

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 640 258**

51 Int. Cl.:

C07D 333/60 (2006.01)

C07D 407/14 (2006.01)

C07D 417/12 (2006.01)

C07D 495/04 (2006.01)

C07D 307/82 (2006.01)

A61K 31/381 (2006.01)

A61K 31/343 (2006.01)

A61K 31/4355 (2006.01)

A61K 31/4365 (2006.01)

A61P 3/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **22.02.2013** **PCT/JP2013/055605**

87 Fecha y número de publicación internacional: **29.08.2013** **WO13125732**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.02.2013** **E 13710076 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.08.2017** **EP 2838891**

54 Título: **Compuesto anular aromático como inhibidor de grelina o-aciltransferasa**

30 Prioridad:

24.02.2012 US 201261602888 P

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

02.11.2017

73 Titular/es:

TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED
(100.0%)

1-1 Doshomachi 4-chome, Chuo-ku
Osaka-shi, Osaka 541-0045, JP

72 Inventor/es:

TAKAKURA, NOBUYUKI;
BANNO, YOSHIHIRO;
TERAO, YOSHITO;
OCHIDA, ATSUKO;
MORIMOTO, SACHIE;
KITAMURA, SHUJI;
TOMATA, YOSHIHIDE;
YASUMA, TSUNEO;
IKOMA, MINORU y
MASUDA, KEI

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 640 258 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

Compuesto anular aromático como inhibidor de grelina o-aciltransferasa

Campo técnico

La presente invención hace referencia a un compuesto con una actividad inhibitoria de grelina O-aciltransferasa (en la presente memoria descriptiva, a menudo se abrevia como GOAT), lo que es útil para la profilaxis o el tratamiento de la obesidad, diabetes, hiperlipidemia, síndrome metabólico, esteatosis hepática no alcohólica, esteatohepatitis, sarcopenia, control del apetito, dependencia al alcohol o drogodependencia, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, demencia cerebrovascular, ictus, infarto cerebral, cardiopatía, algunos tipos de tumores (por ejemplo, cáncer de próstata, cáncer de mama, etc.) y similares.

Antecedentes de la invención

La grelina es una sustancia fisiológicamente activa que consiste en 28 aminoácidos y se produce principalmente en el estómago. La grelina incluye un tipo activo (forma acilada) y un tipo inactivo (forma desacilada). El tipo activo se produce mediante la adición, mediante GOAT, de un ácido graso al residuo serina en la posición 3 de la grelina [documento no patente 1]. El ácido graso a agregar a la grelina mediante GOAT incluye ácido octanoico, ácido decanoílico y similares. La diana de la grelina de tipo activo es principalmente un receptor de secretagogo de hormona de crecimiento (GHSR) en el estómago y la activación de señal promueve la ingesta de alimentos y el consumo de baja energía. Por consiguiente, GOAT cumple una función esencial en el control de la ingesta de alimentos y el metabolismo energético.

La reducción de grelina de tipo activo debido a la inhibición de GOAT lleva a la promoción del consumo de energía [documento no patente 2] y del uso de lípidos como una fuente de energía. La promoción del uso sistémico de dicho lípido redundará en un menor contenido graso de tejidos adiposos y la reducción de peso de los tejidos adiposos [documento no patente 3]. Es decir, dado que un inhibidor de GOAT actúa en un entorno, lo que permite el aumento de factores de formación de obesidad como la ingesta excesiva de grasas, de forma que tiende a su supresión, se puede utilizar como un fármaco contra la obesidad para el tratamiento de la obesidad. Asimismo, debido a que la grelina aumenta junto con un tratamiento de reducción de peso en pacientes obesos, un inhibidor de GOAT provee un efecto adicional contra la obesidad como medicamento que reduce la grelina [documento no patente 4]. De manera adicional, también se espera la promoción de la utilización para potenciar la anomalía lipídica. Además, dado que también puede mejorar el metabolismo del azúcar [documento no patente 5], se espera que un inhibidor de GOAT sea eficaz para la profilaxis o la supresión de trastornos metabólicos que incluyen el síndrome metabólico.

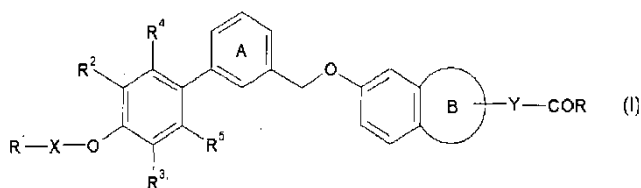
La inhibición de GOAT aumenta la grelina desacilada en el tipo inactivo. Esto también se ha confirmado en animales genéticamente alterados en donde se inactivó GOAT [documento no patente 6]. Dado que la grelina desactivada elimina la activación de microglía mediante amiloide β , se espera que sea un fármaco terapéutico para la enfermedad de Alzheimer [documento no patente 7]. Asimismo, dado que la grelina desacilada elimina la muerte celular nerviosa debida a niveles bajos de oxígeno y glucosa, se espera que sea un fármaco terapéutico para disfunciones cerebrales isquémicas, tales como la demencia cerebrovascular, ictus, infarto cerebral y similares, y enfermedades neurodegenerativas como la enfermedad de Parkinson y similares [documento no patente 8]. Además, también se espera una acción cardioprotectora que incluye la supresión de cardiopatías isquémicas e hipertrofia cardíaca [documento no patente 9]. Por consiguiente, el compuesto de la presente invención tiene el potencial de ser un fármaco terapéutico para una enfermedad metabólica con una acción cardioprotectora.

La grelina también está involucrada en el mecanismo de control preferencial y activa el consumo de sustancias gratificantes (alcohol, endulzantes, narcóticos, etc.) [documento no patente 10]. Por lo tanto, la reducción de grelina mediante la inhibición de GOAT es un método de tratamiento eficaz para el alcoholismo [documento no patente 11], la adicción a estimulantes o la adicción a narcóticos [documento no patente 12].

Se ha informado que la grelina y uno de sus receptores se expresan en tumores proliferativos, tales como el cáncer de próstata y el cáncer de mama [documento no patente 13]. Se puede observar un efecto antitumoral al controlar la grelina a cargo de las señales de proliferación celular.

Por consiguiente, un compuesto con actividad inhibitoria de GOAT es extremadamente útil para la profilaxis o el tratamiento de enfermedades metabólicas (por ejemplo, obesidad, síndrome metabólico, diabetes, etc.), el tratamiento de enfermedades cardiovasculares (por ejemplo, hipertensión [documento no patente 14], insuficiencia cardíaca, etc.) y el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas (por ejemplo, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, etc.), disfunciones cerebrales isquémicas (por ejemplo, demencia cerebrovascular, ictus, infarto cerebral, etc.), dependencia al alcohol o estimulantes, dependencia a narcóticos, tumores proliferativos que incluyen cáncer de próstata y cáncer de mama.

WO 2008/001931 (documento de patente 1) informó como agonista de GPR40 el siguiente compuesto



R^1 es R^6-SO_2- (en donde R^6 es un sustituyente) o un grupo 1,1-dioxidotetrahidrotiopiraniilo opcionalmente sustituido;
X es un enlace o un grupo hidrocarburo divalente;

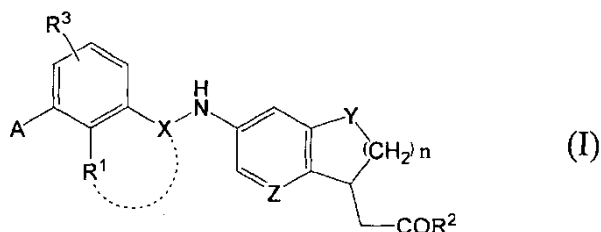
5 R^2 y R^3 son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno, un átomo halógeno, un grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido o un grupo hidroxilo opcionalmente sustituido;

R^4 y R^5 son iguales o diferentes y cada uno es un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con grupos hidroxilo; el anillo A es un anillo benceno que opcionalmente también tiene sustituyentes seleccionados de un átomo halógeno, un grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido, un grupo hidroxilo opcionalmente sustituido y un grupo amino opcionalmente sustituido; el anillo B es un anillo de 5 a 7 miembros;

10 Y es un enlace o CH_2 ; y

R es un grupo hidroxilo opcionalmente sustituido.

WO 2010/143733 (documento de patente 2) informó como agonista de GPR40 el siguiente compuesto



en donde

15 R^1 es un átomo halógeno, hidroxilo, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido o alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido,

R^2 es hidroxilo opcionalmente sustituido,

R^3 es un átomo de hidrógeno, un átomo halógeno o alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido,

X es CH_2 , en donde R^1 y X en combinación forman opcionalmente un anillo opcionalmente sustituido,

Y es CH_2 , NH u O,

20 Z es CH o N,

n es un entero seleccionado de 1 a 3, y

A es un átomo halógeno, amino opcionalmente sustituido u un grupo cíclico de 4 a 13 miembros opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados de

(1) un átomo halógeno,

25 (2) amino opcionalmente sustituido,

(3) alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido,

(4) alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido,

(5) cicloalquilo C_{3-10} opcionalmente sustituido,

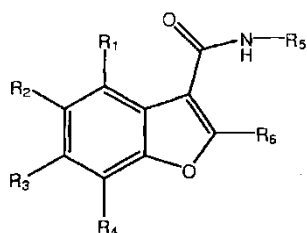
(6) alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido,

30 (7) arilo C_{6-14} opcionalmente sustituido,

(8) un grupo heterocíclico de 4 a 7 miembros opcionalmente sustituido y

(9) un grupo heterociciloxi de 4 a 7 miembros opcionalmente sustituido.

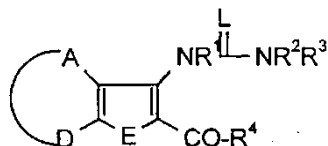
WO 2009/137500 (documento de patente 3) informó como agonista de inhibidor de polimerasa de la hepatitis C el siguiente compuesto



en donde

- 5 R_1 es hidrógeno, halógeno, ciano o alquilo,
 R_2 es halógeno, alquilo opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido o similares,
 R_3 es $-NR_{10}SO_2R_{11}$, $-NR_wCOOR_z$, $-NR_xR_y$, (sustituyente particular)-anillo o similares;
 R_4 es hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo o similares,
 R_5 es alquilo, cicloalquilo o similares,
10 R_6 es arilo opcionalmente sustituido,
 R_{10} es H, $-SO_2$ -alquilo o similares,
 R_{11} es alquilo opcionalmente sustituido o similares,
 R_w es hidrógeno, alquilo o similares,
 R_z es alquilo o similares, y
15 cada uno de R_x y R_y es independientemente alquilo opcionalmente sustituido o similares.

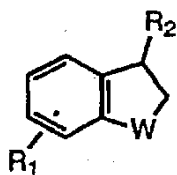
WO 00/69844 (documento de patente 4) informó como inhibidor de PDEIV el siguiente compuesto



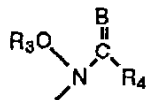
en donde

- 20 A y D en combinación forman fenilo, piridilo, pirimidinilo o similares, en donde el anillo se sustituye opcionalmente con $-OR^5$; R^5 es alquilo C_{1-15} opcionalmente sustituido con OH, alcoxi C_{1-6} , fenilo o similares;
E es O o S;
 R^1 es hidrógeno, alquilo C_{1-4} o similares;
cada uno de R^2 y R^3 es independientemente hidrógeno, cicloalquilo C_{3-6} o similares, y
25 R^4 es arilo C_{6-10} opcionalmente sustituido o heterociclo de 5 a 7 miembros opcionalmente sustituido opcionalmente fusionado con benceno.

WO 95/02402 (documento de patente 5) informó como inhibidor de 5-lipoxigenasa el siguiente compuesto



en donde



R₃ es hidrógeno, catión, aroilo o alcanóilo C₁₋₁₂;

B es O o S;

5 R₄ es NR₅R₆ o similares;

R₅ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

R₆ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆ o similares;

W es -O-(CH₂)₅-;

S es 0-1;

10 R₁ es (CH₂)_m-Ar-(X)_v, O(CH₂)_m-Ar-(X)_v o S(CH₂)_m-Ar-(X)_v;

m es 0-3;

v es 1-3;

Ar es fenilo o naftilo, y

X es F.

15 **Lista de documentos**

Documento de patente

Documento de patente 1: WO 2008/001931

Documento de patente 2: WO 2010/143733

Documento de patente 3: WO 2009/137500

20 Documento de patente 4: WO 00/69844

Documento de patente 5: WO 95/02402

Documento no de patente

Documento no de patente 1: *Cell* 2008; 132: 387-396

Documento no de patente 2: *Nature Medicine* 2009; 15: 741-745

25 Documento no de patente 3: *Proc Natl Acad Sci EUA* 2004; 101: 8227-8232

Documento no de patente 4: *The New England journal of medicine* (2011). 1597-1604

Documento no de patente 5: *Science* 2010; 330: 1689-1692

Documento no de patente 6: *Proc Natl Acad Sci EUA* 2010; 107: 7467-7472

Documento no de patente 7: *J Neurosci Res* 2009; 87: 2718-2727

30 Documento no de patente 8: *J Endocrinol* 2008; 198: 511-521

Documento no de patente 9: *Endocrinology* 2010; 151: 3286-3298

Documento no de patente 10: *ProS One* 2011; 6: e18170

Documento no de patente 11: *Addict Biol* 2011; Mar 11

Documento no de patente 12: *Psychopharmacology* 2010; 211: 415-422

35 Documento no de patente 13: *Vitamins and Hormones* 2008; 77: 301-324

Documento no de patente 14: *J Hypertens.* 2010; 28: 560-567

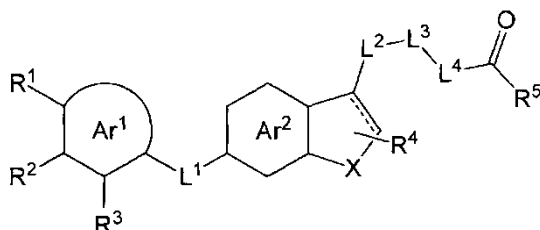
Compendio de la invención

Problemas que debe resolver la invención

- 5 Es necesario desarrollar un compuesto con una actividad inhibitoria de GOAT, lo que es útil para la profilaxis o el tratamiento de la obesidad, diabetes, hiperlipidemia, síndrome metabólico, esteatosis hepática no alcohólica, esteatohepatitis, sarcopenia, control del apetito, dependencia al alcohol o drogodependencia, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, demencia cerebrovascular, ictus, infarto cerebral, cardiopatía, algunos tipos de tumores (por ejemplo, cáncer de próstata, cáncer de mama, etc.) y similares, y tiene una eficacia superior.

Medios para resolver los problemas

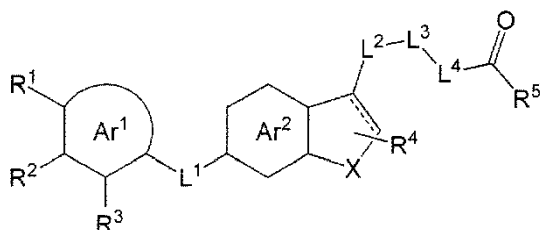
- 10 Los inventores de la presente han observado por primera vez que un compuesto representado por la fórmula (I) según la reivindicación 1



- 15 o una sal de este [en adelante, en algunos casos se hará referencia a este como compuesto (I)] tiene una actividad inhibitoria de GOAT superior, lo que es útil para la profilaxis o el tratamiento de la obesidad, diabetes, hiperlipidemia, síndrome metabólico, esteatosis hepática no alcohólica, esteatohepatitis, sarcopenia, control del apetito, dependencia al alcohol o drogodependencia, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, demencia cerebrovascular, ictus, infarto cerebral, cardiopatía, algunos tipos de tumores (por ejemplo, cáncer de próstata, cáncer de mama, etc.) y similares, y tiene una eficacia superior. En función de estos hallazgos, los inventores de la presente realizaron estudios intensos y completaron la presente invención.

- 20 Por consiguiente, la presente invención hace referencia a

[1] compuesto (I)



en donde

- 25 el anillo Ar¹ es benceno o un heterociclo aromático de 5 o 6 miembros, cada uno de los cuales se encuentra opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados de

- (1) un átomo halógeno y
- (2) un grupo alquilo C₁₋₆;

el anillo Ar² es benceno o un heterociclo aromático de 6 miembros, cada uno de los cuales se encuentra opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados de

- 30 (1) un átomo halógeno,
- (2) un grupo ciano,
- (3) un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un átomo halógeno y un grupo hidroxilo,
- (4) un grupo alcoxi C₁₋₆;
- 35 (5) un grupo alqueno C₂₋₆,

- (6) un grupo cicloalquilo C₃₋₁₀,
 (7) un grupo formilo,
 (8) un grupo alquilo C₁₋₆-carbonilo,
 (9) un grupo carbamilo opcionalmente monosustituido o disustituido con grupos alquilo C₁₋₆,
 5 (10) un grupo arilo C₆₋₁₀ opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos halógenos y
 (11) un grupo heterocíclico aromático opcionalmente sustituido para 1 a 3 alquilo C₁₋₆;
 ----- es un enlace simple o un enlace doble;
 L¹ es un grupo representado por la fórmula: -L^{1A}-L^{1B}- (en donde
 L^{1A} es CH₂ opcionalmente sustituido con grupos alquilo C₁₋₃ y L^{1B} es O, S, SO, SO₂ o CH₂);
 10 cada uno de L² y L⁴ es independientemente un enlace o un grupo alquilo C₁₋₃ opcionalmente sustituido con grupos
 hidroxilo; L³ es un enlace, O, S o NR⁶, en donde R⁶ es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente
 sustituido; X es O, S o SO₂;
 R¹ es
 (1) un átomo halógeno,
 15 (2) un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos halógenos o
 (3) un grupo alcoxi C₁₋₁₀ opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un grupo alcoxi C₁₋₆;
 R² es un átomo de hidrógeno o se encuentra ausente;
 R³ es
 (1) un átomo halógeno,
 20 (2) un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos halógenos,
 (3) un grupo alcoxi C₁₋₁₀ o
 (4) un grupo amino,
 R⁴ es
 (1) un átomo de hidrógeno,
 25 (2) un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de
 (i) un grupo hidroxilo y
 (ii) un grupo alcoxi C₁₋₆;
 (3) un grupo hidroxilo o
 (4) -CO-R⁷ en donde
 30 R⁷ es
 (1) un grupo hidroxilo o
 (2) un grupo alcoxi C₁₋₆ o
 (3) un grupo amino opcionalmente monosustituido o disustituido con grupos alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituidos
 con 1 a 3 grupos alcoxi C₁₋₆ y
 35 R⁵ es
 (1) -OR^{8A}, en donde R^{8A} es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₆, o
 (2) -NR^{8B}R^{8C}, en donde

R^{8B} es

(1) un átomo de hidrógeno,

(2) un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un grupo carboxilo, un grupo hidroxilo y un grupo alcoxi C₁₋₆-carbonilo, o

5 (3) -SO₂-R⁹, en donde R⁹ es un grupo alquilo C₁₋₆ y

R^{8C} es

(1) un átomo de hidrógeno o

10 (2) un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un grupo carboxilo, un grupo hidroxilo y un grupo alcoxi C₁₋₆-carbonilo, o R^{8B} y R^{8C} combinados forman, junto con el átomo de nitrógeno adyacente, un heterociclo que contiene nitrógeno de 5 o 6 miembros,

[3] un medicamento que comprende el compuesto o la sal de [1];

[4] el medicamento del [3] anterior, el que es un inhibidor de grelina O-aciltransferasa;

[5] el medicamento del [3] anterior, el que es un agente de reducción del peso corporal;

15 [6] el medicamento del [3] anterior, el que es un agente para la profilaxis o el tratamiento de la obesidad o una sal de este.

Efecto de la invención

20 El compuesto (I) tiene una actividad inhibitoria de GOAT superior, lo que es útil para la profilaxis o el tratamiento de la obesidad, diabetes, hiperlipidemia, síndrome metabólico, esteatosis hepática no alcohólica, esteatohepatitis, sarcopenia, control del apetito, dependencia al alcohol o drogodependencia, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, demencia cerebrovascular, ictus, infarto cerebral, cardiopatía, algunos tipos de tumores (por ejemplo, cáncer de próstata, cáncer de mama, etc.) y similares, y tiene una eficacia superior.

[Descripción detallada de la invención]

La definición de cada símbolo en la fórmula (I) se describe de forma detallada a continuación.

25 En la presente memoria descriptiva, «átomo halógeno» significa, a menos que se especifique lo contrario, un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo o un átomo de yodo.

En la presente memoria descriptiva, «grupo alquilendioxi C₁₋₃» significa, a menos que se especifique lo contrario, metilendioxi, etilendioxi o similares.

30 En la presente memoria descriptiva, «grupo alquilo C₁₋₆» significa, a menos que se indique lo contrario, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, 1-etilpropilo, hexilo, isohexilo, 1,1-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 3,3-dimetilbutilo, 2-etilbutilo o similares.

En la presente memoria descriptiva, «grupo alcoxi C₁₋₆» significa, a menos que se especifique lo contrario, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, terc-butoxi o similares.

En la presente memoria descriptiva, «grupo alcoxi C₁₋₆ -carbonilo» significa, a menos que se especifique lo contrario, metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, propoxycarbonilo, terc-butoxycarbonilo o similares.

35 En la presente memoria descriptiva, «grupo alquil C₁₋₆ -carbonilo» significa, a menos que se especifique lo contrario, acetilo, propanoilo, butanoilo, isobutanoilo, pentanoilo, isopentanoilo, hexanoilo o similares.

En la presente, «grupo alquilo C₁₋₆» de «grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido» tiene opcionalmente de 1 a 7 (preferiblemente, 1 a 3) sustituyentes en posiciones que admiten sustitución.

Ejemplos de los sustituyentes incluyen

40 (1) un grupo cicloalquilo C₃₋₁₀ (por ejemplo, ciclopropilo, ciclohexilo);

(2) un grupo arilo C₆₋₁₄ (por ejemplo, fenilo, naftilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos halógenos,

(b) un grupo hidroxilo,

- (c) un grupo alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos halógenos y
- (d) un átomo halógeno,
- (3) un grupo heterocíclico aromático (por ejemplo, tienilo, furilo, piridilo, pirazolilo, imidazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, tiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de
- 5 (a) un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos halógenos,
- (b) un grupo hidroxilo,
- (c) un grupo alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos halógenos y
- (d) un átomo halógeno,
- 10 (4) un grupo heterocíclico no aromático (por ejemplo, tetrahidrofurilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, piperazinilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de
- (a) un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos halógenos,
- (b) un grupo hidroxilo,
- (c) un grupo alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos halógenos,
- (d) un átomo halógeno y
- 15 (e) un grupo oxo,
- (5) un grupo amino opcionalmente monosustituido o disustituido con sustituyentes seleccionados de
- (a) un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos halógenos,
- (b) un grupo alquilo C_{1-6} -carbonilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos halógenos,
- (c) un grupo alcoxi C_{1-6} -carbonilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos halógenos,
- 20 (d) un grupo alquilsulfonilo C_{1-6} (por ejemplo, metilsulfonilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos halógenos,
- (e) un grupo carbamoilo opcionalmente monosustituido o disustituido con grupos alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituidos con 1 a 3 átomos halógenos y
- (f) un grupo heterocíclico aromático (por ejemplo, tienilo, furilo, piridilo, pirazolilo, imidazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, tiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo),
- 25 (6) un grupo alquilo C_{1-6} -carbonilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos halógenos,
- (7) un grupo alquilo C_{1-6} -carbonilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de
- (a) un átomo halógeno,
- (b) un grupo alcoxi C_{1-6} ;
- (c) un grupo arilo C_{6-14} (por ejemplo, fenilo) y
- 30 (d) un grupo heterocíclico (por ejemplo, tetrahidrofurilo);
- (8) un grupo alquilsulfonilo C_{1-6} (por ejemplo, metilsulfonilo, etilsulfonilo, isopropilsulfonilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos halógenos,
- (9) un grupo carbamoilo opcionalmente monosustituido o disustituido con grupos alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituidos con 1 a 3 átomos halógenos,
- 35 (10) un grupo tiocarbamoilo opcionalmente monosustituido o disustituido con grupos alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituidos con 1 a 3 átomos halógenos,
- (11) un grupo sulfamoilo opcionalmente monosustituido o disustituido con grupos alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituidos con 1 a 3 átomos halógenos,
- (12) un grupo carboxilo,
- 40 (13) un grupo hidroxilo,

- (14) un grupo alcoxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de
- (a) un átomo halógeno,
 - (b) un grupo carboxilo,
 - (c) un grupo alcoxi C₁₋₆,
- 5 (d) un grupo alcoxi C₁₋₆-carbonilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos arilo C₆₋₁₄ (por ejemplo, fenilo),
- (e) un grupo amino opcionalmente monosustituido o disustituido con sustituyentes seleccionados de un grupo alquilo C₁₋₆ y un grupo alcoxi C₁₋₆-carbonilo,
 - (f) un grupo heterocíclico (por ejemplo, tetrahydrofurilo) y
 - (g) un grupo cicloalquilo C₃₋₁₀ (por ejemplo, ciclopropilo, ciclohexilo),
- 10 (15) un grupo alqueniloxi C₂₋₆ (por ejemplo, eteniloxi) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos halógenos,
- (16) un grupo aralquiloxi C₇₋₁₃ (por ejemplo, benciloxi),
 - (17) un grupo ariloxi C₆₋₁₄ (por ejemplo, acetiloxi, terc-butilcarboniloxi),
 - (18) un grupo alquilo C₁₋₆-carboniloxi (por ejemplo, acetiloxi, terc-butilcarboniloxi),
- 15 (19) un grupo arilo C₆₋₁₄-carbonilo (por ejemplo, benzilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de
- (a) un átomo halógeno y
 - (b) un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos halógenos,
- 20 (20) un grupo heterociclicarbonilo no aromático (por ejemplo, pirrolidinilcarbonilo, morfolinilcarbonilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos halógenos,
- (21) un grupo sulfanilo,
 - (22) un grupo alquilsulfanilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilsulfanilo, etilsulfanilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de
- (a) un átomo halógeno y
- 25 (b) un grupo alcoxi C₁₋₆-carbonilo,
- (23) un grupo aralquilsulfanilo C₇₋₁₃ (por ejemplo, bencilsulfanilo),
 - (24) un grupo arilsulfanilo C₆₋₁₄ (por ejemplo, fenilsulfanilo, naftilsulfanilo),
 - (25) un grupo ciano,
 - (26) un grupo nitro,
- 30 (27) un átomo halógeno,
- (28) un grupo alquilendioxi C₁₋₃,
 - (29) un grupo alquilenoxi C₁₋₃ (por ejemplo, metilenoxi, etilenoxi),
- 35 (30) un grupo heterociclicarbonilo aromático (por ejemplo, pirazolilcarbonilo, pirazinilcarbonilo, isoxazolilcarbonilo, piridilcarbonilo, tiazolilcarbonilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos halógenos,
- (31) un grupo cicloalquiloxi C₃₋₁₀ (por ejemplo, ciclopropoxi, ciclopentiloxi) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de
- (a) un átomo halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor) y
 - (b) un grupo alcoxi C₁₋₆ (por ejemplo, metoxi)
- 40 y similares. Cuando la cantidad de sustituyentes es 2 o más, los respectivos sustituyentes pueden ser iguales o diferentes entre sí.

