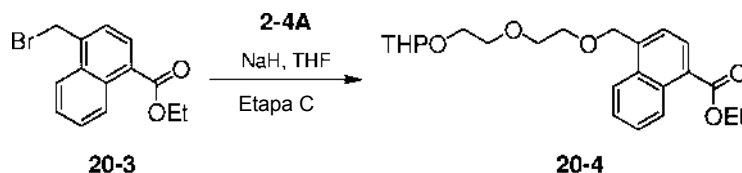
A una disolución de 20-1 (5 g, 26,9 mmol) en etanol (50 mL) se añadió cloruro de tionilo (4,8 g, 40,32 mmol) a 0 °C y se agitó a reflujo durante 6 h. La mezcla de reacción se destiló y se diluyó con EtOAc (100 mL), se lavó con agua (100 mL), disolución de NaHCO_3 (50 mL) y se secó sobre Na_2SO_4 , y se concentró a presión reducida. El compuesto bruto se purificó usando cromatografía en gel de sílice (10 % EtOAc en hexanos) para proporcionar 20-2 (5 g, 23,63 mmol, 87 % de rendimiento) como un líquido oleoso marrón. MS (ESI): m/z 215,1 ($M + 1$)⁺.

4-(Bromometil)-1-naftoato de etilo (20-3).



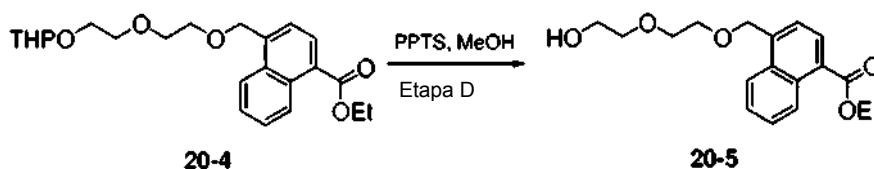
A una disolución de 20-2 (1 g, 4,67 mmol) en ACN (40 mL) se añadió N-bromosuccinimida (744 mg, 4,20 mmol), azo isobutironitrilo (76 mg, 0,46 mmol) y se agitó a reflujo durante 6 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (100 mL), se lavó con agua (100 mL), salmuera (50 mL) y se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida. El compuesto bruto se purificó usando cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 3 % en hexanos) para proporcionar 20-3 (600 mg, 2,05 mmol, 44 % de rendimiento). MS (ESI): m/z 293,1 ($M + 1$)⁺.

4-((2-(2-((Tetrahidro-2H-piran-2-il)-oxi)-etoxi)-etoxi)-metil)-1-naftoato de etilo (20-4).



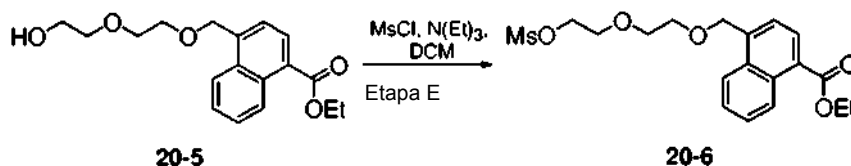
A una disolución de 2-4A (800 mg, 4,21 mmol) en THF (20 mL) se añadió NaH (121 mg, 5,05 mmol) en porciones a 0 °C y se agitó a TA durante 1 h y se añadió la disolución de 20-3 (1,47 g, 5,05 mmol) en THF (10 mL) a la misma temperatura y agitando a TA durante 3 h. La mezcla de reacción se inactivó con cloruro de amonio saturado y se diluyó con EtOAc (100 mL), se lavó con agua (100 mL), salmuera (50 mL), y se secó sobre Na_2SO_4 , y se concentró a presión reducida. El compuesto bruto se purificó usando cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 30 % en hexanos) para proporcionar 20-4 (600 mg, 1,49 mmol, 35 % de rendimiento) como un líquido gomoso verde pálido. MS (ESI): m/z 420,4 ($M + 18$)⁺.

4-((2-(2-Hidroxietoxi)-etoxi)-metil)-1-naftoato de etilo (20-5).



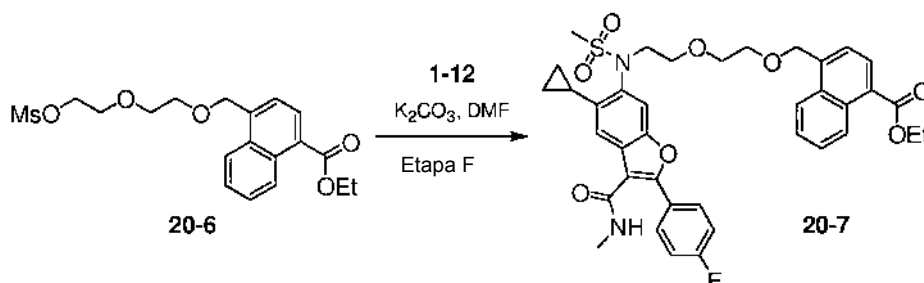
A una disolución de 20-4 (600 mg, 1,49 mmol) en MeOH (10 mL) se añadió PPTS (37,7 mg, 0,15 mmol) y se agitó a 0 °C a TA durante 16 h. La mezcla de reacción se destiló y se diluyó con un exceso de EtOAc (50 mL), se lavó con agua (50 mL), salmuera (20 mL) y se secó sobre Na_2SO_4 , y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto bruto. El bruto obtenido se purificó usando cromatografía en gel de sílice (50 % EtOAc en hexanos) para proporcionar 20-5 (365 mg, 1,15 mmol, 77 % de rendimiento) como un líquido gomoso verde pálido. MS (ESI): m/z 319,3 ($M + 1$)⁺.

Éster etílico del ácido 4-[2-(2-metanosulfonilo-eto-eto)metil]-naftaleno-1-carboxílico (20-6).



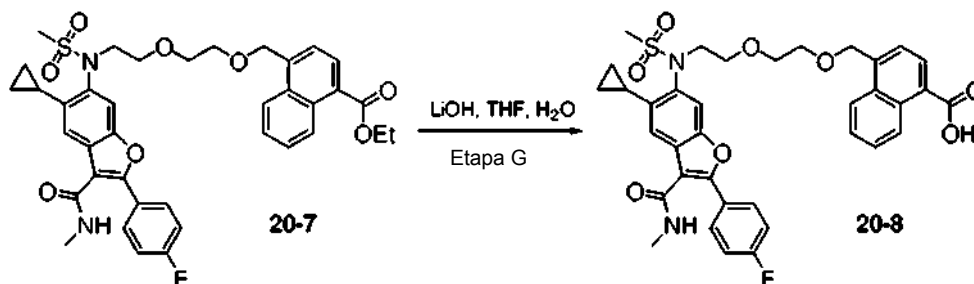
Se añadió cloruro de metanosulfonilo (193 mg, 1,69 mmol) a 0 °C a una disolución de 20-5 (360 mg, 1,13 mmol) en DCM (5 mL) y trietilamina (286 mg, 2,83 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con exceso de DCM (50 mL) y se lavó con agua (50 mL), salmuera (20 mL), y se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró a presión reducida. El compuesto bruto se purificó usando cromatografía en columna de gel de sílice 100-200 (EtOAc al 40 % en hexanos) para proporcionar 20-6 (355 mg, 0,89 mmol, 79 % de rendimiento) como un líquido oleoso verde pálido. MS (ESI): m/z 397,2 (M + 1)⁺.

Éster etílico del ácido 4-[2-(2-[[5-ciclopil-2-(4-fluoro-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanosulfonil-amino]-eto-eto)metil]-naftaleno-1-carboxílico (20-7).



A una disolución de 1-12 (250 mg, 0,62 mmol) en DMF (4 mL) se añadió carbonato de potasio (257 mg, 1,86 mmol) seguido de 20-6 (295 mg, 0,74 mmol), una cantidad catalítica de TBAI, después se agitó a 70 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a TA y se diluyó con EtOAc (50 mL), se lavó con agua (50 mL), salmuera (15 mL) y se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró a presión reducida. El compuesto bruto se purificó usando cromatografía en columna de gel de sílice 100-200 (EtOAc al 40 % en hexanos) para proporcionar 20-7 (180 mg, 0,25 mmol, 39 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. MS (ESI): m/z 703,3 (M + 1)⁺.

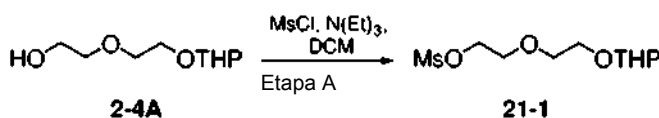
Ácido 4-[2-(2-[[5-ciclopil-2-(4-fluoro-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanosulfonil-amino]-eto-eto)metil]-naftaleno-1-carboxílico (20-8).



A una disolución de 20-7 (100 mg, 0,14 mmol) en MeOH, THF y agua (1:4:1; 6 mL) se añadió LiOH·H₂O (28 mg, 0,71 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Después de completar la reacción como se indica por TLC, la mezcla de reacción se neutralizó con HCl 1 N y después se extrajo con EtOAc (3 X 25 mL). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El compuesto bruto se purificó por TLC preparativa para proporcionar 20-8 (30 mg, 0,04 mmol, 31 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. MS (ESI): m/z 673,5 (M + 1)⁺.

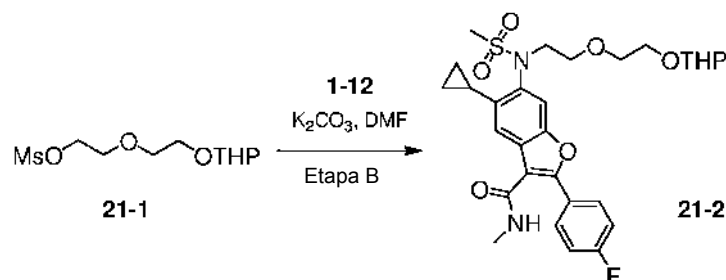
Ejemplo 21

2-(2-(Tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)-eto-eto)etil metanosulfonato (21-1).



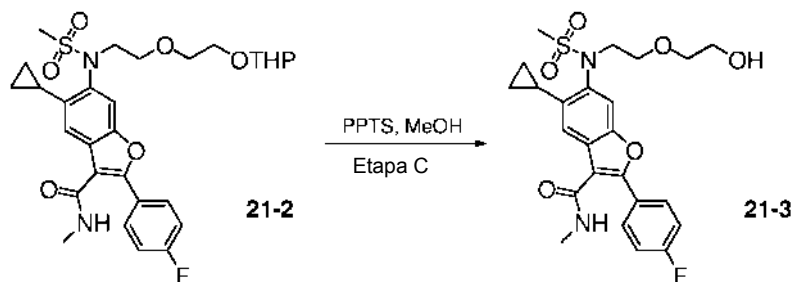
A una disolución agitada de 2-4A (300 mg, 1,57 mmol) en DCM, se añadió trietilamina (0,3 mL, 1,88 mmol) a 0 °C. Después de 5 minutos, se añadió cloruro de mesilo (0,15 mL, 1,88 mmol) a la mezcla de reacción a la misma temperatura y después la reacción se calentó para agitar a TA durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con DCM (3 X 30 mL). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El compuesto bruto se purificó por cromatografía en columna para proporcionar 21-1 (390 mg, 1,45 mmol, 92 % de rendimiento) como un sólido blanquecino.

5-Ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-N-metil-6-(N-(2-(2-(tetrahydro-2H-piran-iloxi)etoxi)etil)-metilsulfonamido)benzofuran-3-carboxamida (21-2).



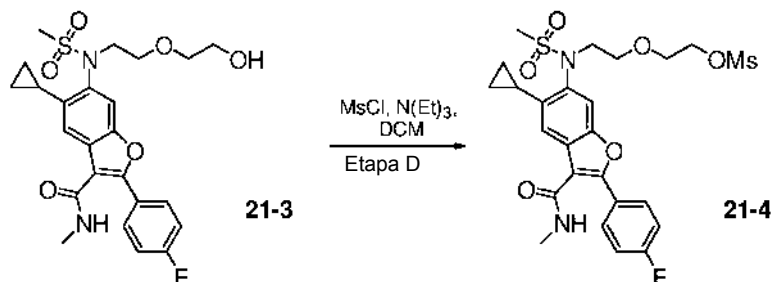
A una disolución agitada de 1-12 (300 mg, 0,75 mmol) en DMF (10 mL) se añadió carbonato de potasio (309 mg, 2,24 mmol) seguido de 21-1 (237 mg, 0,89 mmol), cantidad catalítica de yoduro de tetrabutilamonio. a 80 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a TA y se diluyó con EtOAc (50 mL), se lavó con agua (2 X 40 mL), salmuera (25 mL) y se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna instantánea (sílice 100-200) usando MeOH-DCM al 2 % para proporcionar 21-2 (312 mg, 0,54 mmol, 73 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. MS (ESI): m/z 572,8 (M-1).

5-Ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-6-(N-(2-(2-hidroxietoxi)-etil)-metilsulfonamido)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida (21-3).



A una disolución agitada de 21-2 (312 mg, 0,54 mmol) en MeOH (6 mL) se añadió p-toluenosulfonato de piridinio (30 mg, 0,11 mmol) a 0 °C y se agitó a TA durante 16 h. Los disolventes se destilaron a presión reducida. El residuo obtenido se extrajo con EtOAc (3 X 20 mL). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (10 mL), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna instantánea (sílice 100-200) usando acetona-DCM al 5 % para proporcionar 21-3 (200 mg, 0,4 mmol, 76 %) como líquido gomoso. MS (ESI): m/z 491,4 (M + 1)⁺.

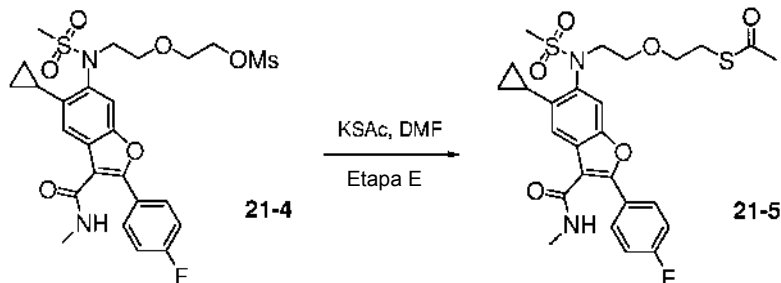
Ácido metanosulfónico 2-(2-[[5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-3-metilcarbamoyl-benzofuran-6-il]-metanosulfonil-amino]-etoxi)-etil éster (21-4).



A una disolución agitada de 21-3 (40 mg, 0,08 mmol) en DCM se añadió trietilamina (0,02 mL, 0,19 mmol) a 0 °C. Después de 5 minutos, se añadió cloruro de mesilo (0,007 mL, 0,09 mmol) a la mezcla de reacción a la misma temperatura. La mezcla de reacción se dejó agitar a TA durante 2 h. Después, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con DCM (2 X 20 mL). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y

se concentró a presión reducida. El compuesto bruto se purificó por cromatografía en columna para obtener 21-4 (41 mg, 0,07 mmol, 90 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. MS (ESI): $m/z = 569,4$ ($M + 1$)⁺.

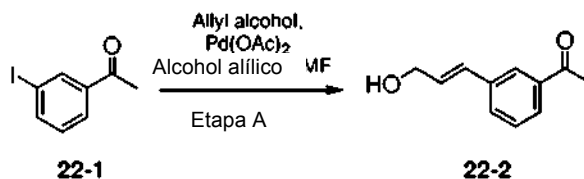
Ácido tioacético S-[2-(2-[[5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-3-metilcarbamoi-benzofuran-6-il]-metanosulfonyl-amino]-etoxy)-etil] éster (21-5).



A una disolución agitada de 21-4 (41 mg, 0,7 mmol) en DMF (2 mL), se añadió lentamente tioacetato de potasio (KSAc; 8,15 mg, 0,072 mmol) a 0 °C y se agitó a TA durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (15 mL), se extrajo con EtOAc (3 X 25 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 X 15 mL) y se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna instantánea (sílice 100-200) usando EtOAc al 10 %/hexano para proporcionar 21-5 (16 mg, 0,029 mmol, 41 % de rendimiento) como un sólido incoloro. MS (ESI): m/z 548,6 [$M + 1$]⁺

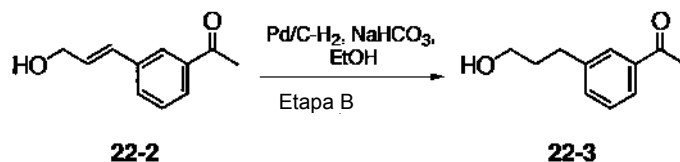
Ejemplo 22

1-(3-(3-Hidroxiprop-1-en-1-il)-fenil)-etanona (22-2).



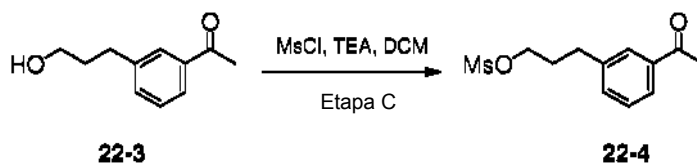
A una disolución agitada de 1-(3-yodofenil) etanona 22-1 (200 mg, 0,81 mmol) en DMF (3 mL) se añadió alcohol alílico (252 mg, 4,06 mmol), AgOAc (137 mg, 0,81 mmol), TPP (21 mg, 0,081 mmol). La mezcla se purgó con argón durante 15 minutos y se añadió Pd(OAc)₂ (27 mg, 0,04 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante 16 h en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se diluyó con agua (10 mL) se extrajo con EtOAc (3 X 50 mL), las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 X 40 mL) y se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna (sílice 100-200) usando EtOAc al 20-25 %/éter de petróleo para proporcionar 22-2 (100 mg, 0,56, 69,9 % de rendimiento) como un líquido incoloro. EM = 177,1 [$M + 1$]⁺.

1-(3-(3-Hidroxipropil)-fenil)-etanona (22-3).



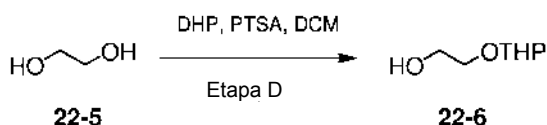
A una disolución agitada de 22-2 (200 mg, 1,13 mmol) en EtOH (10 mL) se añadió NaHCO₃ (95 mg, 1,13 mmol), Pd/C (10 % p/p) 15 mg, a TA. La mezcla de reacción se agitó durante 3 h en atmósfera de H₂ (1 atm). La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite, se lavó con EtOAc (50 mL), las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida para proporcionar 22-3 (190 mg, 0,94, 95 % de rendimiento) como un líquido incoloro.

3-(3-Acetilfenil)-propil metanosulfonato (22-4).



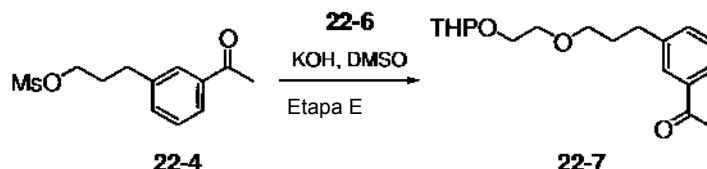
Se añadió cloruro de metanosulfonilo (0,137 mL, 1,68 mmol) a una disolución de 22-3 (250 mg, 1,40 mmol) en DCM (10 mL) y trietilamina (0,591 mL, 4,21 mmol) a 0 °C y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (50 mL), se extrajo con DCM (3 X 100 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía de columna instantánea (sílice 100-200) usando EtOAc al 15 % en hexanos para proporcionar 22-4 (180 mg, 0,703 mmol, 50,1 % de rendimiento) como un líquido incoloro. MS = 257,1 [M + 1]⁺.

2-((Tetrahydro-2H-piran-2-il)-oxi)-etanol (22-6).



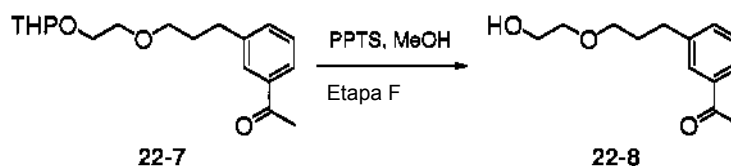
A una disolución agitada de etano-1,2-diol 22-5 (5 g, 80,6 mmol) en DCM (50 mL) se añadió DHP (6,4 g, 76,61 mmol) y PTSA (1,53 g, 8,06 mmol) a 0 °C, y se agitó a TA durante 4 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (150 mL) se extrajo con DCM (3 X 200 mL), las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 X 100 mL) y se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía de columna instantánea (sílice 100-200) usando EtOAc-éter de petróleo al 20 % para proporcionar 22-6 (1,2 g, 8,21, 10,2 % de rendimiento) como un líquido amarillo pálido.

1-(3-(3-(2-((Tetrahydro-2H-piran-2-il)-oxi)-etoxi)-propil)-fenil)etanona (22-7).



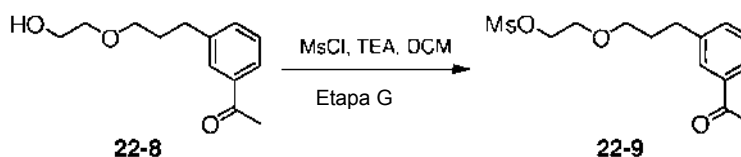
A una disolución agitada de 22-6 (926 mg, 6,3 mmol) en DMSO (6 mL) se añadió NaOH (284 mg, 5,07 mmol) a 0 °C, y la reacción continuó a TA durante 30 min. Se añadió 22-4 (650 mg, 2,53 mmol) en DMSO (4 mL) a la mezcla de reacción a 0 °C durante 5 minutos y la reacción continuó a TA durante 1 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua helada (100 mL) y se extrajo con EtOAc (3 X 100 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 X 200 mL), salmuera (150 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía de columna instantánea (sílice 100-200) usando EtOAc al 15 %/hexanos para proporcionar 22-7 (420 mg, 1,37 mmol, 54,5 % de rendimiento) como un líquido espeso incoloro. MS = 324,1 [M + 1]⁺.

1-(3-(3-(2-Hidroxietoxi)-propil)-fenil)etanona (22-8).



A una disolución agitada de 22-7 (400 mg, 1,3 mmol) en MeOH (10 mL) se añadió PPTS (70 mg, 0,26 mmol) a 0 °C y se agitó a TA durante 16 h. Los disolventes se eliminaron destilaron a presión reducida. El residuo obtenido se extrajo con EtOAc (3 X 100 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron para proporcionar 22-8 (210 mg, 0,945 mmol, 72,4 % de rendimiento) como un líquido gomoso incoloro.

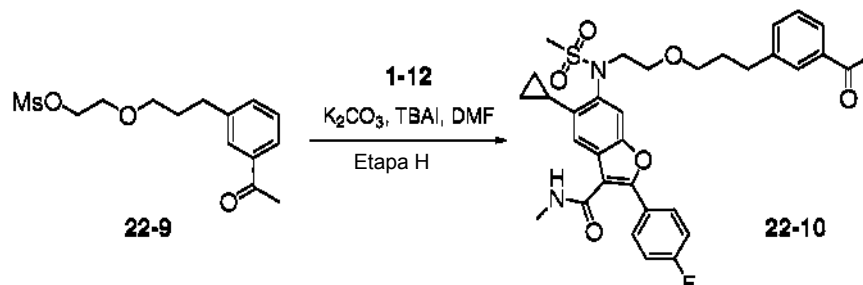
2-(3-(3-Acetilfenil)-propoxi)-etil metanosulfonato (22-9).



Se añadió cloruro de metanosulfonilo (0,1 mL, 1,29 mmol) a una disolución de 22-8 (210 mg, 0,95 mmol) en DCM (50 mL) y trietilamina (0,4 mL, 2,8 mmol) a 0 °C y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (50 mL), se extrajo con DCM (3 X 100 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna

instantánea (sílice 100-200) usando EtOAc al 30 % en hexanos para proporcionar 22-9 (220 mg, 0,733 mmol, 77,7 % de rendimiento) como líquido gomoso.

6-(N-(2-(3-(3-Acetilfenil)-propoxi)-etil)-metilsulfonamido)-5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-N-metil-benzofuran-3-carboxamida (22-10)

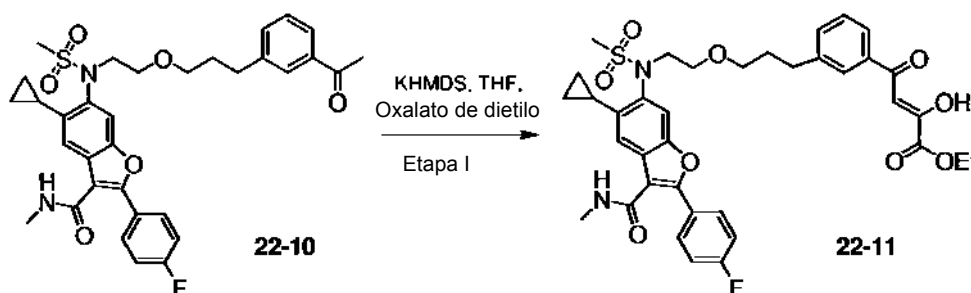


5

A una disolución agitada de 1-12 (100 mg, 0,24 mmol) en DMF (5 mL) se añadió carbonato de potasio (103 mg, 0,74 mmol) seguido de 22-9 (110 mg, 0,37 mmol), cantidad catalítica de TBAI a 80 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a TA y se diluyó con EtOAc (75 mL), se lavó con agua (2 X 40 mL), salmuera (25 mL) y se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna instantánea (sílice 100-200) usando EtOAc al 30 %:éter de petróleo para proporcionar 22-10 (110 mg, 0,181 mmol, 73,3 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. EM = 607,11 [M + 1]⁺.