Ejemplos de «grupo alcoxi C₁₋₁₀» incluyen metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, terc-butoxi, pentiloxi, isopentiloxi, neopentiloxi, 1-etilpropoxi, hexiloxi, isohexiloxi, 1,1-dimetilbutoxi, 2,2-dimetilbutoxi, 3,3-dimetilbutoxi, 2-etilbutoxi, heptiloxi, octiloxi, noniloxi, deciloxi y similares.

- 5 Ejemplos de grupo alqueno C₂₋₁₀ incluyen etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 2-metil-1-propenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 3-metil-2-butenilo, 1-pentenilo, 2-pentenilo, 3-pentenilo, 4-pentenilo, 4-metil-3-pentenilo, 1-hexenilo, 3-hexenilo, 5-hexenilo, 1-heptenilo, 1-octenilo y similares. Entre estos, es preferible un grupo alqueno C₂₋₆.

Ejemplos de grupo cicloalquilo C₃₋₁₀ incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo y similares. Entre estos, es preferible un grupo cicloalquilo C₃₋₆.

- 10 Ejemplos de grupo cicloalqueno C₃₋₁₀ incluyen 2-ciclopenten-1-ilo, 3-ciclopenten-1-ilo, 2-ciclohexen-1-ilo, 3-ciclohexen-1-ilo y similares. Entre estos, es preferible un grupo cicloalqueno C₃₋₆.

Cada uno del grupo cicloalquilo C₃₋₁₀ y el grupo cicloalqueno C₃₋₁₀ anteriormente mencionados se fusiona opcionalmente con un anillo benceno para formar un grupo anular fusionado. Ejemplos de grupo anular fusionado incluyen indanilo, dihidronaftilo, tetrahidronaftilo, fluorenilo y similares.

- 15 Además, cada uno del grupo cicloalquilo C₃₋₁₀ y el grupo cicloalqueno C₃₋₁₀ anteriormente mencionados puede ser grupo hidrocarburo C₇₋₁₀ con puentes. Ejemplos de grupo hidrocarburo C₇₋₁₀ con puentes incluyen biciclo[2.2.1]heptilo (norbornilo), biciclo[2.2.2]octilo, biciclo[3.2.1]octilo, biciclo[3.2.2]nonilo, biciclo[3.3.1]nonilo, biciclo[4.2.1]nonilo, biciclo[4.3.1]decilo, adamantilo y similares.

- 20 Asimismo, cada uno del grupo cicloalquilo C₃₋₁₀ y el grupo cicloalqueno C₃₋₁₀ forma opcionalmente un grupo anular espiro junto con un cicloalcano C₃₋₁₀, un cicloalqueno C₃₋₁₀ o un cicloalcadieno C₄₋₁₀. Ejemplos de cicloalcano C₃₋₁₀ y cicloalqueno C₃₋₁₀ incluyen anillos correspondientes al grupo cicloalquilo C₃₋₁₀ y el grupo cicloalqueno C₃₋₁₀ anteriormente mencionados. Ejemplos de cicloalcadieno C₄₋₁₀ incluyen 2,4-ciclopentadieno, 2,4-ciclopentadieno, 2,5-ciclohexadieno y similares. Entre estos, es preferible un grupo cicloalcadieno C₄₋₆. Ejemplos de grupo anular espiro incluyen espiro[4.5]decan-8-ilo y similares.

- 25 Ejemplos de grupo arilo C₆₋₁₄ incluyen fenilo, naftilo, antrilo, fenantrilo, acenaftienilo, bifenilo y similares. Entre estos, es preferible un grupo arilo C₆₋₁₂.

Ejemplos de grupo aralquilo C₇₋₁₃ incluyen bencilo, fenetilo, naftilmetilo, bifenililmetilo y similares.

Ejemplos de «grupo heterocíclico» incluyen un grupo heterocíclico aromático y un grupo heterocíclico no aromático.

- 30 Ejemplos de grupo heterocíclico aromático incluyen un grupo heterocíclico aromático monocíclico de 4 a 7 miembros (preferiblemente, de 5 o 6 miembros) que contiene 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de oxígeno, un átomo de azufre y un átomo de nitrógeno como un átomo constitutivo del anillo además de los átomos de carbono, y un grupo heterocíclico aromático fusionado. Ejemplos de grupo heterocíclico aromático fusionado incluyen un grupo derivado de un anillo fusionado, en donde se fusionan un anillo correspondiente al grupo heterocíclico aromático monocíclico de 4 a 7 miembros y 1 o 2 anillos seleccionados de un heterociclo aromático de 5 o 6 miembros que contienen 1 o 2 átomos de nitrógeno (por ejemplo, pirrolo, imidazol, pirazol, pirazina, piridina, pirimidina), un heterociclo aromático de 5 miembros que contiene un átomo de azufre (por ejemplo, tiofeno) y un anillo de benceno, y similares.

Ejemplos preferibles de grupo heterocíclico aromático incluyen

- 40 grupos heterocíclicos aromáticos monocíclicos tales como furilo (por ejemplo, 2-furilo, 3-furilo), tienilo (por ejemplo, 2-tienilo, 3-tienilo), piridilo (por ejemplo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo), pirimidinilo (por ejemplo, 2-pirimidinilo, 4-pirimidinilo, 5-pirimidinilo), piridazinilo (por ejemplo, 3-piridazinilo, 4-piridazinilo), pirazinilo (por ejemplo, 2-pirazinilo), pirrolilo (por ejemplo, 1-pirrolilo, 2-pirrolilo, 3-pirrolilo), imidazolilo (por ejemplo, 1-imidazolilo, 2-imidazolilo, 4-imidazolilo, 5-imidazolilo), pirazolilo (por ejemplo, 1-pirazolilo, 3-pirazolilo, 4-pirazolilo), tiazolilo (por ejemplo, 2-tiazolilo, 4-tiazolilo, 5-tiazolilo), isotiazolilo (por ejemplo, 3-isotiazolilo, 4-isotiazolilo, 5-isotiazolilo), oxazolilo (por ejemplo, 2-oxazolilo, 4-oxazolilo, 5-oxazolilo), isoxazolilo (por ejemplo, 3-isoxazolilo, 4-isoxazolilo, 5-isoxazolilo), oxadiazolilo (por ejemplo, 1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 1,3,4-oxadiazol-2-ilo), tiadiazolilo (por ejemplo, 1,3,4-tiadiazol-2-ilo), triazolilo (por ejemplo, 1,2,4-triazol-1-ilo, 1,2,4-triazol-3-ilo, 1,2,3-triazol-1-ilo, 1,2,3-triazol-2-ilo, 1,2,3-triazol-4-ilo), tetrazolilo (por ejemplo, tetrazol-1-ilo, tetrazol-5-ilo), triazinilo (por ejemplo, 1,2,4-triazin-1-ilo, 1,2,4-triazin-3-ilo) y similares; grupos heterocíclicos aromáticos fusionados tales como quinolilo (por ejemplo, 2-quinolilo, 3-quinolilo, 4-quinolilo, 6-quinolilo), isoquinolilo (por ejemplo, 3-isoquinolilo), quinazolilo (por ejemplo, 2-quinazolilo, 4-quinazolilo), quinoxalilo (por ejemplo, 2-quinoxalilo, 6-quinoxalilo), benzofuranilo (por ejemplo, 2-benzofuranilo, 3-benzofuranilo), benzotienilo (por ejemplo, 2-benzotienilo, 3-benzotienilo), benzoxazolilo (por ejemplo, 2-benzoxazolilo), bencisoxazolilo (por ejemplo, 7-bencisoxazolilo), benzotiazolilo (por ejemplo, 2-benzotiazolilo), bencimidazolilo (por ejemplo, bencimidazol-1-ilo, bencimidazol-2-ilo, bencimidazol-5-ilo), benzotriazolilo (por ejemplo, 1H-1,2,3-benzotriazol-5-ilo), indolilo (por ejemplo, indol-1-ilo, indol-2-ilo, indol-3-ilo, indol-5-ilo), indazolilo (por ejemplo, 1H-indazol-3-ilo), pirrolopirazinilo (por ejemplo, 1H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-ilo, 1H-pirrolo[2,3-b]pirazin-6-ilo), imidazopiridilo (por ejemplo, 1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ilo, 1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-ilo, 2H-imidazo[1,2-a]piridin-3-ilo), tienopiridilo

(por ejemplo, tieno[2,3-b]piridin-3-ilo), imidazopirazinilo (por ejemplo, 1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ilo), pirazolopiridilo (por ejemplo, 1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-ilo), pirazolotienilo (por ejemplo, 2H-pirazolo[3,4-b]tiofen-2-ilo), pirazolotriazinilo (por ejemplo, pirazolo[5,1-c][1,2,4]triazin-3-ilo), piridopiridilo (por ejemplo, pirido[2,3-b]piridin-3-ilo), tienopiridilo (por ejemplo, tieno[2,3-b]piridin-3-ilo) y similares;

5 y similares.

Ejemplos de grupo heterocíclico no aromático incluyen un grupo heterocíclico no aromático monocíclico de 4 a 7 miembros (preferiblemente, de 5 o 6 miembros) que contiene 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de oxígeno, un átomo de azufre y un átomo de nitrógeno como un átomo constitutivo del anillo además de los átomos de carbono, y un grupo heterocíclico no aromático fusionado. Ejemplos de grupo heterocíclico no aromático fusionado incluyen un grupo derivado de un anillo fusionado, en donde se fusionan un anillo correspondiente al grupo heterocíclico no aromático monocíclico de 4 a 7 miembros y 1 o 2 anillos seleccionados de un heterociclo aromático de 5 o 6 miembros que contienen 1 o 2 átomos de nitrógeno (por ejemplo, pirrolo, imidazol, pirazol, pirazina, piridina, pirimidina), un heterociclo aromático de 5 miembros que contiene un átomo de azufre (por ejemplo, tiofeno) y un anillo de benceno, un grupo en donde el grupo anteriormente mencionado se encuentra parcialmente saturado y similares.

Ejemplos preferibles de grupo heterocíclico no aromático incluyen

grupo heterocíclicos no aromáticos monocíclicos tales como azetidino (por ejemplo, 1-azetidino, 2-azetidino, 3-azetidino), pirrolidino (por ejemplo, 1-pirrolidino, 2-pirrolidino), piperidilo (por ejemplo, piperidino, 2-piperidilo, 3-piperidilo, 4-piperidilo), morfolino (por ejemplo, morfolino), tiomorfolino (por ejemplo, tiomorfolino), piperazino (por ejemplo, 1-piperazino, 2-piperazino, 3-piperazino), hexametilenoiminilo (por ejemplo, hexametilenoimin-1-ilo), oxazolidino (por ejemplo, oxazolidin-2-ilo), tiazolidino (por ejemplo, tiazolidin-2-ilo), imidazolidino (por ejemplo, imidazolidin-2-ilo, imidazolidin-3-ilo), oxazolino (por ejemplo, oxazolin-2-ilo), tiazolino (por ejemplo, tiazolin-2-ilo), imidazolino (por ejemplo, imidazolin-2-ilo, imidazolin-3-ilo), dioxolilo (por ejemplo, 1,3-dioxol-4-ilo), dioxolanilo (por ejemplo, 1,3-dioxolan-4-ilo), dihidrooxadiazolilo (por ejemplo, 4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il), piranilo (por ejemplo, 4-piranilo), tetrahidropiranilo (por ejemplo, 2-tetrahidropiranilo, 3-tetrahidropiranilo, 4-tetrahidropiranilo), tiopiranilo (por ejemplo, 4-tiopiranilo), tetrahidrotiopiranilo (por ejemplo, 2-tetrahidrotiopiranilo, 3-tetrahidrotiopiranilo, 4-tetrahidrotiopiranilo), tetrahidrofurilo (por ejemplo, tetrahidrofuran-3-ilo, tetrahidrofuran-2-ilo), pirazolidino (por ejemplo, pirazolidin-1-ilo, pirazolidin-3-ilo), pirazolino (por ejemplo, pirazolin-1-ilo), tetrahidropirimidinilo (por ejemplo, tetrahidropirimidin-1-ilo), dihidrotriazolilo (por ejemplo, 2,3-dihidro-1H-1,2,3-triazol-1-ilo), tetrahidrotriazolilo (por ejemplo, 2,3,4,5-tetrahidro-1H-1,2,3-triazol-1-ilo) y similares;

grupos heterocíclicos no aromáticos fusionados tales como dihidroindolilo (por ejemplo, 2,3-dihidro-1H-indol-1-ilo), dihidroisoindolilo (por ejemplo, 1,3-dihidro-2H-isoindol-2-ilo), dihidrobenzofuranilo (por ejemplo, 2,3-dihidro-1-benzofuran-5-ilo), dihidrobenzodioxinilo (por ejemplo, 2,3-dihidro-1,4-benzodioxinilo), dihidrobenzodioxepinilo (por ejemplo, 3,4-dihidro-2H-1,5-benzodioxepinilo), tetrahidrobenzofuranilo (por ejemplo, 4,5,6,7-tetrahidro-1-benzofuran-3-ilo), cromenilo (por ejemplo, 4H-cromen-2-ilo, 2H-cromen-3-ilo), dihidrocromenilo (por ejemplo, 3,4-dihidro-2H-cromen-2-ilo), dihidroquinolilo (por ejemplo, 1,2-dihidroquinolin-4-ilo), tetrahidroquinolilo (por ejemplo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolin-4-ilo), dihidroisoquinolilo (por ejemplo, 1,2-dihidroisoquinolin-4-ilo), tetrahidroisoquinolilo (por ejemplo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-ilo), dihidroftalazinilo (por ejemplo, 1,4-dihidroftalazin-4-ilo) y similares;

y similares.

40 R^1 es

(1) un átomo halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de yodo),

(2) un grupo alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo, etilo, isopropilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos halógenos (por ejemplo, un átomo de flúor) o

45 (3) un grupo alcoxi C_{1-10} (por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, 2,5-dimetilhexil-3-oxi) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(i) un grupo alcoxi C_{1-6} (por ejemplo, metoxi)

R^2 es un átomo de hidrógeno o se encuentra ausente.

R^3 es

(1) un átomo halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor, un átomo de cloro),

50 (2) un grupo alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo, etilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos halógenos (por ejemplo, un átomo de flúor),

(3) un grupo alcoxi C_{1-10} (preferiblemente, un grupo alcoxi C_{1-6} (por ejemplo, metoxi, etoxi)) o

(4) un grupo amino.

R^4 es

(1) un átomo de hidrógeno,

(2) un grupo alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

5 (i) un grupo hidroxilo y

(ii) un grupo alcoxi C_{1-6} (por ejemplo, metoxi),

(3) un grupo hidroxilo o

(4) $-CO-R^7$ en donde

R^7 es

10 (1) un grupo hidroxilo o

(2) un grupo alcoxi C_{1-6} (por ejemplo, metoxi, etoxi) o

(3) un grupo amino opcionalmente monosustituido o disustituido con grupos alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituidos con 1 a 3 grupos alcoxi C_{1-6} (por ejemplo, metoxi).

Los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes.

15 Ejemplos de heterociclo que contiene nitrógeno de 5 o 6 miembros formados por R^{8B} y R^{8C} incluyen pirrolidina, imidazolidina, pirazolidina, piperidina, piperazina, morfolina, tiomorfolina y similares.

R^5 es

(1) $-OR^{8A}$, en donde R^{8A} es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo, etilo), o

(2) $-NR^{8B}R^{8C}$

20 en donde

R^{8B} es

(1) un átomo de hidrógeno,

(2) un grupo alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo, etilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un grupo carboxilo, un grupo hidroxilo y un grupo alcoxi C_{1-6} -carbonilo (por ejemplo, metoxycarbonilo, etoxycarbonilo), o

25

(3) $-SO_2-R^9$, en donde R^9 es un grupo alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo, etilo) y

R^{8C} es

(1) un átomo de hidrógeno o

(2) un grupo alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo, etilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un grupo carboxilo, un grupo hidroxilo y un grupo alcoxi C_{1-6} -carbonilo (por ejemplo, metoxycarbonilo, etoxycarbonilo), o

30

R^{8B} y R^{8C} combinados forman, junto con el átomo de nitrógeno adyacente, un heterociclo que contiene nitrógeno de 5 o 6 miembros (preferiblemente, un heterociclo no aromático que contiene nitrógeno de 5 o 6 miembros (por ejemplo, pirrolidina, morfolina)).

35 Ejemplos de heterociclo aromático de 5 o 6 miembros para el anillo Ar^1 incluyen un heterociclo aromático de 5 o 6 miembros que contiene 1 a 4 heteroátomos a seleccionados de un átomo de oxígeno, un átomo de azufre y un átomo de nitrógeno como un átomo constitutivo del anillo además del átomo de carbono. Ejemplos preferibles de estos incluyen furano, tiofeno, piridina, pirimidina, piridazina, pirazina, pirrolo, imidazol, pirazol, tiazol, isotiazol, oxazol, isoxazol, oxadiazol, tiadiazol, triazol, tetrazol, triazina y similares.

40 Preferiblemente, el anillo Ar^1 es benceno o un heterociclo aromático de 5 o 6 miembros (por ejemplo, furano, pirazol, oxazol, tiazol, piridina, pirimidina, pirazina), cada uno de los cuales se encuentra opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados de

(1) un átomo halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor, un átomo de cloro) y

(2) un grupo alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo).

Ejemplos de heterociclo aromático de 6 miembros para el anillo Ar^2 incluyen un heterociclo aromático de 6 miembros que contiene 1 a 4 heteroátomos a seleccionados de un átomo de oxígeno, un átomo de azufre y un átomo de nitrógeno como un átomo constitutivo del anillo además del átomo de carbono. Ejemplos preferibles de estos

5 incluyen piridina, pirimidina, piridazina, pirazina, triazina y similares.

El anillo Ar^2 es benceno o un heterociclo aromático de 6 miembros (por ejemplo, piridina), cada uno de los cuales se encuentra opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados de

(1) un átomo halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo),

(2) un grupo ciano,

10 (3) un grupo alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo, etilo, propilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos halógenos (por ejemplo, un átomo de flúor) y un grupo hidroxilo,

(4) un grupo alcoxi C_{1-6} (por ejemplo, metoxi),

(5) un grupo alqueno C_{2-6} (por ejemplo, vinilo),

(6) un grupo cicloalquilo C_{3-10} (por ejemplo, ciclopropilo),

15 (7) un grupo formilo,

(8) un grupo alquilo C_{1-6} -carbonilo (por ejemplo, acetilo),

(9) un grupo carbamoilo opcionalmente monosustituido o disustituido con grupos alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo),

(10) un grupo arilo C_{6-10} (por ejemplo, fenilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos halógenos (por ejemplo, un átomo de cloro) y

20 (11) un grupo heterocíclico aromático (por ejemplo, pirazolilo) opcionalmente sustituido para 1 a 3 alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo),

es un enlace simple o un enlace doble.

es, preferiblemente, un enlace doble.

25 L^1 es un grupo representado por la fórmula: $-L^{1A}-L^{1B}$ (en donde L^{1A} es CH_2 opcionalmente sustituido con grupos alquilo C_{1-3} y L^{1B} es O, S, SO, SO_2 o CH_2).

Preferiblemente, L^1 es $-CH_2O-$, $-CH(CH_3)O-$, $-CH_2S-$, $-CH_2SO-$, $-CH_2SO_2-$ o $-CH_2CH_2-$.

En particular, L^1 es preferiblemente $-CH_2O-$.

El «grupo alqueno C_{1-3} » para L^2 o L^4 es un grupo alqueno C_{1-3} de cadena lineal o ramificada, y ejemplos de estos incluyen $-CH_2-$, $CH(CH_3)-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH(CH_3)CH_2-$, $-CH_2CH(CH_3)-$, $-CH_2CH_2CH_2-$ y similares.

30 Cada uno de L^2 y L^4 es, preferiblemente, un enlace o un grupo alqueno C_{1-3} (por ejemplo, $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH(CH_3)-$) opcionalmente sustituidos con grupos hidroxilo.

L^3 es un enlace, O, S o NR^6 , en donde R^6 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido.

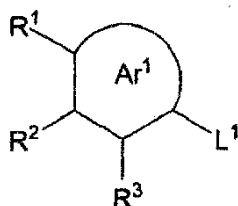
Preferiblemente, L^3 es un enlace, O, S o NH.

35 Preferiblemente, $-L^2-L^3-L^4-$ es un enlace, $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH(CH_3)-$, $-CH(CH_2OH)-$, $-OCH_2-$, $-SCH_2-$, $-CH_2CH_2SCH_2-$, $-NHCH_2-$, $-CH_2NH-$ o $-NH-$.

X es, preferiblemente, O, S o SO_2 .

X es, preferiblemente, O o S.

El enlace de R^1 , R^2 , R^3 o L^1 al anillo Ar^1 en la estructura parcial de fórmula (I)



muestra únicamente la posición de enlace de R^1 , R^2 , R^3 o L^1 al anillo Ar^1 , y el átomo en el anillo Ar^1 al que se enlaza R^1 , R^2 , R^3 o L^1 no se limita a un átomo de carbono.

5 El átomo en el anillo Ar^1 al que se enlaza R^1 es un átomo de carbono o un átomo de nitrógeno.

El átomo en el anillo Ar^1 al que se enlaza R^2 es un átomo de carbono, un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre.

El átomo en el anillo Ar^1 al que se enlaza R^3 es un átomo de carbono o un átomo de nitrógeno.

El átomo en el anillo Ar^1 al que se enlaza L^1 es un átomo de carbono o un átomo de nitrógeno.

10 Los compuestos de la presente invención son el Compuesto (I), en donde

el anillo Ar^1 es benceno o un heterociclo aromático de 5 o 6 miembros (por ejemplo, furano, pirazol, oxazol, tiazol, piridina, pirimidina, pirazina), cada uno de los cuales se encuentra opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados de

(1) un átomo halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor, un átomo de cloro) y

15 (2) un grupo alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo),

el anillo Ar^2 es benceno o un heterociclo aromático de 6 miembros (por ejemplo, piridina), cada uno de los cuales se encuentra opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados de

(1) un átomo halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo),

(2) un grupo ciano,

20 (3) un grupo alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo, etilo, propilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos halógenos (por ejemplo, un átomo de flúor) y un grupo hidroxilo,

(4) un grupo alcoxi C_{1-6} (por ejemplo, metoxi),

(5) un grupo alqueno C_{2-6} (por ejemplo, vinilo),

(6) un grupo cicloalquilo C_{3-10} (por ejemplo, ciclopropilo),

25 (7) un grupo formilo,

(8) un grupo alquilo C_{1-6} -carbonilo (por ejemplo, acetilo),

(9) un grupo carbamoilo opcionalmente monosustituido o disustituido con grupos alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo),

(10) un grupo arilo C_{6-10} (por ejemplo, fenilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos halógenos (por ejemplo, un átomo de cloro) y

30 (11) un grupo heterocíclico aromático (por ejemplo, pirazolilo) opcionalmente sustituido para 1 a 3 alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo),

es un enlace simple o un enlace doble,

L^1 es un grupo representado por la fórmula: $-L^{1A}-L^{1B}-$ (en donde L^{1A} es CH_2 opcionalmente sustituido con un grupo alquilo C_{1-3} y L^{1B} es O, S, SO, SO_2 o CH_2) (específicamente, $-CH_2O-$, $-CH(CH_3)O-$, $-CH_2S-$, $-CH_2SO-$, $-CH_2SO_2-$ o $-CH_2CH_2-$),

35 cada uno de L^2 y L^4 es un enlace o un grupo alqueno C_{1-3} (por ejemplo, $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH(CH_3)-$) opcionalmente sustituidos con grupos hidroxilo.

L^3 es un enlace, O, S o NR^6 , en donde R^6 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente

sustituido,

(ejemplos específicos de $-L^2-L^3-L^4-$ incluyen un enlace, $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$, $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})-$, $-\text{OCH}_2-$, $-\text{SCH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_2-$, $-\text{NHCH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{NH}-$ y $-\text{NH}-$).

X es N, O, S o SO_2 ,

5 R^1 es

(1) un átomo halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de yodo),

(2) un grupo alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo, etilo, isopropilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos halógenos (por ejemplo, un átomo de flúor) o

10 (3) un grupo alcoxi C_{1-10} (por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, 2,5-dimetilhexil-3-oxi) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(i) un grupo alcoxi C_{1-6} (por ejemplo, metoxi)

R^2 es un átomo de hidrógeno o se encuentra ausente;

R^3 es

(1) un átomo halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor, un átomo de cloro),

15 (2) un grupo alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo, etilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos halógenos (por ejemplo, un átomo de flúor),

(3) un grupo alcoxi C_{1-10} (preferiblemente, un grupo alcoxi C_{1-6} (por ejemplo, metoxi, etoxi)) o

(4) un grupo amino,

R^4 es

20 (1) un átomo de hidrógeno,

(2) un grupo alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(i) un grupo hidroxilo y

(ii) un grupo alcoxi C_{1-6} (por ejemplo, metoxi),

(3) un grupo hidroxilo o

25 (4) $-\text{CO}-\text{R}^7$ en donde

R^7 es

(1) un grupo hidroxilo o

(2) un grupo alcoxi C_{1-6} (por ejemplo, metoxi, etoxi) o

30 (3) un grupo amino opcionalmente monosustituido o disustituido con grupos alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituidos con 1 a 3 grupos alcoxi C_{1-6} (por ejemplo, metoxi) y

R^5 es

(1) $-\text{OR}^{8A}$, en donde R^{8A} es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo, etilo), o

(2) $-\text{NR}^{8B}\text{R}^{8C}$

en donde

35 R^{8B} es

(1) un átomo de hidrógeno,

(2) un grupo alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo, etilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un grupo carboxilo, un grupo hidroxilo y un grupo alcoxi C_{1-6} -carbonilo (por ejemplo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo), o

40 (3) $-\text{SO}_2-\text{R}^9$, en donde R^9 es un grupo alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo, etilo) y

R^{8C} es

(1) un átomo de hidrógeno o

(2) un grupo alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo, etilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un grupo carboxilo, un grupo hidroxilo y un grupo alcoxi C₁₋₆-carbonilo (por ejemplo, metoxycarbonilo, etoxycarbonilo), o

R^{8B} y R^{8C} combinados forman, junto con el átomo de nitrógeno adyacente, un heterociclo que contiene nitrógeno de 5 o 6 miembros (preferiblemente, un heterociclo no aromático que contiene nitrógeno de 5 o 6 miembros (por ejemplo, pirrolidina, morfolina)).

Preferiblemente, una sal del compuesto representado por la fórmula (I) es una sal farmacéuticamente aceptable. Ejemplos de dicha sal incluyen sales con base inorgánica, sales con base orgánica, sales de ácido inorgánico, sales de ácido orgánico, sales de aminoácidos básicos o ácidos, y similares.

Ejemplos preferibles de la sal de base inorgánica incluyen sales de metales alcalinos, tales como sal de yodo, sal de potasio y similares, y sales de metales alcalinotérreos, tales como sal de calcio, sal de magnesio y similares, sal de aluminio y similares.

Los ejemplos preferibles de sal con base orgánica incluyen sales con trimetilamina, trietilamina, piridina, picolina, etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, trometamina[tris(hidroximetil)metilamina], terc-butilamina, ciclohexilamina, bencilamina, dicitclohexilamina, N,N-dibenciletilenodiamina y similares.

Los ejemplos preferibles de sal con ácido inorgánico incluyen sales con ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico y similares.

Los ejemplos preferibles de sal con ácido orgánico incluyen sales con ácido fórmico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido ftálico, ácido fumárico, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido maleico, ácido cítrico, ácido succínico, ácido málico, ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico y similares.

Los ejemplos preferibles de sal con aminoácidos básicos incluyen sales con arginina, lisina, ornitina y similares.

Los ejemplos preferibles de sal con aminoácidos ácidos incluyen sales con ácido aspártico, ácido glutámico y similares.

El compuesto (I) se puede utilizar como un profármaco.

Un profármaco del compuesto (I) es un compuesto que se convierte en el compuesto (I) con una reacción debido a una enzima, un ácido gástrico, etc. en condiciones fisiológicas en el cuerpo vivo, es decir, un compuesto que se convierte en el compuesto (I) mediante oxidación, reducción, hidrólisis, etc., o un compuesto que se convierte al compuesto (I) mediante hidrólisis debida a ácido gástrico, etc.

Ejemplos del profármaco del compuesto (I) incluyen un compuesto obtenido al someter un grupo amino en el compuesto (I) a una acilación, alquilación o fosforilación (por ejemplo, un compuesto obtenido al someter un grupo amino en el compuesto (I) a una eicosanolación, alanilación, pentilaminocarbonilación, (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metoxycarbonilación, tetrahidrofuranilación, pirrolidilmetilación, pivaloiloximetilación o terc-butilación); un compuesto obtenido al someter un grupo hidroxilo en el compuesto (I) a una acilación, alquilación, fosforilación o boración (por ejemplo, un compuesto obtenido al someter un grupo hidroxilo en el compuesto (I) a una acetilación, palmitoilación, propanoilación, pivaloilación, succinilación, fumarilación, alanilación o dimetilaminometilcarbonilación); un compuesto obtenido al someter un grupo carboxilo en el compuesto (I) a una esterificación o amidación (por ejemplo, un compuesto obtenido al someter un grupo carboxilo en el compuesto (I) a una esterificación de etilo, esterificación de fenilo, carboximetilesterificación, dimetilaminometilesterificación, pivaloiloximetilesterificación, etoxycarboniloxietilesterificación, esterificación de ftalidilo, esterificación de (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metilo, esterificación de ciclohexiloxycarboniletilo o metil amidación, etc.) y similares. Dichos compuestos pueden producir a partir del compuesto (I) según un método conocido por sí mismo.

Un profármaco para el compuesto (I) también puede ser uno que se convierte en el compuesto (I) en condiciones fisiológicas, tal como se describe en IYAKUHIN no KAIHATSU, «Development of Pharmaceuticals», tomo 7, *Design of Molecules*, págs. 163-198, publicado por HIROKAWA SHOTEN, 1990.

En la presente memoria descriptiva, un profármaco se puede encontrar en forma de sal. Ejemplos de la sal incluyen aquellos ejemplificados como la sal del compuesto representado por la fórmula (I) anteriormente mencionada.

El compuesto (I) se puede marcar con un isótopo (por ejemplo, ³H, ¹³C, ¹⁴C, ¹⁸F, ³⁵S, ¹²⁵I) y similares.

El compuesto (I) puede ser un hidrato o no ser un hidrato, y puede ser un solvato o no ser un solvato.

El compuesto (I) también comprende una conversión de deuterio, en donde ¹H se convierte en ²H(D).

- El compuesto (I) puede ser un cocrystal o sal de cocrystal farmacéuticamente aceptable. En este caso, el cocrystal o sal de cocrystal significa una sustancia cristalina que consiste en dos o más sustancias particulares sólidas a temperatura ambiente, cada una con propiedades físicas diferentes (por ejemplo, estructura, punto de fusión, calor de fusión, higroscopicidad, solubilidad, estabilidad, etc.). El cocrystal y la sal de cocrystal se pueden preparar mediante un método de cocrystalización conocido por sí mismo.
- El compuesto (I) tiene baja toxicidad y se puede utilizar como un agente para la profilaxis o el tratamiento de varias enfermedades mencionadas más adelante en un mamífero (por ejemplo, ser humano, ratón, rata, conejo, perro, gato, bovino, caballo, porcino, mono) directamente o en forma de composición farmacéutica mediante mezcla con un portador farmacológicamente aceptable y similares.
- En este caso, los ejemplos de portador farmacológicamente aceptable incluyen varias sustancias portadoras orgánicas o inorgánicas convencionalmente utilizadas como materiales de preparación, las que se agregan como excipientes, lubricantes, aglutinantes o desintegrantes para preparaciones sólidas, como solvente, agente solubilizante, agente de suspensión, agente de isotonicidad, amortiguador o agente suavizantes para preparaciones líquidas, y similares. En caso de que sea necesario, también se pueden utilizar aditivos de preparación tales como conservantes, antioxidantes, colorantes, endulzantes y similares.
- Ejemplos preferibles del excipiente incluyen lactosa, sacarosa, D-manitol, D-sorbitol, almidón, almidón pregelatinizado, dextrina, celulosa cristalina, hidroxipropilcelulosa de baja sustitución, carboximetilcelulosa de sodio, goma arábiga, pululano, ácido silícico anhídrido ligero, silicato de aluminio sintético y aluminometasilicato de magnesio.
- Ejemplos preferibles del lubricante incluyen un estearato de magnesio, estearato de calcio, talco y sílice coloidal.
- Ejemplos preferibles de aglutinante incluyen almidón pregelatinizado, sacarosa, gelatina, goma arábiga, metilcelulosa, carboximetilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, celulosa cristalina, sacarosa, D-manitol, trehalosa, dextrina, pululano, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa y polivinilpirrolidona.
- Ejemplos preferibles de desintegrantes incluyen lactosa, sacarosa, almidón, carboximetilcelulosa, carboximetilcelulosa de calcio, croscarmelosa sódica, carboximetilalmidón de sodio, ácido silícico anhídrido ligero e hidroxipropilcelulosa poco sustituida.
- Ejemplos preferibles de solvente incluyen agua para inyección, salmuera fisiológica, solución de Ringer, alcohol, propilenglicol, polietilenglicol, aceite de sésamo, aceite de maíz, aceite de oliva y aceite de algodón.
- Ejemplos preferibles de agentes solubilizantes incluyen polietilenglicol, propilenglicol, D-manitol, trehalosa, benzoato de bencilo, etanol, trisaminometano, colesterol, trietanolamina, carbonato de sodio, citrato de sodio, salicilato de sodio y acetato de sodio.
- Ejemplos preferibles de agente de suspensión incluyen tensioactivos tales como esteariltrietaolamina, laurilsulfato sódico, ácido laurilaminopropiónico, lecitina, cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, monoestearato de glicerilo y similares; polímero hidrofílicos tales como alcohol polivinílico, polivinilpirrolidona, carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidroximetilcelulosa, hidroxetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa y similares; polisorbatos y aceite de ricino hidrogenado con polioxietileno.
- Ejemplos preferibles de agente de isotonicidad incluyen cloruro de sodio, glicerol, D-manitol, D-sorbitol y glucosa.
- Ejemplos preferibles de amortiguador incluyen amortiguadores tales como fosfato, acetato, carbonato, citrato y similares.
- Ejemplos preferibles de agentes suavizantes incluyen alcohol bencílico.
- Ejemplos preferibles de conservante incluyen paraoxibenzoato, clorobutanol, alcohol bencílico, alcohol fenético, ácido deshidroacético y ácido sórbico.
- Ejemplos preferibles de antioxidante incluyen sulfito, ascorbato y similares.
- Ejemplos preferibles de colorante incluyen colorantes alimentarios de alquitrán acuosos (por ejemplo, colorantes alimentarios de alquitrán tales como rojo para alimentos n.º 2 y n.º 3, amarillo para alimentos n.º 4 y n.º 5, azul para alimentos n.º 1 y n.º 2, etc.), tinte de laca insoluble en agua (por ejemplo, sal de aluminio del colorante alimentario de alquitrán acuoso anteriormente mencionado) y tinte natural (por ejemplo, β-caroteno, clorofila, rojo de óxido férrico).
- Ejemplos preferibles de agente endulzante incluyen sacarina sódica, glicirrizinato dipotásica, aspartamo y estevia.
- El medicamento que contiene la presente invención se puede administrar de forma segura por sí solo o mediante mezcla con un portador farmacéuticamente aceptable según un método conocido por sí mismo (por ejemplo, el método descrito en la farmacopea japonesa, etc.) como el método de producción de una preparación farmacéutica y, por ejemplo, en la forma de un comprimido (lo que incluye comprimidos con recubrimiento de azúcar, comprimidos

- recubiertos con películas, comprimidos sublinguales, comprimidos que se desintegran por vía oral, bucal y similares), una píldora, un polvo, gránulos, una cápsula (lo que incluye cápsulas blandas, microcápsulas), un caramelo, un jarabe, un líquido, una emulsión, una suspensión, una preparación de liberación controlada (por ejemplo, preparación de liberación inmediata, preparación de liberación sostenida, microcápsula de liberación sostenida), un aerosol, una película (por ejemplo, una película que se desintegra por vía oral, una película con adhesión a las mucosas orales), una inyección (por ejemplo, inyección subcutánea, inyección intravenosa, inyección intraperitoneal), infusión por goteo, preparación de tipo de absorción transdérmica, ungüento, loción, preparación adhesiva, supositorio (por ejemplo, supositorio rectal, supositorio vaginal), un pellet, una preparación nasal, una preparación pulmonar (inhalable), gotas oculares y similares de forma oral o parenteral (por ejemplo, administración intravenosa, intramuscular, subcutánea, intraorgánica, intranasal, intradérmica, por instilación, intracerebral, intrarrectal, intravaginal, intraperitoneal e intratumoral, administración al área cercana al tumor y administración directa a la lesión).

Dichas preparaciones pueden ser una preparación de liberación controlada, tal como una preparación de liberación inmediata, una preparación de liberación sostenida y similares (por ejemplo, microcápsula de liberación sostenida).

- Es posible producir una composición farmacéutica mediante un método convencionalmente utilizado en la técnica de preparaciones farmacéuticas, por ejemplo, el método descrito en la farmacopeia japonesa y similares.

Aunque el contenido del compuesto de la presente invención en la composición farmacéutica varía de acuerdo con la forma de dosificación, la dosis del compuesto de la presente invención y similares, por ejemplo, es de alrededor de 0.1 a 100% en peso.

- Durante la preparación de una preparación oral, es posible aplicar un recubrimiento, según sea necesario, con el objetivo de enmascarar el sabor, por sus propiedades entéricas o por su durabilidad.

Ejemplos de base de recubrimiento a utilizar para el recubrimiento incluyen una base de recubrimiento de azúcar, una base de recubrimiento de película soluble en agua, una base de recubrimiento de película entérica y una base de recubrimiento de liberación sostenida.

- Se usa sacarosa como la base de recubrimiento de azúcar. Asimismo, se pueden utilizar uno o más tipos seleccionados de talco, carbonato de calcio precipitado, gelatina, goma arábica, pululano, cera camauba y similares de forma combinada.

- Ejemplos de base de recubrimiento de película soluble en agua incluyen polímeros de celulosa tales como hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, metilhidroxietilcelulosa, etc., polímeros sintéticos tales como dietilaminoacetato de polivinilacetato, copolímero E de metacrilato de aminoalquilo [Eudragit E (nombre comercial)], polivinilpirrolidona, etc., y polisacáridos tales como pululano, etc.

- Ejemplos de la base de recubrimiento de película entérica incluyen polímeros de celulosa tales como ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, succinato de acetato de hidroxipropilmetilcelulosa, una carboximetilcelulosa y ftalato de acetato de celulosa, etc.; polímeros acrílicos tales como un copolímero de ácido metacrílico L [Eudragit L (nombre comercial)], copolímero de ácido metacrílico LD [Eudragit L-30D55 (nombre comercial)], copolímero de ácido metacrílico S [Eudragit S (nombre comercial)] y sustancias de origen natural tales como goma laca, etc.

- Ejemplos de bases de recubrimiento de película de liberación sostenida incluyen polímeros de celulosa tales como etilcelulosa, etc., y polímeros acrílicos tales como copolímero de metacrilato de aminoalquilo RS [Eudragit RS (nombre comercial)] y una suspensión de copolímero de acrilato de etilo y metacrilato de metilo [Eudragit NE (nombre comercial)], etc.

Las bases de recubrimiento descritas anteriormente se pueden usar luego de la mezcla con dos o más tipos de estos en proporciones adecuadas. Por ejemplo, también se puede usar un agente protector ligero tal como óxido de titanio, óxido férrico rojo y similares para el recubrimiento.

- El compuesto de la presente invención exhibe toxicidad baja (por ejemplo, toxicidad grave, toxicidad crónica, toxicidad genética, toxicidad reproductiva, toxicidad pulmonar, carcinogenicidad) y algunos efectos secundarios. Por consiguiente, se puede utilizar como un agente para la profilaxis, el tratamiento o un diagnóstico de varias enfermedades en un mamífero.

Dado que el compuesto de la presente invención tiene una actividad inhibitoria de GOAT superior, se puede utilizar como inhibidor de GOAT.

- El compuesto de la presente invención se puede utilizar para la profilaxis o el tratamiento de enfermedades en las que está involucrada la grelina.

Ejemplos de las enfermedades que involucran grelina incluyen obesidad, síndrome de grasa visceral, esteatosis hepática no alcohólica, esteatohepatitis no alcohólica, síndrome metabólico, diabetes (por ejemplo, diabetes tipo 1, diabetes tipo 2, diabetes gestacional, diabetes por obesidad), hiperglucemia posprandial, hiperlipidemia (por

ejemplo, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, colesterolemia con LDL elevado, colesterolemia con HDL bajo, hiperlipemia posprandial), complicaciones de la diabetes [por ejemplo, neuropatía, nefropatía, retinopatía, cardiomiopatía, macroangiopatía, osteopenia, coma hiperosmolar, gangrena, xerostomía, hipoacusia, trastorno cerebrovascular, trastorno de circulación de sangre periférica, infecciones (por ejemplo, infección respiratoria, infección del tracto urinario, infección gastrointestinal, infecciones de tejidos blandos dérmicos, infección de extremidades inferiores), gangrena diabética], enfermedades digestivas (por ejemplo, síndrome de intestino irritable, diarrea grave o crónica, enfermedad del tracto gastrointestinal funcional, colitis ulcerativa, esofagitis corrosiva grave, gastritis corrosiva grave, enfermedad de Crohn, pancreatitis grave, pancreatitis crónica), enfermedades renales (por ejemplo, nefritis crónica, nefropatía diabética, glomerulonefritis, glomeruloesclerosis, insuficiencia renal, trastorno renal en estadio tardío, nefroesclerosis hipertensiva, pielonefritis, nefropatía por agua), enfermedades circulatorias (por ejemplo, enfermedades cardíacas isquémicas (infarto de miocardio, angina de pecho), hipertrofia cardíaca, cardiomiopatía, hipertensión, arterioesclerosis, arritmia, insuficiencia cardíaca, cardiopatía, endocarditis, aneurisma, prolapso de válvula mitral, tromboembolia venosa, involucramiento valvular), enfermedades autoinmunitarias (por ejemplo, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, psoriasis, lupus sistémico eritematoso, síndrome de Sjogren) y similares, así como trastornos del crecimiento (por ejemplo, acromegalia, gigantismo), enfermedades pulmonares obstructivas crónicas, neumonía, alcoholismo, dependencia a estimulantes, dependencia a narcóticos, dependencia al tabaco, ludopatía, trastornos alimenticios (por ejemplo, hiperorexia, hiperorexia neurótica, ingesta compulsiva, síndrome de Prader-Willi), cáncer de próstata, cáncer de mama, tumor en la hipófisis, tumor de ovario, cáncer de útero, cáncer de cuello uterino y similares.

El compuesto de la presente invención se puede utilizar para la forma de protección o la reparación regenerativa de dermatitis o eccema grave, y de varios tipos de dermatitis.

Debido a que el compuesto de la presente invención tiene una acción de protección muscular, se puede utilizar para la profilaxis de atrofia muscular y para la profilaxis o el tratamiento de sarcopenia, distrofia muscular o miastenia grave con el fin de mantener o regenerar los tejidos musculares. Además, se puede utilizar para la protección contra neuropatías, tal como daño espinal y similares.

Dado que el compuesto de la presente invención tiene una acción protectora en enfermedades neurológicas centrales, se puede utilizar para la profilaxis o el tratamiento de deficiencia cognitiva (por ejemplo, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, demencia cerebrovascular), ictus, infarto cerebral y similares.

Es posible utilizar el compuesto de la presente invención para mejorar síntomas, tales como dolor abdominal, náusea, vómitos, molestias en el abdomen superior y similares, asociados a úlcera péptica, gastritis crónica o aguda, colecistitis y similares.

Debido a que el compuesto de la presente invención tiene una acción de protección de células β del páncreas, se puede utilizar para mejorar la prognosis de un trasplante de islotes pancreáticos y similares. Además, dado que también tiene acción de promoción de cardioangiogénesis, se puede utilizar para la regeneración del tejido cardiovascular y similares.

El compuesto de la presente invención es útil para la profilaxis o el tratamiento de la obesidad, diabetes, hiperlipidemia, síndrome metabólico, esteatosis hepática no alcohólica, esteatohepatitis, sarcopenia, control del apetito, dependencia al alcohol o drogodependencia, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, demencia cerebrovascular, ictus, infarto cerebral, cardiopatía, enfermedad cardiovascular, algunos tipos de tumores (por ejemplo, cáncer de próstata, cáncer de mama, etc.) y similares.

El compuesto de la presente invención es particularmente útil para la profilaxis o el tratamiento de la obesidad, síndrome metabólico, diabetes, hipertensión, insuficiencia cardíaca, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, demencia cardiovascular, ictus, infarto cerebral, dependencia al alcohol o estimulantes, drogodependencia, cáncer de próstata, cáncer de mama y similares.

La Sociedad japonesa de diabetes informó nuevos criterios de diagnóstico de diabetes en 1999.

Según dicho informe, la diabetes es una afección que exhibe cualquiera de un nivel de glucosa en sangre en ayunas (concentración de glucosa en plasma intravenoso) de al menos 126 mg/dl, un nivel de prueba de tolerancia a 75 g de glucosa oral (75 g OGTT) de 2 horas (concentración de glucosa en plasma intravenoso) de al menos 200 mg/dl y un nivel de glucosa en sangre no en ayunas (concentración de glucosa en plasma intravenoso) de al menos 200 mg/dl. Una afección no comprendida por los criterios de diabetes anteriormente mencionados y que no es «una afección que presenta un nivel de glucosa en sangre en ayunas (concentración de glucosa en plasma intravenoso) de menos de 110 mg/dl o un nivel de prueba de tolerancia a 75 g de glucosa oral (75 g OGTT) de 2 horas (concentración de glucosa en plasma intravenoso) de menos de 140 mg/dl» (tipo normal) es conocida como un «intolerancia a la glucosa».

Además, la ADA (Asociación americana de diabetes) y la Organización Mundial de la Salud informaron nuevos criterios diagnósticos de diabetes en 1997 y 1998, respectivamente.

Según dichos informes, la diabetes es una afección que presenta un nivel de glucosa en sangre en ayunas

(concentración de glucosa en plasma intravenoso) de al menos 126 mg/dl y un nivel de prueba de tolerancia a 75 g de glucosa oral de 2 horas (concentración de glucosa en plasma intravenoso) de al menos 200 mg/dl.

Según los informes anteriormente mencionados, la intolerancia a la glucosa es una afección que exhibe un nivel de azúcar en sangre en ayunas (concentración de glucosa en plasma intravenoso) de menos de 126 mg/dl y un nivel de prueba de tolerancia a 75 g de glucosa oral de 2 horas (concentración de glucosa en plasma intravenoso) de al menos 140 mg/dl y menos de 200 mg/dl. Según el informe de la ADA, una afección que presenta un nivel de glucosa en sangre en ayunas (concentración de glucosa en plasma intravenoso) de al menos 110 mg/dl y menos de 126 mg/dl es conocida como IFG (glucosa alterada en ayunas). Según el informe de la OMS, entre las IFG (glucosa alterada en ayunas), una afección con un nivel de prueba de tolerancia a 75 g de glucosa oral de 2 horas (concentración de glucosa en plasma intravenoso) de menos de 140 mg/dl es GAA (glucemia alterada en ayunas).

También es posible utilizar el compuesto de la presente invención como un agente para la profilaxis o el tratamiento de diabetes, prediabetes, intolerancia a la glucosa, IFG (glucosa alterada en ayunas) y GAA (glucemia alterada en ayunas), tal como se determina según los nuevos criterios de diagnóstico anteriormente mencionados. Asimismo, el compuesto de la presente invención puede evitar la evolución de la prediabetes, intolerancia a la glucosa, IFG (glucosa alterada en ayunas) o GAA (glucemia alterada en ayunas) en diabetes.

Dado que el compuesto de la presente invención tiene acción de reducción del peso corporal, se puede utilizar como un agente para reducir el peso corporal en mamíferos. Los mamíferos diana pueden ser cualesquiera mamíferos cuyo peso corporal es necesario reducir. Los mamíferos pueden encontrarse en riesgo de aumento de peso corporal genéticamente o pueden padecer de enfermedades relacionadas al estilo de vida, tal como diabetes, hipertensión y/o hiperlipidemia y similares. El exceso de alimentación o una dieta con desequilibrio de nutrientes puede provocar el aumento de peso corporal, o este puede derivar de fármacos concomitantes (por ejemplo, agentes para potenciar la sensibilidad a la insulina con actividad agonista de PPAR γ , tal como troglitazona, rosiglitazona, englitazona, ciglitazona, pioglitazona y similares). Además, el aumento de peso corporal puede ser previo a la obesidad o puede ser aumento de peso corporal en pacientes con obesidad. En este caso, la obesidad se define como un IMC (índice de masa corporal, peso corporal (kg)/[altura (m)]²) de al menos 25 según el criterio de la Japan Society for the Study of Obesity (Sociedad japonesa de estudio sobre la obesidad) o de al menos 30 según el criterio de la OMS.

El compuesto de la presente invención también es útil como un agente para la profilaxis o el tratamiento de síndrome metabólico. Debido a que los pacientes con síndrome metabólico tienen una incidencia extremadamente elevada de enfermedades cardiovasculares en comparación con pacientes con una enfermedad relacionada con el estilo de vida única, la profilaxis o el tratamiento del síndrome metabólico es ampliamente importante para evitar enfermedades cardiovasculares.

La OMS y NCEP anunciaron criterios para el diagnóstico del síndrome metabólico en 1999 y 2001, respectivamente. Según los criterios de la OMS, se diagnostica que los pacientes con al menos dos condiciones de obesidad abdominal, dislipidemia (TG altos o HDL baja) e hipertensión, además de hiperinsulinemia o intolerancia a la glucosa padecen de síndrome metabólico (*World Health Organization: Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and Its Complications. Parte I: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus*, Organización Mundial de la Salud, Ginebra, 1999). Según el criterio del Tercer panel sobre tratamiento de adultos del Programa de educación nacional sobre colesterol, el que constituye un indicador de gestión de enfermedades cardíacas isquémicas en Estados Unidos, los pacientes con al menos tres condiciones de obesidad abdominal, triglicéridos altos, colesterol HDL bajo, hipertensión e intolerancia a la glucosa padecen de síndrome metabólico («National Cholesterol Education Program: Executive Summary of the Third Report of National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adults Treatment Panel III)». *The Journal of the American Medical Association*, tomo 285, 2486-2497, 2001).

Aunque la dosis del compuesto de la presente invención varía conforme al sujeto de administración, la vía de administración, la enfermedad diana, el síntoma y similares, por ejemplo, para la administración oral a un paciente obeso adulto es de generalmente alrededor de 0,01 a 100 mg/kg de peso corporal, preferiblemente, de 0,05 a 30 mg/kg de peso corporal, más preferiblemente, de 0,5 a 10 mg/kg de peso corporal para una dosis, la que deseablemente se administra de una a tres veces al día.

Es posible utilizar el compuesto en combinación con medicamentos tales como agentes terapéuticos para la diabetes, agentes terapéuticos para complicaciones de la diabetes, agentes terapéuticos para hiperlipidemia, agentes antihipertensivos, agentes contra la obesidad, diuréticos, agentes antitrombóticos y similares (a los que, en adelante, se hará referencia como «fármaco concomitante») con el fin de potenciar la acción del compuesto de la presente invención o de reducir la dosis del compuesto y similares. No se limitan el momento de administración del compuesto de la presente invención y el del fármaco concomitante, y dichos fármacos concomitantes pueden ser compuestos de bajo peso molecular o vacunas, anticuerpos, polipéptidos o proteínas de peso molecular elevado, y similares. Estos se pueden administrar de forma simultánea o de forma escalonada al sujeto. Además, el compuesto de la presente invención y el fármaco concomitante se pueden administrar como dos clases de preparaciones que contienen ingredientes activos respectivos o una única preparación que contiene ambos ingredientes activos.

Es posible determinar de forma adecuada la dosis del fármaco concomitante con base en la dosis empleada

clínicamente. Además, es posible determinar de forma adecuada la relación de mezcla del compuesto de la presente invención y el fármaco concomitante según el sujeto de administración, la vía de administración, la enfermedad diana, la afección, la combinación y similares. Por ejemplo, cuando el sujeto de administración es un ser humano, es posible 0,01 a 100 partes en peso del fármaco concomitante por parte en peso del compuesto de la presente invención.

Ejemplos de agentes terapéuticos para la diabetes incluyen preparaciones de insulina (por ejemplo, preparaciones de insulina animal extraída del páncreas de bovinos o porcinos; preparaciones de insulina humana sintetizada de forma genética con *Escherichia coli* o levadura; insulina de cinc; insulina protamina cinc; fragmentos o derivados de insulina (por ejemplo, INS-1), preparación de insulina oral, sintetizadores de insulina (por ejemplo, pioglitazona o una sal de esta (preferiblemente, clorhidrato), rosiglitazona o una sal de esta (preferiblemente, maleato), Metaglidasen, AMG-131, Balaglitazona, MBX-2044, Rivoglitazona, Aleglitazar, Chiglitazar, Lobeglitazona, PLX-204, PN-2034, GFT-505, THR-0921, compuestos descritos en WO 2007/013694, WO 2007/018314, WO 2008/093639 o WO 2008/099794), inhibidores de α -glucosidasa (por ejemplo, voglibosa, acarbosa, miglitol, emiglitato), biguanidas (por ejemplo, metformina, buformina o una sal de esta (por ejemplo, clorhidrato, fumarato, succinato)), secretagogos de insulina [sulfonilureas (por ejemplo, tolbutamida, glibenclamida, gliclazida, clorpropamida, tolazamida, acetohexamida, glicopiramide, glimepirida, glipizida, glibuzol), repaglinida, nateglinida, mitiglinida o un hidrato de sal de calcio de estas], inhibidores de dipeptidilpeptidasa IV (por ejemplo, Alogliptina, Vildagliptina, Sitagliptina, Saxagliptina, BI1356, GRC8200, MP-513, PF-00734200, PHX1149, SK-0403, ALS2-0426, TA-6666, TS-021, KRP-104, 2-[[6-[(3R)-3-amino-1-piperidinil]-3,4-dihidro-3-metil-2,4-dioxo-1(2H)-pirimidinil]metil]-4-fluorobenzonitrilo o una sal de estos), agonistas de β 3 (por ejemplo, N-5984), agonistas de GPR40 (por ejemplo, el compuesto descrito en WO 2004/041266, WO 2004/106276, WO 2005/063729, WO 2005/063725, WO 2005/087710, WO 2005/095338, WO 2007/013689 o WO 2008/001931), agonistas de receptor de GLP-1 [por ejemplo, GLP-1, preparación GLP-1M, Liraglutida, Exenatida, AVE-0010, BIM-51077, Aib(8,35)hGLP-1(7,37)NH₂, CJC-1131, Albiglutida], agonistas de amilina (por ejemplo, pramlintida), inhibidores de fosfotirosina fosfatasa (por ejemplo, vanadato sódico), inhibidores de gluconeogénesis (por ejemplo, inhibidores de glucógeno fosforilasa, inhibidores de glucosa-6-fosfatasa, antagonistas de glucagón, inhibidores de FBPasa), inhibidores de SGLT2 (cotransportador de sodio y glucosa 2) (por ejemplo, Depagliflozina, AVE2268, TS-033, YM543, TA-7284, Remogliflozina, ASP1941), inhibidores de SGLT1, inhibidores de 11 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa (por ejemplo, BVT-3498), adiponectina o un agonista de esta, inhibidores de IKK (por ejemplo, AS-2868), fármacos que mejoran la resistencia a la leptina, agonistas de receptor de somatostatina, activadores de glucocinasa (por ejemplo, Piragliatina, AZD1656, AZD6370, TTP355, el compuesto descrito en WO 2006/112549, WO 2007/028135, WO 2008/047821, WO 2008/050821, WO 2008/136428 o WO2008/156757), GIP (péptido insulínico dependiente de la glucosa) y similares.