10

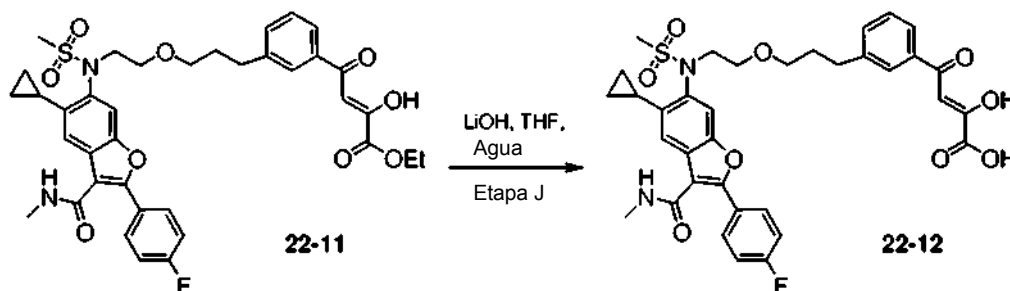
Éster etílico del ácido 4-{3-[3-(2-[[5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-3-metilcarbamoyl-benzofuran-6-il]-metanosulfonil-amino]-etoxi)-propil]-fenil}-2-hidroxi-4-oxo-but-2-enoico (22-11).



A una disolución agitada de 22-10 (50 mg, 0,082 mmol) en THF (3 mL) se añadió KHMDS (0,247 mL, 0,24 mmol) a -78 °C, y se calentó la mezcla de reacción a -55 °C durante 1 h. Después, se añadió oxalato de dietilo (0,048 mL, 0,31 mmol) a la mezcla de reacción a -78 °C y se calentó la mezcla de reacción a -55 °C durante 2 h, en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se inactivó con disolución de cloruro de amonio, se extrajo en EtOAc (3 X 40 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 X 20 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía instantánea en columna usando sílice neutra (sílice 100-200) 2 % de MeOH-DCM para proporcionar (40 mg, bruto) 22-11, como una masa gomosa parduzca. EM = 707,24 [M + 1]⁺.

20

Ácido 4-(3-(3-(2-(N-(5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-3-(metilcarbamoyl)benzofuran-6-il)metilsulfonamido)-etoxi)-propil)-fenilo)-2-hidroxi-4-oxobut-2-enoico (22-12).

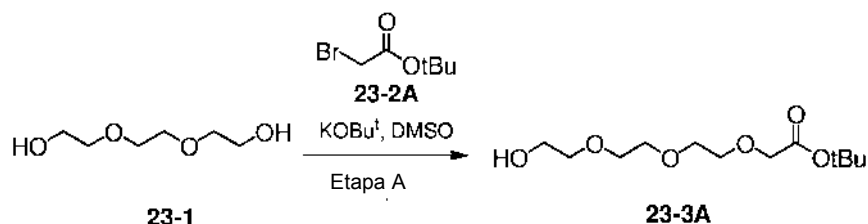


A una disolución agitada de 22-11 (40 mg, 0,056 mmol) en THF y agua (1 mL; (1:1)) se añadió LiOH (8 mg, 0,33 mmol) a 0 °C y la reacción continuó a temperatura ambiente durante 5 h. Una vez completada la reacción (TLC), los disolventes se evaporaron a presión reducida, el residuo se extrajo con éter (50 mL). Después se neutralizó la fase acuosa con HCl 1N (5 mL) seguido de extracción con EtOAc (3 X 20 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 X 20 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. El residuo se purificó por HPLC preparativa para obtener 22-12 (4 mg) como una masa espesa clara. EM = 679,1 [M + 1]⁺.

30

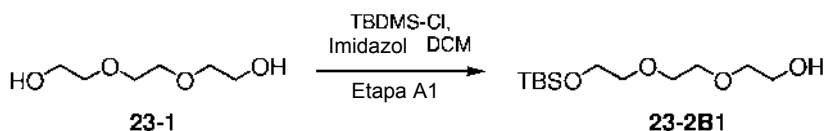
Ejemplo 23

2-(2-(2-(2-Hidroxietoxi)-etoxi)-etoxi)acetato de t-butilo (23-3A).



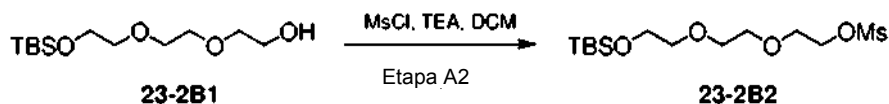
A una disolución agitada de 2,2'-(etano-1,2-diilbis(oxi))dietanol 23-1 (5 g, 33,33 mmol) en DMSO (50 mL) se añadió terc-butoxido de potasio (2,2 g, 20 mmol) a 0 °C, y se añadió terc-butil 2-bromoacetato 23-2A (2,5 mL, 15,43 mmol) a la mezcla de reacción a 0 °C. Después, la mezcla de reacción se calentó a 60 °C y se continuó agitando durante 16 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua helada (100 mL) y se extrajo con EtOAc (3 X 200 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 X 200 mL), salmuera (150 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna instantánea (sílice 100-200) usando EtOAc al 40 %/hexanos para proporcionar 23-3A (1,2 g, 4,87 mmol, 13,6 % de rendimiento) como un líquido espeso amarillo. Confirmado por ¹H RMN.

2,2,3,3-Tetrametil-4,7,10-trioxa-3-siladodecan-12-ol (23-2B1):



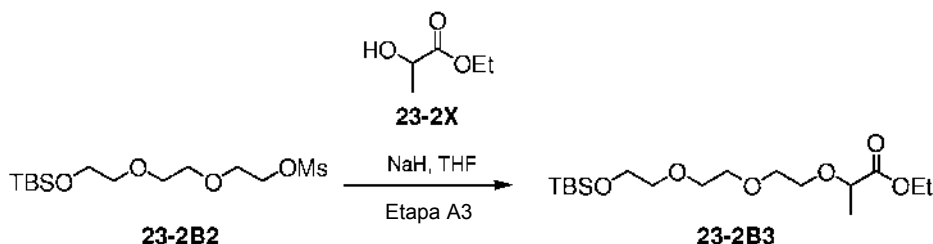
A una disolución agitada de 23-1 (20 g, 133,33 mmol) en diclorometano (100 mL) se añadió imidazol (5,4 g, 79,99 mmol) y TBDMS-Cl (10,0 g, 66,66 mmol) a 0 °C y se agitó a TA durante 10 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (200 mL) y se lavó con agua (2 X 100 mL) y salmuera (50 mL). La fase orgánica se concentró a presión reducida y el residuo bruto se purificó por cromatografía en columna instantánea (sílice 100-200) usando acetato de etilo al 20 %/éter de petróleo dio 23-2B1 (10 g, 37,87 mmol, 28 % de rendimiento) como un líquido incoloro.

2,2,3,3-Tetrametil-4,7,10-trioxa-3-siladodecan-12-ilmetanosulfonato (23-2B2).



Se añadieron cloruro de metanosulfonilo (1,5 mL, 18,93 mmol) y trietilamina (3,2 mL, 22,72 mmol) a una disolución de 23-2B1 (5 g, 18,93 mmol) en DCM (100 mL) a 0 °C y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (25 mL), se extrajo con DCM (3 X 25 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con disolución saturada de NaHCO₃ (10 mL), salmuera (25 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. Este compuesto bruto se purificó por cromatografía en columna instantánea (sílice 100-200) usando EtOAc al 15 %/hexanos para proporcionar 23-2B2 (1,1 g, 3,21 mmol, 85 % de rendimiento) como un líquido incoloro.

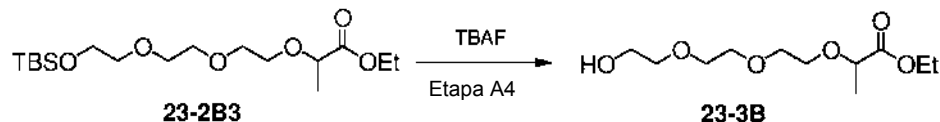
2,2,3,3,14-Pentametil-4,7,10,13-tetraoxa-3-silapentadecan-15-oato de etilo (23-2B3).



A una disolución agitada de 23-2X (0,35 g, 2,96 mmol) en THF (5 mL) se añadió NaH (0,23 g, 5,92 mmol) en THF (10 mL) a 0 °C, y la reacción continuó a TA durante 30 min. Se añadió 23-2B2 (1,1 g, 3,21 mmol) en THF (5 mL) a la mezcla de reacción a 0 °C durante 5 minutos, y la reacción se calentó a TA y se continuó agitando durante 16 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua helada (50 mL) y se extrajo con EtOAc (3 X 30 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 X 20 mL), salmuera (15 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. El

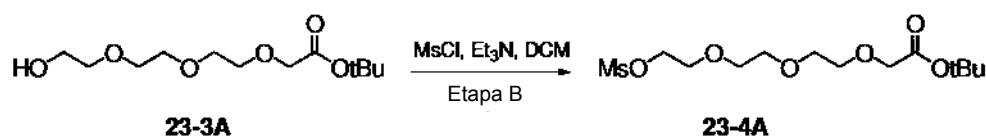
residuo bruto se purificó por cromatografía en columna instantánea (sílice 100-200) usando EtOAc al 20 %/hexanos para proporcionar 23-2B3 (0,14 g, 0,38 mmol, 11 % de rendimiento) como un líquido incoloro.

2-(2-(2-(2-Hidroxietoxi) etoxi) etoxi) propanoato de etilo (23-3B).



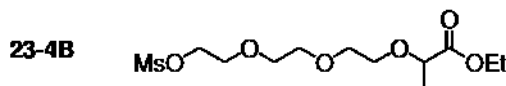
- 5 A una disolución agitada de 23-2B3 (1,7 g, 4,67 mmol) en THF (20 mL) se añadió TBAF 1 M en disolución de THF (8,0 mL, 8,0 mmol) a 0 °C, y se agitó a TA durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (3 X 50 mL), las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (25 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentró para proporcionar 23-3B (1 g, 4 mmol, 86 %) como un líquido espeso amarillo.

Éster terc-butílico del ácido {2-[2-(2-metanosulfoniloxi-etoxi)-etoxi]-etoxi}-acético (23-4A).

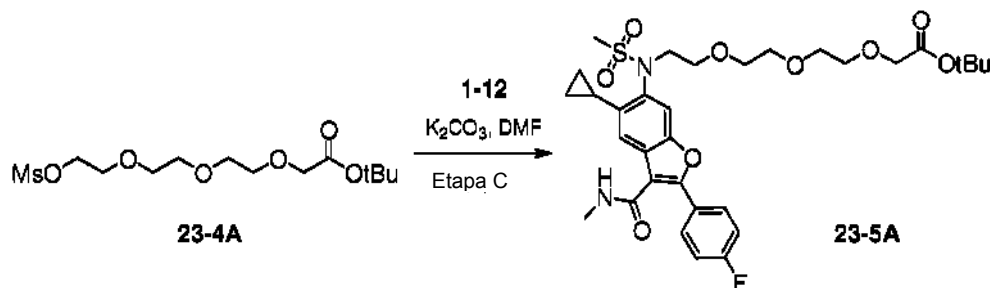


- 10 Se añadió cloruro de metanosulfonilo (0,13 mL, 1,59 mmol) a una disolución de 23-3A (0,42 g, 1,59 mmol) en DCM (15 mL) y trietilamina (0,33 mL, 2,38 mmol) a 0 °C y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (50 mL), se extrajo con DCM (3 X 20 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (25 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna instantánea (sílice 100-200) usando EtOAc al 20 % en hexanos para proporcionar 23-4A (0,3 g, 0,87 mmol, 55 % de rendimiento) como un líquido gomoso.
- 15

Éster etílico del ácido 2-[2-[2-(2-metanosulfoniloxi-etoxi)-etoxi]-etoxi]-propiónico (23-4B). La etapa B anterior se adaptó usando 23-3B (1 g, 4,0 mmol) para preparar 23-4B (1,3 g, 99 %).

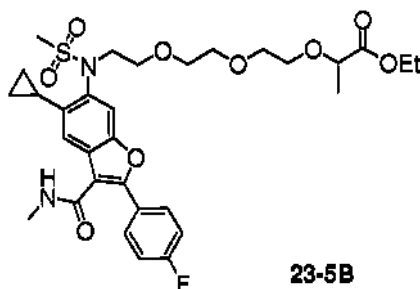


- 20 Éster terc-butílico del ácido {2-[2-(2-[[5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanosulfonil-amino)-etoxi]-etoxi]-etoxi}-acético (23-5A).



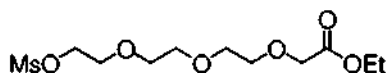
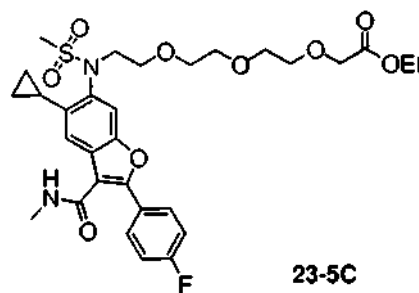
- 25 A una disolución agitada de 1-12 (0,1 g, 0,24 mmol) en DMF (15 mL) se añadió carbonato de potasio (0,10 g, 0,74 mmol) seguido de 23-4A (0,12 g, 0,37 mmol), cantidad catalítica de TBAI a 80 °C durante 10 h. La mezcla de reacción se enfrió a TA y se diluyó con EtOAc (25 mL), se lavó con agua (2 X 20 mL), salmuera (25 mL) y se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna instantánea (sílice 100-200) usando EtOAc al 30 %/éter de petróleo para proporcionar 23-5A (0,06 g, 0,09 mmol, 62 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. MS (ESI): m/z 693,3 (M + 1)⁺.

- 30 Éster etílico del ácido 2-[2-[2-(2-[[5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanosulfonil-amino)-etoxi]-etoxi]-etoxi]-propiónico (23-5B): La etapa C anterior se adaptó usando 23-4B (0,15 g, 0,37 mmol) para preparar 23-5B (0,14 g, 59 %). MS (ESI): m/z 635,1 (M + 1)⁺.



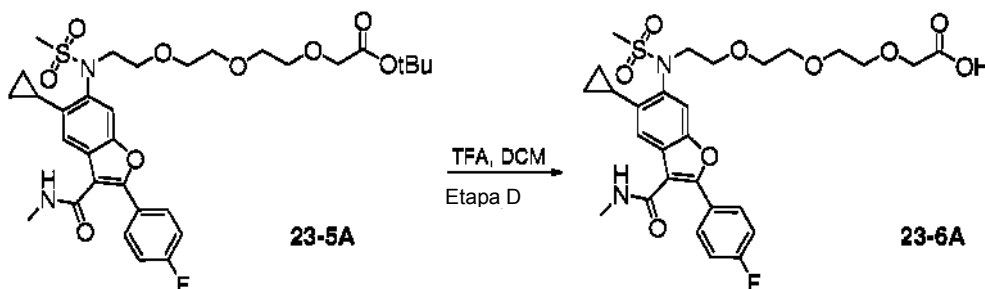
Éster etílico del ácido {2-[2-(2-[[5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-3-metilcarbamoyl-benzofuran-6-il]-metanosulfonil-amino]-etoxi)-etoxi]-etoxi}-acético (23-5C): La etapa C anterior también se adaptó usando 23-4C (382 mg, 1,22 mmol) para preparar 23-5C (355 mg 70 %). MS (ESI): m/z 621,1 (M + 1)⁺.

5

23-4C**23-5C**

Método A:

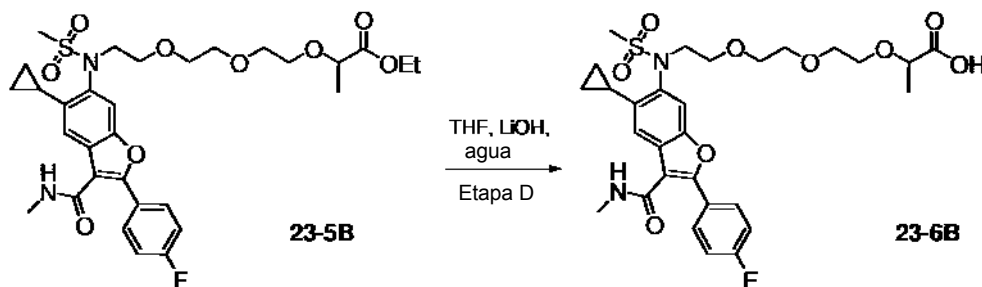
Ácido {2-[2-(2-[[5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-3-metilcarbamoyl-benzofuran-6-il]-metanosulfonil-amino]-etoxi)-etoxi]-etoxi}-acético (23-6A).



10 A una disolución agitada de 23-5A (0,06 g, 0,09 mmol) en DCM (3 mL) se añadió TFA (1 mL) a 0 °C y la reacción se continuó agitando a TA durante 1 h. Una vez completada la reacción (TLC), los disolventes se eliminan mediante rotavapor. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna instantánea (sílice 100-200) usando MeOH al 2 %/DCM para proporcionar 23-6A (0,005 g, 0,008 mmol, 8,9 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. MS (ESI): m/z 615,3 (M + 23)⁺.

15 Método B:

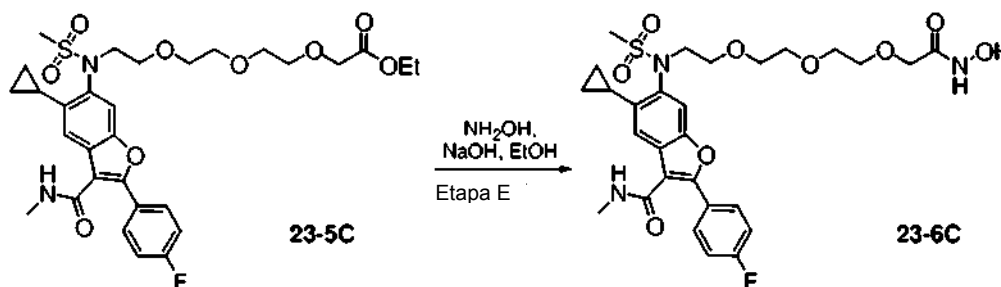
Ácido 2-[2-[2-(2-[[5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-3-metilcarbamoyl-benzofuran-6-il]-metanosulfonil-amino]-etoxi)-etoxi]-etoxi]-propiónico (23-6B).



20 A una disolución agitada de 23-5B (0,14 g, 0,220 mmol) en THF y agua (8 mL; 4: 1) se añadió LiOH (0,02 g, 0,66 mmol) a 0 °C y la reacción continuó a TA durante 3 h. Una vez completada la reacción (TLC), los disolventes se

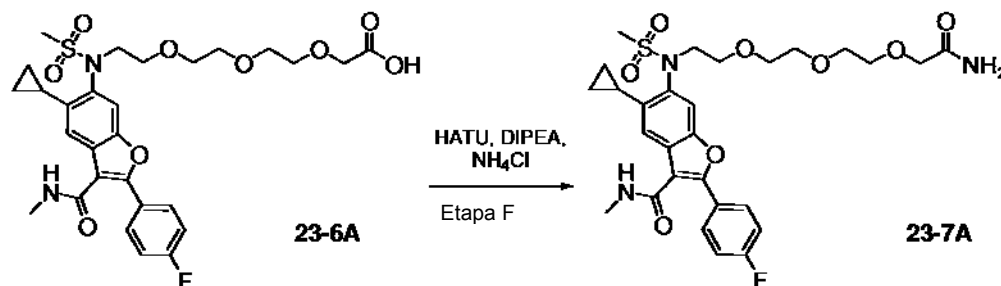
evaporaron en un rotavapor, el residuo se extrajo con éter (20 mL). Después, la fase acuosa se neutralizó con HCl 1N (5 mL) seguido de extracción con EtOAc (3 X 30 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 X 25 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. El residuo bruto se purificó por lavado con pentano y éter para proporcionar 23-6B (0,08 g, 0,13 mmol, 60 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. MS (ESI): m/z 607,0 (M + 1)⁺.

- 5 Metilamida del ácido 5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-6-({2-[2-(2-hidroxicarbamoilmetoxi-etoxi)-etoxi]-metil}-metanosulfonyl-amino)-benzofuran-3-carboxílico (23-6C).



- 10 A una disolución agitada de NH₂OH.HCl (1 g, 14,34 mmol) en MeOH (1,5 mL) se añadió KOH (1,2 g, 21,51 mmol) en MeOH a 0 °C. Se añadió una disolución recién preparada de hidroxilamina (2 mL) en MeOH a la disolución de 23-5C (50 mg, 0,08 mmol) en MeOH a 0 °C y la reacción continuó a TA durante 1 h. Una vez completada la reacción (TLC), los disolventes se evaporaron a presión reducida, después se añadió agua y se neutralizó con HCl 1 N (5 mL) seguido de extracción con EtOAc (3 X 20 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 X 20 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. El residuo bruto se purificó con TLC preparativa para proporcionar 23-6C (15 mg, 0,02 mmol, 30 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. MS (ESI): m/z 608,7 (M + 1)⁺.

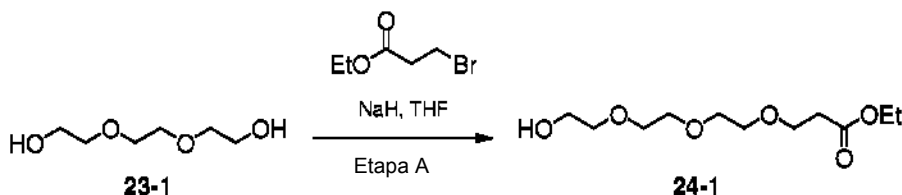
- 15 Metilamida del ácido 6-({2-[2-(2-carbamoilmetoxi-etoxi)-etoxi]-etil}-metanosulfonyl-amino)-5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-benzofuran-3-carboxílico (23-7A).



- 20 A una disolución agitada de 23-6A (0,03 g, 0,50 mmol) en DCM (20 mL) se añadió HATU (0,57 g, 1,52 mmol), DIPEA (0,4 mL, 2,53 mmol) y cloruro de amonio (0,054 g, 1,01 mmol) a 0 °C y se agitó a TA durante 4 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con DCM (3 x 25 mL). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (25 mL), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía instantánea en columna (sílice 100-200) usando MeOH-DCM al 5 % para proporcionar 23-7A (0,15 g, 0,25 mmol, 51 % de rendimiento) como un líquido gomoso. MS (ESI): m/z 592,2 (M + 1)⁺.

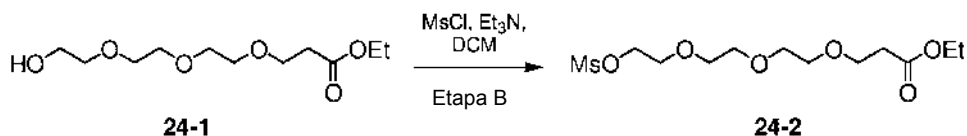
Ejemplo 24

- 25 3-(2-(2-(2-Hidroxi-etoxi)-etoxi)-etoxi)-propanoato de etilo (24-1).



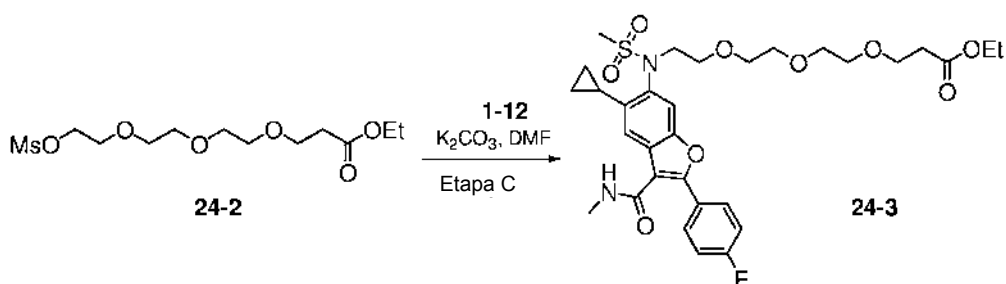
- 30 A una disolución agitada de 2,2'-(etano-1,2-diilbis(oxi))dietanol 23-1 (2 g, 13,3 mmol) en THF (30 mL) se añadió NaH (0,48 g, 0,012 mmol) a 0 °C, y la reacción continuó a TA durante 2 h. Se añadió 3-bromopropanoato de etilo (2,16 g, 0,012 mmol) en THF (10 mL) a la mezcla de reacción a 0 °C durante 5 minutos y la reacción continuó a TA durante 16 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua helada (100 mL) y se extrajo con EtOAc (3 X 200 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 X 50 mL), salmuera (50 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna instantánea (sílice 230-400) usando EtOAc al 50 %/hexanos para proporcionar 24-1 (150 mg, 0,6 mmol, 5 % de rendimiento) como un líquido incoloro.

2-(2-(Tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)-etoxi) etanol (24-2).



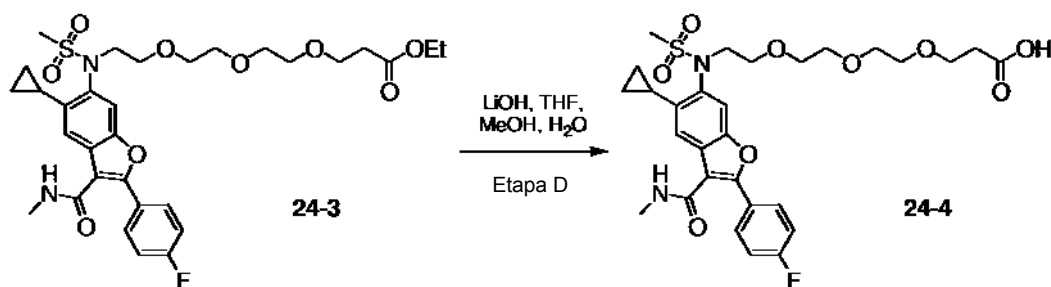
A una disolución agitada de 24-1 (500 mg, 2 mmol) en DCM (5 mL) se añadió trietilamina (0,36 mL, 2,6 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (0,2 mL, 2,4 mmol) a 0 °C y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con exceso de DCM (40 mL) y se lavó con agua (2 X 20 mL), salmuera (20 mL) y se secó sobre Na₂SO₄, y la fase orgánica se concentró a presión reducida. El compuesto bruto se purificó usando cromatografía en columna de gel de sílice 230-400 usando 80 % EtOAc/hexanos para proporcionar 24-2 (390 mg, 1,18 mmol, 60 % de rendimiento) como un líquido incoloro.