Ejemplos de agentes terapéuticos para complicaciones diabéticas incluyen inhibidores de aldosa reductasa (por ejemplo, tolrestat, epalrestat, zopolrestat, fidarestat, CT-112, ranirestat (AS-3201), lidorestat), factor neurotrófico y fármacos que lo aumentan (por ejemplo, NGF, NT-3, BDNF, factores neurotróficos y fármacos que lo aumentan (por ejemplo, 4-(4-clorofenil)-2-(2-metil-1-imidazolil)-5-[3-(2-metilfenoxi)propil]oxazol) descritos en WO 01/14372, un compuesto descrito en WO 2004/039365), promotores de regeneración nerviosa (por ejemplo, Y-128), inhibidores de PKC (por ejemplo, mesilato de ruboxistaurina), inhibidores de AGE (por ejemplo, ALT946, piratoxantina, bromuro de N-fenaciltiazolio (ALT766), ALT-711, EXO-226, piridiorina, piridoxamina), agonistas del receptor de GABA (por ejemplo, gabapentina, pregabalina), inhibidores de la reabsorción de serotonina y noradrenalina (por ejemplo, duloxetine), inhibidores del canal de sodio (por ejemplo, lacosamida), depuradores de oxígeno activos (por ejemplo, ácido tióctico), vasodilatadores cerebrales (por ejemplo, tiapurida, mexiletina), agonistas de receptor de somatostatina (por ejemplo, BIM23190), inhibidores de cinasa de regulación de señal de apoptosis 1 (ASK-1) y similares.

Ejemplos de agente terapéutico para hiperlipidemia incluyen compuestos de estatina (por ejemplo, pravastatina, simvastatina, lovastatina, atorvastatina, fluvastatina, rosuvastatina, pitavastatina o una sal de estos (por ejemplo, sal de sodio, sal de calcio)), inhibidores de escualeno sintasa (por ejemplo, un compuesto descrito en WO 97/10224, por ejemplo, ácido N-[[[(3R,5S)-1-(3-acetoxi-2,2-dimetilpropil)-7-cloro-5-(2,3-dimetoxifenil)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-4,1-benzoxazepin-3-il]acetil]piperidin-4-acético), compuestos de fibrato (por ejemplo, bezafibrato, clofibrato, simfibrato, clinofibrato), resinas de intercambio aniónico (por ejemplo, colestiramina), probucol, fármacos de ácido nicotínico (por ejemplo, nicosamol, niceritrol, niaspan), icosapentato de etilo, fitosteroles (por ejemplo, esteroles de soja, γ -orizanól), inhibidores de absorción del colesterol (por ejemplo, Zetia), inhibidores de CETP (por ejemplo, dalcetrapib, anacetrapib), preparaciones de ácido graso ω -3 (por ejemplo, ésteres de ω -3-ácido etílico 90) y similares.

Ejemplos de agente antihipertensivo incluyen inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (por ejemplo, captopril, enalapril, delapril etc.), antagonistas de angiotensina II (por ejemplo, candesartán cilexetil, candesartán, losartán, losartán de potasio, eprosartán, valsartán, telmisartán, irbesartán, tasosartán, olmesartán, olmesartán medoxomil, azilsartán, azilsartán medoxomil), antagonistas de calcio (por ejemplo, manidipina, nifedipina, efonidipina, nicardipina, amlodipina, cilnidipina y similares), β bloqueadores (por ejemplo, metoprolol, atenolol, propranolol, carvedilol, pindolol), clonidina y similares.

Ejemplos de agentes contra la obesidad incluyen inhibidores de la absorción de monoamina (por ejemplo, fentermina, sibutramina, mazindol, fluoxetina, tesofensina), agonistas de receptor 2C de serotonina (por ejemplo, lorcaserina), antagonistas de receptor 6 de serotonina, moduladores GABA de receptor H3 de histamina (por

ejemplo, topiramato), antagonistas de receptor de MCH (por ejemplo, SB-568849; SNAP-7941; compuestos descritos en WO 01/82925 o WO 01/87834), antagonistas Y de neuropéptidos (por ejemplo, velneperit), antagonistas de receptor de cannabinoides (por ejemplo, rimonabant, taranabant), antagonistas de grelina, antagonistas de receptor de grelina, inhibidores de enzima de acilación de grelina, antagonistas de receptor de opioide (por ejemplo, GSK-1521498), antagonistas de receptor de orexina, agonistas de receptor 4 de melanocortina, inhibidores de 11 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa (por ejemplo, AZD-4017), inhibidores de lipasa pancreática (por ejemplo, orlistat, cetilistat), agonistas β 3 (por ejemplo, N-5984), inhibidores de diacilglicerol aciltransferasa 1 (DGAT1), inhibidores de acetilCoA carboxilasa (ACC), inhibidores de enzima de estearoil-CoA desaturizada, inhibidores de proteína de transferencia de triglicérido microsomal (por ejemplo, R-256918), inhibidores de cotransporte de glucosa-Na (por ejemplo, JNJ-28431754, remogliflozina), inhibidores de NF κ (por ejemplo, HE-3286), agonistas PPAR (por ejemplo, GFT-505, DRF-11605), inhibidores de fosfotirosina fosfatasa (por ejemplo, vanadato sódico, Trodusquemín), agonistas de GPR119 (por ejemplo, PSN-821), activadores de glucocinasa (por ejemplo, AZD-1656), leptina, derivados de leptina (por ejemplo, metreleptina), CNTF (factor neurotrófico ciliar), BDNF (factor neurotrófico derivado del cerebro), agonistas de colecistocinina, preparaciones de péptido 1 tipo glucagón (GLP-1) (por ejemplo, preparaciones de GLP-1 animal extraído del páncreas de bovinos y cerdos; preparaciones de GLP-1 humano sintetizadas de forma genética con *Escherichia coli* o levadura; fragmentos o derivados de GLP-1 (por ejemplo, exenatida, liraglutida)), preparaciones de amilina (por ejemplo, pramlintida, AC-2307), agonistas Y de neuropéptidos (por ejemplo, PYY3-36, derivados de PYY3-36, obineptida, TM-30339, TM-30335), preparaciones de oxintomodulina: preparaciones de FGF21 (por ejemplo, preparaciones de FGF21 animal extraídas del páncreas de bovinos y cerdos, preparaciones de FGF21 humano genéticamente sintetizadas con *Escherichia coli* o levadura; fragmentos o derivados de FGF21)), un agente de combinación de una preparación de liberación sostenida de clorhidrato de naltrexona y una preparación de liberación sostenida de clorhidrato de bupropión, agentes anorexigénicos (por ejemplo, P-57) y similares.

Ejemplos de diuréticos incluyen derivados de xantina (por ejemplo, salicilato sódico de teobromuro, salicilato de calcio de teobromuro), preparaciones de tiazida (por ejemplo, etiazida, ciclopentiazida, triclorometiazida, hidroclorotiazida, hidroflumetiazida, bencilhidroclorotiazida, penflutixida, politiazida, metilclotiazida), preparaciones de antialdosterona (por ejemplo, espironolactona, triamtereno), inhibidores de anhidrasa carbónica (por ejemplo, acetazolamida), agentes de clorobenzenosulfonamida (por ejemplo, cloralidona, mefrusida, indapamida), azosemida, isosorbida, ácido etacrínico, piretanida, bumetanida, furosemida y similares.

Ejemplos de agente antitrombótico incluyen heparinas (por ejemplo, heparina sódica, heparina de calcio, enoxaparina sódica, dalteparina sódica), warfarinas (por ejemplo, warfarina de potasio), fármacos antitrombina (por ejemplo, argatrobano, dabigatran), agentes trombolíticos (por ejemplo, urocinasa, tisocinasa, alteplasa, nateplasa, monteplasa, pamiteplasa), inhibidores de agregado de plaquetas (por ejemplo, clorhidrato de ticlopidina, clopidogrel, E5555, SHC530348, cilostazol, icosapentato etílico, beraprost sódico, clorhidrato de sarpogrelato, prasugrel, E5555, SHC530348), inhibidores de FXa (por ejemplo, rivaroxaban, apixaban, edoxaban, YM150, compuestos descritos en WO 02/06234, WO 2004/048363, WO 2005/030740, WO 2005/058823 o WO 2005/113504) y similares.

El momento de administración del fármaco concomitante anteriormente mencionado no se limita y el compuesto de la presente invención y el fármaco concomitante se pueden administrar a un sujeto de forma simultánea o se pueden administrar en momentos diferentes. Es posible determinar la dosis del fármaco concomitante según la dosis clínicamente utilizada y se puede seleccionar de forma adecuada de acuerdo con el sujeto de administración, la vía de administración, las enfermedades, combinaciones de estos y similares.

El modo de administración del fármaco concomitante no se ve particularmente limitado y solamente es necesario combinar el compuesto de la presente invención y el fármaco concomitante durante la administración. Ejemplos de dicho modo de administración incluyen lo siguiente:

1) la administración de una preparación única obtenida mediante el procesamiento simultáneo del compuesto de la presente invención y el fármaco concomitante,

2) la administración simultánea de dos tipos de preparación del compuesto de la presente invención y el fármaco concomitante, producidos de forma individual, mediante la misma vía de administración,

3) la administración de dos tipos de preparaciones del compuesto de la presente invención y el fármaco concomitante, producidos de forma individual, de forma escalonada a través de la misma vía de administración,

4) la administración simultánea de dos tipos de preparación del compuesto de la presente invención y el fármaco concomitante, producidos de forma individual, mediante vías de administración diferentes,

5) la administración de dos tipos de preparaciones del compuesto de la presente invención y el fármaco concomitante, producidos de forma individual, de forma escalonada a través de diferentes vías de administración (por ejemplo, la administración en el orden del compuesto de la presente invención y el fármaco concomitante, o en el orden inverso) y similares.

Se puede seleccionar la relación de formación de compuestos del compuesto de la presente invención respecto al fármaco concomitante de forma adecuada de acuerdo con el sujeto de administración, la vía de administración,

enfermedades y similares.

Se explica el método de producción del compuesto de la presente invención a continuación.

Más adelante se describen métodos de producción representativos como ejemplos de los métodos de producción del compuesto (I) (lo que incluye compuesto (1a) a compuesto (1z)) o una sal de este, lo que no se debe interpretar de forma taxativa.

En los siguientes esquemas de reacción, cada uno de los compuestos iniciales se puede encontrar en forma de una sal, siempre que no inhiba la reacción. Ejemplos de la sal incluyen aquellos ejemplificados como la sal anteriormente mencionada del compuesto representado por la fórmula (I).

Cuando no se describe un método de producción específico, el compuesto inicial se puede encontrar comercialmente disponible o se puede producir según un método conocido en sí mismo o un método análogo de este.

El producto resultante obtenido mediante cada reacción se puede utilizar directamente como la mezcla de reacción o como un producto en bruto para la siguiente reacción, o se puede aislar de la mezcla de reacción según un método convencional, y se puede purificar según medios de separación tales como recristalización, destilación, cromatografía y HPLC, y similares. Cuando el producto resultante es una mezcla de estereoisómeros, es posible purificar la mezcla mediante medios de separación (por ejemplo, método de sal de diasterómero, cromatografía, HPLC o SFC (cromatografía de fluido supercrítico) y similares), por ejemplo, el método descrito en lo ejemplos o un método análogo a este, y similares.

Cuando se deben producir reacciones de alquilación, hidrólisis, aminación, esterificación, amidación, esterificación, eterificación, oxidación, reducción y similares en los esquemas de reacción que se encuentran más adelante, dichas reacciones se llevan a cabo según un método conocido en sí mismo. Ejemplos de dicho método incluyen los métodos descritos en *ORGANIC FUNCTIONAL GROUP PREPARATIONS*, 2.^a ed., ACADEMIC PRESS, INC., 1989; *Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations*, 2.^a ed., Wiley-VCH, 1999 y similares.

A continuación, se explican en términos genéricos los solventes que se utilizan para las siguientes reacciones.

Ejemplos de «solventes de nitrilo» incluyen acetonitrilo, propionitrilo y similares.

Ejemplos de «solventes de amida» incluyen N,N-dimetilformamida (DMF), N,N-dimetilacetamida, N-metilpirrolidona y similares.

Ejemplos de «solventes de hidrocarburos halogenados» incluyen diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano, tetracloruro de carbono y similares.

Ejemplos de «solventes de éter» incluyen dietiléter, diisopropiléter, metiléter terc-butílico, tetrahidrofurano (THF), 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano y similares.

Ejemplos de «solventes aromáticos» incluyen benceno, tolueno, xileno, clorobenceno, trifluorometilbenceno, piridina y similares.

Ejemplos de «solventes de hidrocarburos alifáticos» incluyen hexano, pentano, ciclohexano y similares.

Ejemplos de «solventes de sulfóxido» incluyen dimetilsulfóxido (DMSO) y similares.

Ejemplos de «solventes de alcohol» incluyen metanol, etanol, propanol, 2-propanol, butanol, isobutanol, terc-butanol y similares.

Ejemplos de «solventes de éster» incluyen metilacetato, acetato de etilo, acetato de n-butilo, acetato de terc-butilo y similares.

Ejemplos de «solventes de cetona» incluyen acetona, metiletilcetona y similares.

Ejemplos de «solventes de ácido orgánico» incluyen ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido trifluoroacético, ácido metanosulfónico y similares.

En cada reacción, cuando el compuesto inicial tiene un grupo amino, un grupo carboxilo, un grupo hidroxilo, un grupo carbonilo o un grupo sulfanilo como sustituyente, se puede introducir en dichos grupos un grupo protector generalmente utilizado en reacciones químicas peptídicas y similares. Al remover el grupo protector cuando sea necesario luego de la reacción, es posible obtener el compuesto diana.

Ejemplos del grupo protector de amino incluyen un grupo formilo, un grupo alquilo C₁₋₆-carbonilo, un grupo alcoxi C₁₋₆-carbonilo, un grupo benzoilo, un grupo aralquilo C₇₋₁₀-carbonilo (por ejemplo, bencilcarbonilo), un grupo aralquilo C₇₋₁₄-carbonilo (por ejemplo, benciloxycarbonilo, 9-fluorenilmetoxicarbonilo), un grupo tritilo, un grupo ftaloilo, un

grupo N,N-dimetilaminometileno, un grupo sililo sustituido (por ejemplo, trimetilsililo, trietilsililo, dimetilfenilsililo, terc-butildimetilsililo, terc-butildietilsililo), un grupo alquenilo C₂₋₆ (por ejemplo, 1-alilo) y similares. Dichos grupos se sustituyen opcionalmente con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un átomo halógeno, un grupo alcoxi C₁₋₆ y un grupo nitro.

5 Ejemplos de grupo protector de carboxilo incluyen un grupo alquilo C₁₋₆, un grupo aralquilo C₇₋₁₀ (por ejemplo, bencilo), un grupo fenilo, un grupo tritilo, un grupo sililo sustituido (por ejemplo, trimetilsililo, trietilsililo, dimetilfenilsililo, terc-butildimetilsililo, terc-butildietilsililo), un grupo alquenilo C₂₋₆ (por ejemplo, 1-alilo) y similares. Dichos grupos se sustituyen opcionalmente con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un átomo halógeno, un grupo alcoxi C₁₋₆ y un grupo nitro.

10 Ejemplos de grupo protector de hidroxilo incluyen un grupo alquilo C₁₋₆, un grupo fenilo, un grupo tritilo, un grupo aralquilo C₇₋₁₀ (por ejemplo, bencilo), un grupo formilo, un grupo alquilo C₁₋₆-carbonilo, un grupo benzoilo, un grupo aralquilo C₇₋₁₀-carbonilo (por ejemplo, bencilcarbonilo), un grupo 2-tetrahidropiraniilo, un grupo 2-tetrahidrofuranilo, un grupo sililo sustituido (por ejemplo, trimetilsililo, trietilsililo, dimetilfenilsililo, terc-butildimetilsililo, terc-butildietilsililo), un grupo alquenilo C₂₋₆ (por ejemplo, 1-alilo) y similares. Dichos grupos se sustituyen opcionalmente con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un átomo halógeno, un grupo alquilo C₁₋₆, un grupo alcoxi C₁₋₆ y un grupo nitro.

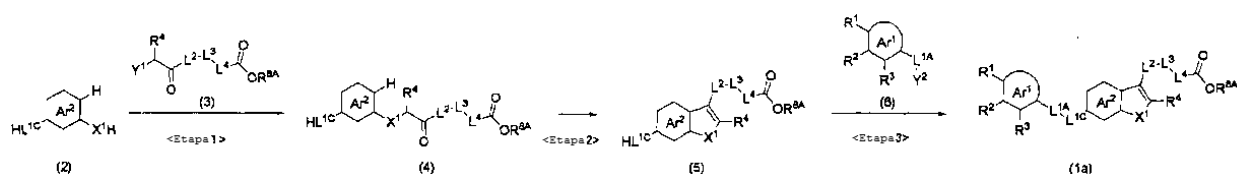
Ejemplos de «grupo protector de carbonilo» incluyen acetal cíclico (por ejemplo, 1,3-dioxano), acetal no cíclico (por ejemplo, dialquilacetal C₁₋₆) y similares.

20 Ejemplos de grupo protector de sulfanilo incluyen un grupo alquilo C₁₋₆, un grupo fenilo, un grupo tritilo, un grupo aralquilo C₇₋₁₀ (por ejemplo, bencilo), un grupo alquilo C₁₋₆-carbonilo, un grupo benzoilo, un grupo aralquilo C₇₋₁₀-carbonilo (por ejemplo, bencilcarbonilo), un grupo alcoxi C₁₋₆-carbonilo, un grupo arilo C₆₋₁₄-carbonilo (por ejemplo, feniloxycarbonilo), un grupo aralquilo C₇₋₁₄-carbonilo (por ejemplo, benciloxycarbonilo, 9-fluorenilmetoxycarbonilo), un grupo 2-tetrahidropiraniilo, un grupo alquilamino C₁₋₆-carbonilo (por ejemplo, metilaminocarbonilo, etilaminocarbonilo) y similares. Dichos grupos se sustituyen opcionalmente con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un átomo halógeno, un grupo alquilo C₁₋₆, un grupo alcoxi C₁₋₆ y un grupo nitro.

25 La introducción y la eliminación del grupo protector anteriormente mencionado se pueden llevar a cabo según un método conocido por sí mismo, por ejemplo, el método descrito en *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1980) o un método análogo.

30 El compuesto (I) (lo que incluye de compuesto (1a) a compuesto (1z)) se puede producir según, por ejemplo, el método ilustrado en los esquemas de reacción 1 a 16 o un método análogo a este. En el siguiente esquema de reacción, cada símbolo es tal como se definió anteriormente, a menos que se indique lo contrario.

<Esquema de reacción 1>



en donde cada uno de L^{1C} y X¹ es independientemente un átomo de oxígeno o un átomo de azufre, Y¹ es un grupo saliente, Y² es un grupo hidroxilo o un grupo saliente, y los otros símbolos son tal como se definieron anteriormente.

35 Ejemplos de grupo saliente para Y¹ o Y² incluyen un átomo halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo), alquilsulfonilo C₁₋₆ opcionalmente halogenado (por ejemplo, metanosulfonilo, etanosulfonilo, triclorometanosulfonilo, trifluorometanosulfonilo), arilsulfonilo C₆₋₁₀ opcionalmente con sustituyentes (por ejemplo, arilsulfonilo C₆₋₁₀ opcionalmente con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un grupo alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo, etilo), un grupo alcoxi C₁₋₆ (por ejemplo, metoxi, etoxi) y un grupo nitro (por ejemplo, fenilsulfonilo, naftilsulfonilo) y similares; ejemplos específicos incluyen fenilsulfonilo, m-nitrofenilsulfonilo, p-toluenosulfonilo y similares), acilo (por ejemplo, tricloroacetoxi, trifluoroacetoxi, etc.) y similares.

<Etapa 1>

Es posible producir el compuesto (4) al someter el compuesto (2) a una reacción de alquilación con el compuesto (3).

Dicha reacción se lleva a cabo en presencia de una base en un solvente inerte.

45 En general, la cantidad de compuesto (3) a utilizar es de 0,5 a 10 equivalentes, preferiblemente, de 1 a 5 equivalentes, respecto al compuesto (2).

- 5 Ejemplos de base incluyen hidruros de metales alcalinos tales como hidruro de sodio, hidruro de potasio y similares, hidróxidos de metales alcalinos tales como hidróxido de litio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio y similares, hidróxidos de metales alcalinotérreos tales como hidróxido de magnesio, hidróxido de calcio y similares, carbonatos de metales alcalinos tales como carbonato de sodio, carbonato de potasio y similares, carbonatos ácidos de metales alcalinos tales como carbonato ácido de sodio, carbonato ácido de potasio y similares, fosfatos de metales alcalinos tales como fosfato de sodio, fosfato de potasio y similares, alcóxidos de metales alcalinos con 1 a 6 átomos de carbono tales como metóxido de sodio, etóxido de sodio, terc-butoxido de sodio y similares, bases orgánicas tales como trimetilamina, trietilamina, N,N-diisopropiletilamina, piridina, picolina, N-metilpirrolidina, N-metilmorfolina, 1,5-diazabicyclo[4.3.0]-5-noneno, 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]-7-undeceno y similares, litios orgánicos tales como litio metílico, litio n-butilico, litio sec-butilico, litio terc-butilico y similares, amidas de litio tales como diisopropilamida de litio y similares.

En general, la cantidad de base a utilizar es de 1 a 10 equivalentes, preferiblemente, de 1 a 5 equivalentes, respecto al compuesto (2).

- 15 Ejemplos de solvente inerte incluyen solventes de nitrilo, solventes de amida, solventes de hidrocarburos halogenados, solventes de hidrocarburo, solventes de éter y similares. Estos se pueden utilizar en una mezcla de dos o más tipos de estos en una relación adecuada. Entre estos, son preferibles THF, DMF y similares.

En general, la temperatura de reacción es de -100 °C a 150 °C y preferiblemente, 0 °C a 100 °C.

El tiempo de reacción es, generalmente, de 5 minutos a 48 horas y, preferiblemente, de 30 minutos a 24 horas.

<Etapa 2>

- 20 El compuesto (5) se puede producir mediante la reacción del compuesto (4).

Dicha reacción se lleva a cabo en presencia de un ácido, sin solvente o en un solvente inerte.

Ejemplos del ácido incluyen ácido fosfórico, ácido metanosulfónico, pentóxido difosfórico, reactivo de Eaton y similares.

- 25 En general, la cantidad de ácido a utilizar es de 1 a 1000 equivalentes, preferiblemente, de 1 a 10 equivalentes, respecto al compuesto (4).

Ejemplos de solvente inerte incluyen solventes de hidrocarburos halogenados, solventes de hidrocarburo, solventes de éter y similares. Estos se pueden utilizar en una mezcla de dos o más tipos de estos en una relación adecuada. Entre estos, son preferibles los solventes de hidrocarburos halogenados y similares.

En general, la temperatura de reacción es de -100 °C a 150 °C y preferiblemente, 0 °C a 100 °C.

- 30 El tiempo de reacción es, generalmente, de 5 minutos a 48 horas y, preferiblemente, de 10 minutos a 24 horas.

<Etapa 3>

El compuesto (1a) se puede producir al someter el compuesto (5) a una reacción de alquilación (en el caso en que Y² es un grupo saliente) o la reacción de Mitsunobu (Y² es un grupo hidroxilo) con compuesto (6).

- 35 La reacción de alquilación se puede llevar a cabo según el método ejemplificado en la etapa 1 o un método análogo. La reacción de Mitsunobu se puede llevar a cabo, por ejemplo, según el método descrito en *Synthesis*, páginas 1-27, 1981, *Tetrahedron Lett.*, tomo 36, págs. 6373-6374, 1995, *Tetrahedron Lett.*, tomo 38, págs. 5831-5834, 1997 o similares, o un método análogo.

- 40 De forma específica, la reacción se lleva a cabo al someter el compuesto (5) a reacción con el compuesto (6) en presencia de un azodicarboxilato (por ejemplo, azodicarboxilato dietílico, azodicarboxilato diisopropílico, 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina, etc.) y una fosfina (por ejemplo, trifenilfosfina, tributilfosfina, etc.).

En general, la cantidad de compuesto (6) a utilizar es de 0,5 a 5 moles, preferiblemente, de 1 a 2 moles, por cada mol de compuesto (5).

La cantidad de azodicarboxilato a utilizar es de 1 a 10 moles, preferiblemente, de 1 a 5 moles, por cada mol de compuesto (5).

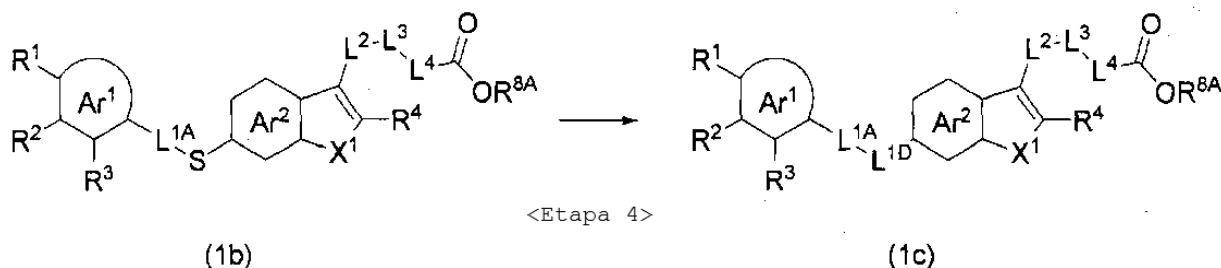
- 45 La cantidad de fosfina a utilizar es de 1 a 10 moles, preferiblemente, de 1 a 5 moles, por cada mol de compuesto (5).

La reacción se lleva a cabo de forma beneficiosa en un solvente inerte a la reacción. Aunque el solvente no se limita particularmente a medida que la reacción se desarrolla, ejemplos preferibles incluyen solventes de nitrilo, solventes de amida, solventes de hidrocarburos halogenados, solventes de hidrocarburo, solventes de éter, una mezcla de dichos solventes y similares.

El tiempo de reacción es, generalmente, de 5 minutos a 100 horas y, preferiblemente, de 30 minutos a 72 horas.

En general, la temperatura de reacción es de -20 °C a 200°C y preferiblemente, 0 °C a 100 °C.

<Esquema de reacción 2>



en donde L^{1D} es SO o SO_2 , y los otros símbolos son tal como se definieron anteriormente.