Éster etílico del ácido 3-[2-[2-(2-[5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanosulfonil-amino)-etoxi]-etoxi]-etoxi]-propiónico (24-3).



A una disolución de 1-12 (370 mg, 0,92 mmol) en DMF (5 mL) se añadió carbonato de potasio (470 mg, 1,15 mmol) seguido de 24-2 (380 mg, 1,15 mmol), cantidad catalítica de TBAI y se agitó a 70 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a TA y se diluyó con EtOAc (30 mL), se lavó con agua (2 X 20 mL), salmuera (15 mL) y se secó sobre Na₂SO₄, y la fase orgánica se concentró a presión reducida. El compuesto bruto se purificó usando cromatografía en columna de gel de sílice 230-400 usando acetona al 5 % en DCM para proporcionar el compuesto del título 24-3 (420 mg, 0,66 mmol, 71 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. MS (ESI): m/z 634,80 (M + 1)⁺.

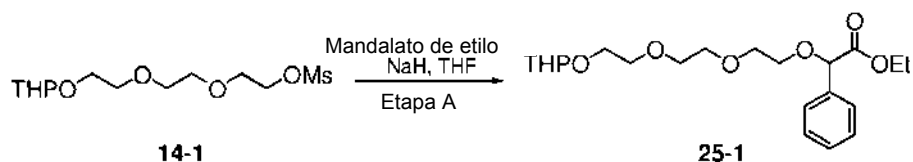
Ácido 3-{2-[2-(2-[[5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanosulfonil-amino]-etoxi)-etoxi]-etoxi}-propiónico (24-4).



A una disolución agitada de 24-3 (250 mg, 0,4 mmol) en THF y agua (4 mL, 4:1) se añadió LiOH (56 mg, 2,0 mmol) a 0 °C y la reacción continuó a TA durante 16 h. Una vez completada la reacción (TLC), los disolventes se evaporaron en un rotavapor. El residuo bruto se extrajo con éter (2 X 30 mL). La fase acuosa se neutralizó con HCl 1N (10 mL), seguido de extracción con EtOAc (3 X 50 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. El residuo bruto se purificó mediante lavados con éter dietílico y pentano para proporcionar 24-4 (50 mg, 0,08 mmol, 20 % de rendimiento) como un sólido blanco. MS (ESI): m/z 606,85 (M + 1)⁺.

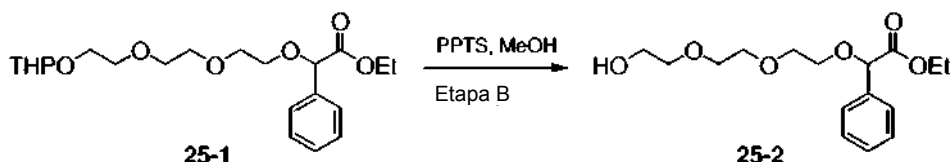
Ejemplo 25

2-fenil-2-(2-(2-(2-(Tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)-etoxi)-etoxi)-etoxi)acetato de etilo (25-1).



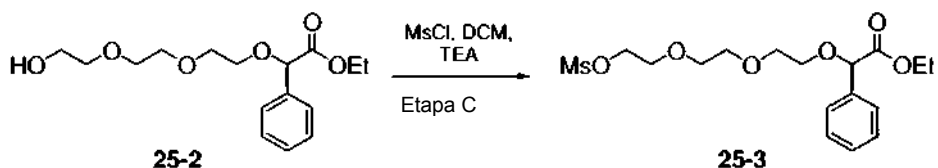
A una disolución agitada de mandalato de etilo (0,6 g, 3,33 mmol) en THF (30 mL) se añadió NaH (0,16 g, 42,1 mmol) a 0 °C, y la reacción continuó a TA durante 30 min. Se añadió 2-(2-(2-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)-etoxi)-etoxi)-etil metanosulfonato 14-1 (1,14 g, 3,66 mmol) en THF (10 mL) a la mezcla de reacción a 0 °C durante 5 min, y la reacción se calentó a TA y se continuó agitando durante 16 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua helada (50 mL) y se extrajo con EtOAc (3 X 30 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 X 20 mL), salmuera (15 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentró. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en columna instantánea (sílice 100-200) usando EtOAc al 20 %/hexanos para proporcionar 25-1 (0,14 g, 0,36 mmol, 11 % de rendimiento) como un líquido espeso amarillo. MS (ESI): m/z 414,3 (M + 18)⁺.

2-(2-(2-(2-Hidroxietoxi)-etoxi)-etoxi)-2-fenilacetato de etilo (25-2).



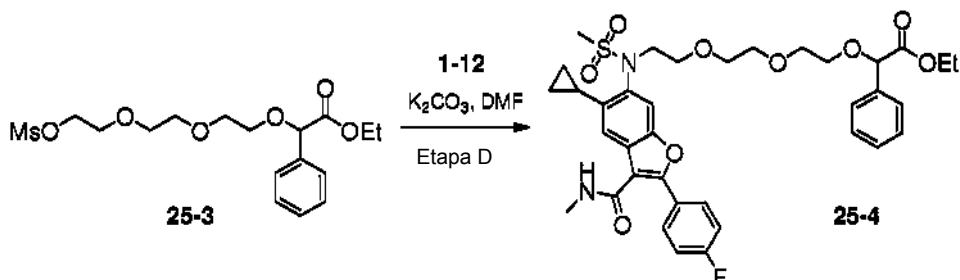
A una disolución agitada de 25-1 (1,6 g, 4,04 mmol) en MeOH (20 mL) se añadió p-toluenosulfonato de piridinio (0,1 g, 0,40 mmol) a 0 °C, y se agitó a TA durante 1 h. Los disolventes se destilaron a presión reducida. El residuo bruto se extrajo con EtOAc (3 X 20 mL), las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (25 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía instantánea en columna (sílice 100-200) usando MeOH al 5 %/DCM para proporcionar 25-2 (0,74 g, 2,37 mmol, 58 % de rendimiento) como un líquido espeso amarillo. MS (ESI): m/z 330,2 (M + 18)⁺.

Éster etílico del ácido {2-[2-(2-metanosulfoniloxi-etoxi)-etoxi]-etoxi}-fenil-acético (25-3).



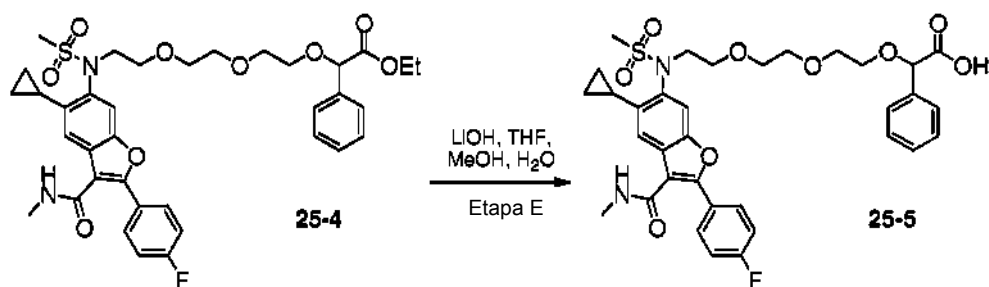
Se añadió cloruro de metanosulfonilo (0,1 mL, 1,28 mmol) a una disolución de 25-2 (0,4 g, 1,28 mmol) en DCM (10 mL) y trietilamina (0,27 mL, 1,92 mmol) a 0 °C y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (25 mL), se extrajo con DCM (3 X 25 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (25 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna instantánea (sílice 100-200) usando EtOAc al 20 % en hexanos para proporcionar 25-3 (0,4 g, 1,025 mmol, 80 % de rendimiento) como un líquido gomoso. MS (ESI): m/z 408,2 (M + 18)⁺.

Éster etílico del ácido {2-[2-(2-[[5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanosulfonil-amino]-etoxi)-etoxi]-etoxi}-fenil-acético (25-4).



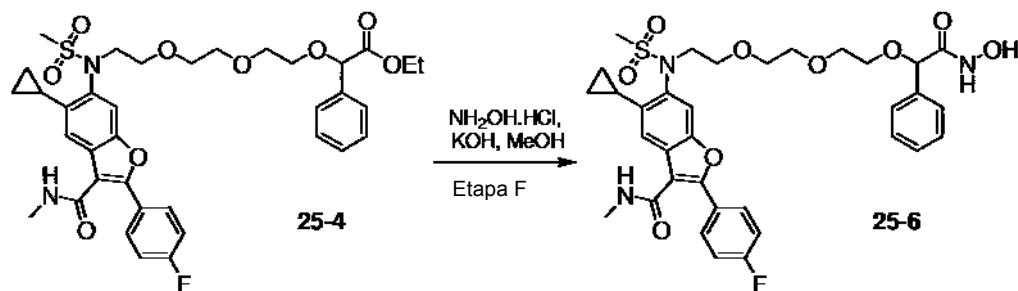
A una disolución agitada de 1-12 (0,29 g, 0,721 mmol) en DMF (15 mL) se añadió K₂CO₃ (0,2 g, 2,163 mmol) seguido de 25-3 (0,33 g, 0,86 mmol), cantidad catalítica de TBAI a 80 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a TA y se diluyó con EtOAc (25 mL), se lavó con agua (2 X 20 mL), salmuera (25 mL) y se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna instantánea (sílice 100-200) usando MeOH-DCM al 5 % para proporcionar 25-4 (0,2 g, 0,28 mmol, 40 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. MS (ESI): m/z 718,9 (M + 23)⁺.

Ácido {2-[2-(2-[[5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanosulfonil-amino]-etoxi)-etoxi]-etoxi}-fenil-acético (25-5).



A una disolución agitada de 25-4 (0,08 g, 0,114 mmol) en THF y agua (6 mL; 4: 1) se añadió LiOH (0,02 g, 0,46 mmol) a 0 °C y la reacción continuó a temperatura ambiente durante 2 h. Una vez completada la reacción (por TLC), los disolventes se evaporaron en un rotavapor, el residuo se extrajo con éter (25 mL). La fase acuosa se neutralizó con HCl 1N (5 mL) seguido de extracción con EtOAc (3 X 15 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 X 15 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. El residuo bruto se purificó por lavado con pentano y éter dando 25-5 (40 mg, 0,06 mmol, 52 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. MS (ESI): m/z 669,1 (M + 1)⁺.

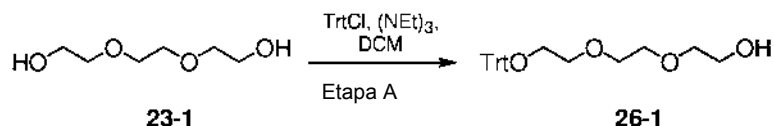
Metilamida del ácido 5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-6-[(2-{2-[2-(hidroxicarbamoil-fenil-metoxi)-etoxi]-etoxi}-etil)-metanosulfonil-amino]-benzofurano-3-carboxílico (25-6).



A una disolución agitada de hidroxilamina (1 g, 14,34 mmol) en MeOH (1,5 mL) se añadió KOH (1,2 g, 21,51 mmol) en MeOH a 0 °C. Se añadió una disolución recién preparada de hidroxilamina (1 mL) en MeOH a la disolución de 25-4 (150 mg, 0,22 mmol) en MeOH a 0 °C y la reacción continuó a TA durante 1 h. Una vez completada la reacción (TLC), los disolventes se evaporaron a presión reducida, después se añadió agua y se neutralizó con HCl 1N (5 mL) seguido de extracción con EtOAc (3 X 20 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 X 20 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. El residuo bruto se purificó con TLC preparativa para proporcionar 25-6 (70 mg, 0,12 mmol, 50 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. MS (ESI): m/z 683,9 (M + 1)⁺.

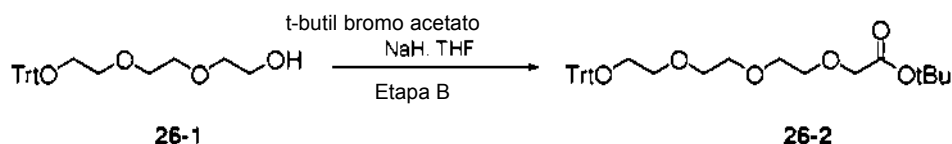
Ejemplo 26

2-(2-(2-(Tritiloxi)-etoxi)-etoxi)-etanol (26-1).



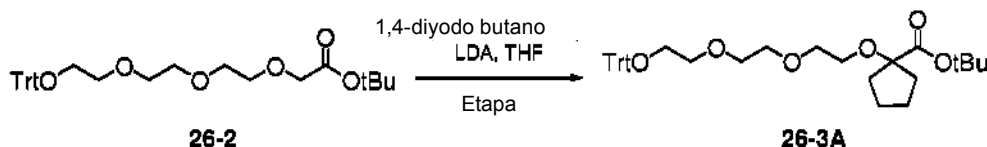
A una disolución agitada de 23-1 (1 g, 6,66 mmol) en DCM (25 mL) se añadió cloruro de tritilo (1,67 g, 5,99 mmol) y trietilamina (1,7 mL, 13,32 mmol) a 0 °C y la agitación continuó a TA durante 4 h en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se diluyó con agua (2 x 50 mL) y se extrajo con DCM (3 x 50 mL). Las fases orgánicas combinadas se evaporaron a presión reducida y el residuo bruto se purificó por cromatografía de columna instantánea (sílice 100-200) usando EtOAc al 25 %/éter de petróleo para proporcionar 26-1 (900 mg, 2,29 mmol, 34 % de rendimiento) como un sólido blanquecino.

Terc-butil 1-(2-(2-(2-(tritiloxi)-etoxi)-etoxi)-etoxi)ciclopentanocarboxilato (26-2).



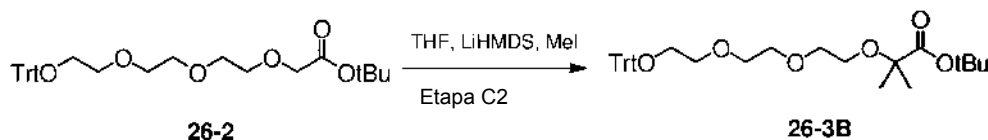
A una disolución de 26-1 (8 g, 20,4 mmol) en THF (100 mL) se añadió NaH (880 mg, 18,37 mmol) en porciones a 0 °C, después se agitó durante 1 h y después se añadió la disolución de acetato de t-butilbromo (8 g, 40,82 mmol) en THF (50 mL) a 0 °C y se agitó a TA durante 24 h. La mezcla de reacción se inactivó con disolución saturada de cloruro de amonio (300 mL) y se diluyó con EtOAc (400 mL), se lavó con agua (100 mL), y se secó sobre Na₂SO₄, y la fase orgánica se concentró a presión reducida para obtener el compuesto bruto. El bruto obtenido se purificó usando cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 10 % en hexanos) para proporcionar 26-2 (4,5 g, 8,9 mmol, 43 % de rendimiento) como un líquido gomoso incoloro. MS (ESI): m/z 524,2 (M + 1)⁺.

Terc-butil 1-(2-(2-(2-(tritoloxi)-etoxi)-etoxi)-etoxi)ciclopentanocarboxilato (26-3A).



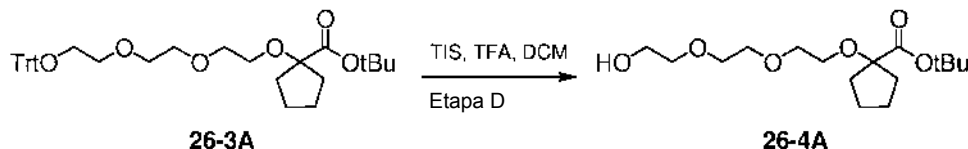
A una disolución de 26-2 (500 mg, 0,98 mmol) y 1,4-diiodobutano (459 mg, 1,48 mmol) en THF (10 mL) se añadió diisopropilamida de litio (LDA; 2 M en THF) (1,97 mL, 1,97 mmol) a -40 °C, y la reacción se agitó a TA durante 1 h. La reacción se inactivó con solución saturada de NH₄Cl (50 mL) y se diluyó con EtOAc (50 mL), se lavó con agua (20 mL), y se secó sobre Na₂SO₄, y la fase orgánica se concentró a presión reducida. El compuesto bruto se purificó usando cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 10 % en hexanos) para proporcionar 26-3A (170 mg, 0,30 mmol, 40 % de rendimiento) como un líquido oleoso incoloro. Confirmado por ¹H RMN.

Terc -Butil 12,12-dimetil-1,1,1-trifenil-2,5,8,11-tetraoxatridecan-13-oato (26-3B).



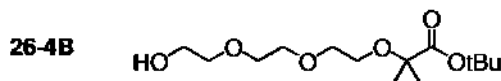
A una disolución de 26-2 (700 mg, 1,78 mmol) en THF (10 mL) a -78 °C se añadió LiHMDS (1 M en THF) (4,1 mL, 4,1 mmol) seguido de la adición de yoduro de metilo (0,4 mL, 5,35 mmol) en THF (8 mL) y se agitó a la misma temperatura durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó con disolución saturada de cloruro amónico (50 mL) y se diluyó con EtOAc (50 mL), se lavó con agua (20 mL), y se secó sobre Na₂SO₄. La fase orgánica se concentró a presión reducida. El compuesto bruto se purificó usando cromatografía en gel de sílice (5 % EtOAc en hexanos) para proporcionar 26-3B (500 mg, 0,93 mmol, 67 % de rendimiento) como un líquido oleoso incoloro. MS (ESI): m/z 566,3 [M + 1]⁺.

Terc -Butil 5-((5-hidroxipentil)-oxi)-2-metilpentanoato (26-4A).

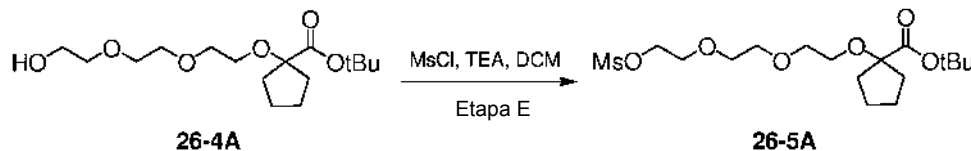


A una disolución de 26-3A (1,5 g, 2,67 mmol) en DCM (15 mL) se añadió 3,8 mL de triisopropil silano y 0,8 mL de TFA a 0 °C y se agitó durante 5 min. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (100 mL), se lavó con agua (100 mL), salmuera (50 mL) y se secó sobre Na₂SO₄ y la fase orgánica se concentró a presión reducida. El compuesto bruto se purificó usando cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 60 % en hexanos) para proporcionar 26-4A (800 mg, 2,51 mmol, 94 % de rendimiento) como un líquido oleoso incoloro.

(26-3B) (500 mg, 0,94 mmol) se sustituyó por [26-3A en el procedimiento anterior para preparar [26-4B (210 mg, 77 %).

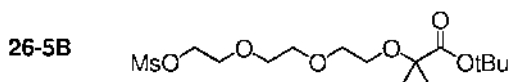


Éster terc-butilico del ácido etil 4-((2-(2-hidroxietoxi)-etoxi)-metil)-1-naftoato-1-{2-[2-(2-metanosulfoniloxi-etoxi)-etoxi]-ciclopentanocarboxílico (26-5A).

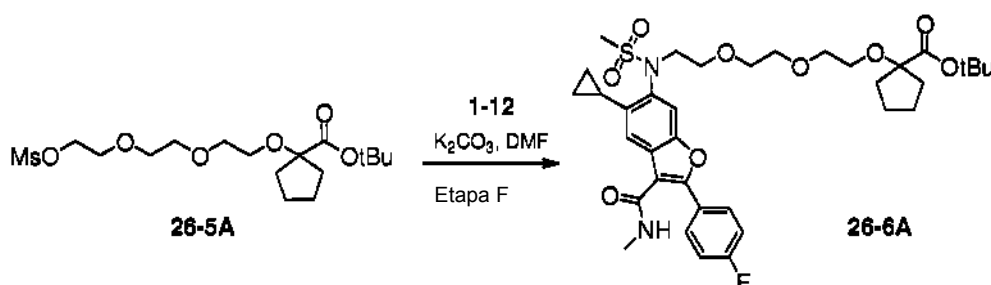


Se añadió cloruro de metanosulfonilo (430 mg, 3,77 mmol) a 0 °C a una disolución de 26-4A (800 mg, 2,51 mmol) en DCM (10 mL) y trietilamina (635 mg, 6,28 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con exceso de DCM (100 mL) y se lavó con agua (100 mL), salmuera (50 mL) y se secó sobre Na₂SO₄, y la fase orgánica se concentró a presión reducida. El compuesto bruto se purificó usando cromatografía en columna de filtro de gel de sílice 100-200 para proporcionar 26-5A (600 mg, 1,515 mmol, 60 % de rendimiento) como un líquido oleoso de color parduzco pálido.

La etapa E anterior se adaptó usando 26-4B (210 mg, 0,72 mmol) sustituido por 26-4A para preparar 26-5B (200 mg, 75 %).

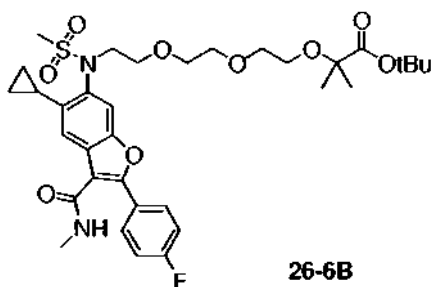


- 10 Éster terc-butílico del ácido 1-[2-(2-[(5-ciclopil-3-metilcarbamoi-2-p-tolil-benzofuran-6-il)-metanosulfonil-amino]-etoxi)-etoxi]-etoxi]-ciclopentanocarboxílico (26-6A).

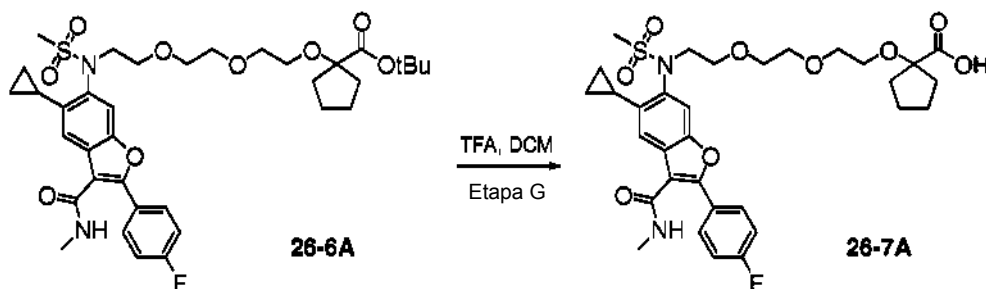


A una disolución de 1-12 (507 mg, 1,26 mmol) en DMF (6 mL) se añadió carbonato de potasio (528 mg, 3,78 mmol) seguido de 26-5A (600 mg, 1,51 mmol), cantidad catalítica de TBAI y después se agitó a 70 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a TA y se diluyó con EtOAc (100 mL), se lavó con agua (100 mL), salmuera (50 mL) y se secó sobre Na₂SO₄, y la fase orgánica se concentró a presión reducida. El compuesto bruto se purificó usando cromatografía en columna de gel de sílice 100-200 (EtOAc al 50 % en hexanos) para proporcionar 26-6A (156 mg, 0,22 mmol, 17 % de rendimiento) como un líquido gomoso incoloro. MS (ESI): m/z 720,3 (M + 18)⁺.

Éster terc-butílico del ácido 2-[2-[2-(2-[(5-ciclopil-2-(4-fluoro-fenil)-3-metilcarbamoi-benzofuran-6-il]-metanosulfonil-amino)-etoxi)-etoxi]-etoxi]-2-metil-propiónico (26-6B): Se sustituyó 26-5B (100 mg, 0,26 mmol) por 26-5A en el procedimiento anterior para preparar 26-6B (102 mg, 84 %). MS (ESI): m/z 694,3 (M + 23)⁺.



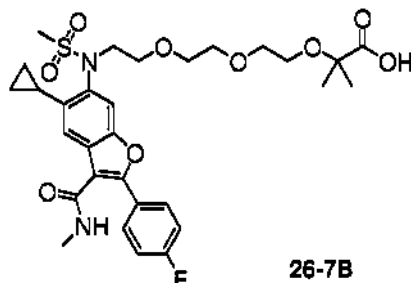
Ácido 1-[2-[2-(2-[(5-ciclopil-2-(4-fluoro-fenil)-3-metilcarbamoi-benzofuran-6-il]-metanosulfonil-amino)-etoxi)-etoxi]-etoxi]-ciclopentanocarboxílico (26-7A).



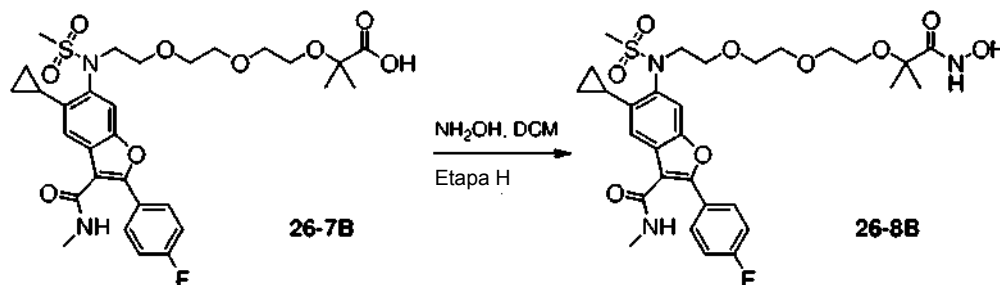
A una disolución de 26-6A (80 mg, 0,12 mmol) en DCM (2 mL) se añadió TFA a 0 °C y se agitó a TA durante 2 h. Después de completar la reacción como se indica por TLC, a la mezcla de reacción se añadió agua y después se extrajo con un exceso de DCM. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El

compuesto bruto se purificó por TLC preparativa para proporcionar 26-7A (50 mg, 0,07 mmol, 68 % de rendimiento) como un sólido blanco. MS (ESI): m/z 646,9 ($M + 1$)⁺.

Ácido 2-{2-[2-(2-{[5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-3-metilcarbamoyl-benzofuran-6-il]-metanosulfonyl-amino}-etoxy)-etoxy]-etoxy]-2-metil-propiónico (26-7B): Empezando a partir de la etapa D en el procedimiento descrito anteriormente, 26-3B fue sustituido por 26-3A, y las etapas D-G fueron adaptadas para preparar 26-7B. MS (ESI): m/z 620,95 [$M + 1$]⁺.

**26-7B**

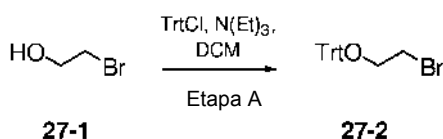
Metilamida del ácido 5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-6-[(2-{2-[2-(1-hidroxicarbamoil-1-mettetoxi)-etoxy]-etoxy]-etil}-metanosulfonyl-amino)-benzofuran-3-carboxílico (26-8B).

**26-8B**

- 10 A una disolución agitada de 26-7B (30 mg, 0,048 mmol) en DCM (2 mL) se añadió $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ (5 mg, 0,07 mmol), HATU (36,8 mg, 0,09 mmol) y DIPEA (187 mg, 1,45 mmol) a 0 °C y la reacción continuó a TA durante 16 h. Una vez completada la reacción (TLC), los disolventes se evaporaron a presión reducida, después se añadió agua y se neutralizó con HCl 1N (5 mL) seguido de extracción con EtOAc (3 X 20 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 X) 20 mL, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron. El residuo se purificó con HPLC preparativa para proporcionar 26-8B (5 mg, 0,07 mmol, 16 % de rendimiento) como un sólido marrón. MS (ESI): m/z 636,26 [$M + 1$]⁺.
- 15

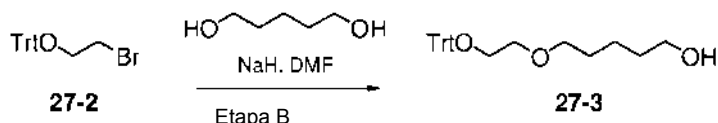
Ejemplo 27

((2-bromoetoxy)-metanotritil)tribenceno (27-2).

**27-1****27-2**

- 20 A una disolución agitada de 2-bromoetanol 27-1 (10 g, 80,0 mmol) en DCM (250 mL) se añadió cloruro de tritilo (20 g, 72 mmol) y trietilamina (22,4 mL, 160 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 10 h en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con DCM (3 X 500 mL). Las fases orgánicas combinadas se evaporaron a presión reducida y el residuo bruto se purificó por cromatografía de columna instantánea (sílice 100-200) usando EtOAc al 5 %/éter de petróleo para proporcionar 27-2 (16 g, 43,71 mmol, 54 % de rendimiento) como un sólido blanquecino.
- 25

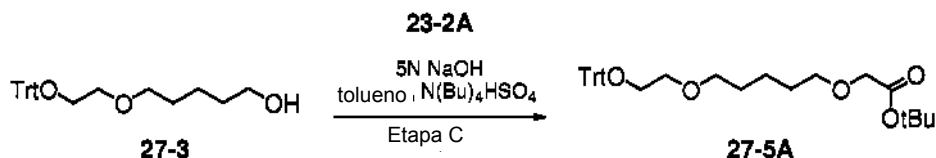
5-(2-(Tritiloxi)-etoxy)-pentan-1-ol (27-3).

**27-2****27-3**

A una disolución agitada de 27-2 (3 g, 15,95 mmol) en DMF (50 mL) se añadió NaH (0,96 g, 23,96 mmol) a 0 °C y la reacción se calentó a TA durante 30 min. Se añadió pentano-1,5-diol (6 g, 17,55 mmol) en DMF (10 mL) a la mezcla

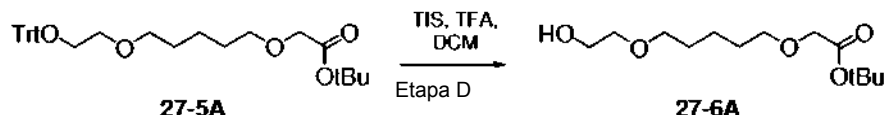
de reacción a 0 °C durante 5 min y la reacción continuó a TA durante 16 h. La reacción se inactivó con agua helada (100 mL) y se extrajo con EtOAc (3 X 150 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 X 100 mL), salmuera (150 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna instantánea (sílice 100-200) usando EtOAc al 20 %/hexanos para proporcionar 27-3 (1 g, 2,56 mmol, rendimiento del 17 %) como un líquido espeso amarillo.

2-(5-(2-(Tritiloxi)-etoxi)-pentiloxi) acetato de terc-butilo (27-5A).



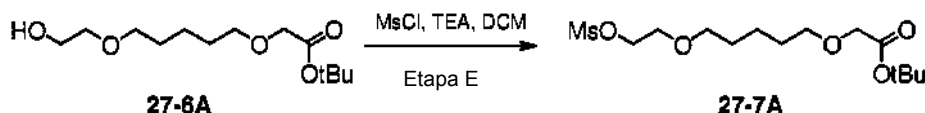
A una disolución de 27-3 (1,95 g, 10,25 mmol) y 23-2A (1,95 g, 10,25 mmol) en tolueno (20 mL) y NaOH 5N (acuoso) (20 mL) se añadió hidrógeno sulfato de tetra n-butilamonio (800 mg, 2,05 mmol) y se agitó a TA durante 48 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (100 mL), se lavó con agua (100 mL), salmuera (50 mL) y se secó sobre Na₂SO₄, y la fase orgánica se concentró a presión reducida. El compuesto bruto se purificó usando cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 6 % en hexanos) para proporcionar 27-5A (1 g, 1,984 mmol, 77 % de rendimiento) como un líquido oleoso incoloro.

2-(5-(2-Hidroxietoxi) pentiloxi) acetato de terc-butilo (27-6A),



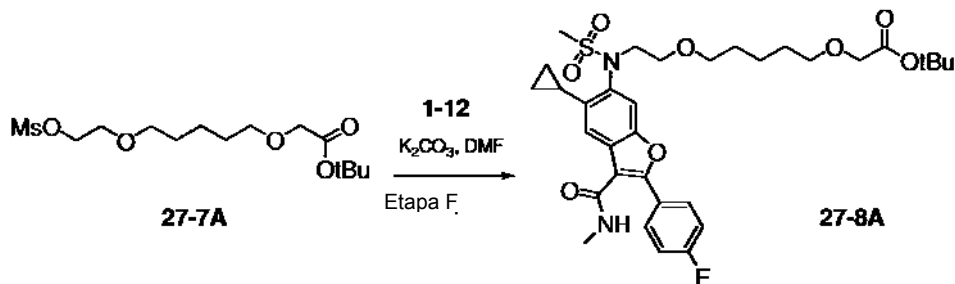
A una disolución de 27-5A (1 g, 1,98 mmol) en DCM (10 mL) se añadió 0,5 mL de triisopropil silano (TIS) y 0,5 mL de TFA a 0 °C y se agitó durante 5 min. La reacción se diluyó con EtOAc (100 mL), se lavó con agua (100 mL), salmuera (50 mL) y se secó sobre Na₂SO₄, y la fase orgánica se concentró a presión reducida. El residuo bruto se purificó usando cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 40 % en hexanos) para proporcionar 27-6A (300 mg, 1,14 mmol, 58 % de rendimiento) como un líquido oleoso incoloro.

Éster terc-butilico del ácido [5-(2-metanosulfoniloxi-etoxi)-pentiloxi]-acético (27-7A).



Se añadió cloruro de metanosulfonilo (195 mg, 1,71 mmol) a 0 °C a una disolución de 27-6A (300 mg, 1,14 mmol) en DCM (5 mL) y trietilamina (231 mg, 2,29 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con exceso de DCM (50 mL) y se lavó con agua (50 mL), salmuera (20 mL) y se secó sobre Na₂SO₄. La fase orgánica se concentró a presión reducida. El residuo bruto se purificó usando cromatografía en columna de gel de sílice 100-200 (EtOAc al 30 % en hexanos) para proporcionar 27-7A (320 mg, 0,94 mmol, 82 % de rendimiento) como un líquido oleoso incoloro.

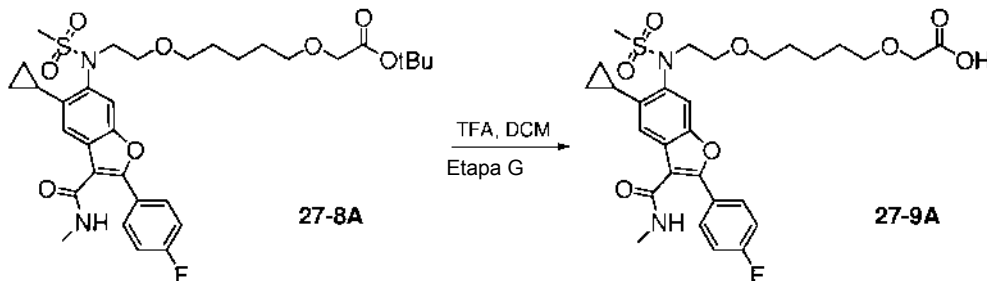
Éster terc-butilico del ácido [5-(2-[[5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanosulfonil-amino)-etoxi)-pentiloxi]-acético (27-8A).



A una disolución de 1-12 (315 mg, 0,78 mmol) en DMF (3 mL) se añadió carbonato de potasio (325 mg, 2,35 mmol) seguido de 27-7A (320 mg, 0,94 mmol), cantidad catalítica de TBAI, después se agitó a 70 °C durante 16 h. La reacción se enfrió a TA y se diluyó con EtOAc (50 mL), se lavó con agua (50 mL), salmuera (20 mL) y se secó sobre Na₂SO₄, y la fase orgánica se concentró a presión reducida. El residuo bruto se purificó usando cromatografía en columna de

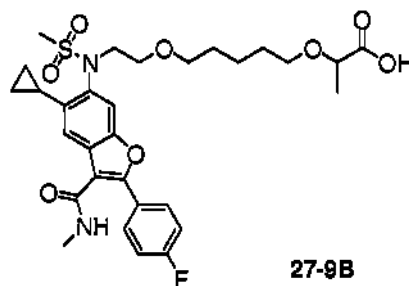
gel de sílice 100-200 (EtOAc al 40 % en hexanos) para proporcionar 27-8A (250 mg, 0,38 mmol, 49 % de rendimiento) como un sólido grisáceo. MS (ESI): m/z 647,1 ($M + 1$)⁺.

Ácido [5-(2-[[5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-3-metilcarbamoyl-benzofuran-6-il]-metanosulfonil-amino]-etoxi)-pentiloxi]-acético (27-9A)



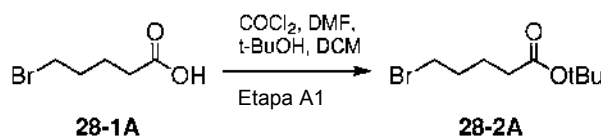
A una disolución de 27-8A (50 mg, 0,07 mmol) en DCM (2 mL) se añadió 0,5 mL de TFA a 0 °C y se agitó a TA durante 2 h. Después de completarse como se indica por TLC, a la mezcla de reacción se añade agua (20 mL) y después se extrae con un exceso de DCM (20 mL). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na_2SO_4) y se concentró a presión reducida. El residuo bruto se purificó por TLC preparativa para proporcionar 27-9A (12 mg, 0,02 mmol, 25 % de rendimiento) como un sólido blanco. MS (ESI): m/z 589,6 ($M + 1$)⁺.

Ácido 2-[5-(2-[[5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-3-metilcarbamoyl-benzofuran-6-il]-metanosulfonil-amino]-etoxi)-pentiloxi]-propiónico (27-9B): Empezando a partir de la etapa C en el procedimiento descrito anteriormente, el éster terc-butílico del ácido 2-bromo-propiónico 27-4B fue sustituido por 27-4A, y las etapas C-G se adaptaron para preparar 27-9B. MS (ESI): m/z 603,5 ($M + 1$)⁺.



Ejemplo 28

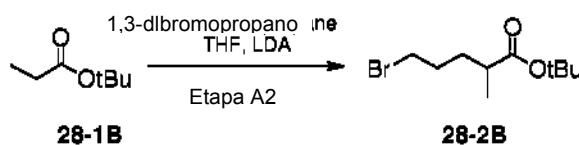
Terc-5-bromopentanoato de butilo (28-2A).



A una disolución de 28-1A (5 g, 27,62 mmol) en DCM, se añadió cloruro de oxalilo (5,2 g, 41,436 mmol) y una cantidad catalítica de DMF a 0 °C y se agitó a TA durante 30 minutos, después se añadió t-BuOH (8,2 g, 110,49 mmol) a 0 °C y se agitó a TA durante 15 min.

La mezcla de reacción se destiló por completo, después se añadió agua (100 mL) y se extrajo con EtOAc (100 mL). La fase orgánica se lavó con agua (50 mL), disolución de NaHCO_3 (50 mL) y se secó sobre Na_2SO_4 , y la fase orgánica se concentró a presión reducida. El compuesto bruto se purificó usando cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 3 % en hexanos) para proporcionar 28-2A (5 g, 21,18 mmol, 77 % de rendimiento) como un líquido oleoso incoloro.

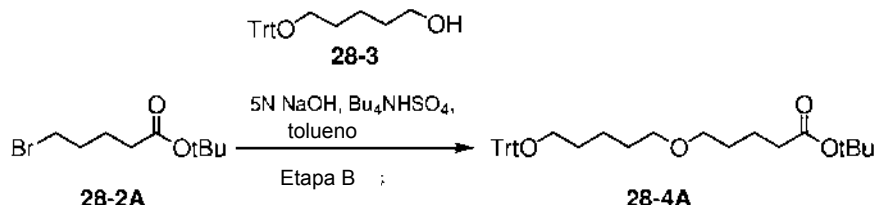
Terc-butil 5-bromo-2-metilpentanoato (28-2B).



A una disolución del éster terc-butílico del ácido propiónico 28-1B (300 mg, 2,30 mmol) en THF (5 mL) se añadió 1,3-dibromopropano (0,35 mL, 3,46 mmol) y LDA en THF (2,3 mL, 4,61 mmol) a -40 °C y se agitó durante 2 h. La reacción

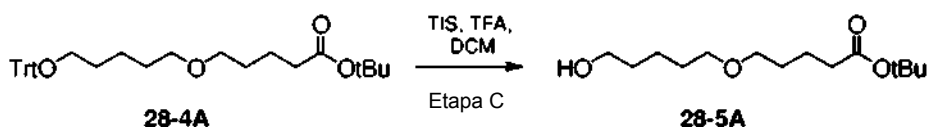
se inactivó con disolución saturada de cloruro de amonio y se extrajo con EtOAc (100 mL), se lavó con agua (100 mL), salmuera (50 mL) y se secó sobre Na₂SO₄, y la fase orgánica se concentró a presión reducida. El compuesto bruto se purificó usando cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 40 % en hexanos) para proporcionar 28-2B (290 mg, 1,16 mmol, 51 % de rendimiento) como un líquido oleoso amarillo pálido.

5 Terc-butil 5-(5-(tritoloxi)-pentiloxi)-pentanoato (28-4A).



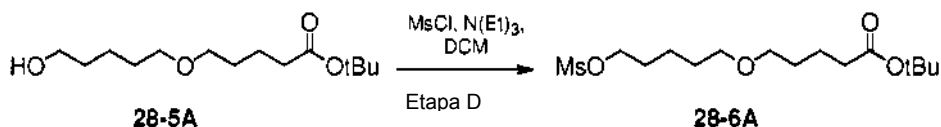
10 A una disolución de 5-tritoloxi-pentan-1-ol 28-3 (551 mg, 1,588 mmol) y 28-2A (1,5 g, 6,35 mmol) en tolueno (6 mL) y NaOH 5N ac. (20 mL) se añadió hidrogenosulfato de tetra n-butilamonio (495 mg, 1,27 mmol) y se agitó a 50 °C durante 48 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (100 mL), se lavó con agua (100 mL), salmuera (50 mL) y se secó sobre Na₂SO₄, y la fase orgánica se concentró a presión reducida. El compuesto bruto se purificó usando cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 3 % en hexanos) para proporcionar 28-4A (220 mg, 0,43 mmol, 27 % de rendimiento) como un líquido oleoso incoloro.

Terc-Butil 5 -((5-hidroxipentil)-oxi)-pentanoato (28-5A).



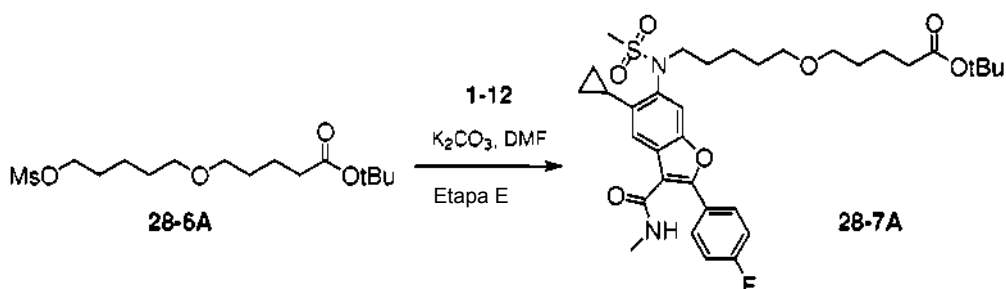
15 A una disolución de 28-4A (220 mg, 0,44 mmol) en DCM (5 mL) se añadió triisopropil silano (TIS; 5 mL) y TFA (0,1 mL) a 0 °C y se agitó durante 5 min. La reacción se diluyó con EtOAc (50 mL), se lavó con agua (50 mL), salmuera (25 mL) y se secó sobre Na₂SO₄, y la fase orgánica se concentró a presión reducida. El compuesto bruto se purificó usando cromatografía en gel de sílice (50 % EtOAc en hexanos) para proporcionar 28-5A (40 mg, 0,15 mmol, 33 % de rendimiento) como un líquido oleoso incoloro.

20 Terc -Butil 5 -((5-((metilsulfonil)-oxi)-pentil)-oxi)-pentanoato (28-6A)



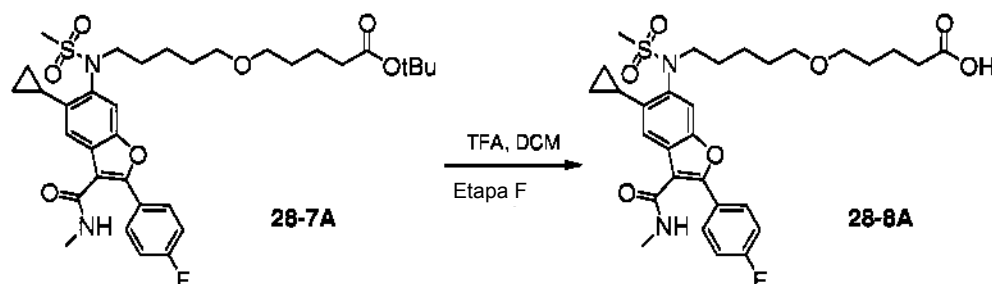
25 Se añadió cloruro de metanosulfonilo (26 mg, 0,23 mmol) a 0 °C a una disolución de 28-5A (40 mg, 0,15 mmol) en DCM (2 mL) y trietilamina (39 mg, 0,38 mmol) y se agitó a TA durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con exceso de DCM (20 mL) y se lavó con agua (20 mL), salmuera (10 mL) y se secó sobre Na₂SO₄, y la fase orgánica se concentró a presión reducida. El compuesto bruto se purificó usando cromatografía en columna de gel de sílice 100-200 (EtOAc al 40 % en hexanos) para proporcionar 28-6A (45 mg, 0,133 mmol, 86 % de rendimiento) como un líquido oleoso parduzco.

Éster terc-butilico del ácido 5-(5-[[5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanosulfonil-amino]-pentiloxi)-pentanoico (28-7A)



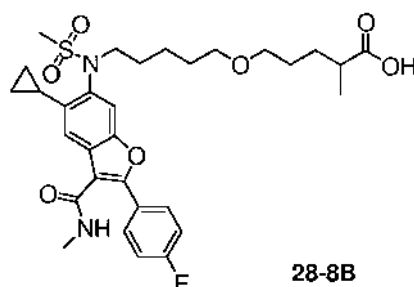
A una disolución de 1-12 (281 mg, 0,69 mmol) en DMF (1 mL) se añadió carbonato de potasio (290 mg, 2,09 mmol) seguido de 28-6A (260 mg, 0,76 mmol), catalítica de TBAI, después se agitó a 70 °C durante 16 h. La reacción se enfrió a TA y se diluyó con EtOAc (50 mL), se lavó con agua (50 mL), salmuera (20 mL) y se secó sobre Na₂SO₄, y la fase orgánica se concentró a presión reducida. El compuesto bruto se purificó usando cromatografía en columna de gel de sílice 100-200 (EtOAc al 40 % en hexanos) para proporcionar 28-7A (180 mg, 0,279 mmol, 36 % de rendimiento) como un sólido grisáceo. MS (ESI): m/z 645,0 (M + 1)⁺.

Ácido 5-((5-(N-(5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-3-(metilcarbamoil)benzofuran-6-il)-metil sulfonamido)-pentil)-oxi)-pentanoico (28-8A)



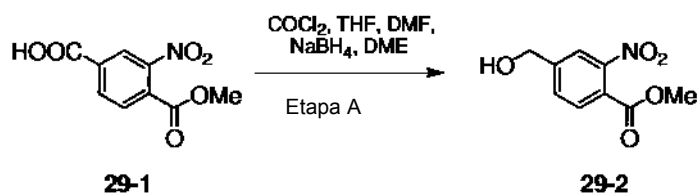
A una disolución de 28-7A (18 mg, 0,03 mmol) en DCM (1 mL) se añadió TFA a 0 °C y se agitó a TA durante 16 h. Después de completar la reacción (por TLC), se añadió agua (10 mL) y la mezcla se extrajo con EtOAc (10 mL). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El compuesto bruto se purificó por TLC preparativa para proporcionar 28-8A (8 mg, 0,014 mmol, 50 % de rendimiento) como un sólido grisáceo. MS (ESI): m/z 586,9 (M + 1)⁺.

Ácido 5-(5-[[5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanosulfonil-amino]-pentiloxi)-2-metil-pentanoico (28-8B) A partir de la etapa B en el procedimiento descrito anteriormente, 28-2B fue sustituido por 28-2A, y las etapas B-F se adaptaron para preparar 28-8B. MS (ESI): m/z 603,5 (M + 1)⁺.



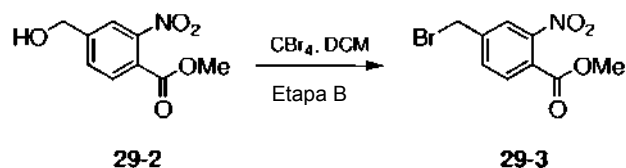
Ejemplo 29

4-(Hidroximetil)-2-nitrobenzoato de metilo (29-2).



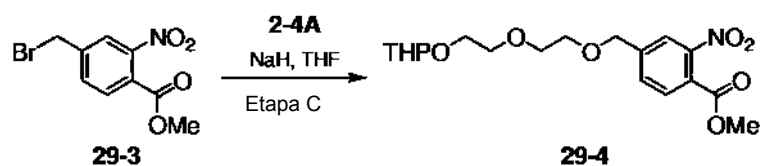
A una disolución agitada de ácido 4-(metoxicarbonil)-3-nitrobenzoico se añadió 29-1 (5 g, 22,2 mmol) en THF (100 mL) y se añadió cloruro de oxalilo (2,27 mL, 26,6 mmol) y DMF (0,3 mL) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 1 h. El disolvente orgánico se eliminó a presión reducida, y el residuo se disolvió en DME (30 mL). Esta disolución se añadió a una suspensión de borohidruro de sodio (3,3 g, 88,8 mmol) en DME (20 mL) a 0 °C, y la mezcla se agitó durante 4 h. Una vez completada la reacción (por TLC), se vertió ácido clorhídrico 1N (50 mL) en la mezcla de reacción y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró. El compuesto bruto se purificó por cromatografía en columna (sílice 100-200) usando EtOAc al 25 %/éter de petróleo para proporcionar 29-2 (3,7 g, 20,6 mmol, 80 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. MS (ESI): m/z 180,0 (M + 1)⁺.

4-(Bromometil)-2-nitrobenzoato de metilo (29-3).



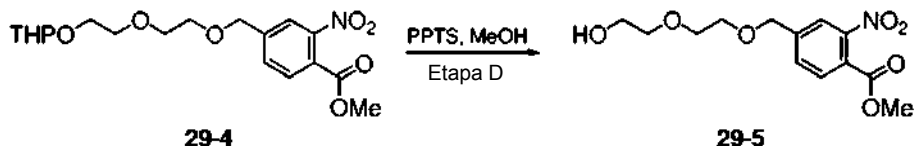
A una disolución de 29-2 (3 g, 14,2 mmol) en DCM (80 mL) se añadió tetrabromuro de carbono (5,17 g, 15,6 mmol), trifenilfosfina (4,08 g, 15,6 mmol), y se agitó a 0 °C a TA durante 4 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (50 mL), se lavó con agua (100 mL), salmuera (100 mL) y se secó sobre Na₂SO₄, y la fase orgánica se concentró a presión reducida. El compuesto bruto se purificó por cromatografía en columna (sílice 100-200) usando EtOAc al 10 % en hexano para proporcionar 29-3 (2,5 g, 9,19 mmol, 65 % de rendimiento). MS (ESI): m/z 244,0 (M-NO₂+18)⁺.