5 <Etapa 4>

Es posible producir el compuesto (1c) al someter el compuesto (1b) a una reacción de oxidación.

Dicha reacción se lleva a cabo en presencia de un oxidante en un solvente inerte.

Ejemplos de oxidante incluyen OXONE (marca registrada) ($2KHSO_5 \cdot KHSO_4 \cdot K_2SO_4$), H_2O_2 , PhIO, $LiClO_4$, $NaClO_4$, ácido 3-cloroperbenzoico y similares.

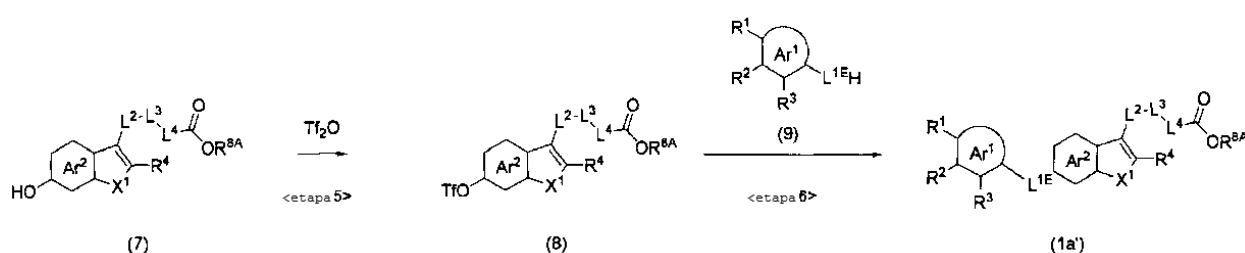
- 10 En general, la cantidad de oxidante a utilizar es de 1 a 100 equivalentes, preferiblemente, de 1 a 5 equivalentes, respecto al compuesto (1b).

Ejemplos de solvente inerte incluyen solventes de hidrocarburos halogenados, solventes de hidrocarburo, solventes de éter y similares. Estos se pueden utilizar en una mezcla de dos o más tipos de estos en una relación adecuada. Entre estos, son preferibles los solventes de hidrocarburos halogenados, tolueno y similares.

- 15 En general, la temperatura de reacción es de -100 °C a 150 °C y preferiblemente, 0 °C a 100 °C.

El tiempo de reacción es, generalmente, de 5 minutos a 48 horas y, preferiblemente, de 30 minutos a 24 horas.

<Esquema de reacción 3>



en donde L^{1E} es una fórmula: $-L^{1A}-L^{1C}-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$ opcionalmente sustituido o $-\text{C}\equiv\text{C}-$, y los otros símbolos son tal como se definieron anteriormente.

20 <Etapa 5>

El compuesto (8) se puede producir mediante la reacción del compuesto (7) con anhídrido trifluorometanosulfónico.

En general, dicha reacción se lleva a cabo en presencia de una base en un solvente inerte.

En general, la cantidad de anhídrido trifluorometanosulfónico a utilizar es de 1 a 10 equivalentes, preferiblemente, de 1 a 5 equivalentes, respecto al compuesto (7).

- 25 Ejemplos preferibles de la base incluyen aminas aromáticas, aminas terciarias y similares.

En general, la cantidad de base a utilizar es de 1 a 100 equivalentes, preferiblemente, de 1 a 1,5 equivalentes, respecto al compuesto (7).

Ejemplos de solvente inerte incluyen solventes aromáticos, solventes de hidrocarburos alifáticos, solventes de éter, solventes de éster, solventes de amida y similares. Estos se pueden utilizar en una mezcla de dos o más tipos de estos en una relación adecuada.

En general, la temperatura de reacción es de -70 °C a 150°C y preferiblemente, de -20 °C a 100 °C.

- 5 El tiempo de reacción es, generalmente, de 0,1 a 100 horas y, preferiblemente, de 0,1 a 40 horas.

<Etapa 6>

El compuesto (1a) se puede producir mediante la reacción del compuesto (8) con compuesto (9).

En general, dicha reacción se lleva a cabo en presencia de una base en un solvente inerte.

- 10 En general, la cantidad de compuesto (9) a utilizar es de alrededor de 0,5 a 10 moles, preferiblemente, de alrededor de 0.5 a 5 moles, por cada mol de compuesto (8).

Ejemplos de base incluyen hidruros de metales alcalinos tales como hidruro de sodio, hidruro de potasio y similares, hidróxidos de metales alcalinos tales como hidróxido de litio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio y similares, hidróxidos de metales alcalinotérreos tales como hidróxido de magnesio, hidróxido de calcio y similares, carbonatos de metales alcalinos tales como carbonato de sodio, carbonato de potasio y similares, carbonatos ácidos de metales alcalinos tales como carbonato ácido de sodio, carbonato ácido de potasio y similares, fosfatos de metales alcalinos tales como fosfato de sodio, fosfato de potasio y similares, alcóxidos de metales alcalinos con 1 a 6 átomos de carbono tales como metóxido de sodio, etóxido de sodio, terc-butóxido de sodio y similares, bases orgánicas tales como trimetilamina, trietilamina, N,N-diisopropiletilamina, piridina, picolina, N-metilpirrolidina, N-metilmorfolina, 1,5-diazabicyclo[4.3.0]-5-noneno, 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]-7-undeceno y similares, litios orgánicos tales como litio metílico, litio n-butilico, litio sec-butilico, litio terc-butilico y similares, amidas de litio tales como diisopropilamida de litio y similares.

En general, la cantidad de base a utilizar es de alrededor de 1 a 20 moles, preferiblemente, de alrededor de 1 a 5 moles, por cada mol de compuesto (8).

- 25 Ejemplos de solvente inerte incluyen solventes de nitrilo, solventes de amida, solventes de hidrocarburos halogenados, solventes de hidrocarburo, solventes de éter y similares. Estos se pueden utilizar en una mezcla de dos o más tipos de estos en una relación adecuada. Entre estos, son preferibles el THF, DMF, tolueno y similares.

El uso de un catalizador de metal de transición generalmente promueve dicha reacción. Los complejos metálicos que contiene varios ligandos se pueden utilizar como un catalizador de metal de transición y ejemplos de estos incluyen compuestos de paladio [por ejemplo, acetato de paladio(II), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio, tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0), cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II), cloruro de [1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno]paladio(II), diclorobis(trietilfosfina)paladio(II) y similares], compuestos de níquel [por ejemplo, tetrakis(trifenilfosfina)níquel(0), cloruro de bis(trietilfosfina)níquel(II), cloruro de bis(trifenilfosfina)níquel(II) y similares], compuestos de [por ejemplo, cloruro de tris(trifenilfosfina)rodio(III) y similares], compuestos de cobalto, compuestos de cobre [por ejemplo, óxido de cobre, cloruro de cobre(II) y similares], compuestos de platino y similares. Entre ellos, se prefieren compuestos de paladio, compuestos de níquel y compuestos de cobre.

La cantidad de catalizador de metal de transición a utilizar es de alrededor de 0,000001 a 5 moles, preferiblemente, de alrededor de 0.0001 a 1 mol, por cada mol de compuesto (7). Cuando se utiliza para la reacción un catalizador metálico no estable para oxígeno, la reacción se lleva a cabo, preferiblemente, en una corriente de gas inactiva (por ejemplo, gas argón o gas nitrógeno).

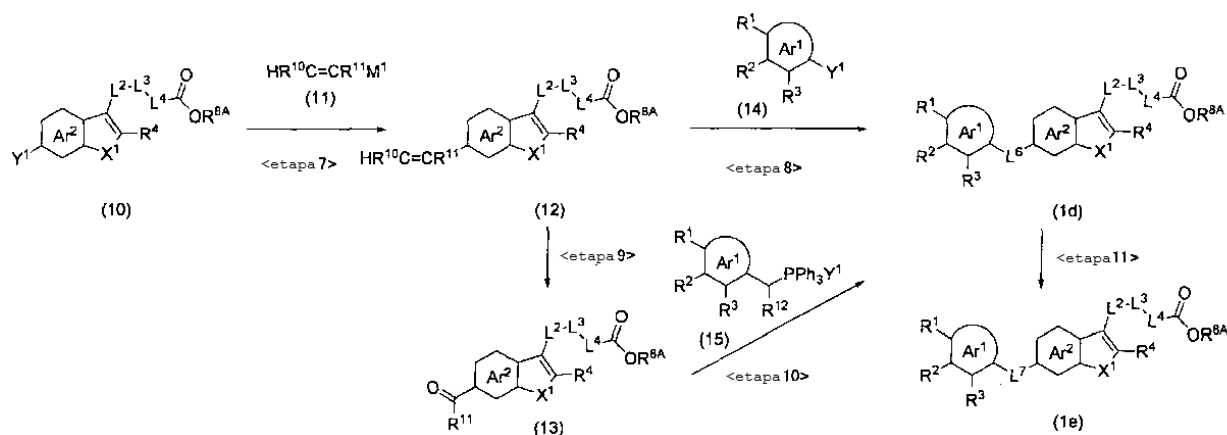
- 40 Dicha reacción se puede llevar a cabo en presencia de un ligando (por ejemplo, fosfina, etc.) y un catalizador de metal de transición anteriormente mencionado por separado para promover la reacción. Ejemplos de ligando incluyen trifenilfosfina, 1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno, 2,2'-bis(difenilfosfina)-1,1'-binaftilo, 2-diciclohexilfosfina-2',6'-dimetoxibifenilo, 2-diciclohexilfosfina-2',4',6'-triisopropilbifenilo, bis(2-difenilfosfinafenil)éter, 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfina)xanteno y similares.

- 45 En general, la cantidad de ligando a utilizar es de 1 a 50 equivalentes, preferiblemente, de 1 a 10 equivalentes, por equivalente del catalizador de metal de transición.

La temperatura de reacción es de -10 °C a 250 °C y preferiblemente, de 0 °C a 150 °C.

El tiempo de reacción es, generalmente, de 1 minuto a 200 horas y, preferiblemente, de 5 minutos a 100 horas.

<Esquema de reacción 4>



en donde cada uno de R^{10} , R^{11} y R^{12} se sustituye opcionalmente de forma independiente con alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} o similares, M^1 es un metal (por ejemplo, boro, estaño, sílice, potasio, sodio, litio, aluminio, magnesio, cobre, mercurio, zinc, talio y similares, que opcionalmente forma complejos o se halogena) o un átomo de hidrógeno, L^6 se sustituye opcionalmente con $-CH=CH-$, L^7 se sustituye opcionalmente con $-CH_2CH_2-$, y los otros símbolos son tal como se definieron anteriormente.

<Etapa 7>

Es posible producir el compuesto (12) al hacer reaccionar el compuesto (10) con el compuesto (11) según el método ejemplificado en la etapa 6 o un método análogo a este.

<Etapa 8>

Es posible producir el compuesto (1d) al hacer reaccionar el compuesto (12) con el compuesto (14) según el método ejemplificado en la etapa 6 o un método análogo a este.

<Etapa 9>

Es posible producir el compuesto (13) al someter el compuesto (12) a una reacción de oxidación.

Dicha reacción se lleva a cabo en presencia de un oxidante en un solvente inerte.

La reacción de oxidación se puede llevar a cabo según un método conocido por sí mismo, por ejemplo, el método descrito en *Heterocycles*, páginas 2263-2267, 1992, o similares o un método análogo.

Ejemplos de oxidante incluyen ozono, permanganato de potasio, periodato de sodio, tetraóxido de osmio y similares.

En general, la cantidad de oxidante a utilizar es de 1 a 5 equivalentes, preferiblemente, de 1 a 1,5 equivalentes, respecto al compuesto (12).

Ejemplos de solvente inerte incluyen solventes de alcohol, solventes de nitrilo, solventes de amida, solventes de hidrocarburos halogenados, solventes de éter, agua y similares. Estos se pueden utilizar en una mezcla de dos o más tipos de estos en una relación adecuada. Entre estos, son preferibles los solventes de nitrilo, solventes de hidrocarburos halogenados y similares.

En general, la temperatura de reacción es de -100°C a 50°C y preferiblemente, -78°C a 30°C .

El tiempo de reacción es, generalmente, de 5 minutos a 48 horas y, preferiblemente, de 30 minutos a 24 horas.

<Etapa 10>

El compuesto (1d) se puede producir mediante la reacción del compuesto (13) con compuesto (15) (reacción de Wittig).

Dicha reacción se lleva a cabo en presencia de una base en un solvente inerte. Ejemplos de base incluyen los ejemplificados en la etapa 1 y similares.

En general, la cantidad de base a utilizar es de 1 a 5 equivalentes, preferiblemente, de 1 a 1,5 equivalentes, respecto al compuesto (13).

En general, la cantidad de compuesto (15) a utilizar es de 0,5 a 5 equivalentes, preferiblemente, de 1 a 1,5 equivalentes, respecto al compuesto (13).

- 5 Ejemplos de solvente inerte incluyen solventes de alcohol, solventes de nitrilo, solventes de amida, solventes de hidrocarburos halogenados, solventes de éter y similares. Estos se pueden utilizar en una mezcla de dos o más tipos de estos en una relación adecuada. Entre estos, son preferibles THF, DMF y similares.

En general, la temperatura de reacción es de -100 °C a 50 °C y preferiblemente, -78 °C a 30 °C.

El tiempo de reacción es, generalmente, de 5 minutos a 48 horas y, preferiblemente, de 30 minutos a 24 horas.

<Etapa 11>

Es posible producir el compuesto (1e) al someter el compuesto (1d) a una reacción de reducción.

- 10 Dicha reacción se lleva a cabo en presencia de un agente reductor en un solvente inerte.

Ejemplos de agente reductor incluyen hidrógeno. En dicho caso, se utiliza un catalizador (por ejemplo, paladio/carbono, negro de paladio, dióxido de platino, níquel Raney, cobalto Raney, etc.) junto con hidrógeno.

En general, la cantidad de catalizador a utilizar es de alrededor de 5 a alrededor de 1000% en peso, preferiblemente, de 10 a 300% en peso, respecto al compuesto (1d).

- 15 La reacción de hidrogenación también se puede llevar a cabo con fuentes de hidrógeno diversas en lugar de gas hidrógeno.

Ejemplos de la fuente de hidrógeno incluyen ácido fórmico, formiato de amonio, formiato de trietilamonio, fosfinato de sodio, hidrazina y similares.

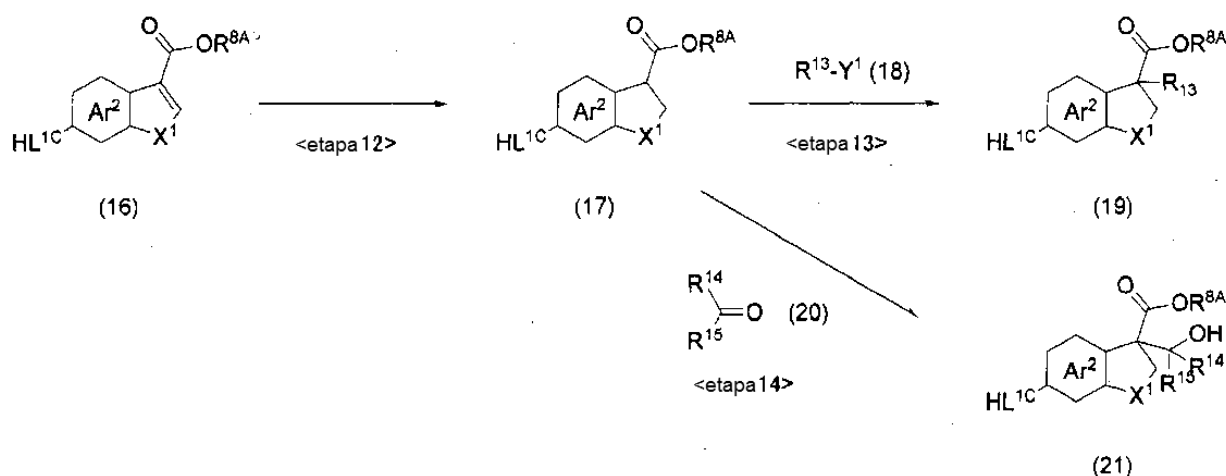
- 20 En general, la cantidad de fuente de hidrógeno a utilizar es de alrededor de 1 a alrededor de 10 moles, preferiblemente, de alrededor de 1 a alrededor de 5 moles, por cada mol de compuesto (1d).

Ejemplos de solvente inerte incluyen solventes de nitrilo, solventes de amida, solventes de hidrocarburos halogenados, solventes de hidrocarburo, solventes de éter, solventes de alcohol, agua y similares. Estos se pueden utilizar en una mezcla de dos o más tipos de estos en una relación adecuada. Entre estos, son preferibles los solventes de alcohol.

- 25 La temperatura de reacción es de -10 °C a 250 °C y preferiblemente, de 0 °C a 60 °C.

El tiempo de reacción es, generalmente, de 1 minuto a 200 horas y, preferiblemente, de 5 minutos a 24 horas.

<Esquema de reacción 5>



en donde R^{13} es un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, cada uno de R^{14} y R^{15} es independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, y los otros símbolos son tal como se definieron anteriormente.

<Etapa 12>

Es posible producir el compuesto (17) al hacer reaccionar el compuesto (16) según el método ejemplificado en la etapa 11 o un método análogo a este.

5 Es posible producir el compuesto (16) según el método ejemplificado en WO 2007/92751 o un método análogo a este.

<Etapa 13>

El compuesto (19) se puede producir mediante la reacción del compuesto (17) con compuesto (18).

Dicha reacción se lleva a cabo en presencia de una base en un solvente inerte.

10 Ejemplos de base incluyen los ejemplificados en la etapa 1. Ejemplos de solvente inerte incluyen solventes de nitrilo, solventes de amida, solventes de hidrocarburos halogenados, solventes de éter, solventes de sulfóxido y similares. Entre estos, son preferibles THF, DMF y similares.

En general, la cantidad de base a utilizar es de 1 a 5 equivalentes, preferiblemente, de 1 a 1,5 equivalentes, respecto al compuesto (17).

15 En general, la cantidad de compuesto (18) a utilizar es de 0,5 a 5 equivalentes, preferiblemente, de 1 a 1,5 equivalentes, respecto al compuesto (17).

En general, la temperatura de reacción es de -100 °C a 100°C y preferiblemente, -78°C a 60°C.

El tiempo de reacción es, generalmente, de 5 minutos a 48 horas y, preferiblemente, de 30 minutos a 24 horas.

<Etapa 14>

El compuesto (21) se puede producir mediante la reacción del compuesto (17) con compuesto (20).

20 Dicha reacción se lleva a cabo en presencia de una base en un solvente inerte.

Ejemplos de base incluyen los ejemplificados en la etapa 1. Ejemplos de solvente inerte incluyen solventes de nitrilo, solventes de amida, solventes de hidrocarburos halogenados, solventes de éter, solventes de sulfóxido y similares. Entre estos, son preferibles el THF, DMF, DMSO y similares.

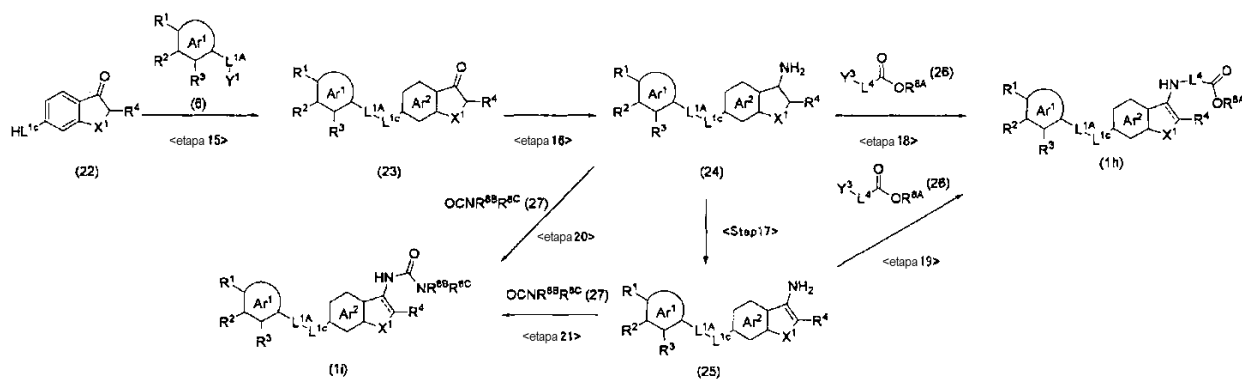
25 En general, la cantidad de base a utilizar es de 1 a 5 equivalentes, preferiblemente, de 1 a 1,5 equivalentes, respecto al compuesto (17).

En general, la cantidad de compuesto (20) a utilizar es de 0,5 a 5 equivalentes, preferiblemente, de 1 a 1,5 equivalentes, respecto al compuesto (17).

En general, la temperatura de reacción es de -100 °C a 100°C y preferiblemente, -78°C a 60°C.

El tiempo de reacción es, generalmente, de 5 minutos a 48 horas y, preferiblemente, de 30 minutos a 24 horas.

<Esquema de reacción 6>



en donde Y³ es un grupo saliente y los otros símbolos son tal como se definieron anteriormente.

Ejemplos de grupo saliente para Y³ incluyen aquellos similares al grupo saliente para Y¹.

<Etapa 15>

Es posible producir el compuesto (23) al hacer reaccionar el compuesto (22) con el compuesto (6) según el método ejemplificado en la etapa 3 o un método análogo a este.

<Etapa 16>

- 5 Es posible producir el compuesto (24) al someter al compuesto (23) a una reacción de aminación reductiva con amoníaco, O-metilhidroxilamina, cloruro de amonio o cloruro de O-metilhidroxilamonio (por ejemplo, el método descrito en la cuarta edición de *Jikken Kagaku Kouza*, tomo 20, págs. 282-284 y 366-368 (The Chemical Society of Japan ed.); J. Am. Chem. Soc., tomo 93, págs. 2897-2904, síntesis de 1971, pág. 135, 1975 o similares).

- 10 Específicamente, es posible producir el compuesto (24) al someter el compuesto imina (el que se obtiene al someter el compuesto (23) a una reacción de deshidratación con amoníaco, O-metilhidroxilamina, cloruro de amonio o cloruro de O-metilhidroxilamonio) a una reacción de reducción en un solvente inerte.

- 15 La reacción de deshidratación se puede promover mediante la adición de un agente de deshidratación (por ejemplo, tamices moleculares, etc.), ácido p-toluenosulfónico, cloruro de cinc, cloruro de fosforilo, trifluoruro de boro, tetracloruro de titanio, ácido acético, ácido trifluoroacético o similares al sistema de reacción, o mediante la eliminación del agua generada en el sistema de reacción con una trampa Dean-Stark y similares, o mediante la combinación de estos.

En general, la cantidad de amoníaco, O-metilhidroxilamina, cloruro de amonio o cloruro de O-metilhidroxilamonio a utilizar es de 1 a 1000 moles, preferiblemente, de 1 a 10 moles por cada mol de compuesto (23).

La reacción de reducción se lleva a cabo, en general, con un agente reductor según un método convencional.

- 20 Ejemplos del agente reductor incluyen hidruros de metales tales como hidruro de aluminio, hidruro de diisobutilaluminio, hidruro de tributilina y similares, compuestos de complejos de hidruros metálicos tales como cianoborohidruro de sodio, triacetoxiborohidruro de sodio, borohidruro de sodio, hidruro de litio y aluminio y similares, complejos de borano tales como complejo de tetrahidrofurano de borano, complejo de dimetilsulfuro de borano, complejo de borano y picolina y similares, alquilboranos tales como hexilborano, disiamilborano y similares, diborano, metales tales como cinc, aluminio, estaño, hierro y similares, metal alcalino (por ejemplo, sodio, litio, etc.)/amoníaco líquido (reducción de Birch) y similares.

En general, la cantidad de agente reductor a utilizar es de alrededor de 0,25 a alrededor de 10 moles, preferiblemente, de alrededor de 0.5 a alrededor de 5 moles, por cada mol de compuesto (23).

- 30 De manera alternativa, la reacción de reducción también se puede llevar a cabo con una reacción de hidrogenación. En dicho caso, se puede utilizar un catalizador (por ejemplo, paladio/carbono, negro de paladio, dióxido de platino, níquel Raney, cobalto Raney, etc.).

En general, la cantidad de catalizador a utilizar es de alrededor de 5 a alrededor de 1000% en peso, preferiblemente, de 10 a 300% en peso, respecto al compuesto (23).

- 35 La reacción de hidrogenación también se puede llevar a cabo con fuentes de hidrógeno diversas en lugar de gas hidrógeno.

Ejemplos de la fuente de hidrógeno incluyen ácido fórmico, formiato de amonio, formiato de trietilamonio, fosfinato de sodio, hidrazina y similares.

En general, la cantidad de fuente de hidrógeno a utilizar es de alrededor de 1 a alrededor de 10 moles, preferiblemente, de alrededor de 1 a alrededor de 5 moles, por cada mol de compuesto (23).

- 40 Ejemplos de solvente inerte incluyen solventes de hidrocarburos halogenados, solventes de hidrocarburos, solventes de éter, agua y similares. Estos se pueden utilizar en una mezcla de dos o más tipos de estos en una relación adecuada. Entre estos, son preferibles THF, DMF y similares.

En general, la temperatura de reacción es de -100 °C a 150 °C y preferiblemente, 0 °C a 100 °C.

- 45 Aunque el tiempo de reacción varía de acuerdo con el tipo de reactivo y el solvente a utilizar, generalmente es de 10 minutos a 100 horas y preferiblemente, de 30 minutos a 50 horas.

<Etapa 17>

Es posible producir el compuesto (25) al someter el compuesto (24) a una reacción de oxidación.

Dicha reacción se lleva a cabo en presencia de un oxidante en un solvente inerte.

Ejemplos de oxidante incluyen 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona, dióxido de manganeso y similares.

En general, la cantidad de oxidante a utilizar es de 1 a 100 equivalentes, preferiblemente, de 1 a 5 equivalentes, respecto al compuesto (25).

Ejemplos de solvente inerte incluyen solventes de hidrocarburos halogenados, solventes de hidrocarburo, solventes de éter y similares. Estos se pueden utilizar en una mezcla de dos o más tipos de estos en una relación adecuada.

En general, la temperatura de reacción es de -100 °C a 150 °C y preferiblemente, 0 °C a 100 °C.

El tiempo de reacción es, generalmente, de 5 minutos a 48 horas y, preferiblemente, de 30 minutos a 24 horas.

<Etapa 18>

Es posible producir el compuesto (1h) al hacer reaccionar el compuesto (24) con el compuesto (26) según el método ejemplificado en la etapa 1 o un método análogo a este.

<Etapa 19>

Es posible producir el compuesto (1h) al hacer reaccionar el compuesto (25) con el compuesto (26) según el método ejemplificado en la etapa 1 o un método análogo a este.

<Etapa 20>

El compuesto (1i) se puede producir mediante la reacción del compuesto (24) con compuesto (27).

Dicha reacción se lleva a cabo en presencia de una base en un solvente inerte.

Ejemplos de base incluyen los ejemplificados en la etapa 1. Ejemplos de solvente inerte incluyen solventes de nitrilo, solventes de amida, solventes de hidrocarburos halogenados, solventes de éter y similares. Entre estos, son preferibles THF, DMF y similares.

En general, la cantidad de base a utilizar es de alrededor de 0,25 a alrededor de 10 moles, preferiblemente, de alrededor de 0.5 a alrededor de 5 moles, por cada mol de compuesto (24).