2-Nitro-4-((2-(2-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)-etoxi)-etoxi)-metil)benzoato de metilo (29-4).



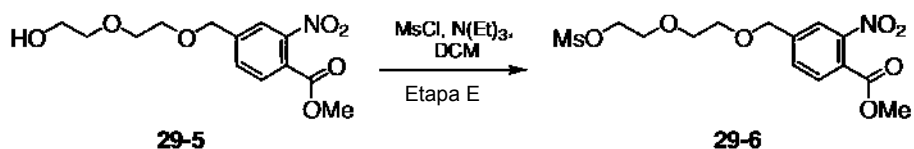
A una disolución agitada de 2-4A (1,5 g, 7,8 mmol) en THF (5 mL) se añadió NaH (187 mg, 7,8 mmol) a 0 °C, y la reacción continuó a TA durante 30 min. Después, se añadió 29-3 (2,34 g, 8,58 mmol) en THF (10 mL) a la mezcla de reacción a 0 °C durante 5 min y la reacción continuó a TA durante 16 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua helada (100 mL) y se extrajo con EtOAc (3 X 100 mL), las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 X 100 mL), salmuera (100 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna instantánea (sílice 100-200) usando EtOAc al 20 %/hexanos para proporcionar 29-4 (1,1 g, 2,87 mmol, rendimiento del 31 %) como un líquido espeso amarillo. MS (ESI): m/z 300,0 (M-THP + 1)⁺.

4-((2-(2-hidroxietoxi)-etoxi)-metil)-2-nitrobenzoato de metilo (29-5).



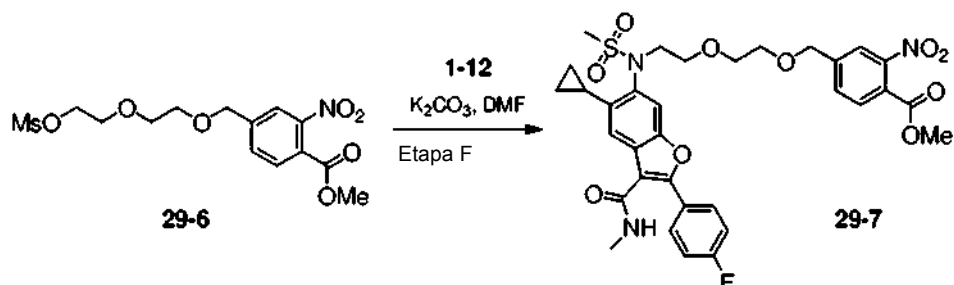
A una disolución agitada de 29-4 (1,1 g, 2,87 mmol) en MeOH (10 mL) se añadió PPTS (72 mg, 0,28 mmol) a 0 °C y se agitó a TA durante 12 h. La mezcla de reacción se destiló y se diluyó con exceso de EtOAc (20 mL), se lavó con agua (20 mL), salmuera (10 mL) y se secó sobre Na₂SO₄, y la fase orgánica se concentró a presión reducida para obtener el compuesto bruto. El bruto se purificó por cromatografía de columna instantánea (sílice 100-200) usando EtOAc al 40 %/hexanos para proporcionar 29-5 (600 mg, 2,01 mmol, 69 % de rendimiento) como líquido amarillo claro. MS (ESI): m/z 300,0 (M + 1)⁺.

Éster metílico del ácido 4-[2-(2-metanosulfoniloxi-etoxi)-etoximetil]-2-nitro-benzoico (29-6).



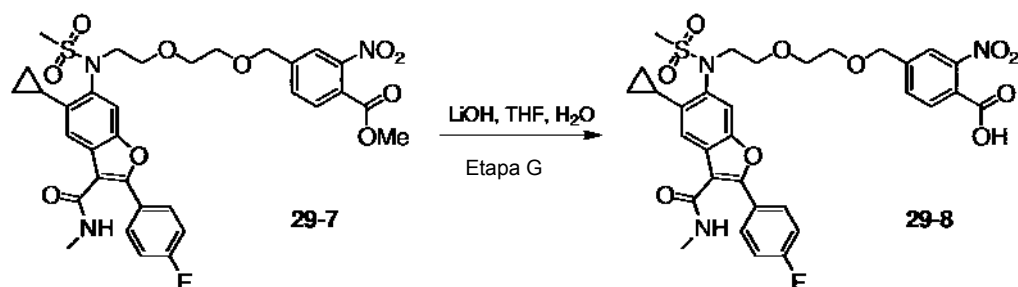
A una disolución agitada de 29-5 (600 mg, 2,01 mmol) en DCM (10 mL) se añadió trietilamina (0,67 mL, 4,81 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (0,19 mL, 2,41 mmol) a 0 °C y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con exceso de DCM (50 mL) y se lavó con agua (50 mL), salmuera (30 mL) y se secó sobre Na₂SO₄, y la fase orgánica se concentró a presión reducida. El compuesto bruto se purificó por cromatografía en columna (sílice 100-200) usando EtOAc al 30 %/hexano para proporcionar 29-6 (610 mg, 1,62 mmol, 80 % de rendimiento). MS (ESI): m/z 378,0 (M + 1)⁺.

Éster metílico del ácido 4-[2-(2-[[5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanosulfonil-amino]-etoxi)-etoximetil]-2-nitro-benzoico.



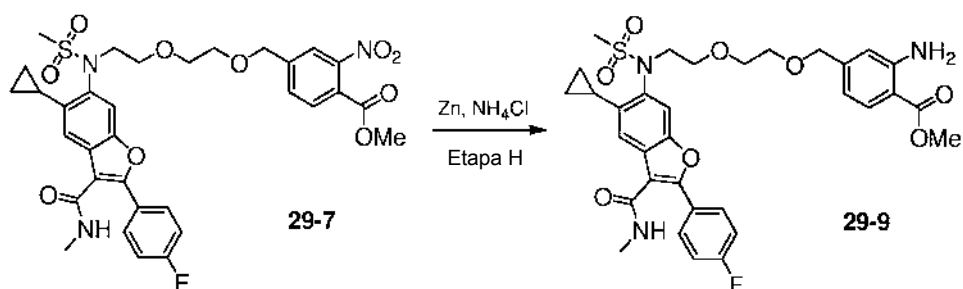
A una disolución agitada de 1-12 (544 mg, 1,35 mmol) en DMF (10 mL) se añadió carbonato de potasio (560 mg, 4,06 mmol) seguido de 29-6 (610 mg, 1,62 mmol), cantidad catalítica de TBAI y después se agitó a 70 °C durante 16 h. La reacción se enfrió a TA y se diluyó con EtOAc (40 mL), se lavó con agua (20 mL), salmuera (20 mL) y se secó sobre Na₂SO₄, y la fase orgánica se concentró a presión reducida. El compuesto bruto se purificó por cromatografía en columna (sílice 100-200) usando EtOAc al 30 %/hexano para proporcionar 29-7 (530 mg, 0,775 mmol, 57 % de rendimiento) como un sólido amarillo pálido. MS (ESI): m/z 683,0 (M + 1)⁺.

Ácido 4-[2-(2-[[5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanosulfonil-amino]-etoxi)-etoximetil]-2-nitro-benzoico.



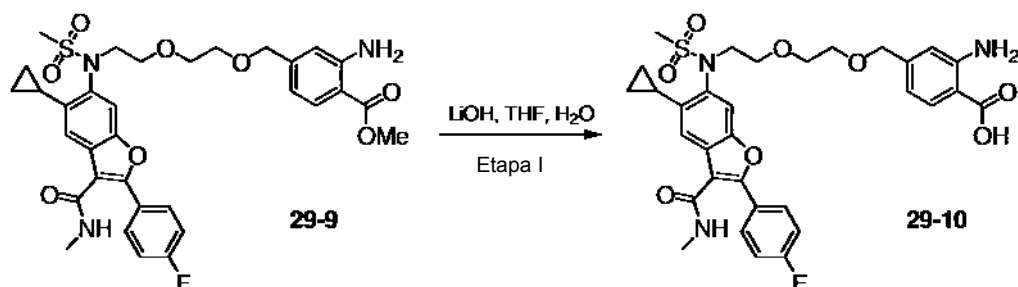
A una disolución de 29-7 (200 mg, 0,292 mmol) en MeOH, THF y agua (1:4:1) (8 mL) se añadió LiOH.H₂O (42 mg, 1,75 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Después de completar la reacción como se indica por TLC, la mezcla de reacción se neutralizó con HCl 1N y después se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró. El compuesto bruto se purificó por cromatografía en columna (sílice 100-200) usando MeOH al 2 %/DCM para proporcionar 29-8 (80 mg, 0,12 mmol, 40 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. MS (ESI): m/z 670,0 (M + 1)⁺.

Éster metílico del ácido 2-amino-4-[2-(2-[[5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-3-metilcarbamoil-benzofuran-6-il]-metanosulfonil-amino]-etoxi)-etoximetil]-benzoico (29-9).



A una disolución agitada de 29-7 (200 mg, 0,292 mmol) en THF/agua (1:1, 8 mL) se añadió zinc (114 mg, 1,756 mmol) y NH₄Cl (93 mg, 1,756 mmol) a TA y se agitó a 70 °C durante 4 h. Después de completar la reacción como se indica por TLC, la mezcla de reacción se filtró. La mezcla de reacción se destiló y se diluyó con exceso de EtOAc (20 mL), se lavó con agua (20 mL), salmuera (10 mL) y se secó sobre Na₂SO₄, y la fase orgánica se concentró a presión reducida. El compuesto bruto se purificó por cromatografía en columna instantánea (sílice 100-200) usando EtOAc al 40 % en hexano para proporcionar 29-9 (140 mg, 0,21 mmol, 73 % de rendimiento) como un sólido amarillento. MS (ESI): m/z 654,0 (M + 1)⁺.

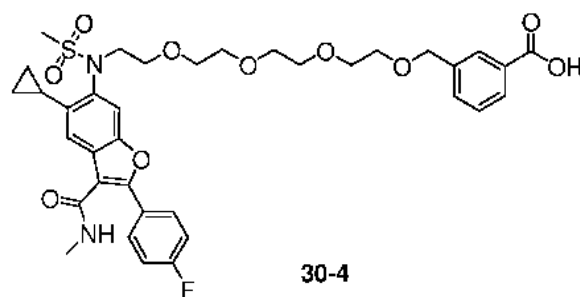
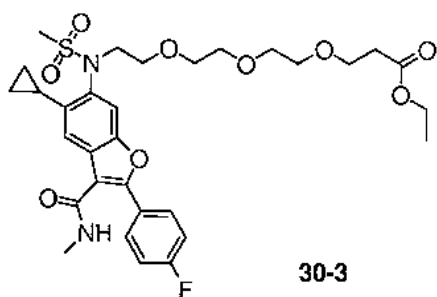
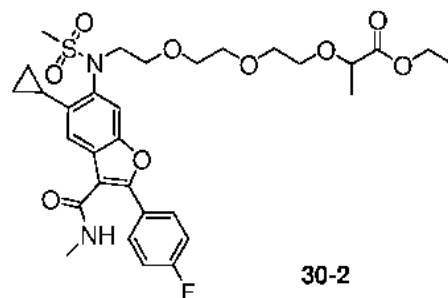
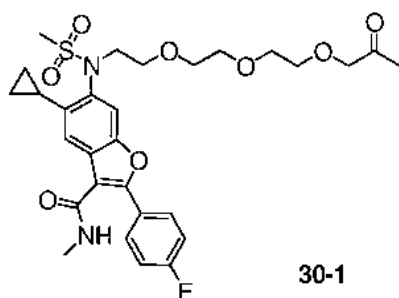
Ácido 2-amino-4-[2-(2-[[5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-3-metilcarbamoyl-benzofuran-6-il]-metanosulfonil-amino]-etoxi)-etoximetil]-benzoico (29-10).

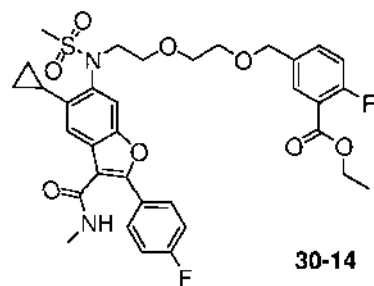
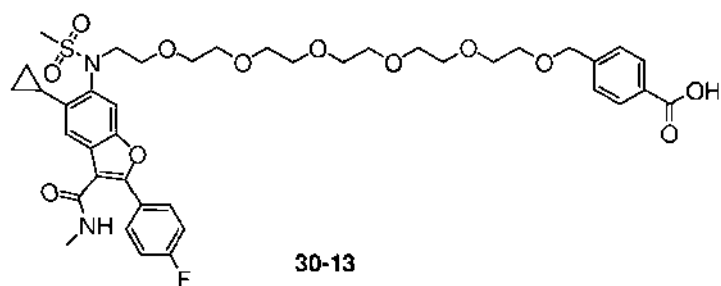
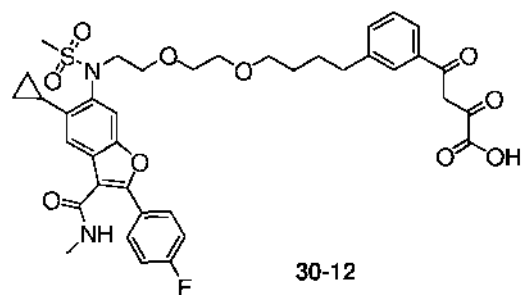
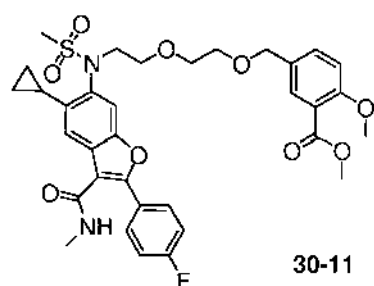
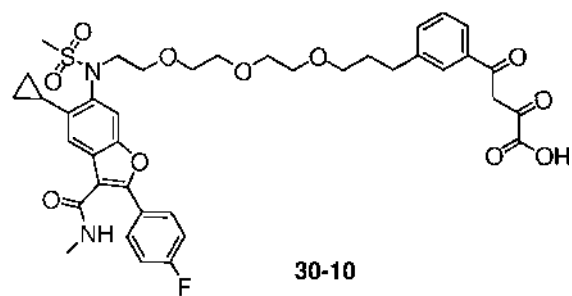
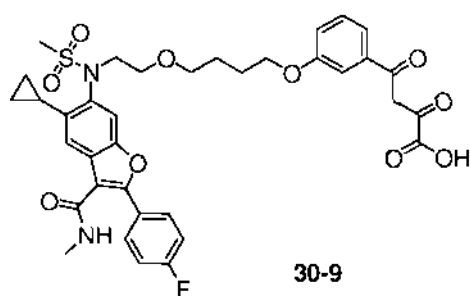
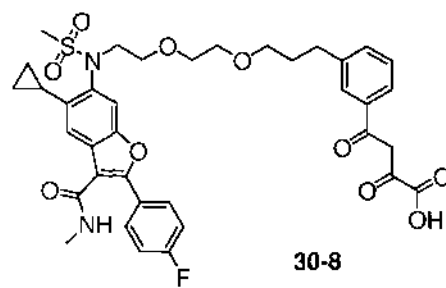
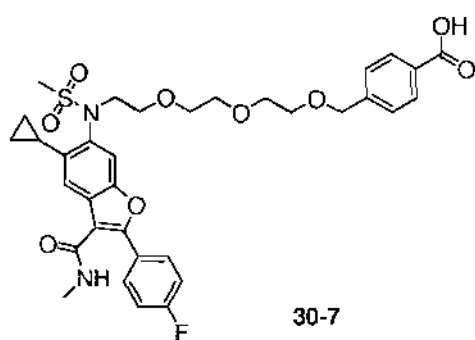
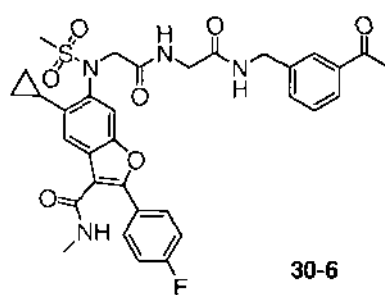
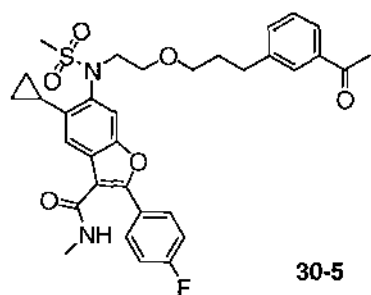


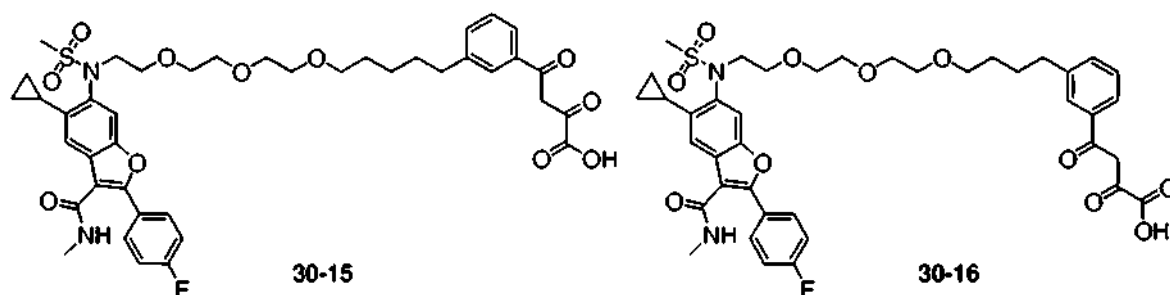
A una disolución de 29-9 (90 mg, 0,137 mmol) en MeOH, THF y agua (1:4:1, 4 mL) se añadió LiOH.H₂O (20 mg, 0,826 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Después de completar la reacción como se indica por TLC, la mezcla de reacción se neutralizó con HCl 1N y después se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró para obtener el compuesto bruto. Este bruto se purificó por cromatografía en columna (sílice 100-200) usando MeOH al 2 %/DCM, seguido de lavado con DCM y pentano para proporcionar 29-10 (40 mg, 0,119 mmol, 45 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. MS (ESI): m/z 640,0 (M + 1)⁺.

ejemplo 30

Los siguientes compuestos se elaboraron por métodos generalmente según los descritos anteriormente, usando reactivos adecuados y adaptación convencional de las condiciones de reacción. Los ésteres y otros derivados de ácido carboxílico se prepararon a partir de los compuestos de ácido carboxílico correspondientes, o se convirtieron en ellos, usando métodos convencionales.







Ejemplo 31

Ensayo dependiente de ARN de NS5B (polimerasa) de ARN de VHC y determinación de IC₅₀. Las mezclas de reacción consistieron en Hepes-KOH 50 mM, pH 7,5, MgCl₂, 5 mM, DTT 5 mM, glicerol al 2 %, Triton® X-100 al 0,01 %, 0,5 uM de sustrato polIA:U16, ARN polimerasa dependiente de ARN de VHC purificado. UTP 10 µM y ³²P-UTP (Perkin Elmer). Las mezclas de reacción se incubaron a 30 °C durante 60 minutos y después se filtraron a través de la membrana de sonda Zeta (BioRad). El filtro se lavó con 5X SSC (citrato de sodio 75 mM, pH 7 y NaCl 750 mM), y los productos de ARN radiomarcados se cuantificaron por microbeta (Perkin Elmer). Para la determinación de IC₅₀, se añadieron diferentes concentraciones de inhibidores a las mezclas de reacción de la polimerasa, y se incubaron a 37 °C durante 60 minutos. Los valores de IC₅₀ se determinaron usando GraFit (software Erithaus).

La Tabla 1 presenta los datos de IC₅₀ obtenidos usando el ensayo bioquímico para probar compuestos representativos. Los datos se presentan de la siguiente manera: "+++" significa <0,1 µM; "++" significa ≥ 0,1 µM pero <1,0 µM; "+" significa ≥ 1,0 µM. Los compuestos 03-8B, 04-10, 04-5, 05-4A, 07-7, 07-10, 08-6, 09-14A a 14F, 10-4A, 10-4B, 13-7D, 13-8D, 14-6A a 6C, 14-7A a 7C, 15-7, 15-8, 19-8A, 19-8B, 21-5, 25-4 a 6, 26-6A, 26-6B, 26-7A, 26-7B, 26-8B, 28-8B, 30-6, 30-9 son compuestos de referencia.

Tabla 1

Compuesto	IC ₅₀ (µM)	Compuesto	IC ₅₀ (µM)	Compuesto	IC ₅₀ (µM)
02-10A	++	07-10	+	19-8A	+++
02-10B	+	08-6	++	19-8B	+++
02-10B	+	09-14A	++	20-7	++
02-10C	++	09-14B	+	20-8	+++
02-10E	+	09-14C	+	21-5	+++
02-10F	+	09-14D	+	22-12	+
02-10G	+	09-14E	+	23-5A	+
02-10H	+	09-14F	+	23-6A	++
02-10I	+	10-3A	+	23-6B	++
02-10J	+	10-3B	+	23-6C	++
02-8A	+	10-4A	+	23-7A	++
02-8B	+	10-4B	+	24-4	++
02-8D	+	11-5A	++	25-4	+
02-8E	+	11-5B	+	25-5	++
02-8F	+	11-5C	+	25-6	+
02-8H	+	11-6A	+++	26-6A	+
02-8I	+	11-6B	+++	26-6B	+
02-9C	+	11-6C	++	26-7A	+++
02-9H	+	12-6A	++	26-7B	++
03-6A	+	12-7A	+++	26-8B	+
03-8A	++	12-7B	+++	27-8A	+
03-8B	+	12-7C	++	27-9A	++
04-10	+	13-7A	++	27-9B	++
04-5	+	13-7B	++	28-7A	+

05-4A	+	13-7C	++	28-8A	+++
05-4B	+	13-7D	++	28-8B	+++
06-6A	++	13-8A	++	29-7	++
06-6B	+	13-8B	++	29-8	++
06-6C	+	13-8C	++	29-9	++
06-6D	++	13-8D	++	29-10	++
06-6E	++	14-6A	++	30-1	+
06-6F	+	14-6B	+	30-2	+
06-7A	++	14-6C	+	30-3	+
06-7B	++	14-7A	+++	30-4	+
06-7C	++	14-7B	++	30-5	+
06-7D	++	14-7C	++	30-6	+
06-7E	++	15-7	++	30-7	+
06-7F	+++	15-8	++	30-8	+
06-8B1	+	16-6	+	30-9	+
06-8B2	+	16-7	++	30-10	+
06-8B3	++	17A-8A	++	30-11	+
06-8B4	++	17A-8B	+	30-12	+
06-8B5	++	17B-8	++	30-13	+
06-8B6	++	18-9A	+	30-14	+
06-8B7	++	18-9B	+	30-15	+
06-8B8	++	18-10A	++	30-16	+
07-7	+	18-10B	+++		

Ejemplo 32

Ensayo de replicón de VHC y determinación de EC₅₀. El ensayo de replicón de VHC se basa en la línea celular indicadora de luciferasa (Huh-luc/neo-ET). Esta línea celular indicadora es una línea celular de carcinoma de hígado humano (Huh-7) transfectada de manera estable con un replicón de ARN subgenómico de VHC bicistrónico replicante (Lohmann et al., 1999, Science, 285, 110-113). La inhibición de la replicación de ARN de VHC se controló mediante el análisis de la actividad de luciferasa informadora. Brevemente, las células replicón de VHC se incubaron con inhibidores durante 72 horas a 37 °C. Después de la incubación, las placas duplicadas se trataron e incubaron en paralelo para evaluar la toxicidad celular mediante tinción con XTT y actividad anti-VHC midiendo la actividad del indicador de luciferasa. Se usó interferón alfa 2B humano o ribavirina como compuesto de referencia. Los valores de EC₅₀ se determinaron usando GraFit (software Erithaus) o Excel.

La Tabla 2 presenta los datos de EC₅₀ obtenidos usando este ensayo de replicación de VHC para probar compuestos representativos. Los datos se presentan de la siguiente manera: "+++" significa <0,1 µM; "++" significa ≥ 0,1 µM y <1,0 µM; "+" significa ≥ 1,0 µM. Los compuestos 03-8B, 04-5, 08-6, 09-14A, 09-14C, 09-14E, 09-14F, 13-8D, 25-5 son compuestos de referencia.