En general, la cantidad de compuesto (27) a utilizar es de alrededor de 0,25 a alrededor de 10 moles, preferiblemente, de alrededor de 0.5 a alrededor de 5 moles, por cada mol de compuesto (24).

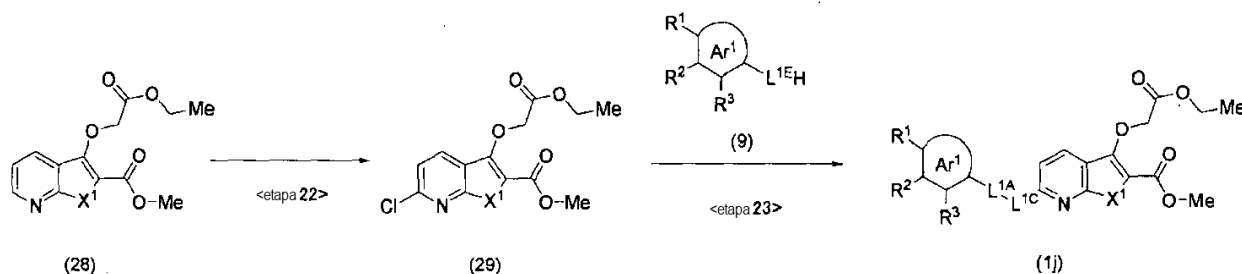
En general, la temperatura de reacción es de -100 °C a 100°C y preferiblemente, 0 °C a 60°C.

El tiempo de reacción es, generalmente, de 5 minutos a 48 horas y, preferiblemente, de 30 minutos a 24 horas.

<Etapa 21>

Es posible producir el compuesto (1i) al hacer reaccionar el compuesto (25) con el compuesto (27) según el método ejemplificado en la etapa 20 o un método análogo a este.

<Esquema de reacción 7>



en donde cada símbolo es tal como se definió anteriormente.

<Etapa 22>

El compuesto (29) se puede producir mediante la cloración del compuesto (28).

Dicha reacción se lleva a cabo al hacer reaccionar el compuesto (28) en un solvente inerte en presencia de un oxidante y, luego, se hace reaccionar el compuesto resultante con un agente de cloración.

Ejemplos de oxidante incluyen los ejemplificados en la etapa 4. Ejemplos de solvente inerte incluyen solventes de

nitrilo, solventes de amida, solventes de hidrocarburos halogenados, solventes de éter y similares. Entre estos, son preferibles acetonitrilo y similares.

En general, la cantidad de oxidante a utilizar es de 1 a 100 moles, preferiblemente, de 1 a 10 moles, por cada mol de compuesto (28).

- 5 Ejemplos de agente de cloración incluyen POCl_3 , $(\text{COCl})_2$, SOCl_2 y similares.

En general, la cantidad de agente de cloración a utilizar es de 1 a 1000 moles, preferiblemente, de 1 a 100 moles, por cada mol de compuesto (28).

El tiempo de reacción es, generalmente, de 10 minutos a 100 horas y, preferiblemente, de 30 minutos a 50 horas.

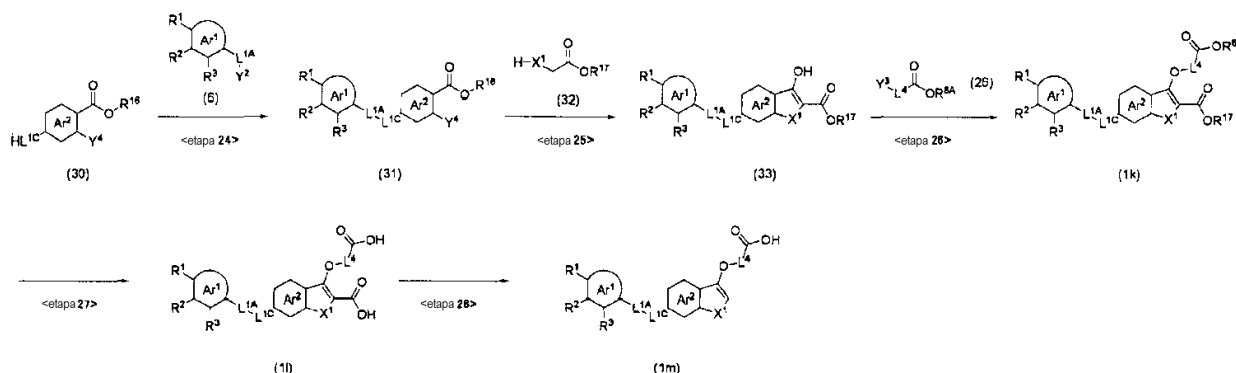
En general, la temperatura de reacción es de -20°C a 100°C y preferiblemente, 30°C a 100°C .

- 10 Es posible producir el compuesto (28) según el método ejemplificado en *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 14 (2006), 2162 o un método análogo a este.

<Etapa 23>

El compuesto (1j) se puede producir mediante la reacción del compuesto (29) con compuesto (9). Dicha reacción se puede llevar a cabo según el método ilustrado en la etapa 3 o la etapa 6 o un método análogo.

<Esquema de reacción 8>



- 15 en donde Y^4 es un grupo saliente, cada uno de R^{16} y R^{17} es independientemente un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido y los otros símbolos son tal como se definieron anteriormente.

<Etapa 24>

- 20 Es posible producir el compuesto (31) al hacer reaccionar el compuesto (30) con el compuesto (6) según el método ejemplificado en la etapa 3 o un método análogo a este.

<Etapa 25>

Es posible producir el compuesto (33) al hacer reaccionar el compuesto (31) con el compuesto (32) según el método ejemplificado en la etapa 1 o un método análogo a este.

<Etapa 26>

- 25 Es posible producir el compuesto (1k) al hacer reaccionar el compuesto (33) con el compuesto (26) según el método ejemplificado en la etapa 1 o un método análogo a este.

<Etapa 27>

Es posible producir el compuesto (11) al someter el compuesto (1k) a hidrólisis.

Dicha reacción se lleva a cabo en presencia de una base en un solvente inerte.

- 30 Ejemplos de base incluyen bases inorgánicas tales como hidróxido de litio, hidróxido de sodio y similares.

En general, la cantidad de base a utilizar es de 1 a 10 equivalentes, preferiblemente, de 1 a 1,5 equivalentes, respecto al compuesto (1k).

Ejemplos de solvente inerte incluyen solventes de alcohol, solventes de nitrilo, solventes aromáticos, solventes de hidrocarburos alifáticos, solventes de éter, solventes de amida, solventes de hidrocarburos halogenados y similares. Estos se pueden utilizar en una mezcla de dos o más tipos de estos en una relación adecuada y preferiblemente, en una mezcla con agua en una relación adecuada. Entre estos, son preferibles los solventes de alcohol, THF.

- 5 En general, la temperatura de reacción es de -78°C a 150 °C y preferiblemente, -20°C a 100 °C.

El tiempo de reacción es, generalmente, de 5 minutos a 100 horas y, preferiblemente, de 30 minutos a 24 horas.

<Etapa 28>

Es posible producir el compuesto (1m) al someter el compuesto (11) a descarboxilación.

Dicha reacción se lleva a cabo en presencia de una base, sin solvente o en un solvente inerte.

- 10 Ejemplos de base incluyen bases orgánicas tales como quinolina, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]-7-undeceno y similares.

En general, la cantidad de base a utilizar es de alrededor de 1 a 1000 moles, preferiblemente, de alrededor de 1 a 100 moles, por cada mol de compuesto (11).

Dicha reacción se puede promover mediante el uso de un catalizador metálico.

Ejemplos preferibles de catalizador metálico incluyen cobre.

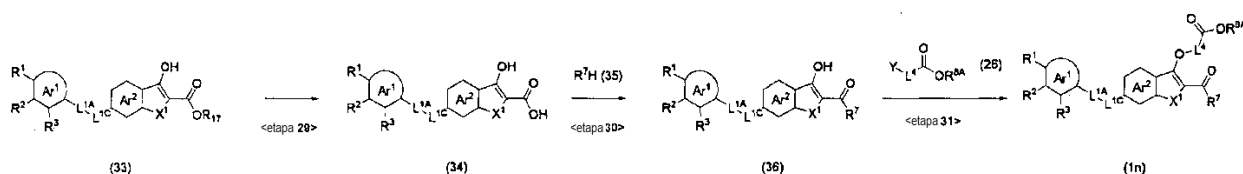
- 15 La cantidad de catalizador metálico a utilizar es de alrededor de 0,01 a 5 moles, preferiblemente, de alrededor de 0,01 a 1 mol, por cada mol de compuesto (11).

Ejemplos de solvente inerte incluyen solventes de alcohol, solventes de nitrilo, solventes aromáticos, solventes de hidrocarburos alifáticos, solventes de éter, solventes de amida, solventes de hidrocarburos halogenados y similares. Entre estos, son preferibles los solventes de amida.

- 20 En general, la temperatura de reacción es de -78°C a 250°C y preferiblemente, 100°C a 180°C.

El tiempo de reacción es, generalmente, de 5 minutos a 100 horas y, preferiblemente, de 30 minutos a 24 horas.

<Esquema de reacción 9>



en donde cada símbolo es tal como se definió anteriormente.

<Etapa 29>

- 25 Es posible producir el compuesto (34) al hacer reaccionar el compuesto (33) según el método ejemplificado en la etapa 27 o un método análogo a este.

<Etapa 30>

- 30 Es posible producir el compuesto (36) al someter el compuesto (34) a una reacción de amidación o esterificación con el compuesto (35). La reacción anteriormente mencionada contiene el método que emplea el siguiente agente de condensación y deshidratación, el método que emplea el derivado reactivo del ácido carboxílico y similares.

i) Método que emplea un agente de condensación y deshidratación

- 35 El método se lleva a cabo al hacer reaccionar el compuesto (34) con el compuesto (35) en presencia de un agente de condensación y deshidratación en un solvente inerte. De ser necesario, es posible llevar a cabo la reacción en presencia de 1-hidroxibenxotriazol (HOBt) en una cantidad de una cantidad catalítica de hasta 5 equivalentes con base en una cantidad de una cantidad catalítica de hasta 5 equivalentes o similares.

En general, la cantidad de compuesto (35) a utilizar es de 0,5 a 5 equivalentes, preferiblemente, de 1 a 1,5 equivalentes, respecto al compuesto (34).

Ejemplos de agente de condensación y deshidratación incluyen diciclohexilcarbodiimida (DCC), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDCI), hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU) y similares. Entre estos, es preferible EDCI.

- 5 En general, la cantidad de agente de condensación y deshidratación a utilizar es de 1 a 10 equivalentes, preferiblemente, de 1 a 5 equivalentes, respecto al compuesto (34).

Ejemplos de solvente inerte incluyen solventes de nitrilo, solventes de amida, solventes de hidrocarburos halogenados, solventes de éter y similares. Estos se pueden utilizar en una mezcla de dos o más tipos de estos en una relación adecuada. Entre estos, son preferibles los solventes de amida.

Ejemplos de la base incluyen aminas aromáticas, aminas terciarias y similares.

- 10 En general, la temperatura de reacción es de -70 °C a 150 °C y preferiblemente, de -20 °C a 100 °C.

El tiempo de reacción es, generalmente, de 0,1 a 100 horas y, preferiblemente, de 1 a 48 horas.

ii) Método que emplea el derivado reactivo de ácido carboxílico

- 15 El método se lleva a cabo al hacer reaccionar el derivado reactivo del compuesto (34) con el compuesto (35) en una cantidad de 0,5 a 5 equivalentes (preferiblemente, de 0,8 a 3 equivalentes) en un solvente inerte. De ser necesario, es posible llevar a cabo la reacción en presencia de una base en una cantidad catalítica de 1 a 10 equivalentes y, preferiblemente, 1 a 3 equivalentes.

- 20 Ejemplos del derivado reactivo de compuesto (34) incluyen haluros de ácido (por ejemplo, cloruros de ácido, bromuros de ácido), anhídridos ácidos mixtos (por ejemplo, anhídridos ácidos con un ácido alquilo C₁₋₆-carboxílico, un ácido arilo C₆₋₁₀-carboxílico, un ácido alquilo C₁₋₆-carbónico, etc.), ésteres activados (por ejemplo, ésteres con fenol opcionalmente con sustituyentes, HOBt, N-hidroxisuccinimida, etc.) y similares. El derivado reactivo es, preferiblemente, un haluro ácido.

- 25 Ejemplos de solvente inerte incluyen solventes de éter, solventes de hidrocarburos halogenados, solventes aromáticos, solventes de hidrocarburos alifáticos, solventes de nitrilo, solventes de amida, solventes de cetona, solventes de sulfóxido, agua y similares. Estos se pueden utilizar en una mezcla de dos o más tipos de estos en una relación adecuada. Entre estos, son preferibles acetonitrilo, THF, diclorometano, cloroformo y similares.

Ejemplos de la base incluyen aminas aromáticas, aminas terciarias y similares.

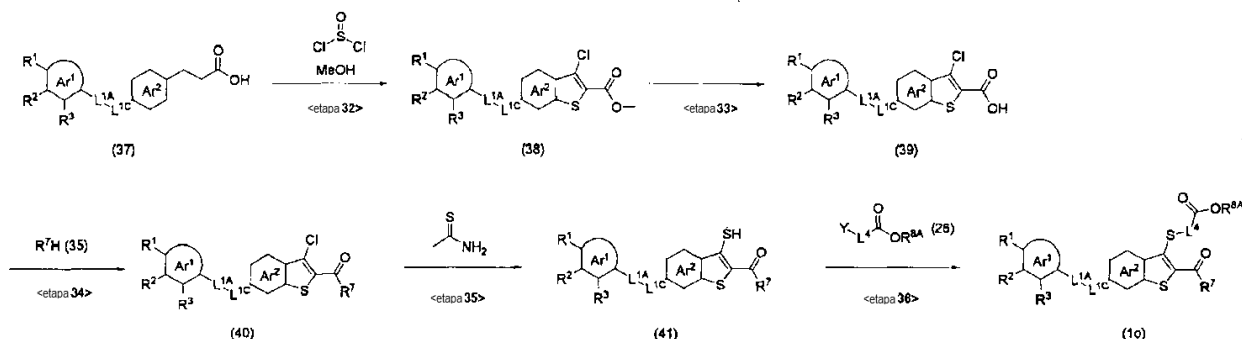
En general, la temperatura de reacción es de -20 °C a 100 °C y preferiblemente, -20 °C a 50 °C.

El tiempo de reacción es, generalmente, de 5 minutos a 40 horas y, preferiblemente, de 30 minutos a 18 horas.

<Etapa 31>

- 30 Es posible producir el compuesto (1n) al hacer reaccionar el compuesto (36) con el compuesto (26) según el método ejemplificado en la etapa 1 o un método análogo a este.

<Esquema de reacción 10>



en donde cada símbolo es tal como se definió anteriormente.

<Etapa 32>

- 35 El compuesto (38) se puede producir mediante la reacción del compuesto (37) con cloruro de tionilo y luego, metanol.

Dicha reacción se lleva a cabo en presencia de una base en un solvente inerte.

Ejemplos de base incluyen los ejemplificados en la etapa 1. Entre estos, son preferibles piridina y similares.

En general, la cantidad de base a utilizar es de 1 a 100 equivalentes, preferiblemente, de 1 a 1,5 equivalentes, respecto al compuesto (37).

- 5 En general, la cantidad de cloruro de tionilo a utilizar es de 1 a 100 equivalentes, preferiblemente, de 1 a 1,5 equivalentes, respecto al compuesto (37).

En general, la cantidad de metanol a utilizar es de 1 a 100 equivalentes, preferiblemente, de 1 a 1,5 equivalentes, respecto al compuesto (37).

- 10 Ejemplos de solvente inerte incluyen solventes de alcohol, solventes de nitrilo, solventes aromáticos, solventes de hidrocarburos alifáticos, solventes de éter, solventes de amida, solventes de hidrocarburos halogenados y similares. Entre estos, son preferibles los solventes aromáticos.

En general, la temperatura de reacción es de 20 °C a 180 °C y preferiblemente, 80 °C a 150 °C.

El tiempo de reacción es, generalmente, de 5 minutos a 40 horas y, preferiblemente, de 30 minutos a 18 horas.

<Etapa 33>

- 15 Es posible producir el compuesto (39) al hacer reaccionar el compuesto (38) según el método ejemplificado en la etapa 27 o un método análogo a este.

<Etapa 34>

Es posible producir el compuesto (40) al hacer reaccionar el compuesto (39) con el compuesto (35) según el método ejemplificado en la etapa 30 o un método análogo a este.

- 20 <Etapa 35>

El compuesto (41) se puede producir mediante la reacción del compuesto (40) con tioacetamida.

Dicha reacción se lleva a cabo en presencia de una base en un solvente inerte.

Ejemplos de base incluyen los ejemplificados en la etapa 1. Entre estos, son preferibles 1,8-diazabicyclo[5.4.0]-7-undeceno y similares.

- 25 En general, la cantidad de base a utilizar es de 1 a 100 equivalentes, preferiblemente, de 1 a 1,5 equivalentes, respecto al compuesto (40).

En general, la cantidad de tioacetamida a utilizar es de 1 a 100 equivalentes, preferiblemente, de 1 a 1,5 equivalentes, respecto al compuesto (40).

- 30 Ejemplos de solvente inerte incluyen solventes de hidrocarburos halogenados, solventes de hidrocarburo, solventes de éter y similares. Estos se pueden utilizar en una mezcla de dos o más tipos de estos en una relación adecuada. Entre estos, son preferibles DMF y similares.

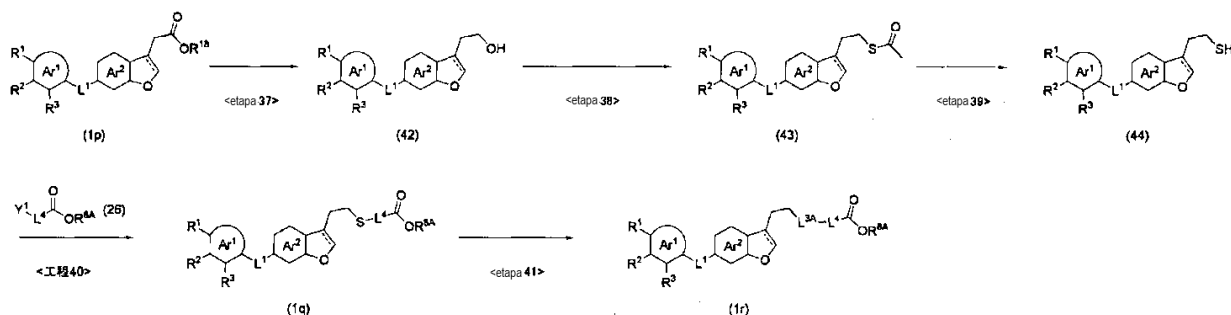
En general, la temperatura de reacción es de 20 °C a 150 °C y preferiblemente, 50 °C a 100 °C.

El tiempo de reacción es, generalmente, de 5 minutos a 40 horas y, preferiblemente, de 30 minutos a 18 horas.

<Etapa 36>

- 35 Es posible producir el compuesto (10) al hacer reaccionar el compuesto (41) con el compuesto (26) según el método ejemplificado en la etapa 1 o un método análogo a este.

<Esquema de reacción 11>



en donde L^{3a} es SO o SO₂, R¹⁸ es un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido y los otros símbolos son tal como se definieron anteriormente.

<Etapa 37>

- 5 Es posible producir el compuesto (42) al someter el compuesto (1p) a una reacción de reducción.

Dicha reacción se lleva a cabo en presencia de un agente reductor en un solvente inerte.

Ejemplos de agente reductor incluyen compuestos ácidos de metales (por ejemplo, bis(2-metoxietoxi)hidruro de aluminio y sodio, hidruro de diisobutilaluminio), compuestos de complejos de hidruros metálicos (por ejemplo, borohidruro de sodio, borohidruro de litio, hidruro de aluminio y litio, hidruro de aluminio y sodio) y similares.

- 10 En general, la cantidad de agente reductor a utilizar es de 0,1 a 20 equivalentes, preferiblemente, de 1 a 5 equivalentes, respecto al compuesto (1p).

Ejemplos de solvente inerte incluyen solventes de alcohol, solventes aromáticos, solventes de hidrocarburos alifáticos, solventes de éter, solventes de éster, solventes de amida y similares. Entre estos, son preferibles THF y similares. Estos se pueden utilizar en una mezcla de dos o más tipos de estos en una relación adecuada.

- 15 En general, la temperatura de reacción es de -70 °C a 150 °C y preferiblemente, de -20 °C a 100 °C.

El tiempo de reacción es, generalmente, de 0,1 a 100 horas y, preferiblemente, de 0,1 a 40 horas.

Es posible producir el compuesto (1p) según el método ejemplificado en WO 2008/001931 o un método análogo a este.

<Etapa 38>

- 20 Es posible producir el compuesto (43) al hacer reaccionar el compuesto (42) con un agente de halogenación o un agente de sulfonilación, y luego hacer reaccionar el compuesto resultante con tioacetato de potasio.

Ejemplos de agente de halogenación incluyen cloruro de tionilo y similares.

Ejemplos de agente de sulfonilación incluyen cloruro de metanosulfonilo, cloruro de p-toluenosulfonilo y similares.

Dicha reacción se lleva a cabo en presencia de una base en un solvente inerte.

- 25 Ejemplos de base incluyen los ejemplificados en la etapa 1. Entre estos, son preferibles trietilamina y similares.

En general, la cantidad de base a utilizar es de 0,1 a 20 equivalentes, preferiblemente, de 1 a 5 equivalentes, respecto al compuesto (42).

En general, la cantidad de agente de halogenación o agente de sulfonilación a utilizar es de 0,1 a 20 equivalentes, preferiblemente, de 1 a 5 equivalentes, respecto al compuesto (42).

- 30 En general, la cantidad de tioacetato de potasio a utilizar es de 0,1 a 20 equivalentes, preferiblemente, de 1 a 5 equivalentes, respecto al compuesto (42).

Ejemplos de solvente inerte incluyen solventes aromáticos, solventes de hidrocarburos alifáticos, solventes de éter, solventes de éster, solventes de amida y similares. Estos se pueden utilizar en una mezcla de dos o más tipos de estos en una relación adecuada.

En general, la temperatura de reacción es de -70 °C a 150°C y preferiblemente, de -20 °C a 100 °C.

El tiempo de reacción es, generalmente, de 0,1 a 100 horas y, preferiblemente, de 0,1 a 40 horas.

<Etapa 39>

- 5 Es posible producir el compuesto (44) al hacer reaccionar el compuesto (43) según el método ejemplificado en la etapa 27 o un método análogo a este.

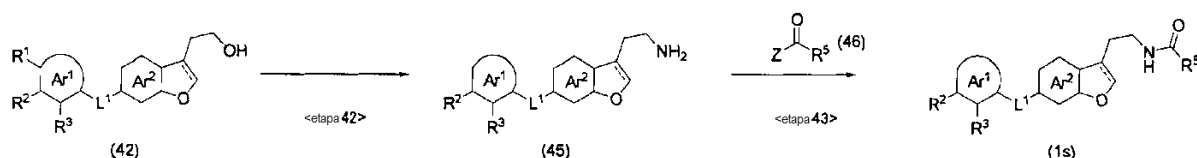
<Etapa 40>

Es posible producir el compuesto (1q) al hacer reaccionar el compuesto (44) con el compuesto (26) según el método ejemplificado en la etapa 1 o un método análogo a este.

<Etapa 41>

- 10 Es posible producir el compuesto (1r) al hacer reaccionar el compuesto (1q) según el método ejemplificado en la etapa 4 o un método análogo a este.

<Esquema de reacción 12>



en donde Z es un átomo de cloro, un grupo hidroxilo o OCOR^5 , y los otros símbolos son tal como se describieron anteriormente.

15 **<Etapa 42>**

Es posible producir el compuesto (45) al hacer reaccionar el compuesto (42) con un agente de halogenación o un agente de sulfonilación en presencia de una base, en una reacción en solvente inerte, al hacer reaccionar el compuesto resultante con azida de sodio en un solvente inerte y al hacer reaccionar el compuesto resultante con un agente reductor en un solvente inerte.

- 20 Ejemplos de agente de halogenación o agente de sulfonilación incluyen los ejemplificados en la etapa 38.

En general, la cantidad de agente de halogenación o agente de sulfonilación a utilizar es de 0,1 a 20 equivalentes, preferiblemente, de 1 a 5 equivalentes, respecto al compuesto (42).

Ejemplos de base incluyen los ejemplificados en la etapa 1. Entre estos, son preferibles trietilamina y similares.

- 25 En general, la cantidad de base a utilizar es de 0,1 a 20 equivalentes, preferiblemente, de 1 a 5 equivalentes, respecto al compuesto (42).

En general, la cantidad de azida de sodio a utilizar es de 0,1 a 20 equivalentes, preferiblemente, de 1 a 5 equivalentes, respecto al compuesto (42).

Ejemplos de agente reductor incluyen los ejemplificados en la etapa 7. Entre estos, son preferibles platino y similares.

- 30 En general, la cantidad de agente reductor a utilizar es de 0,1 a 20 equivalentes, preferiblemente, de 1 a 5 equivalentes, respecto al compuesto (42).

Ejemplos de solvente inerte incluyen solventes aromáticos, solventes de hidrocarburos alifáticos, solventes de éter, solventes de éster, solventes de alcohol, solventes de amida y similares. Estos se pueden utilizar en una mezcla de dos o más tipos de estos en una relación adecuada.

- 35 En general, la temperatura de reacción es de -70 °C a 150°C y preferiblemente, de -20 °C a 100 °C.

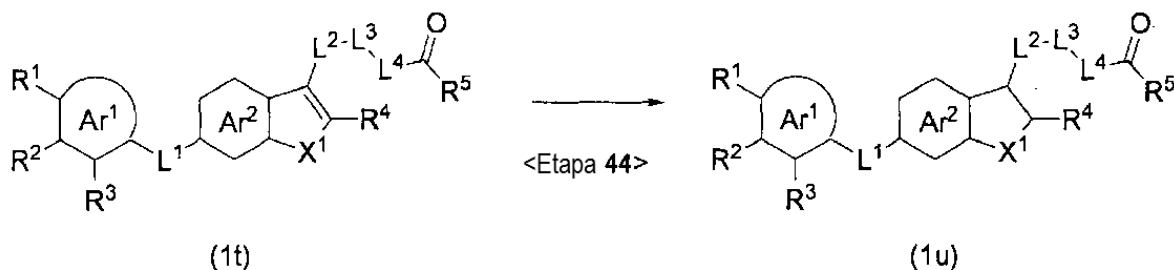
El tiempo de reacción es, generalmente, de 0,1 a 100 horas y, preferiblemente, de 0,1 a 40 horas.

<Etapa 43>

Es posible producir el compuesto (1s) al hacer reaccionar el compuesto (45) con el compuesto (46) según el método

ejemplificado en la etapa 30 o un método análogo a este.

<Esquema de reacción 13>



en donde cada símbolo es tal como se definió anteriormente.

5 <Etapa 44>

Es posible producir el compuesto (1u) al someter el compuesto (1t) a una reacción de reducción según el método ejemplificado en la etapa 11 o un método análogo a este.

<Esquema de reacción 14>

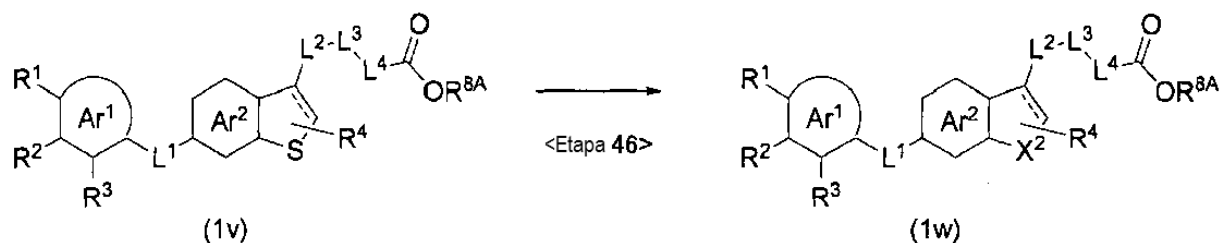


en donde cada símbolo es tal como se definió anteriormente.

10 <Etapa 45>

Es posible producir el compuesto (1t) al hacer reaccionar el compuesto (1u) según el método ejemplificado en la etapa 17 o un método análogo a este.

<Esquema de reacción 15>

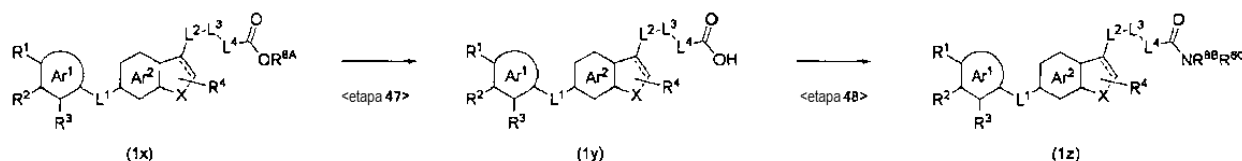


en donde X² es SO o SO₂, y los otros símbolos son tal como se definieron anteriormente.

15 <Etapa 46>

Es posible producir el compuesto (1w) al hacer reaccionar el compuesto (1v) según el método ejemplificado en la etapa 4 o un método análogo a este.

<Esquema de reacción 16>



en donde cada símbolo es tal como se definió anteriormente.

<Etapa 47>

- 5 Es posible producir el compuesto (1y) al someter el compuesto (1x), en donde R^{8A} es un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, a hidrólisis. Dicha reacción se puede llevar a cabo según el método ejemplificado en la etapa 27 o un método análogo.

<Etapa 48>

Es posible producir el compuesto (1z) al hacer reaccionar el compuesto (1y) según el método ejemplificado en la etapa 30 o un método análogo a este.

- 10 En el compuesto (I) obtenido de esta forma, también es posible convertir un grupo funcional en una molécula en un grupo funcional deseado mediante una combinación de reacciones químicas conocidas *per se*. Ejemplos de la reacción química en este caso incluyen una reacción de oxidación, reacción de reducción, reacción de alquilación, reacción de acilación, reacción de ureación, reacción de hidrólisis, reacción de aminación, reacción de esterificación, reacción de acoplamiento de arilo, reacción de desprotección y similares.

- 15 Es posible aislar y purificar el compuesto (I) obtenido mediante los métodos de producción anteriormente mencionados mediante un medio conocido, por ejemplo, extracción de solventes, conversión de líquidos, transferencia de fases, cristalización, recristalización, cromatografía y similares.

- 20 Cuando el compuesto (I) contiene un isómero óptico, un estereoisómero, un regioisómero o un rotámero, el compuesto (I) también los comprende y se pueden obtener como un producto único según los métodos de síntesis y separación conocidos *per se*. Por ejemplo, cuando el compuesto (I) contiene un isómero óptico, el compuesto (I) también comprende la resolución de un isómero óptico de dicho compuesto.

El isómero óptico se puede producir mediante un método conocido por sí mismo.

El compuesto (I) puede ser un cristal.

- 25 Los cristales de compuesto (I) (en adelante, en algunos casos se hará referencia a estos de forma abreviada como «cristales de la presente invención») se pueden producir mediante cristalización según métodos de cristalización conocidos por sí mismos.

En la presente memoria descriptiva, el punto de fusión es aquel que se mide, por ejemplo, un aparato de punto de microfusión (Yanako, MP-500D o Buchi, B-545), un dispositivo de DSC (calorimetría diferencial de barrido) (SEIKO, EXSTAR6000) o similares.

- 30 En general, los puntos de fusión varían de acuerdo con los aparatos de medida, las condiciones de medida y similares. El cristal en la presente memoria descriptiva puede presentar valores diferentes al punto de fusión descrito en la presente memoria descriptiva, siempre que se encuentren dentro de un intervalo de error general.

- 35 El cristal de la presente invención es superior en cuanto a propiedades fisicoquímicas (por ejemplo, punto de fusión, solubilidad, estabilidad) y propiedades biológicas (por ejemplo, farmacocinética (absorción, distribución, metabolismo, excreción), expresión de eficacia), por lo que es extremadamente útil como medicamento.

Ejemplos

Se explica la presente invención de forma detallada a continuación con referencia a ejemplos, ejemplos experimentales y ejemplos de formulación, los que ilustran la presente invención.

- 40 En los siguientes ejemplos, la temperatura ambiente hace referencia, en líneas generales, a de alrededor de 10 °C a alrededor de 35 °C. Las relaciones indicadas para solventes mixtos son relaciones de mezcla de volúmenes, a menos que se especifique lo contrario. A menos que se especifique otra cosa, «%» significa porcentaje en peso.

En cromatografía en columna de gel de sílice, «NH» significa el uso de gel de sílice con unión a aminopropilsilano. En HPLC (cromatografía líquida de alto rendimiento), C18 implica el uso de gel de sílice con unión a octadecilo. Las relaciones de solventes de elución son relaciones de mezcla de volúmenes, a menos que se indique lo contrario.

En los ejemplos que se encuentran a continuación, se emplean las siguientes abreviaturas:

- 5 mp: punto de fusión, DMF: N,N-dimetilformamida, DMA: N,N-dimetilacetamida, THF: tetrahidrofurano, DMSO: dimetilsulfóxido, DME: 1,2-dimetoxietano, Et₂O: dietiléter, PE: éter de petróleo, EtOAc: acetato de etilo, MeOH: metanol, EtOH: etanol, t-BuOH: 2-metil-2-propanol, IPE: diisopropiléter, IPA: 2-propanol, DCM: diclorometano, ADDP: 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina, TsOH: ácido p-toluenosulfónico, MsOH: ácido metanosulfónico, DMAP: (4-dimetilamino)piridina, TFA: ácido trifluoroacético, TFAA: anhídrido trifluoroacético, Tf₂O: anhídrido trifluorometanosulfónico, TEA: trietilamina, TBAF: fluoruro de tetrabutilamonio, DIPEA: N,N-diisopropiletilamina, mCPBA: ácido m-cloroperbenzoico, EDCI: clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, HOBt: 1-hidroxibenzotriazol, HATU: hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio, DBU: 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno, NMO: N-óxido de 4-metilmorfolina, DPPA: azida de difenilfosforilo, DDQ: 2,3-dicloro-5,6-diciano-p-benzoquinona, Pd(OAc)₂: acetato de paladio(II), Pd(Ph₃P)₄: tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0), PdCl₂(dppf): [1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno]dicloropaladio(II), Pd₂(dba)₃: tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0), AcONH₄: acetato de amonio

¹H NMR (espectro de resonancia magnética nuclear de protones) se midió mediante NMR de tipo transformada de Fourier. Para el análisis, se utilizaron ACD/SpecManager (nombre comercial) y similares. No se describen protones con picos muy amplios, tales como un grupo hidroxilo, un grupo amino y similares.

- 20 Otras abreviaturas utilizadas en la memoria descriptiva tienen los significados que se encuentran a continuación.

s: singulete

d: doblete

t: triplete

q: cuarteto

- 25 m: multiplete

brs: singulete amplio

J: constante de acoplamiento

Hz: hertz

CDCl₃: cloroformo deuterado

- 30 DMSO-d₆: dimetilsulfóxido d₆

MeOD: metanol deuterado

¹H-NMR: resonancia magnética nuclear de protones

- El MS (espectro de masas) se midió mediante LC/MS (cromatografía líquida y espectrometría de masas). En cuanto al método de ionización, se utilizó un método ESI (ionización por electrospray) o un método APCI (ionización química a presión atmosférica). Se describió cualquiera de un modo positivo (ESI+) y un modo negativo (ESI-) como modo de ionización o ambos. Los datos indican lo observado. En general, se observa un pico iónico molecular. En el caso de un compuesto con un grupo terc-butoxicarbonilo (-Boc), se puede observar un pico luego de la eliminación de un grupo terc-butoxicarbonilo o un grupo terc-butilo como un ion de fragmento. De acuerdo con el compuesto, se puede observar un pico de ion molecular luego de la adición de ion sodio (+Na) como un ion de fragmento. En el caso de un compuesto que tiene un grupo hidroxilo (-OH), se puede observar un pico luego de la eliminación de H₂O como un ion de fragmento. En el caso de una sal, se observa generalmente un pico de ion molecular o un pico de ion de fragmento de forma libre.

Ejemplo 1

(6-((2,4-diclorobencil)oxi)-1-benzotiofen-3-il)acetato de etilo

- 45 Se agregaron cloruro de 2,4-diclorobencilo (10,9 g) y K₂CO₃ (9,60 g) a una mezcla de (6-hidroxi-1-benzotiofen-3-il)acetato de etilo (11,0 g) y DMF (200 mL). La mezcla se agitó a 20 °C durante 16 horas, se diluyó con EtOAc y se lavó sucesivamente con agua y salmuera. Se secó la capa orgánica en Na₂SO₄ anhidro y se concentró al vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/PE) para obtener el compuesto del título (15,5 g). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1,19 (3H, t, J = 7,2 Hz), 3,74 (2H, s), 4,10 (2H, q, J = 7,2 Hz), 5,11 (2H, s), 7,03 (1H, dd, J = 8,8, 2,4 Hz), 7,13 (1H, s), 7,18-7,22 (1H, m), 7,31 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,37 (1H, d, J = 2,0 Hz),

7,45 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,60 (1H, d, J = 8,8 Hz).

Ejemplo 2

Ácido (6-((2,4-diclorobencil)oxi)-1-benzotiofen-3-il)acético

Se agregó hidróxido de litio hidratado (63,7 mg) a una mezcla de (6-((2,4-diclorobencil)oxi)-1-benzotiofen-3-il)acetato de etilo (200 mg), MeOH (2,0 mL), THF (seco) (3,0 mL) y agua (1,0 mL). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora y se concentró. Se neutralizó el residuo con HCl 1 M y se extrajo la mezcla con EtOAc. Se lavó la capa orgánica con salmuera, se secó en MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío. Se cristalizó el residuo sólido a partir de hexano-EtOAc para obtener el compuesto del título (177,7 mg).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3,79 (2H, s), 5,22 (2H, s), 7,12 (1H, dd, J = 8,9, 2,5 Hz), 7,39 (1H, s), 7,49 (1H, dd, J = 8,3, 2,3 Hz), 7,63-7,72 (4H, m), 12,40 (1H, brs).

Ejemplo 3

(6-((2,6-dimetilpiridin-3-il)metoxi)-1-benzotiofen-3-il)acetato de etilo

Se agregó ADDP (7,17 g) a temperatura ambiente a una mezcla de tri-n-butilfosfina (7,10 mL), (2,6-dimetilpiridin-3-il)metanol (3,00 g), (6-hidroxi-1-benzotiofen-3-il)acetato de etilo (5,43 g) y THF (150 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante la noche. Se concentró la mezcla. Se agregó IPE al residuo y se filtró el precipitado. El filtrado se concentró al vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/hexano) para obtener el compuesto del título (7,74 g).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1,19-1,32 (3H, m), 2,54 (3H, s), 2,58 (3H, s), 3,81 (2H, d, J = 0,8 Hz), 4,17 (2H, q, J = 7,2 Hz), 5,08 (2H, s), 7,02 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,08 (1H, dd, J = 8,7, 2,3 Hz), 7,19 (1H, t, J = 0,9 Hz), 7,39 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,61 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,67 (1H, d, J = 8,7 Hz).

Ejemplo 4

Ácido (6-((2,6-dimetilpiridin-3-il)metoxi)-1-benzotiofen-3-il)acético

Se agregó NaOH 1 N (45 mL) a una mezcla de (6-((2,6-dimetilpiridin-3-il)metoxi)-1-benzotiofen-3-il)acetato de etilo (7,73 g), EtOH (75 mL) y THF (seco) (75 mL). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas y se le agregaron EtOH (50 mL) y MeOH (75 mL). Se neutralizó la mezcla con HCl 1 N (45 mL) y se le añadió agua (500 mL) gota a gota. Se recogió el precipitado mediante filtración y se lavó con agua. Se recrystalizó el sólido a partir de hexano-acetona para obtener el compuesto del título (4,85 g).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,42 (3H, s), 2,48 (3H, brs), 3,79 (2H, s), 5,16 (2H, s), 7,06-7,14 (2H, m), 7,38 (1H, s), 7,63-7,72 (3H, m), 12,44 (1H, brs).

Ejemplo 5

(6-((2,4-diclorobencil)oxi)-4-metil-1-benzotiofen-3-il)acetato de metilo

Se agregaron K₂CO₃ (112 mg) y cloruro de 2,4-diclorobencilo (0,113 mL) a temperatura ambiente a una mezcla de (6-hidroxi-4-metil-1-benzotiofen-3-il)acetato de metilo (174 mg) y DMF (seco) (2 mL). Luego de 5 horas de agitación a temperatura ambiente, se vertió la mezcla en agua a temperatura ambiente y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó de forma sucesiva con agua y salmuera, se secó en MgSO₄ y se concentró al vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/hexano) para obtener el compuesto del título (233 mg).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2,66 (3H, s), 3,72 (3H, s), 4,01 (2H, s), 5,15 (2H, s), 6,79-6,87 (1H, m), 7,09 (1H, s), 7,20 (1H, d, J = 2,6 Hz), 7,27-7,32 (1H, m), 7,40-7,46 (1H, m), 7,51 (1H, d, J = 8,3 Hz).

Ejemplo 6

Ácido (6-((2,4-diclorobencil)oxi)-4-metil-1-benzotiofen-3-il)acético

Se agregó NaOH 1 N (1 mL) a temperatura ambiente a una mezcla de (6-((2,4-diclorobencil)oxi)-4-metil-1-benzotiofen-3-il)acetato de metilo (200 mg) y EtOH (2 mL), y se calentó la mezcla a reflujo durante 15 minutos. Se enfrió la solución y se concentró a presión reducida. Se neutralizó el residuo con HCl 1 N a 0 °C y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó de forma sucesiva con HCl 1 N y salmuera, se secó en MgSO₄ y se concentró la mezcla al vacío. Se cristalizó el residuo a partir de EtOAc para obtener el compuesto del título (164 mg).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,60 (3H, s), 3,96 (2H, s), 5,18 (2H, s), 6,82-6,89 (1H, m), 7,31 (1H, s), 7,44-7,53 (2H, m), 7,63 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,69 (1H, d, J = 2,3 Hz), 12,46 (1H, brs).

Ejemplo 7**(6-((1,3-dimetil-1H-pirazol-5-il)metoxi)-4-metil-1-benzotiofen-3-il)acetato de metilo**

Se agregaron 5-(clorometil)-1,3-dimetil-1H-pirazol (101 mg) y K_2CO_3 (175 mg) a temperatura ambiente a una mezcla de (6-hidroxi-4-metil-1-benzotiofen-3-il)acetato de metilo (150 mg) y DMF (2 mL). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 3 horas, se vertió en agua a temperatura ambiente y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó de forma sucesiva con agua y salmuera, se secó en $MgSO_4$ y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/hexano). Se cristalizó el producto de Et_2O -hexano para obtener el compuesto del título (155 mg).

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 2,26 (3H, s), 2,64 (3H, s), 3,70-3,75 (3H, m), 3,84 (3H, s), 4,01 (2H, s), 5,01 (2H, s), 6,10 (1H, s), 6,76-6,81 (1H, m), 7,10 (1H, s), 7,23 (1H, d, J = 2,3 Hz).

Ejemplo 8**Ácido (6-((1,3-dimetil-1H-pirazol-5-il)metoxi)-4-metil-1-benzotiofen-3-il)acético**

Se agregó NaOH 1 N (0,42 mL) a temperatura ambiente a una mezcla de (6-((1,3-dimetil-1H-pirazol-5-il)metoxi)-4-metil-1-benzotiofen-3-il)acetato de metilo (143 mg) y EtOH (2 mL), y se calentó la mezcla a reflujo durante 30 minutos. Se neutralizó la mezcla con HCl 1 N a temperatura ambiente y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó en $MgSO_4$ y se concentró al vacío. Se cristalizó el residuo sólido a partir de hexano-EtOAc para obtener el compuesto del título (109 mg).

1H NMR (300 MHz, $DMSO-d_6$) δ 2,11 (3H, s), 2,59 (3H, s), 3,74 (3H, s), 3,96 (2H, s), 5,13 (2H, s), 6,15 (1H, s), 6,81-6,86 (1H, m), 7,30 (1H, s), 7,49 (1H, d, J = 2,3 Hz), 12,47 (1H, d, J = 0,8 Hz).

Ejemplo 9**(4-metil-6-((2-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il)metoxi)-1-benzotiofen-3-il)acetato de metilo**

Se agregaron (2-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il)metanol (133 mg), tri-n-butilfosfina (0,204 mL) y ADDP (192 mg) a temperatura ambiente a una mezcla de (6-hidroxi-4-metil-1-benzotiofen-3-il)acetato de metilo (150 mg) y THF (seco) (5 mL). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 4 horas, se eliminó el material insoluble mediante filtración y se concentró el filtrado al vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/hexano) para obtener el compuesto del título (238 mg).

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 2,66 (6H, s), 3,73 (3H, s), 4,02 (2H, s), 5,13 (2H, s), 6,81-6,86 (1H, m), 7,12 (1H, s), 7,21 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,55 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,94 (1H, d, J = 7,9 Hz).

Ejemplo 10**Ácido (4-metil-6-((2-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il)metoxi)-1-benzotiofen-3-il)acético**

Se agregó NaOH 1 N (1 mL) a temperatura ambiente a una mezcla de (4-metil-6-((2-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il)metoxi)-1-benzotiofen-3-il)acetato de metilo (222,5 mg) y EtOH (5 mL), y se calentó la mezcla a reflujo durante 2 horas. Se neutralizó la mezcla con HCl 1 N a temperatura ambiente y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó en $MgSO_4$ y se concentró al vacío. Se cristalizó el residuo a partir de EtOAc-hexano para obtener el compuesto del título (165 mg).

1H NMR (300 MHz, $DMSO-d_6$) δ 2,61 (6H, s), 3,96 (2H, s), 5,30 (2H, s), 6,87-6,95 (1H, m), 7,31 (1H, s), 7,54 (1H, d, J = 2,6 Hz), 7,76 (1H, d, J = 7,9 Hz), 8,06 (1H, d, J = 7,9 Hz), 12,28-12,82 (1H, m).

Ejemplo 11**(4-metil-6-((1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metoxi)-1-benzotiofen-3-il)acetato de metilo**

Se agregó ADDP (164 mg) a temperatura ambiente a una mezcla de tri-n-butilfosfina (0,162 mL), (1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metanol (90 mg), (6-hidroxi-4-metil-1-benzotiofen-3-il)acetato de metilo (118 mg) y THF (5,0 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante la noche. Se concentró la mezcla. Se agregó IPE al residuo, se filtró el precipitado y se concentró el filtrado al vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (NH, EtOAc/hexano) y luego, en cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/hexano) para obtener el compuesto del título (148,4 mg).

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 2,66 (3H, s), 3,73 (3H, s), 3,98 (3H, s), 4,02 (2H, s), 5,07 (2H, s), 6,60 (1H, s), 6,79 (1H, s), 7,13 (1H, s), 7,23 (1H, d, J = 2,6 Hz).

Ejemplo 12**Ácido (4-metil-6-((1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metoxi)-1-benzotiofen-3-il)acético**

Se agregó NaOH 1 N (0,663 mL) a una mezcla de (4-metil-6-((1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metoxi)-1-benzotiofen-3-il)acetato de metilo (132,1 mg), MeOH (2,0 mL) y THF (seco) (2,0 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y se concentró. Se neutralizó la mezcla con HCl 1 N y se extrajo con EtOAc. Se lavó la capa orgánica con salmuera, se secó en MgSO₄ y se concentró al vacío. Se cristalizó el residuo a partir de EtOAc-hexano para obtener el compuesto del título (117 mg).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,60 (3H, s), 3,94 (3H, s), 3,97 (2H, s), 5,27 (2H, s), 6,87 (1H, dd, J = 2,6, 0,8 Hz), 6,89 (1H, s), 7,32 (1H, s), 7,54 (1H, d, J = 2,3 Hz), 12,48 (1H, brs).

Ejemplo 13**(4-cloro-6-(2,6-dimetilpiridin-3-il)metoxi)-1-benzotiofen-3-il)acetato de metilo****A) 4-((3-cloro-5-metoxifenil)sulfanil)-3-oxobutanoato de metilo**

Se agregaron 4-cloroacetoacetato de metilo (1,407 mL) y K₂CO₃ (1,994 g) a 0 °C a una mezcla de 3-cloro-5-metoxibencenotiol (2,1 g) y DMF (seco) (30 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. La mezcla se vertió en agua a temperatura ambiente y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó de forma sucesiva con agua y salmuera, se secó en MgSO₄ y se concentró al vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/hexano) para obtener el compuesto del título (1,440 g).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3,64 (2H, s), 3,73 (3H, s), 3,78 (3H, s), 3,83 (2H, s), 6,72-6,77 (2H, m), 6,89 (1H, t, J = 1,7 Hz).

B) (4-cloro-6-hidroxi-1-benzotiofen-3-il)acetato de metilo

Se agregó 4-((3-cloro-5-metoxifenil)sulfanil)-3-oxobutanoato de metilo (1,41 g) a 0 °C a MsOH (5 mL). La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 15 minutos, se vertió en agua helada y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó de forma sucesiva con NaOH 0,1 N y salmuera, se secó en MgSO₄ y se concentró al vacío. Se sometió el residuo a cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/hexano) para obtener (4-cloro-6-metoxi-1-benzotiofen-3-il)acetato de metilo como un producto en bruto (1,280 g). El producto se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. Se agregó 1-dodecanotiol (5,32 mL) a 0 °C a una mezcla de cloruro de aluminio (0,894 g) y tolueno (30 mL), y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. Se agregó una solución de (4-cloro-6-metoxi-1-benzotiofen-3-il)acetato de metilo obtenida anteriormente (1,21 g) en tolueno (15 mL) a la mezcla a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 40 horas, se vertió en agua a 0 °C y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó de forma sucesiva con agua y salmuera, se secó en MgSO₄ y se concentró al vacío. Se diluyó el residuo con MeOH (50 mL) y se trató la mezcla con H₂SO₄ concentrado (100 µL). La mezcla se calentó a reflujo durante 2 horas y se concentró a presión reducida. Se agregó salmuera al residuo a temperatura ambiente y se extrajo la mezcla con EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó en MgSO₄ y se concentró al vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/hexano) para obtener el compuesto del título (0,558 g).

MS (ESI) : [M-H]⁻ 255,1.

C) (4-cloro-6-((2,6-dimetilpiridin-3-il)metoxi)-1-benzotiofen-3-il)acetato de metilo

Se agregaron (2,6-dimetilpiridin-3-il)metanol (58,8 mg), tri-n-butilfosfina (0,159 mL) y ADDP (130 mg) a temperatura ambiente a una mezcla de (4-cloro-6-hidroxi-1-benzotiofen-3-il)acetato de metilo (110 mg) y THF (seco) (5 mL). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 12 horas, se eliminó el material insoluble mediante filtración y se concentró el filtrado al vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/hexano) para obtener el compuesto del título (139 mg).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2,54 (3H, s), 2,57 (3H, s), 3,73 (3H, s), 4,11 (2H, s), 5,05 (2H, s), 7,02 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,06-7,09 (1H, m), 7,13 (1H, s), 7,29 (1H, s), 7,58 (1H, d, J = 7,9 Hz).

Ejemplo 14**Ácido (4-cloro-6-((2,6-dimetilpiridin-3-il)metoxi)-1-benzotiofen-3-il)acético**

Se agregó NaOH 1 N (1 mL) a temperatura ambiente a una mezcla de (4-cloro-6-((2,6-dimetilpiridin-3-il)metoxi)-1-benzotiofen-3-il)acetato de metilo (140 mg) y THF (1 mL). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 12 horas, se neutralizó con HCl 1 N a temperatura ambiente y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó en MgSO₄ y se concentró al vacío. Se cristalizó el residuo sólido a partir de EtOAc para obtener el compuesto del título (95 mg). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,42 (3H, s), 2,48 (3H, s), 3,95-4,05 (2H, m), 5,17 (2H, s), 7,09 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,18 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,47 (1H, s), 7,65-7,71 (1H, m), 7,72 (1H, d, J =

2,3 Hz), 12,36 (1H, brs).

Ejemplo 15

(4-cloro-6-((2-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il)metoxi)-1-benzotiofen-3-il)acetato de metilo

Se agregaron (2-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il)metanol (82 mg), tri-n-butilfosfina (0,159 mL) y ADDP (130 mg) a temperatura ambiente a una mezcla de (4-cloro-6-hidroxi-1-benzotiofen-3-il)acetato de metilo (110 mg) y THF (seco) (5 mL). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 12 horas, se eliminó el material insoluble mediante filtración y se concentró el filtrado al vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/hexano) para obtener el compuesto del título (164 mg). Se cristalizó el compuesto a partir de IPE-hexano. mp 102-104°C

10 Ejemplo 16

Ácido (4-cloro-6-((2-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il)metoxi)-1-benzotiofen-3-il)acético

Se agregó NaOH 1 N (1 mL) a temperatura ambiente a una mezcla de (4-cloro-6-((2-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il)metoxi)-1-benzotiofen-3-il)acetato de metilo (160 mg) y THF (2 mL). Se calentó la mezcla a reflujo durante 1 hora, se neutralizó con HCl 1 N a temperatura ambiente y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó en MgSO₄ y se concentró al vacío. Se cristalizó el residuo a partir de EtOAc-hexano para obtener el compuesto del título (143 mg).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,61 (3H, s), 4,01 (2H, s), 5,35 (2H, s), 7,22-7,29 (1H, m), 7,49 (1H, s), 7,74-7,81 (2H, m), 8,08 (1H, d, J = 7,9 Hz), 12,37 (1H, brs).

Ejemplo 17

20 (6-((1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metoxi)-1-benzotiofen-3-il)acetato de etilo

Se agregó ADDP (167 mg) a temperatura ambiente a una mezcla de tri-n-butilfosfina (0,165 mL), (1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metanol (110 mg), (6-hidroxi-1-benzotiofen-3-il)acetato de etilo (120 mg) y THF (5,0 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante la noche. Se concentró la mezcla. Se agregó IPE al residuo y se filtró el precipitado. El filtrado se concentró al vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (NH, EtOAc/hexano) y luego, en cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/hexano) para obtener el compuesto del título (173 mg). Se cristalizó el sólido a partir de EtOAc-hexano para obtener el compuesto del título.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1,26 (3H, t, J = 7,2 Hz), 3,82 (2H, s), 3,99 (3H, s), 4,18 (2H, q, J = 6,8 Hz), 5,11 (2H, s), 6,61 (1H, s), 7,06 (1H, s), 7,23 (1H, brs), 7,40 (1H, d, J = 1,9 Hz), 7,69 (1H, d, J = 8,7 Hz).