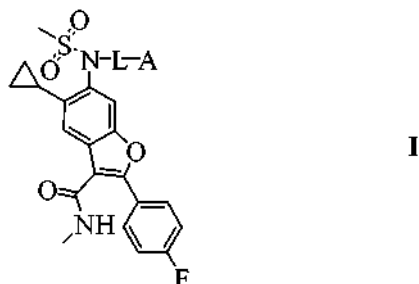
Tabla 2

Compuesto	IC ₅₀ (µM)	Compuesto	IC ₅₀ (µM)	Compuesto	IC ₅₀ (µM)
2-8A	+++	06-7C	+++	16-7	+++
2-10A	+++	08-6	++	17A-8A	+++
2-10E	++	09-14A	++	17B-8	++
2-10F	+++	09-14C	++	22-12	+++
3-8B	+++	09-14E	++	23-6A	++
04-5	++	09-14F	++	23-6B	+++
06-7A	+++	13-8C	+++	23-6C	+++
06-7B	++	13-8D	+++	25-5	++

Si bien se han descrito varios aspectos y realizaciones de esta invención, los Ejemplos básicos y las fórmulas y esquemas generales pueden alterarse para proporcionar otras realizaciones que utilizan los compuestos y métodos de esta invención. Por lo tanto, se apreciará que el alcance de esta invención se definirá por las reivindicaciones adjuntas más que por las realizaciones específicas que se han representado a modo de Ejemplo.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la estructura:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

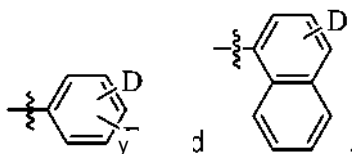
5 L es $-(CH_2)_x(OCH_2CH_2)_y-O-(CH_2)_z-$;

x es de 2 a 6;

y es de 0 a 5; y

z es de 1 a 5, con la condición de que cuando y es 0, entonces (x + z) es de 4 a 11; y

10 A se selecciona de $-CO_2H$, $-CONHOH$, $-CO_2$ -alquilo C_{1-4} , $C(O)NH_2$, -Oalquilenos C_{1-2} - CO_2H , -Oalquilenos C_{1-2} - CO_2 alquilo C_{1-4} ,



en la que D es $-C(O)CH_3$, $-(alquilenosC_{0-3})-CO_2H$, $-(alquilenosC_{0-3})-CO_2$ alquilo C_{1-5} , $-(alquilenosC_{0-3})-CONHOH$, $-C(O)CH=C(OH)CO_2H$, $-C(O)CH=C(OH)CO_2$ alquilo C_{1-4} , $-CO_2CH_2C(O)NH_2$, $-CO_2CH_2$ Salquilo C_{1-4} , $-CO_2Bn$ o $-CO_2CH_2CO_2$ alquilo C_{1-4} , y

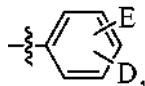
15 E es nulo, halo, alquilo C_{1-4} , -Oalquilo C_{1-4} , $-NH$ -alquilo C_{1-4} , $-(alquilenosC_{0-3})-NH_2$ o NO_2 .

2. Un compuesto según la reivindicación 1, en donde E es nulo, fluoro, metilo, NH_2 o NO_2 .

3. Un compuesto según la reivindicación 1 o 2, en el que $x = 3$, $y = 1$ y $z = 1$.

4. Un compuesto según la reivindicación 1 o 2, en donde y es de 1 a 4.

5. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde A es

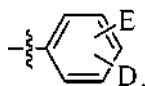


20

D es $-(alquilenosC_{0-3})-CO_2H$, $-(alquilenosC_{0-3})-CO_2$ alquilo C_{1-5} , o $-(alquilenosC_{0-3})-CONHOH$, y E es nulo.

6. Un compuesto según la reivindicación 5, en el que D está en la posición para o meta en el grupo fenilo.

7. Un compuesto según la reivindicación 1, en donde A es



25

8. Un compuesto según la reivindicación 7, en donde D es $-CO_2H$.

9. Un compuesto según la reivindicación 7 u 8, en donde E es nulo.

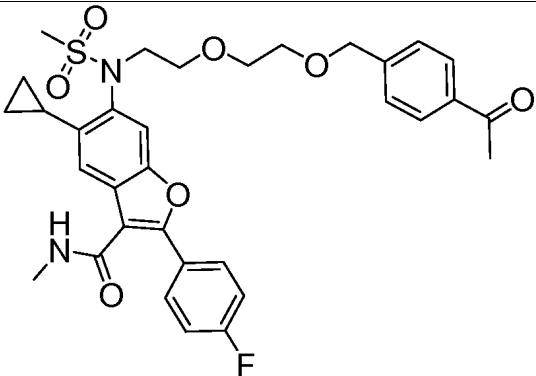
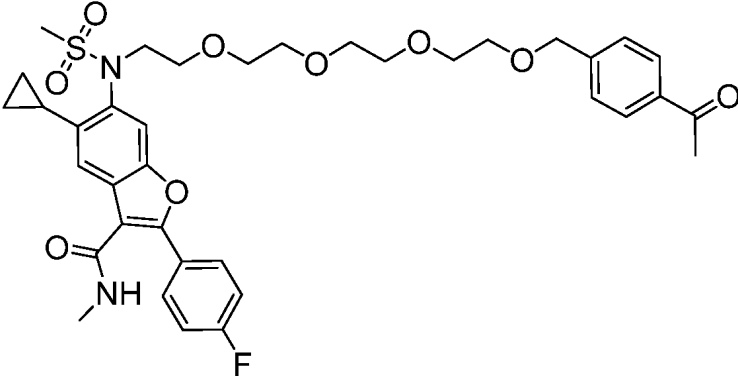
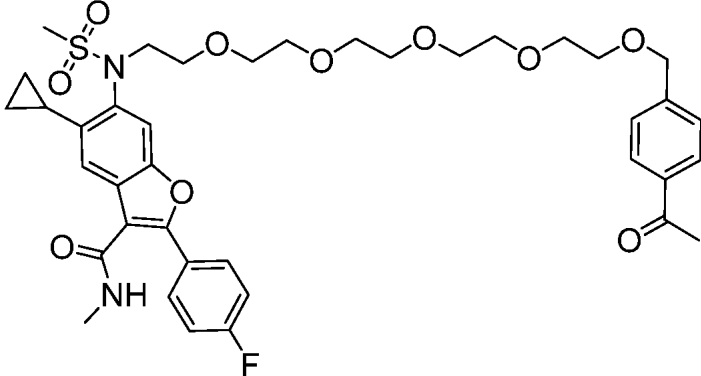
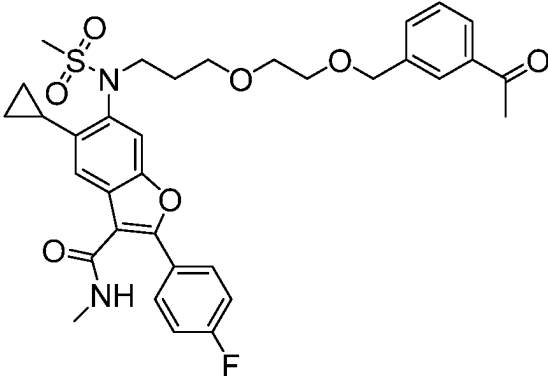
10. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 9, en donde x es de 4 a 6, preferiblemente 5.

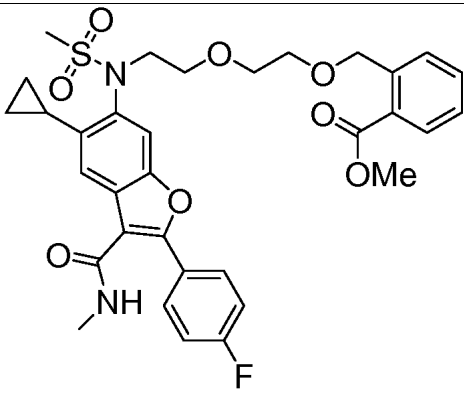
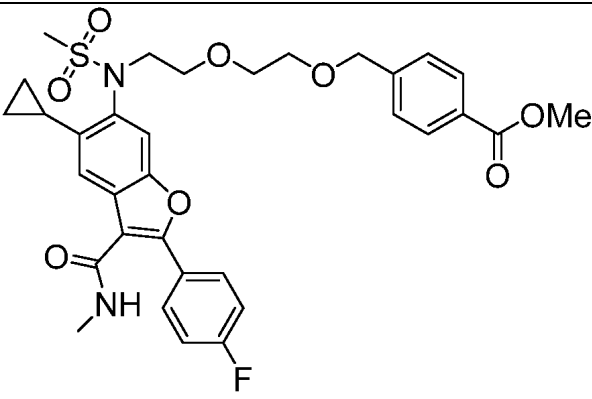
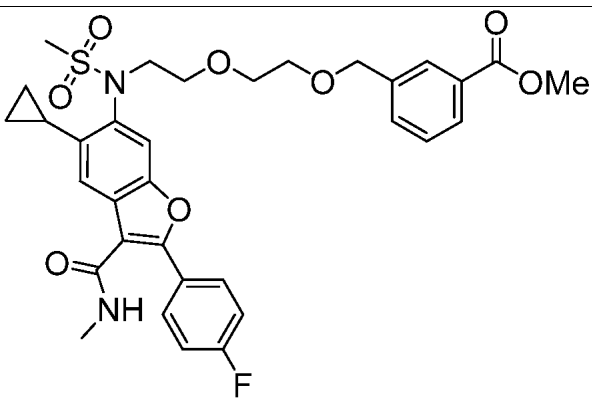
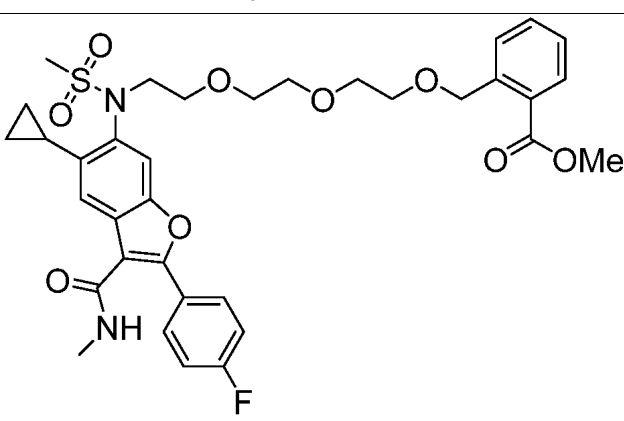
11. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 10, en donde z es 1 o 2, preferiblemente 1.

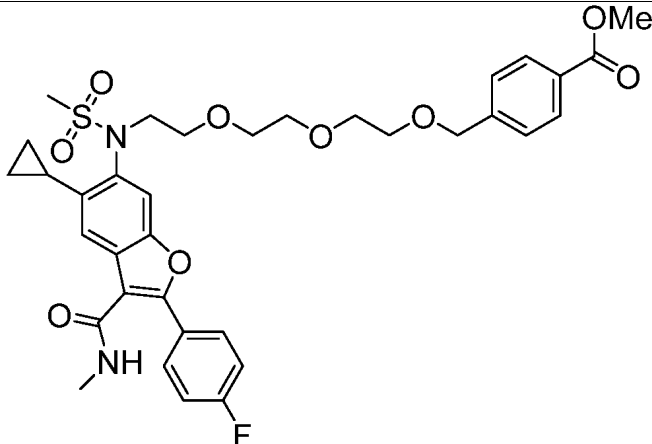
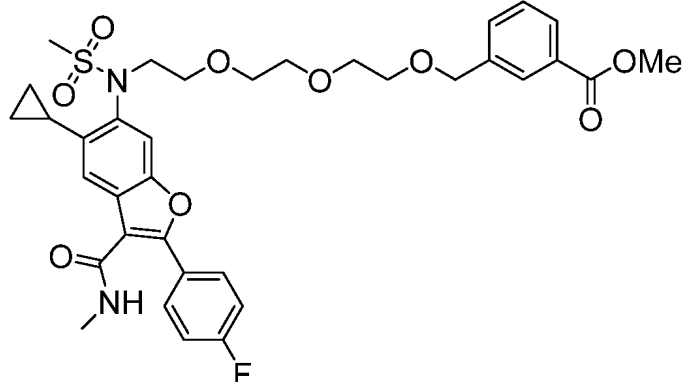
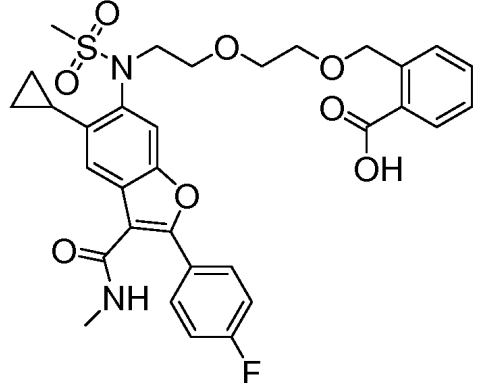
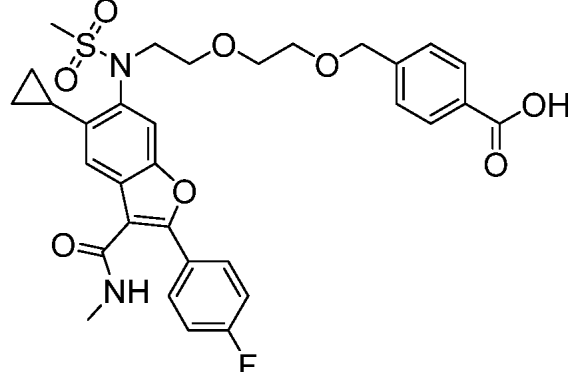
12. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 11, en donde y es 0.

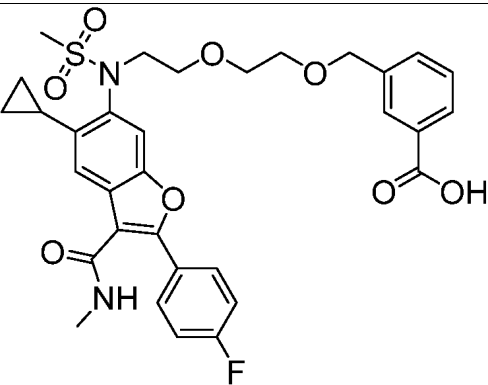
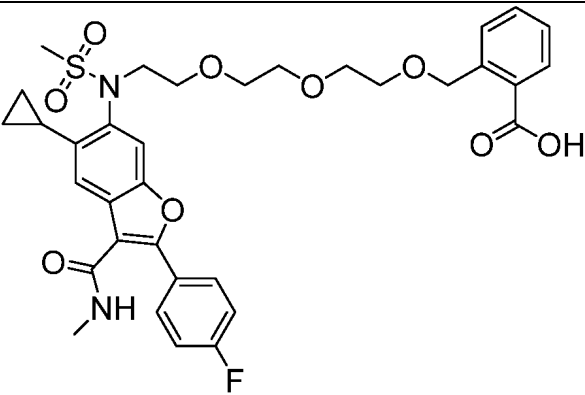
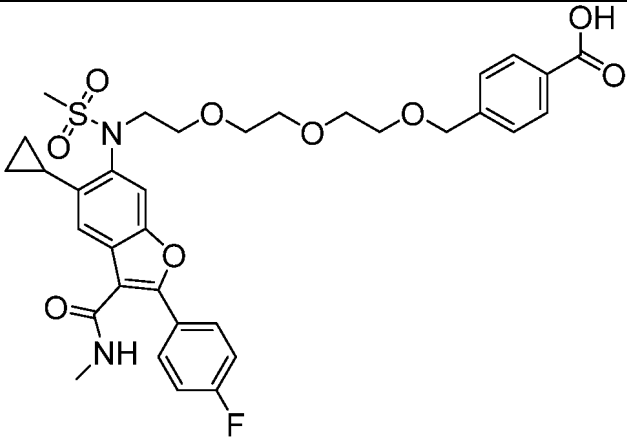
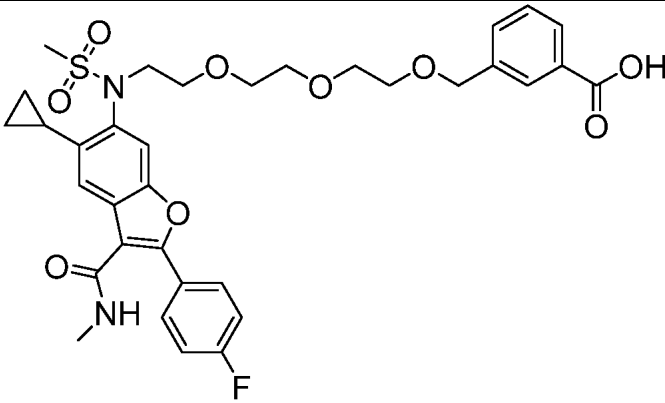
13. Un compuesto de la reivindicación 1 como se enumera en la presente memoria a continuación:

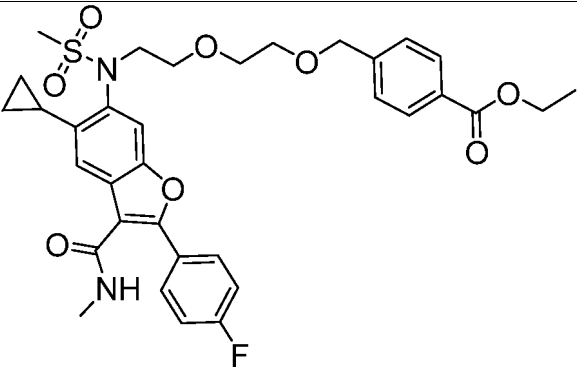
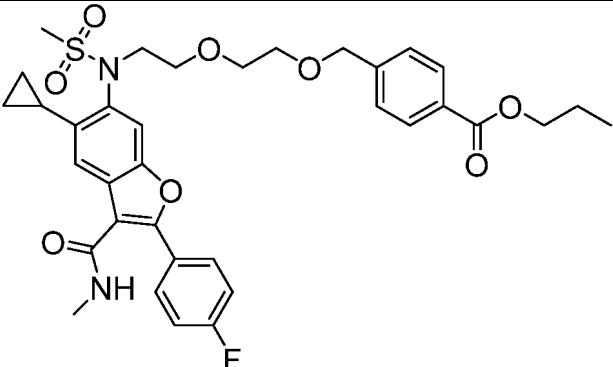
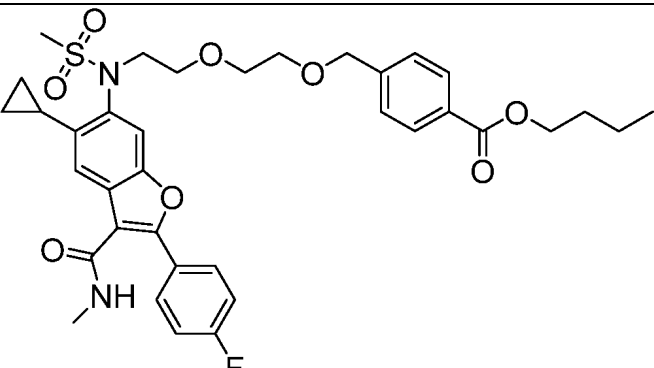
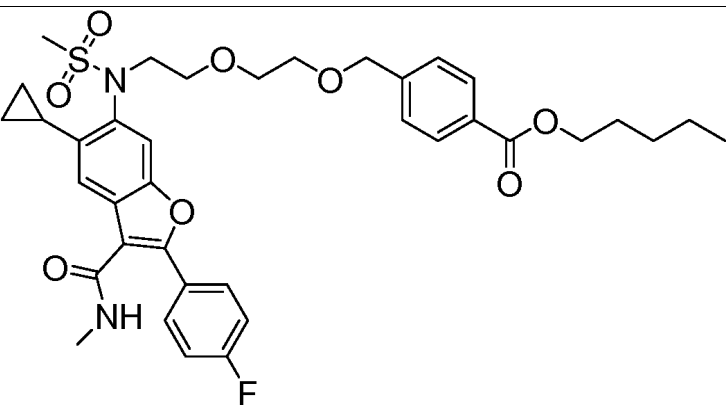
Compuesto	Estructura
02-8A	
02-8B	
02-8D	
02-8E	

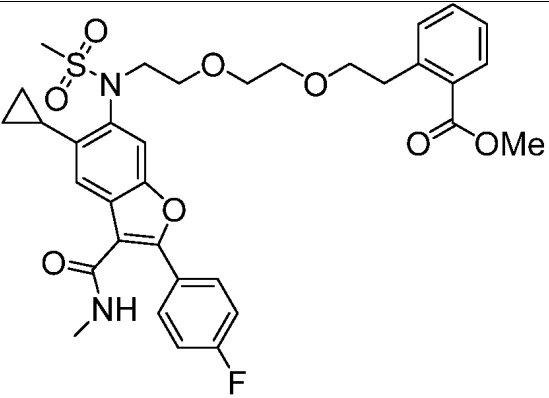
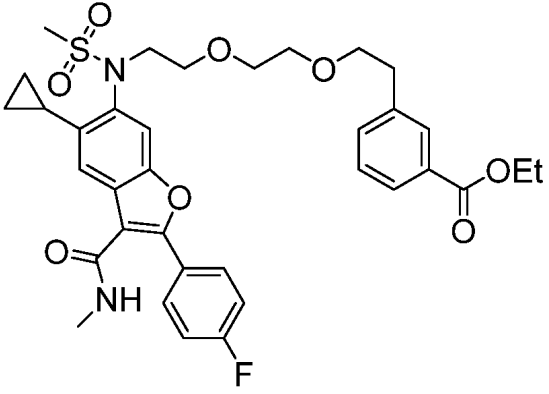
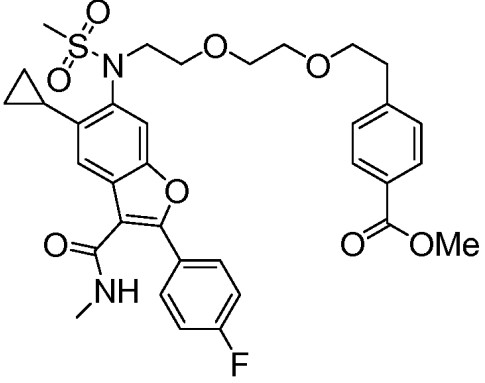
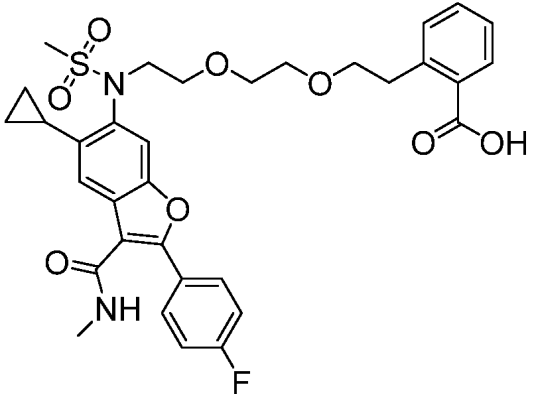
02-8F	
02-8H	
02-8I	
03-6A	

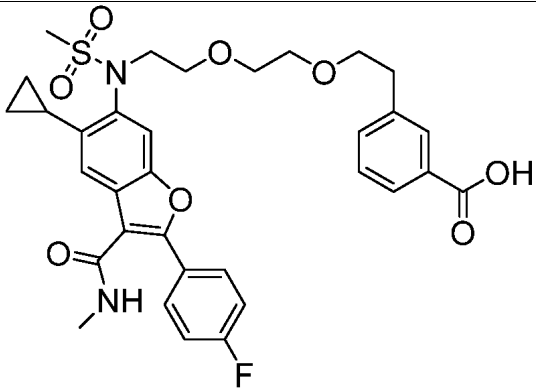
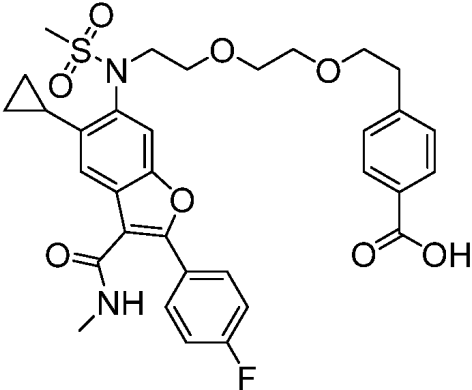
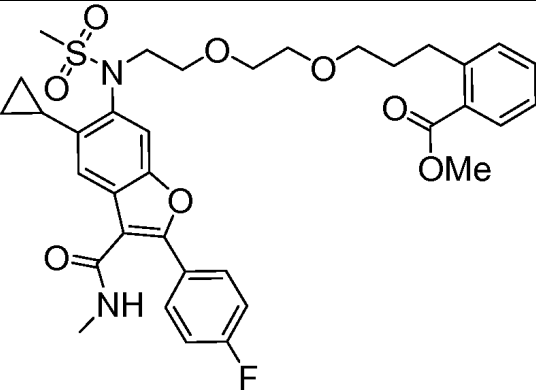
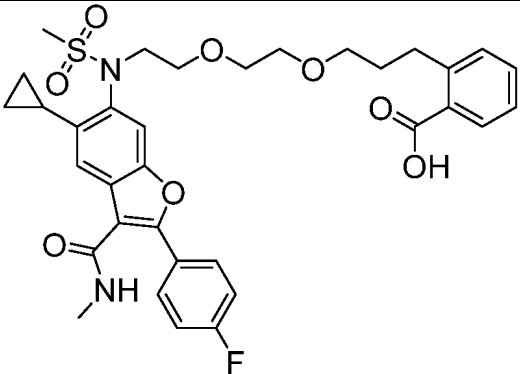
06-6A	
06-6B	
06-6C	
06-6D	

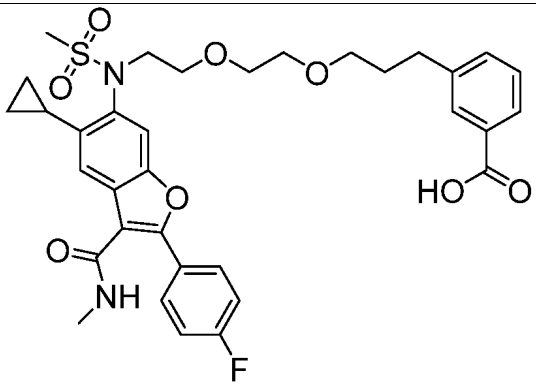
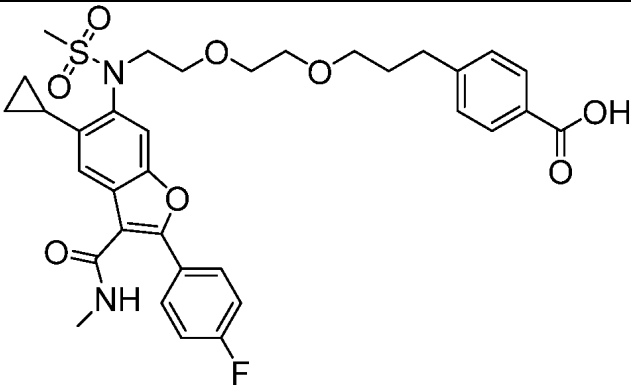
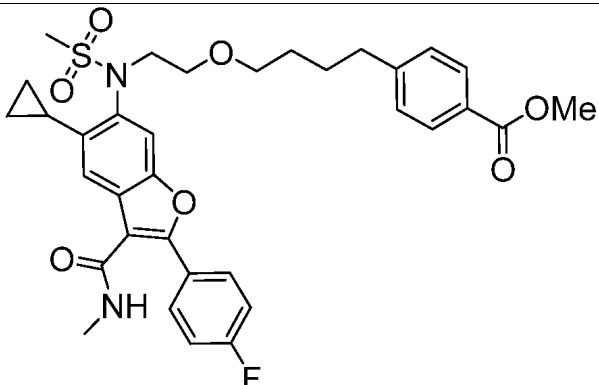
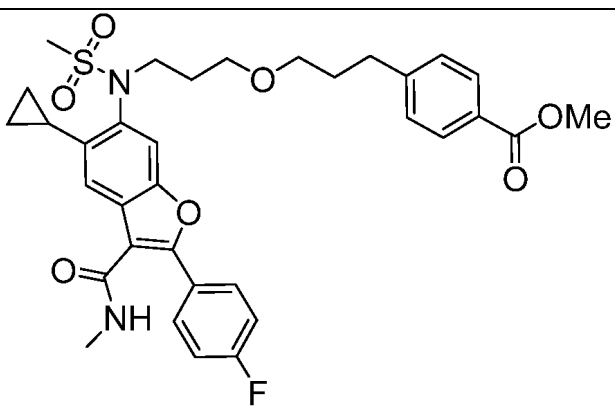
06-6E	 <p>Chemical structure of compound 06-6E. It features a central benzofuran core. The 2-position of the benzofuran is substituted with a 4-fluorophenyl group. The 3-position is substituted with a methylamino group (NH-CH₃). The 4-position is substituted with a cyclopropylmethyl sulfonamide group (CH₂-Cyclopropyl-SO₂-NH-). The 5-position is substituted with a long alkoxy chain: -CH₂-(CH₂)₂-O-(CH₂)₂-O-(CH₂)₂-O-CH₂-C₆H₄-CO₂Me.</p>
06-6F	 <p>Chemical structure of compound 06-6F. It is identical to 06-6E, except the terminal group of the alkoxy chain is a methyl ester (CO₂Me).</p>
06-7A	 <p>Chemical structure of compound 06-7A. It features the same benzofuran core as the previous compounds. The 2-position is substituted with a 4-fluorophenyl group. The 3-position is substituted with a methylamino group (NH-CH₃). The 4-position is substituted with a cyclopropylmethyl sulfonamide group (CH₂-Cyclopropyl-SO₂-NH-). The 5-position is substituted with a long alkoxy chain: -CH₂-(CH₂)₂-O-(CH₂)₂-O-CH₂-C₆H₄-CO₂H.</p>
06-7B	 <p>Chemical structure of compound 06-7B. It is identical to 06-7A, except the terminal group of the alkoxy chain is a carboxylic acid (CO₂H).</p>

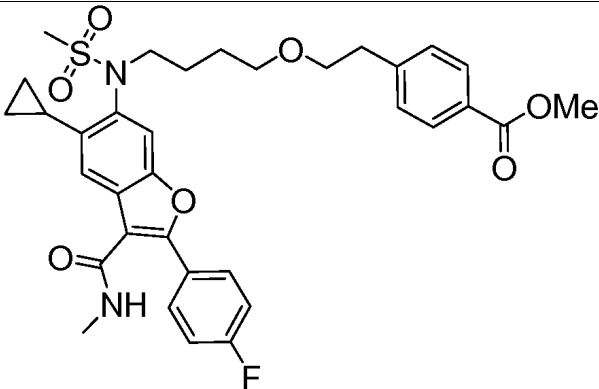
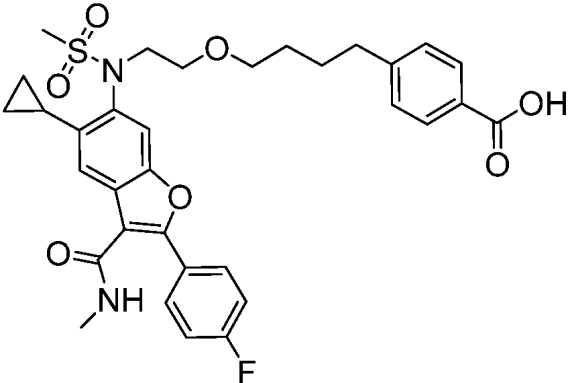
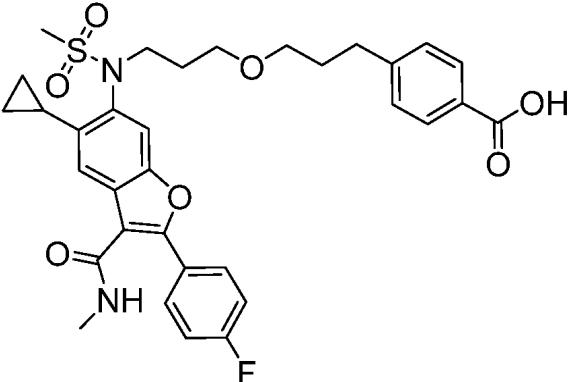
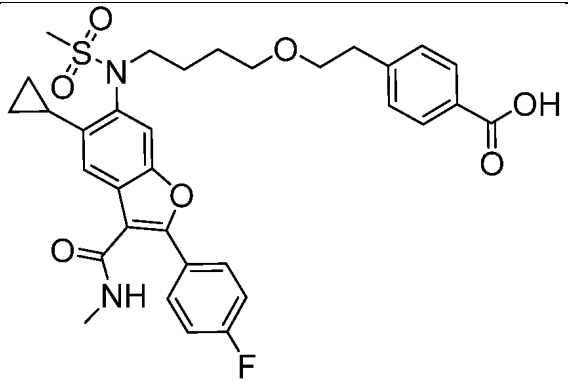
06-7C	
06-7D	
06-7E	
06-7F	

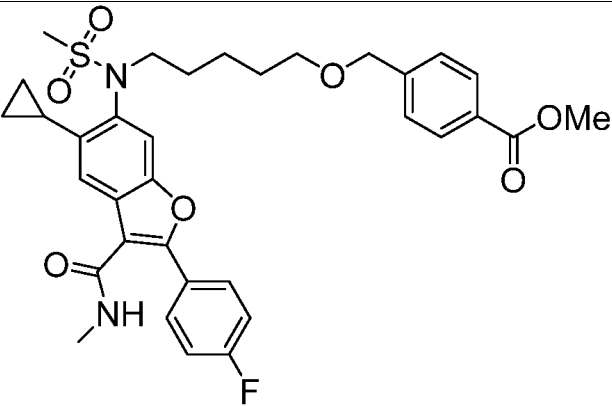
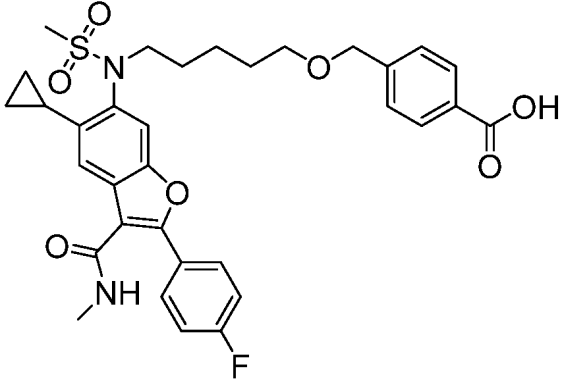
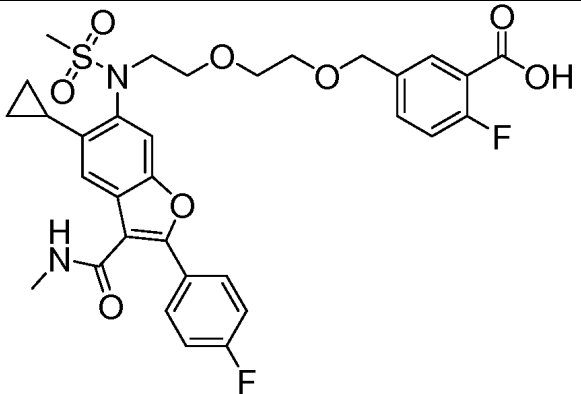
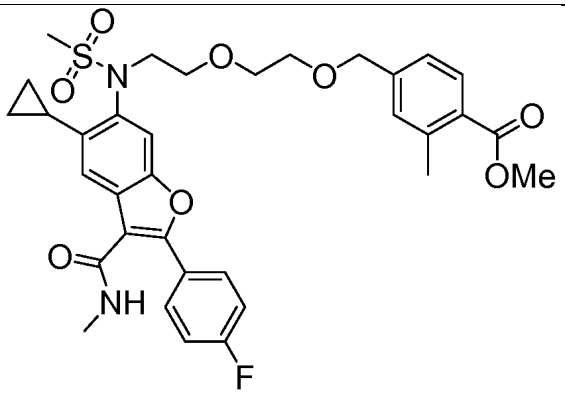
06-8B1	
06-8B2	
06-8B3	
06-8B4	

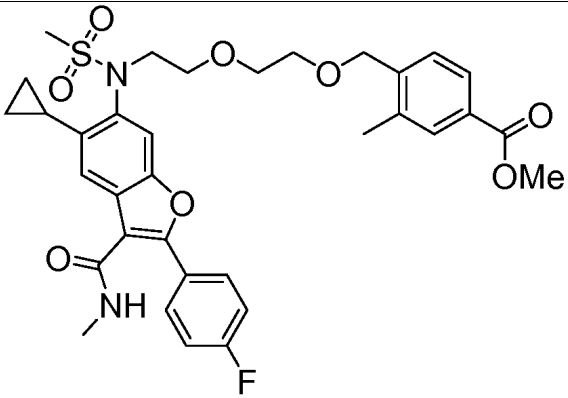
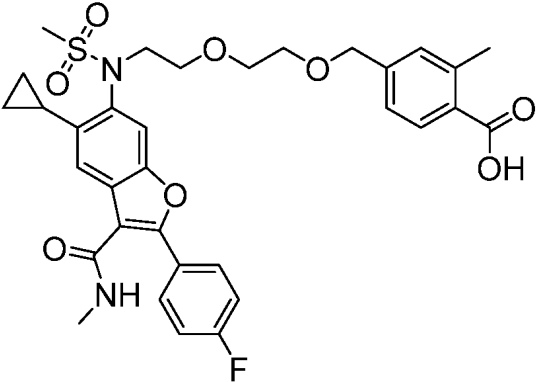
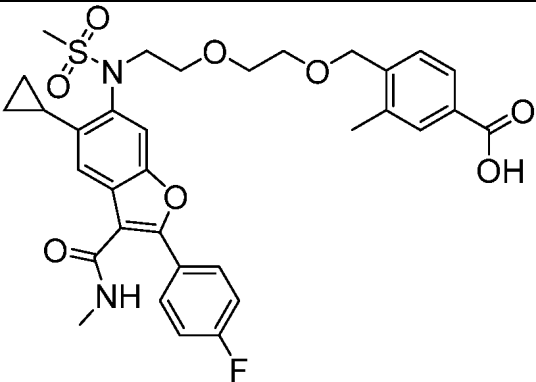
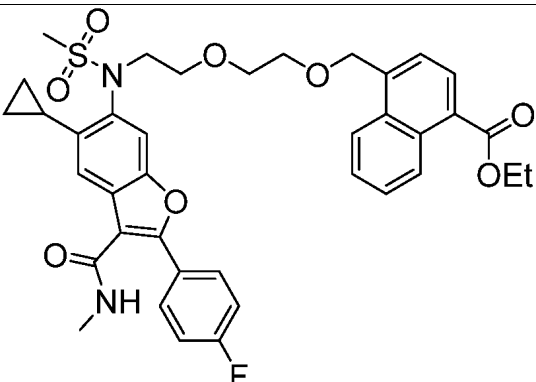
11-5A	
11-5B	
11-5C	
11-6A	

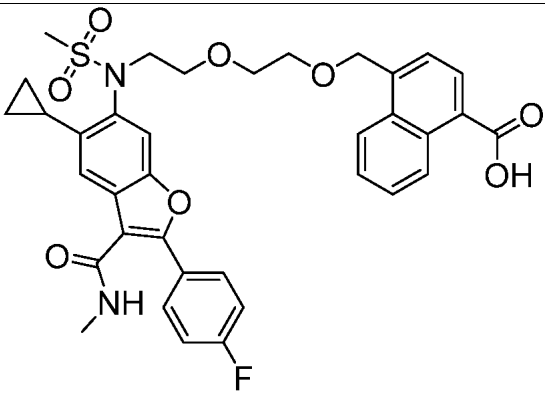
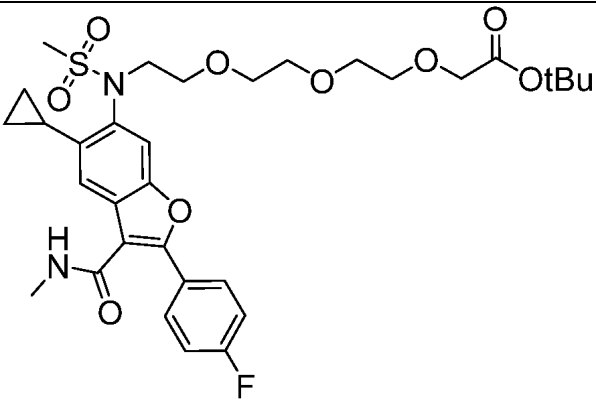
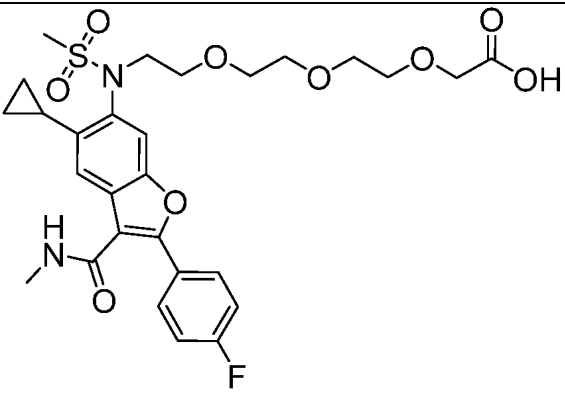
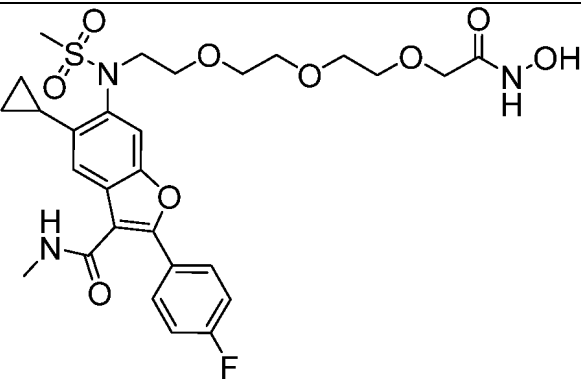
11-6B	 <p>Chemical structure of compound 11-6B. It features a central benzofuran core. The benzene ring of the benzofuran is substituted with a cyclopropylmethyl sulfonamide group (-N(SO₂CH₃)(CH₂)₂CH₂CH₂OCCH₂CH₂OCCH₂CH₂CH₂COOH) and a 4-fluorophenyl group. The furan ring is substituted with a 4-fluorophenyl group and a methylamino group (-NHCH₃).</p>
11-6C	 <p>Chemical structure of compound 11-6C. It features a central benzofuran core. The benzene ring of the benzofuran is substituted with a cyclopropylmethyl sulfonamide group (-N(SO₂CH₃)(CH₂)₂CH₂CH₂OCCH₂CH₂OCCH₂CH₂CH₂COOH) and a 4-fluorophenyl group. The furan ring is substituted with a 4-fluorophenyl group and a methylamino group (-NHCH₃).</p>
12-6A	 <p>Chemical structure of compound 12-6A. It features a central benzofuran core. The benzene ring of the benzofuran is substituted with a cyclopropylmethyl sulfonamide group (-N(SO₂CH₃)(CH₂)₂CH₂CH₂OCCH₂CH₂OCCH₂CH₂CH₂CO₂Me) and a 4-fluorophenyl group. The furan ring is substituted with a 4-fluorophenyl group and a methylamino group (-NHCH₃).</p>
12-7A	 <p>Chemical structure of compound 12-7A. It features a central benzofuran core. The benzene ring of the benzofuran is substituted with a cyclopropylmethyl sulfonamide group (-N(SO₂CH₃)(CH₂)₂CH₂CH₂OCCH₂CH₂OCCH₂CH₂CH₂COOH) and a 4-fluorophenyl group. The furan ring is substituted with a 4-fluorophenyl group and a methylamino group (-NHCH₃).</p>

12-7B	
12-7C	
13-7A	
13-7B	

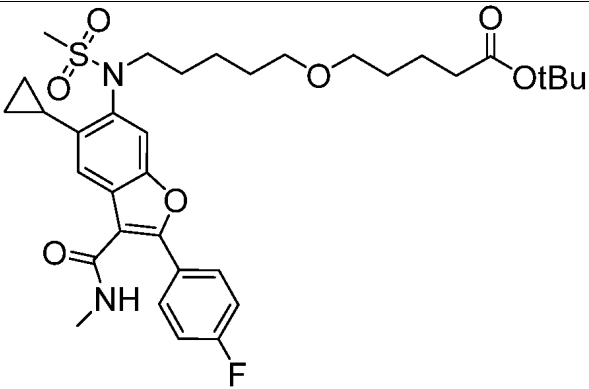
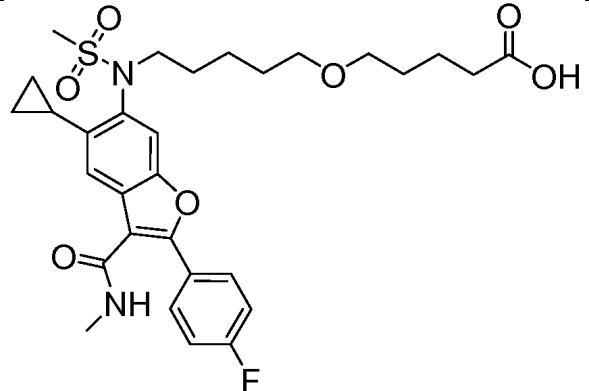
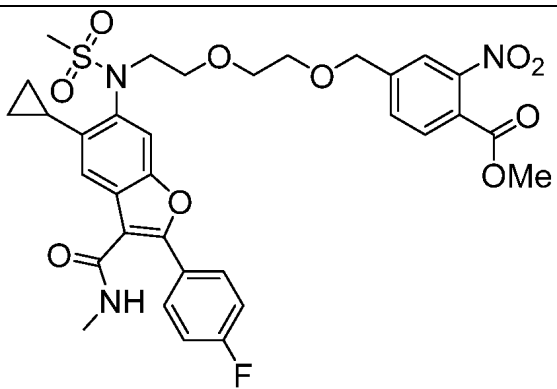
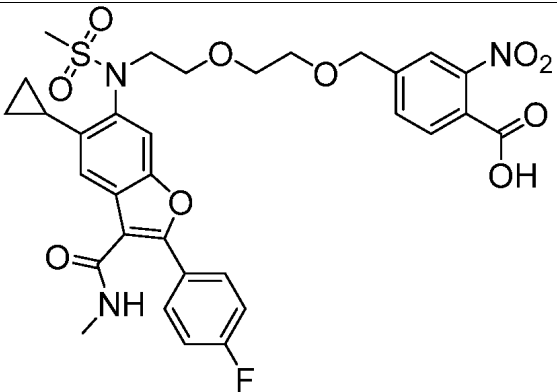
13-7C	 <p>Chemical structure of compound 13-7C: A benzofuran derivative with a 4-fluorophenyl group at position 2, a methylamino group at position 3, and a cyclopropylmethyl sulfonamide group at position 4. The sulfonamide is linked via a 3,3'-oxydipropyl chain to a 4-methoxybenzoate group.</p>
13-8A	 <p>Chemical structure of compound 13-8A: A benzofuran derivative with a 4-fluorophenyl group at position 2, a methylamino group at position 3, and a cyclopropylmethyl sulfonamide group at position 4. The sulfonamide is linked via a 3,3'-oxydipropyl chain to a 4-carboxybenzoic acid group.</p>
13-8B	 <p>Chemical structure of compound 13-8B: A benzofuran derivative with a 4-fluorophenyl group at position 2, a methylamino group at position 3, and a cyclopropylmethyl sulfonamide group at position 4. The sulfonamide is linked via a 3,3'-oxydipropyl chain to a 4-carboxybenzoic acid group.</p>
13-8C	 <p>Chemical structure of compound 13-8C: A benzofuran derivative with a 4-fluorophenyl group at position 2, a methylamino group at position 3, and a cyclopropylmethyl sulfonamide group at position 4. The sulfonamide is linked via a 3,3'-oxydipropyl chain to a 4-carboxybenzoic acid group.</p>

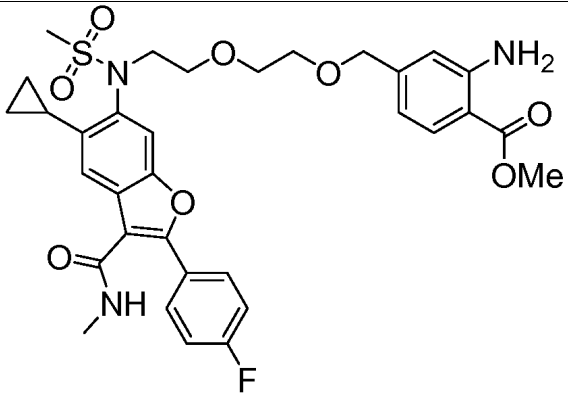
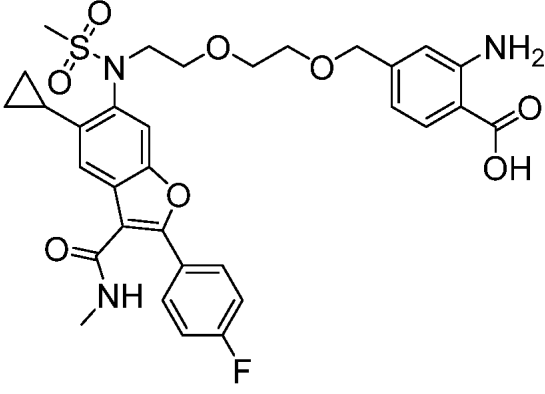
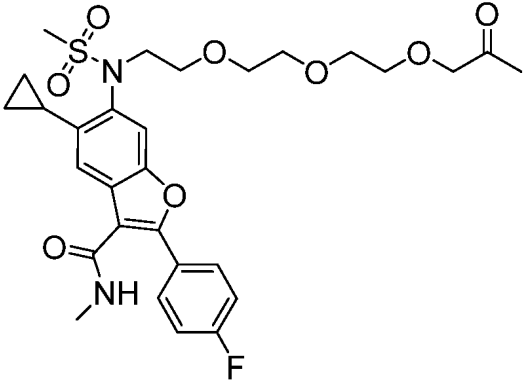
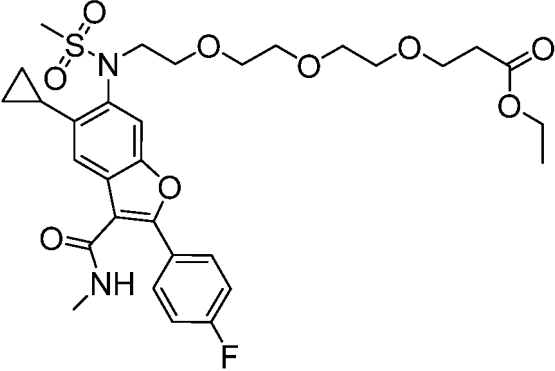
16-6	
16-7	
17A-8A	
18-9A	

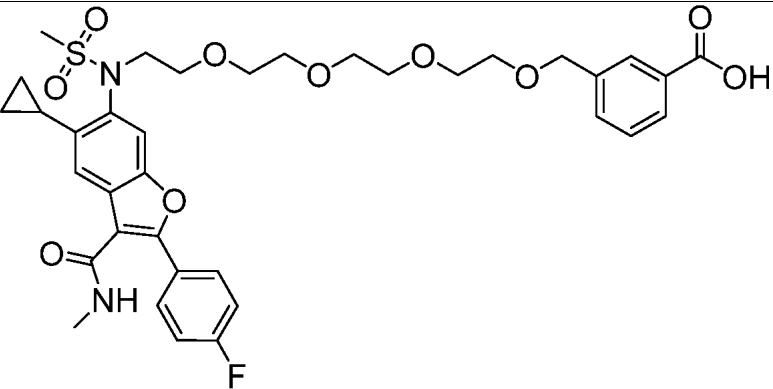
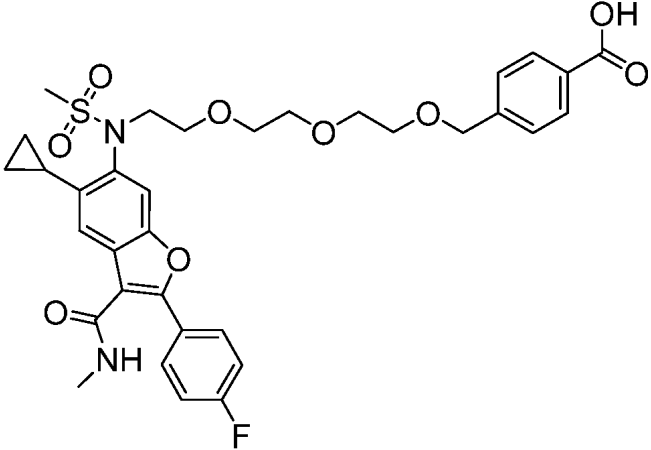
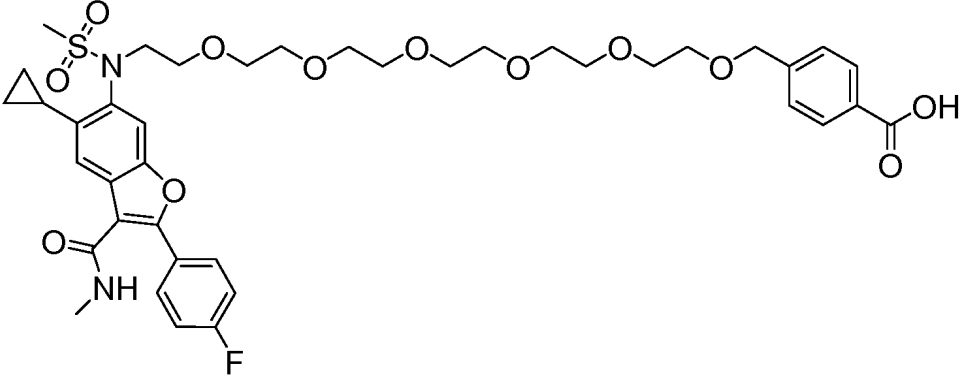
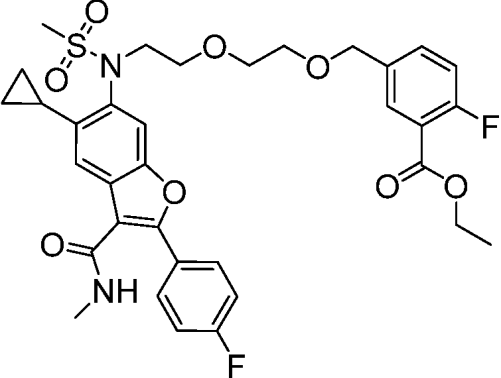
18-9B	 <p>Chemical structure of compound 18-9B: A central benzofuran core. The benzene ring of the benzofuran is substituted with a cyclopropyl sulfonamide group (-N(SO₂CH₃)O-cyclopropyl) at the 6-position and a 4-fluorophenyl group at the 3-position. The furan ring is substituted with a 4-(4-methoxy-3-methylbenzyloxy)butyl group at the 2-position. The 4-methoxy-3-methylbenzyloxy group is shown as a benzene ring with a methyl group at the 3-position, a methoxycarbonyl group (-CO₂Me) at the 4-position, and a benzyloxy group (-CH₂-O-) at the 1-position.</p>
18-10A	 <p>Chemical structure of compound 18-10A: A central benzofuran core. The benzene ring of the benzofuran is substituted with a cyclopropyl sulfonamide group (-N(SO₂CH₃)O-cyclopropyl) at the 6-position and a 4-fluorophenyl group at the 3-position. The furan ring is substituted with a 4-(4-carboxy-3-methylbenzyloxy)butyl group at the 2-position. The 4-carboxy-3-methylbenzyloxy group is shown as a benzene ring with a methyl group at the 3-position, a carboxylic acid group (-CO₂H) at the 4-position, and a benzyloxy group (-CH₂-O-) at the 1-position.</p>
18-10B	 <p>Chemical structure of compound 18-10B: A central benzofuran core. The benzene ring of the benzofuran is substituted with a cyclopropyl sulfonamide group (-N(SO₂CH₃)O-cyclopropyl) at the 6-position and a 4-fluorophenyl group at the 3-position. The furan ring is substituted with a 4-(4-carboxy-3-methylbenzyloxy)butyl group at the 2-position. The 4-carboxy-3-methylbenzyloxy group is shown as a benzene ring with a methyl group at the 3-position, a carboxylic acid group (-CO₂H) at the 4-position, and a benzyloxy group (-CH₂-O-) at the 1-position.</p>
20-7	 <p>Chemical structure of compound 20-7: A central benzofuran core. The benzene ring of the benzofuran is substituted with a cyclopropyl sulfonamide group (-N(SO₂CH₃)O-cyclopropyl) at the 6-position and a 4-fluorophenyl group at the 3-position. The furan ring is substituted with a 4-(1-ethoxycarbonyl-2-naphthylmethoxy)butyl group at the 2-position. The 1-ethoxycarbonyl-2-naphthylmethoxy group is shown as a naphthalene ring with an ethoxycarbonyl group (-CO₂Et) at the 1-position and a methoxy group (-O-CH₂-) at the 2-position.</p>

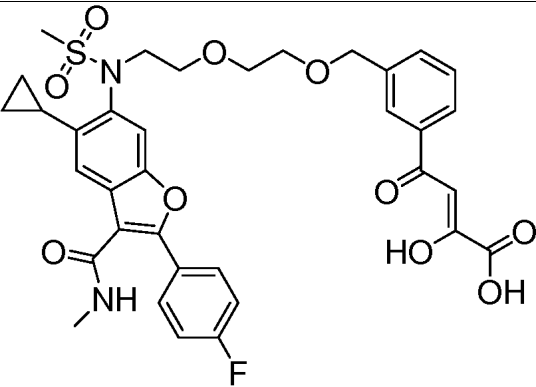
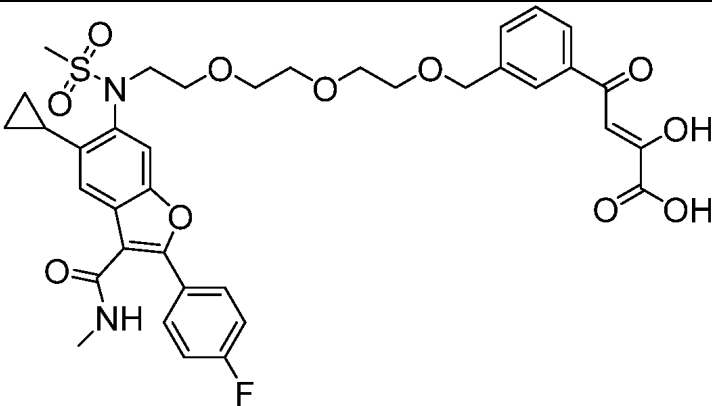
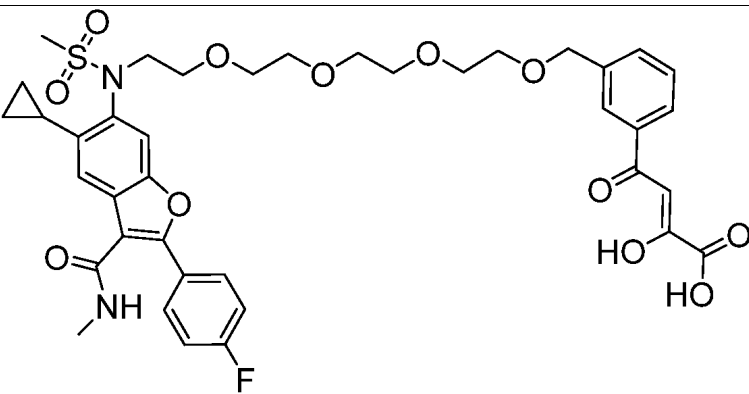
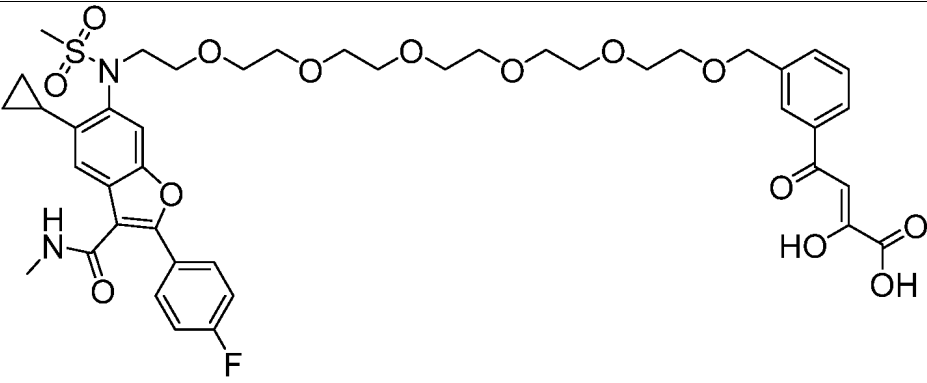
20-8	 <p>Chemical structure of compound 20-8: A benzofuran derivative with a cyclopropylmethyl sulfonamide group at position 6, a 4-fluorophenyl group at position 3, and a 2-(2-(2-(2-(2-oxo-2-phenylacetic acid)ethoxy)ethoxy)ethoxy)ethyl group at position 4.</p>
23-5A	 <p>Chemical structure of compound 23-5A: A benzofuran derivative with a cyclopropylmethyl sulfonamide group at position 6, a 4-fluorophenyl group at position 3, and a 2-(2-(2-(2-(tert-butoxycarbonyloxy)ethoxy)ethoxy)ethoxy)ethyl group at position 4.</p>
23-6A	 <p>Chemical structure of compound 23-6A: A benzofuran derivative with a cyclopropylmethyl sulfonamide group at position 6, a 4-fluorophenyl group at position 3, and a 2-(2-(2-(2-(carboxyloxy)ethoxy)ethoxy)ethoxy)ethyl group at position 4.</p>
23-6C	 <p>Chemical structure of compound 23-6C: A benzofuran derivative with a cyclopropylmethyl sulfonamide group at position 6, a 4-fluorophenyl group at position 3, and a 2-(2-(2-(2-(hydroxycarbonyloxy)ethoxy)ethoxy)ethoxy)ethyl group at position 4.</p>

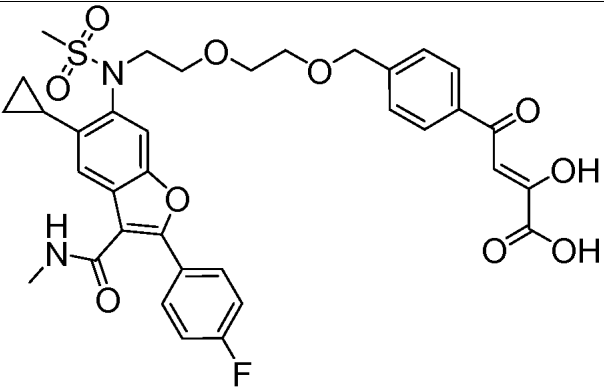
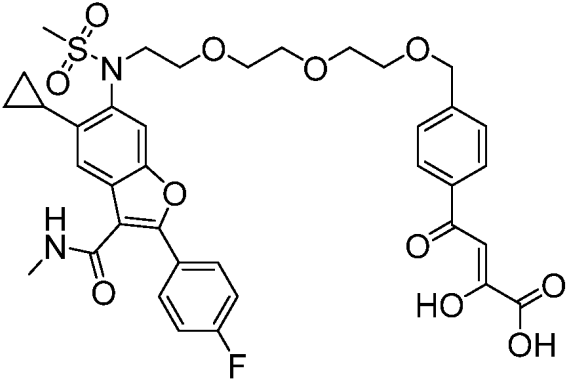
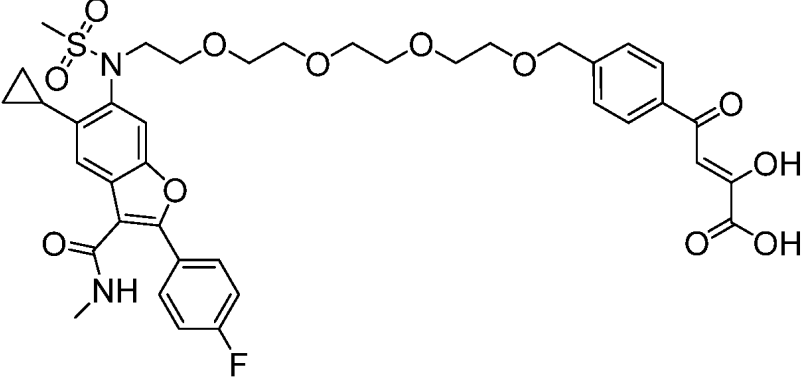
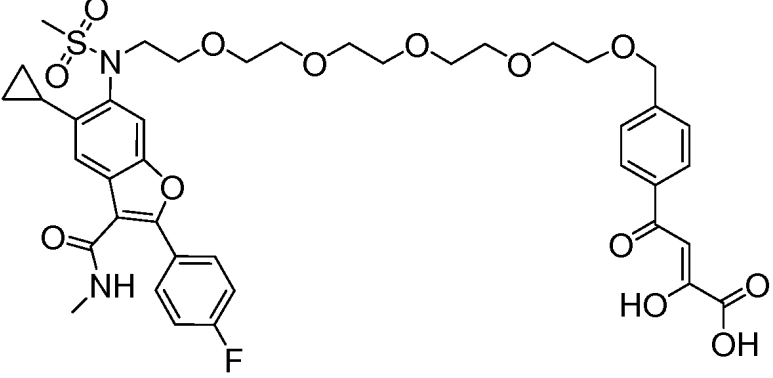
23-7A	 <chem>CC1(C)S(=O)(=O)N1CCOCCOCCOCC(=O)N</chem>
24-4	 <chem>CC1(C)S(=O)(=O)N1CCOCCOCCOCC(=O)O</chem>
27-8A	 <chem>CC1(C)S(=O)(=O)N1CCOCCCCOCC(=O)OC(C)(C)C</chem>
27-9A	 <chem>CC1(C)S(=O)(=O)N1CCOCCCCOCC(=O)O</chem>

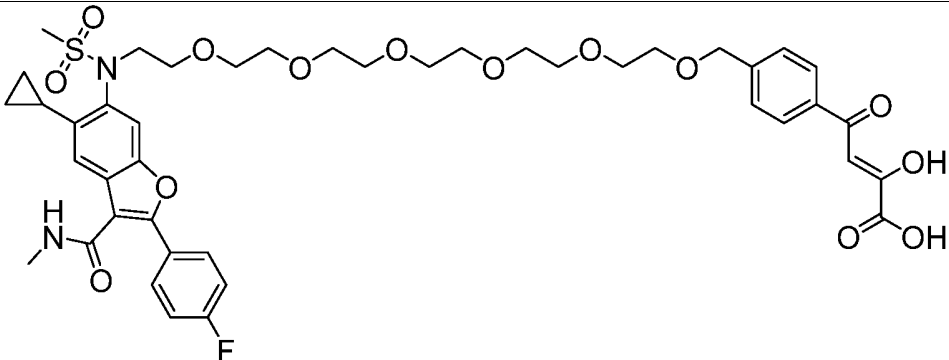
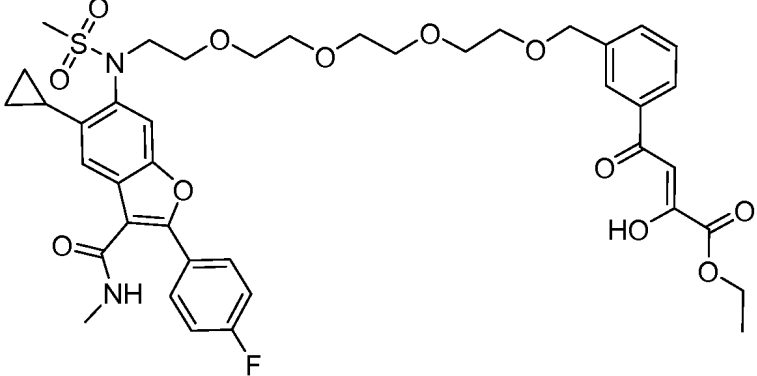
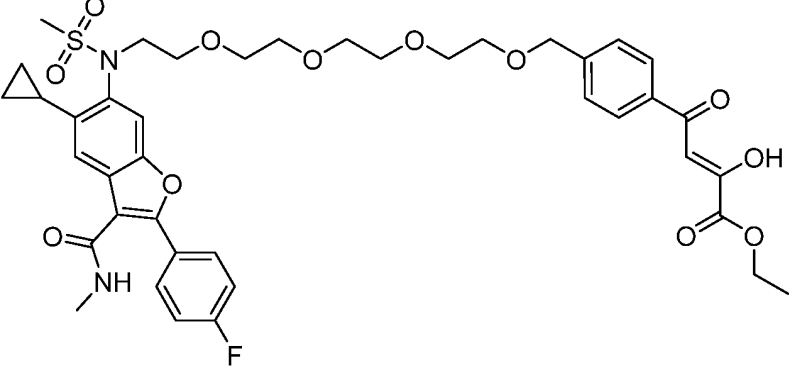
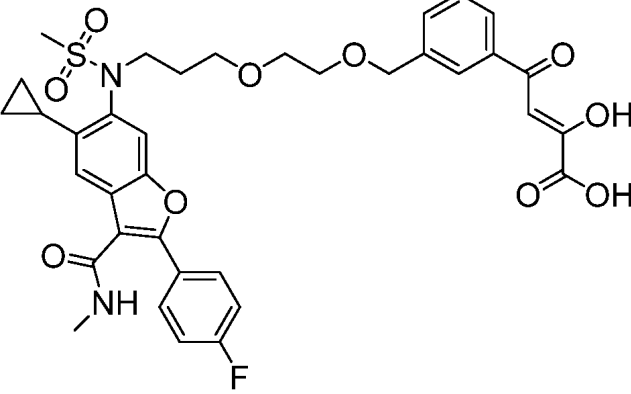
28-7A	 <chem>CC(=O)OCCCCOCCN(S(=O)(=O)OC1CC1)c2cc3oc(cc3cc2C(=O)N)C4=CC=C(C=C4)F</chem>
28-8A	 <chem>OC(=O)CCCCOCCN(S(=O)(=O)OC1CC1)c2cc3oc(cc3cc2C(=O)N)C4=CC=C(C=C4)F</chem>
29-7	 <chem>COC(=O)c1cc([N+](=O)[O-])ccc1COCCOCCN(S(=O)(=O)OC1CC1)c2cc3oc(cc3cc2C(=O)N)C4=CC=C(C=C4)F</chem>
29-8	 <chem>OC(=O)c1cc([N+](=O)[O-])ccc1COCCOCCN(S(=O)(=O)OC1CC1)c2cc3oc(cc3cc2C(=O)N)C4=CC=C(C=C4)F</chem>

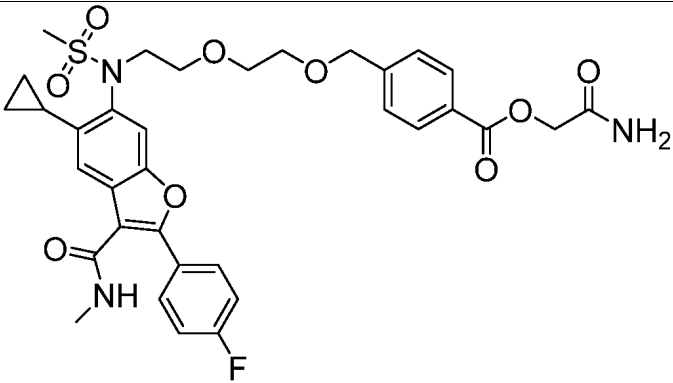
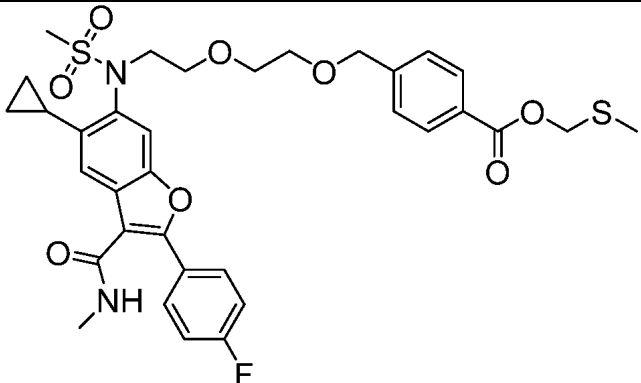
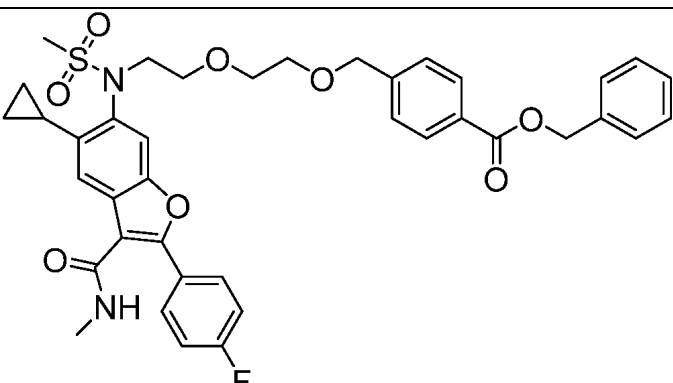
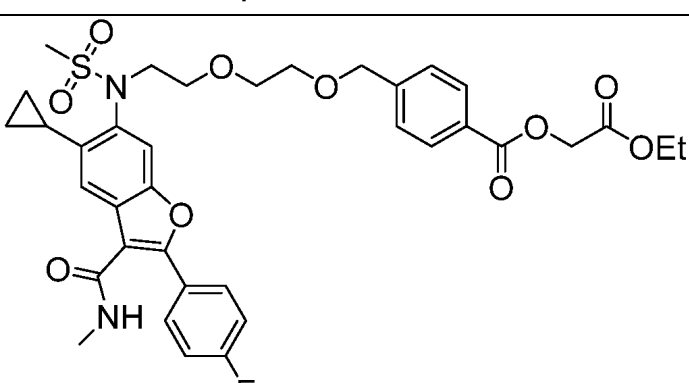
29-9	
29-10	
30-1	
30-3	

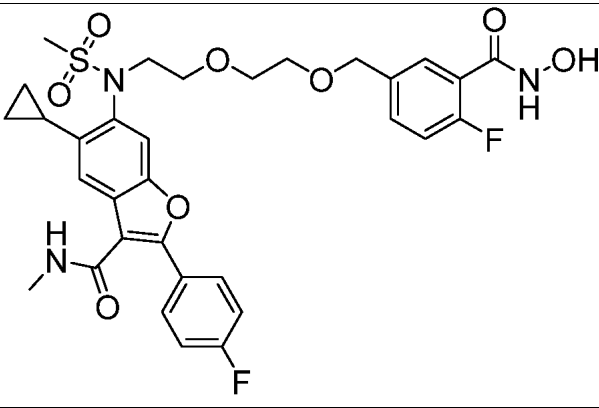
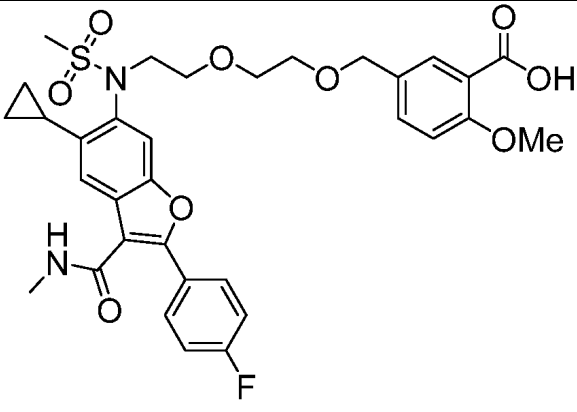
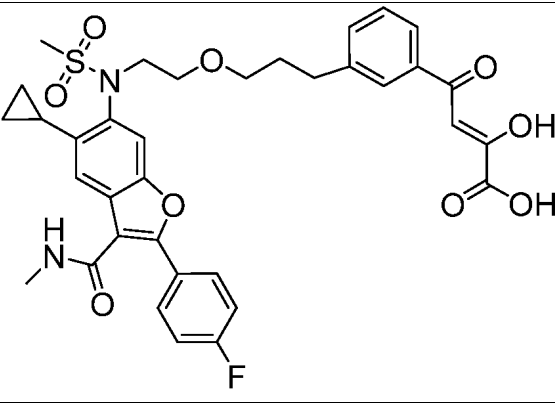
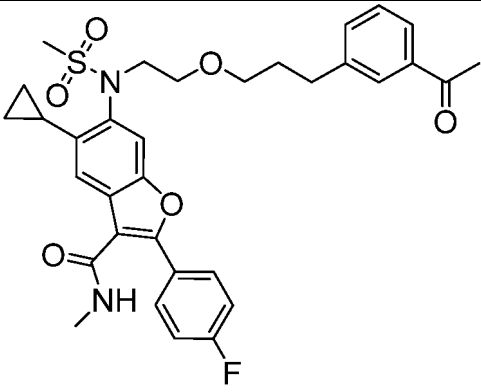
30-4	
30-7	
30-13	
30-14	

02-10A	
02-10B	
02-10C	
02-10E	

02-10F	
02-10G	
02-10H	
02-10I	

02-10J	
02-9C	
02-9H	
03-8A	

06-8B5	
06-8B6	
06-8B7	
06-8B8	

17A-8B	
17B-8	
22-12	
30-5	

14. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 para uso en un método para tratar o prevenir la infección o reactivación del virus de la hepatitis C en un huésped, o reducir la actividad de la polimerasa del virus de la hepatitis C en un huésped, o reducir la replicación del virus de la hepatitis C en un huésped.

- 5 15. El compuesto para uso de la reivindicación 14, que comprende además al menos un agente activo seleccionado del grupo que consiste en interferones, ribavirina, inhibidores nucleósidos de la polimerasa NS5B de VHC, inhibidores

no nucleósidos de la polimerasa NS5B de VHC, inhibidores de la proteasa NS3-4A de VHC, inhibidores de NS5A de VHC, inhibidores de la entrada de VHC, inhibidores de NS3 de VHC, inhibidores de la helicasa NS3 de VHC, inhibidores de NS4B de VHC e inhibidores de ciclofilina humana.

- 5 16. Una combinación, que comprende un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, junto con al menos un agente activo seleccionado de interferones, ribavirina, inhibidores nucleósidos de la polimerasa NS5B de VHC, inhibidores no nucleósidos de la polimerasa de NS5B de VHC, inhibidores de la proteasa NS3-4A de VHC, inhibidores de NS5A de VHC, inhibidores de la entrada de VHC, inhibidores de NS3 de VHC, inhibidores de la helicasa NS3 de VHC, inhibidores de NS4B de VHC e inhibidores de ciclofilina humana.