30 Ejemplo 18

Ácido (6-((1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metoxi)-1-benzotiofen-3-il)acético

Se agregó NaOH 1 N (0,98 mL) a temperatura ambiente a una mezcla de (6-((1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metoxi)-1-benzotiofen-3-il)acetato de metilo (129,8 mg), THF (2,0 mL) y EtOH (2,0 mL). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 3 horas en una atmósfera de nitrógeno. Se concentró la mezcla. Se neutralizó el residuo con HCl 1 N y se extrajo con EtOAc. Se lavó la capa orgánica con salmuera, se secó en MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío. Se cristalizó el sólido a partir de EtOAc-hexano para obtener el compuesto del título (106 mg).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3,80 (2H, d, J = 0,8 Hz), 3,95 (3H, s), 5,30 (2H, s), 6,90 (1H, s), 7,14 (1H, dd, J = 8,9, 2,5 Hz), 7,40 (1H, s), 7,69 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,72 (1H, d, J = 2,3 Hz), 12,44 (1H, brs).

Ejemplo 19

40 (6-((2,6-dimetilpiridin-3-il)metoxi)-4-vinil-1-benzotiofen-3-il)acetato de metilo

A) 4-((3,5-dihidroxifenil)sulfanil)-3-oxobutanoato de metilo

Se agregó NaOH 1 N (10,0 mL) a temperatura ambiente a una mezcla de (4-metil-6-((2-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il)metoxi)-1-benzotiofen-3-il)acetato de metilo (12,2 g) y EtOH (100 mL), y se calentó la mezcla a reflujo durante 4 horas. Se neutralizó la mezcla con HCl 1 N a temperatura ambiente y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó de forma sucesiva con HCl 1 N y salmuera, se secó en MgSO₄ y se concentró al vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/hexano) para obtener el compuesto del título (15,1 g).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3,65-3,68 (2H, m), 3,73 (3H, s), 3,78 (2H, s), 5,28 (2H, s), 6,20 (1H, t, J = 2,3 Hz), 6,34-6,39 (2H, m).

B) (4,6-dihidroxi-1-benzotiofen-3-il)acetato de metilo

Se agregó 4-((3,5-dihidroxifenil)sulfanil)-3-oxobutanoato de metilo (15,1 g) a temperatura ambiente a MsOH (50 mL). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 30 minutos, se vertió en agua helada a 0 °C y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó de forma sucesiva con agua y salmuera, se secó en MgSO₄ y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/hexano). Se cristalizó el producto a partir de EtOAc-IPE para obtener el compuesto del título (7,20 g). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3,59 (3H, s), 3,90 (2H, s), 6,23 (1H, d, J = 2,3 Hz), 6,66 (1H, d, J = 1,9 Hz), 6,95 (1H, s), 9,33 (1H, s), 9,80 (1H, s).

C) (4-hidroxi-6-((triisopropilsilil)oxi)-1-benzotiofen-3-il)acetato de metilo

Se agregó imidazol (4,40 g) a temperatura ambiente a una mezcla de (4,6-dihidroxi-1-benzotiofen-3-il)acetato de metilo (7,7 g) y DMF (seco) (150 mL), se agregó lentamente cloruro de triisopropilsililo (7,61 mL) a la mezcla durante un período de 20 minutos y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 48 horas. Se vertió la mezcla en agua a temperatura ambiente y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó de forma sucesiva con agua y salmuera, se secó en MgSO₄ y se concentró al vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/hexano) para obtener el compuesto del título (8,10 g).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1,10 (8H, s), 1,12 (10H, s), 1,21-1,34 (3H, m), 3,77 (3H, s), 3,98 (2H, s), 6,50 (1H, d, J = 2,3 Hz), 6,91 (1H, s), 6,94 (1H, s), 7,89 (1H, s).

D) (4-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)-6-((triisopropilsilil)oxi)-1-benzotiofen-3-il)acetato de metilo

Se agregaron 1,1,1-trifluoro-N-fenil-N-((trifluorometil)sulfonil)metanosulfonamida (6,07 g), TEA (4,73 mL) y DMAP (0,207 g) a 0 °C a una mezcla de (4-hidroxi-6-((triisopropilsilil)oxi)-1-benzotiofen-3-il)acetato de metilo (6,7 g) y THF (seco) (50 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla se vertió en salmuera a temperatura ambiente y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó de forma sucesiva con agua y salmuera, se secó en MgSO₄ y se concentró al vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/hexano) para obtener el compuesto del título (8,27 g).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1,11 (18H, d, J = 6,8 Hz), 1,21-1,33 (3H, m), 3,73 (3H, s), 4,00 (2H, s), 6,95-6,98 (1H, m), 7,19 (1H, s), 7,30 (1H, d, J = 2,3 Hz).

E) (6-hidroxi-4-vinil-1-benzotiofen-3-il)acetato de metilo

Se agregaron vinil(trifluoro)borato de vinilo (252 mg), [1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno]dicloropaladio(II) (140 mg) y TEA (0,476 mL) a temperatura ambiente a una mezcla de (4-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)-6-((triisopropilsilil)oxi)-1-benzotiofen-3-il)acetato de metilo (900 mg) y EtOH (3 mL), y la mezcla se agitó a 110 °C con irradiación de microondas durante 15 minutos. La mezcla se vertió en salmuera a temperatura ambiente y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó en MgSO₄ y se concentró al vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/hexano) para obtener el compuesto del título (379 mg).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3,71 (3H, s), 3,97 (2H, s), 4,97 (1H, s), 5,32-5,43 (1H, m), 5,49-5,61 (1H, m), 6,86 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,09 (1H, s), 7,16 (1H, d, J = 2,7 Hz), 7,27-7,39 (1H, m). F) (6-((2,6-dimetilpiridin-3-il)metoxi)-4-vinil-1-benzotiofen-3-il)acetato de metilo

Se agregaron (2,6-dimetilpiridin-3-il)metanol (233 mg), ADDP (535 mg) y tri-n-butilfosfina (0,523 mL) a temperatura ambiente a una mezcla de (6-hidroxi-4-vinil-1-benzotiofen-3-il)acetato de metilo (351 mg) y THF (seco) (3 mL). El precipitado se extrajo mediante filtración y el filtrado se concentró al vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/hexano) para obtener el compuesto del título (459 mg).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2,54 (3H, s), 2,58 (3H, s), 3,68-3,72 (3H, m), 3,98 (2H, s), 5,07 (2H, s), 5,35-5,43 (1H, m), 5,51-5,61 (1H, m), 6,99-7,06 (2H, m), 7,12 (1H, s), 7,28-7,41 (2H, m), 7,61 (1H, d, J = 7,9 Hz).

Ejemplo 20**(6-((2,6-dimetilpiridin-3-il)mehoxi)-4-formil-1-benzotiofen-3-il)acetato de metilo**

Se agregaron óxido de osmio(VIII) (microcápsulas al 7%, 907 mg) y NMO (439 mg) a temperatura ambiente a una mezcla de (6-((2,6-dimetilpiridin-3-il)metoxi)-4-vinil-1-benzotiofen-3-il)acetato de metilo (459 mg), CH₃CN (2 mL), agua (2 mL) y acetona (2 mL). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 20 horas, se eliminó el material insoluble mediante filtración y se concentró el filtrado al vacío. Se vertió el residuo en una solución acuosa de Na₂S₂O₃ a temperatura ambiente y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó en MgSO₄ y se concentró al vacío. Se agregó periodato de sodio (802 mg) a 0 °C a una mezcla del residuo, THF (3 mL) y agua (3 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, se inactivó con una solución acuosa de Na₂S₂O₃ a temperatura ambiente y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera dos veces, se secó en MgSO₄ y se concentró al vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/hexano) para obtener el compuesto del título (293 mg).

Ejemplo 21**(4-cloro-6-((1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metoxi)-1-benzotiofen-3-il)acetato de metilo**

Se agregaron (1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metanol (632 mg), ADDP (958 mg) y tri-n-butilfosfina (1,442 mL) a temperatura ambiente a una mezcla de (4-cloro-6-hidroxi-1-benzotiofen-3-il)acetato de metilo (750 mg) y THF (seco) (10 mL). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 16 horas, se eliminó el material insoluble mediante filtración y se concentró el filtrado al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/hexano). Se cristalizó el producto a partir de EtOAc-hexano para obtener el compuesto del título (1132 mg).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3,73 (3H, s), 3,98 (3H, s), 4,12 (2H, s), 5,08 (2H, s), 6,61 (1H, s), 7,05 (1H, d, J = 2,7 Hz), 7,17 (1H, s), 7,30 (1H, d, J = 2,3 Hz).

Ejemplo 22**Ácido (4-cloro-6-((1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metoxi)-1-benzotiofen-3-il)acético**

Se agitó una mezcla de (4-cloro-6-((1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metoxi)-1-benzotiofen-3-il)acetato de metilo (1,9 g), NaOH 1 N (10 mL), THF (10 mL) y MeOH (10 mL) a temperatura ambiente durante 4 horas. Se agregaron HCl 1 N (10 mL) y agua a la mezcla, y esta se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó en MgSO₄ y se concentró al vacío. Se cristalizó el residuo sólido a partir de hexano-EtOAc para obtener el compuesto del título (1,75 g). Se recrystalizaron los cristales de acetona-heptano para obtener el compuesto del título. mp 193-194°C.

Ejemplo 23**(4,7-dimetil-6-((2-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il)metoxi)-1-benzotiofen-3-il)acetato de metilo****A) acetato de 3-((4-metoxibencil)sulfanil)-2,5-dimetilfenilo**

Se agregaron TEA (1,61 mL) y Tf₂O (1,17 mL) a 0 °C a una mezcla de acetato de 3-hidroxi-2,5-dimetilfenilo (1,04 g) y CH₃CN (57 mL). La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 minutos en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se diluyó con agua a 0 °C y luego se concentró al vacío. El residuo se extrajo con EtOAc. Se lavó la capa orgánica con salmuera, se secó en MgSO₄ y se concentró al vacío. El material en bruto residual se disolvió en tolueno (50 mL). Se agregaron DIPEA (1,79 mL), (9,9-dimetil-9H-xanteno-4,5-diil)bis(difenilfosfina) (0,150 g), (4-metoxifenil)metanotiol (0,723 mL) y tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (Pd₂(dba)₃, 0,238 g) a temperatura ambiente a la solución. Se calentó la mezcla a reflujo durante 4 horas y luego de que se enfriara, se agregó agua a la mezcla y esta se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó en MgSO₄ y se concentró al vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/hexano) para obtener el compuesto del título (1,27 g).

MS (ESI-): [M-H]⁻ 315,1.

B) 2,5-dimetil-3-sulfanilfenol

Se agregó TFA (5,0 mL) a 0 °C a una mezcla de acetato de 3-((4-metoxibencil)sulfanil)-2,5-dimetilfenilo (509,1 mg) y anisol (1,5 mL). La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 hora y se calentó a temperatura ambiente. Luego, se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 4 horas y se concentró. Se neutralizó el residuo con NaOH 1 N y se extrajo la mezcla con EtOAc. Se acidificó la capa acuosa con HCl 1 N y se extrajo con EtOAc. Se lavó la capa orgánica con salmuera, se secó en MgSO₄ y se concentró al vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/hexano) para obtener el compuesto del título (128 mg).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2,20 (6H, s), 3,28 (1H, s), 4,61 (1H, s), 6,41 (1H, d, J = 1,5 Hz), 6,72 (1H, d, J = 1,1 Hz).

C) 4-((3-hidroxi-2,5-dimetilfenil)sulfanil)-3-oxobutanoato de metilo

Se agregaron K₂CO₃ (124 mg) y 4-cloro-3-oxobutanoato de metilo (0,096 mL) a 0 °C a una mezcla de 2,5-dimetil-3-sulfanilfenol (126 mg) y DMF (seco) (8,0 mL). La mezcla se agitó a 0 °C durante 3 horas, se inactivó con agua a 0 °C y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó de forma sucesiva con agua y salmuera, se secó en MgSO₄ y se concentró al vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/hexano) para obtener el compuesto del título (179 mg).

MS (ESI-): [M-H]⁻ 266,9.

D) (6-hidroxi-4,7-dimetil-1-benzotiofen-3-il)acetato de metilo

Se agregó MsOH (1,0 mL) a 4-((3-hidroxi-2,5-dimetilfenil)sulfanil)-3-oxobutanoato de metilo (175,1 mg) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 15 minutos y luego se vertió en agua helada. La mezcla se extrajo con EtOAc. La

capa orgánica se separó, se lavó de forma sucesiva con NaHCO_3 y salmuera, se secó en MgSO_4 y se concentró al vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc /hexano) para obtener el compuesto del título (130,3 mg).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 2,37 (3H, s), 2,60 (3H, s), 3,72 (3H, s), 4,00 (2H, s), 4,67 (1H, s), 6,64 (1H, s), 7,07 (1H, s).

E) (4,7-dimetil-6-((2-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il)metoxi)-1-benzotiofen-3-il)acetato de metilo

Se agregó ADDP (198 mg) a temperatura ambiente a una mezcla de tri-n-butilfosfina (0,196 mL), (2-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il)metanol (105 mg), (6-hidroxi-4,7-dimetil-1-benzotiofen-3-il)acetato de metilo (130,9 mg) y THF (5,0 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se concentró al vacío. Se agregó IPE al residuo y se filtró el precipitado. El filtrado se concentró al vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc /hexano) para obtener el compuesto del título (159 mg) como sólido. Se cristalizó el sólido a partir de EtOAc -hexano.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 2,42 (3H, s), 2,67 (6H, s), 3,73 (3H, s), 4,03 (2H, s), 5,15 (2H, s), 6,79 (1H, s), 7,14 (1H, s), 7,57 (1H, d, $J = 7,9$ Hz), 7,98 (1H, d, $J = 7,9$ Hz).

Ejemplo 24

Ácido (4,7-dimetil-6-((2-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il)metoxi)-1-benzotiofen-3-il)acético

Se agregó NaOH 1 N (0,883 mL) a una mezcla de (4,7-dimetil-6-((2-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il)metoxi)-1-benzotiofen-3-il)acetato de metilo (124,6 mg), MeOH (2,0 mL) y THF (seco) (2,0 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y se concentró. Se neutralizó el residuo con HCl 1 N y se extrajo con EtOAc . Se lavó la capa orgánica con salmuera, se secó en MgSO_4 y se concentró al vacío. Se cristalizó el sólido a partir de EtOAc -hexano para obtener el compuesto del título (108 mg).

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 2,35 (3H, s), 2,63 (3H, s), 2,63 (3H, s), 3,97 (2H, s), 5,32 (2H, s), 7,08 (1H, s), 7,33 (1H, s), 7,78 (1H, d, $J = 7,9$ Hz), 8,12 (1H, d, $J = 7,9$ Hz), 12,47 (1H, brs).

Ejemplo 25

(4-cloro-6-(1,3-dimetil-1H-pirazol-5-il)metoxi)-1-benzotiofen-3-il)acetato de metilo

Se agregaron 5-(clorometil)-1,3-dimetil-1H-pirazol (84 mg) y K_2CO_3 (101 mg) a temperatura ambiente a una mezcla de (4-cloro-6-hidroxi-1-benzotiofen-3-il)acetato de metilo (125 mg) y DMF (seco) (2 mL), y la mezcla se agitó a 60 °C durante 1 hora, se vertió en agua a temperatura ambiente y se extrajo con EtOAc . La capa orgánica se separó, se lavó de forma sucesiva con agua y salmuera, se secó en MgSO_4 y se concentró al vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc /hexano) para obtener el compuesto del título (172 mg).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 2,26 (3H, s), 3,73 (3H, s), 3,85 (3H, s), 4,11 (2H, s), 5,02 (2H, s), 6,11 (1H, s), 7,05 (1H, d, $J = 2,3$ Hz), 7,15 (1H, s), 7,29-7,32 (1H, m).

Ejemplo 26

Ácido (4-cloro-6-((1,3-dimetil-1H-pirazol-5-il)metoxi)-1-benzotiofen-3-il)acético

Se agregó NaOH 1 N (1 mL) a temperatura ambiente a una mezcla de (4-cloro-6-((1,3-dimetil-1H-pirazol-5-il)metoxi)-1-benzotiofen-3-il)acetato de metilo (162 mg) y EtOH (3 mL), y se calentó la mezcla a reflujo durante 1 hora. La mezcla se concentró al vacío, se neutralizó con HCl 1 N a 0 °C y se extrajo con EtOAc . La capa orgánica se separó, se lavó de forma sucesiva con agua y salmuera, se secó en MgSO_4 y se concentró al vacío. Se cristalizó el residuo a partir de EtOAc -hexano para obtener el compuesto del título (141 mg).

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 2,11 (3H, s), 3,75 (3H, s), 4,00 (2H, s), 5,19 (2H, s), 6,16 (1H, s), 7,16 (1H, s), 7,48 (1H, s), 7,72 (1H, d, $J = 2,3$ Hz), 12,37 (1H, s).

Ejemplo 27

(4,7-dicloro-6-((1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metoxi)-1-benzotiofen-3-il)acetato de metilo **A) 2,5-dicloro-1-metoxi-3-((4-metoxibencil)sulfanil)benceno**

Se agregó tris(dibenxilidenoacetona)dipaladio (0) ($\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, 0,773 g) a temperatura ambiente a una mezcla de DIPEA (5,77 mL), 4,5-bis(difenilfosfina)-9,9-dimetilxanteno (0,488 g), 1-bromo-2,5-dicloro-3-metoxibenceno (4,32 g) y (4-metoxifenil)metanotiol (2,47 mL) y tolueno (100 mL). Se calentó la mezcla a reflujo durante 5 horas y luego de que se enfriara, se agregó agua a la mezcla y esta se extrajo con EtOAc . La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó en MgSO_4 y se concentró al vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc /hexano) para obtener el compuesto del título (5,66 g).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 3,80 (3H, s), 3,88 (3H, s), 4,10 (2H, s), 6,73 (1H, d, $J = 1,9$ Hz), 6,82-6,89 (3H, m), 7,28 (1H, s), 7,31 (1H, s).

B) 2,5-dicloro-3-metoxibencenotiol

Se agregó TFA (22,13 mL) a temperatura ambiente a la mezcla de 2,5-dicloro-1-metoxi-3-((4-metoxibencil)sulfanil)benceno (5,56 g) y anisol (9,18 mL). La mezcla se agitó a 80 °C durante 20 minutos. Luego de que se enfriara, la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se extrajo con NaOH 1 N. Se acidificó la capa acuosa con HCl 1 N y se extrajo con EtOAc. Se lavó la capa orgánica con salmuera, se secó en MgSO_4 , se filtró y se concentró al vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/hexano) para obtener el compuesto del título (2,38 g).

MS (ESI-): $[\text{M}-\text{H}]^-$ 207,1.

C) 4-((2,5-dicloro-3-metoxifenil)sulfanil)-3-oxobutanoato de metilo

Se agregaron K_2CO_3 (1,72 g) y 4-cloro-3-oxobutanoato de metilo (1,46 mL) a 0 °C a una mezcla de 2,5-dicloro-3-metoxibencenotiol (2,36 g) y DMF (seco) (60 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó de forma sucesiva con agua y salmuera, se secó en MgSO_4 y se concentró al vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/hexano) para obtener el compuesto del título (3,37 g).

MS (ESI+): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 323,2.

D) (4,7-dicloro-6-metoxi-1-benzotiofen-3-il)acetato de metilo

Se agregó MsOH (4,5 mL) a 4-((2,5-dicloro-3-metoxifenil)sulfanil)-3-oxobutanoato de metilo (1,03 g) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 10 minutos y luego, a temperatura ambiente durante 1,5 horas, se vertió en agua helada y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó de forma sucesiva con NaHCO_3 y salmuera, se secó en MgSO_4 y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/hexano) para obtener un sólido. Se lavó el sólido con hexano para obtener el compuesto del título (0,827 g).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 3,73 (3H, s), 3,96 (3H, s), 4,10 (2H, s), 7,06 (1H, s), 7,18 (1H, s).

E) (4,7-dicloro-6-hidroxi-1-benzotiofen-3-il)acetato de metilo

Se agitó una mezcla de (4,7-dicloro-6-metoxi-1-benzotiofen-3-il)acetato de metilo (300,9 mg), DMF (seco) (9,0 mL) y 2-metil-2-propanotiolato de sodio (442 mg) a 160 °C durante 20 minutos, se inactivó con agua y HCl 1 N y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó de forma sucesiva con agua y salmuera, se secó en MgSO_4 y se concentró al vacío para obtener ácido (4,7-dicloro-6-hidroxi-1-benzotiofen-3-il)acético (327 mg) como una mezcla en bruto. Se disolvió una mezcla en bruto de ácido (4,7-dicloro-6-hidroxi-1-benzotiofen-3-il)acético (369 mg) en MeOH (10 mL). Se agregó H_2SO_4 concentrado a la solución (0,100 mL). La mezcla se agitó a 80 °C durante 40 minutos y se concentró. El residuo se neutralizó con NaHCO_3 acuoso saturado y se extrajo con EtOAc. Se lavó la capa orgánica con salmuera, se secó en MgSO_4 y se concentró al vacío. Se lavó el sólido con hexano para obtener el compuesto del título (345 mg).

MS (ESI-): $[\text{M}-\text{H}]^-$ 289,1.

F) (4,7-dicloro-6-((1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metoxi)-1-benzotiofen-3-il)acetato de metilo

Se agregó ADDP (195 mg) a temperatura ambiente a una mezcla de tri-n-butilfosfina (0,193 mL), (4,7-dicloro-6-hidroxi-1-benzotiofen-3-il)acetato de metilo (150 mg), (1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metanol (102 mg) y THF (5,0 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante la noche. La mezcla se concentró al vacío. Se agregó IPE al residuo y se filtró el precipitado. El filtrado se concentró al vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (NH, EtOAc/hexano) para obtener el compuesto del título (205,9 mg). Se cristalizó el sólido a partir de EtOAc-hexano para obtener el compuesto del título.

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 3,64 (3H, s), 3,99 (3H, s), 4,13 (2H, s), 5,47 (2H, s), 6,89 (1H, s), 7,63 (1H, s), 7,66 (1H, s).

Ejemplo 28

Ácido (4,7-dicloro-6-((1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metoxi)-1-benzotiofen-3-il)acético

Se agregó NaOH 1 N (1,11 mL) a temperatura ambiente a una mezcla de (4,7-dicloro-6-((1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metoxi)-1-benzotiofen-3-il)acetato de metilo (167,4 mg), THF (seco) (2,0 mL) y MeOH (2,0 mL). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas, se neutralizó con HCl 1 N y se concentró al vacío. El precipitado se recogió por filtración y se cristalizó a partir de EtOAc-hexano para obtener el compuesto del título (131

mg).

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 3,99 (3H, s), 4,03 (2H, s), 5,47 (2H, s), 6,89 (1H, s), 7,62 (2H, s), 12,46 (1H, brs).

Ejemplo 29

(4,7-dicloro-6-((2-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il)metoxi)-1-benzotiofen-3-il)acetato de metilo

- 5 Se agregó ADDP (283 mg) a temperatura ambiente a una mezcla de tri-n-butilfosfina (0,336 mL), (4,7-dicloro-6-hidroxi-1-benzotiofen-3-il)acetato de metilo (130,7 mg), (2-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il)metanol (94 mg) y THF (4,5 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante la noche. Se concentró la mezcla. Se agregó IPE al residuo y se filtró el precipitado. El filtrado se concentró al vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (NH, EtOAc/hexano) para obtener el compuesto del título (153 mg).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 2,69 (3H, s), 3,74 (3H, s), 4,11 (2H, s), 5,21 (2H, s), 7,13 (1H, s), 7,25 (1H, s), 7,60 (1H, d, $J = 7,9$ Hz), 8,05 (1H, d, $J = 7,9$ Hz).

Ejemplo 30

Ácido (4,7-dicloro-6-((2-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il)metoxi)-1-benzotiofen-3-il)acético

- 15 Se agregó NaOH 1 N (0,804 mL) a temperatura ambiente a una mezcla de (4,7-dicloro-6-((2-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il)metoxi)-1-benzotiofen-3-il)acetato de metilo (124,5 mg), THF (seco) (2,0 mL) y MeOH (2,0 mL). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 5 horas, se neutralizó con HCl 1 N y se concentró al vacío. El precipitado se recogió mediante filtración para obtener un sólido. Se cristalizó el sólido a partir de EtOH-hexano para obtener el compuesto del título (96,6 mg).
- 20 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2,64 (3H, s), 4,02 (2H, s), 5,48 (2H, s), 7,61 (1H, s), 7,64 (1H, s), 7,82 (1H, d, $J = 7,9$ Hz), 8,13 (1H, d, $J = 7,9$ Hz).

Ejemplo 31

Ácido (6-((2,6-dimetilpiridin-3-il)metoxi)-4-(trifluorometil)-1-benzotiofen-3-il)acético

A) 4-((3-metoxi-5-(trifluorometil)fenil)sulfanil)-3-oxobutanoato de metilo

- 25 Se agregaron 4-cloroacetoacetato de metilo (1,146 mL) y K_2CO_3 (1,806 g) a temperatura ambiente a una mezcla de 3-metoxi-5-(trifluorometil)bencenotiol (1,36 g) y DMF (seco) (10 mL). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora, se vertió en agua a temperatura ambiente y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó de forma sucesiva con HCl 1 N y salmuera, se secó en MgSO_4 y se concentró al vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/hexano) para obtener el compuesto del título (1,120 g).
- 30 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 3,65 (2H, s), 3,73 (3H, s), 3,84 (3H, s), 3,86-3,88 (2H, m), 6,94-6,99 (1H, m), 7,02 (1H, dt, $J = 2,4, 0,9$ Hz), 7,15 (1H, s).

B) (6-hidroxi-4-(trifluorometil)-1-benzotiofen-3-il)acetato de metilo

- Se agregó 4-((3-metoxi-5-(trifluorometil)fenil)sulfanil)-3-oxobutanoato de metilo (810 mg) al reactivo de Eaton (1994 μl) a temperatura ambiente durante 2 horas. Se vertió la mezcla en agua a temperatura ambiente y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó de forma sucesiva con agua y salmuera, se secó en MgSO_4 y se concentró al vacío. Se sometió el residuo a cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/hexano) para obtener (6-metoxi-4-(trifluorometil)-1-benzotiofen-3-il)acetato de metilo como un producto en bruto (604 mg). El producto se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

- 40 Se agregó ácido bromhídrico al 48% (3 mL) a temperatura ambiente a una mezcla de (6-metoxi-4-(trifluorometil)-1-benzotiofen-3-il)acetato de metilo anteriormente obtenida (405 mg) y AcOH (1,5 mL). Se agitó la mezcla a 130 °C durante 40 minutos con irradiación de microondas. Se vertió la mezcla en salmuera a temperatura ambiente y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó en MgSO_4 y se concentró al vacío. Se calentó una mezcla del residuo, MeOH y H_2SO_4 concentrado (0,071 mL) a reflujo durante 1 hora, se vertió en salmuera a temperatura ambiente y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera dos veces, se secó en MgSO_4 y se concentró al vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/hexano) para obtener el compuesto del título (232 mg).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 3,60 (3H, s), 3,96 (2H, s), 7,30 (1H, d, $J = 2,6$ Hz), 7,61 (1H, s), 7,64 (1H, d, $J = 2,3$ Hz), 10,24 (1H, brs).

C) Ácido (6-((2,6-dimetilpiridin-3-il)metoxi)-4-(trifluorometil)-1-benzotiofen-3-il)acético

- 50 Se agregaron (2,6-dimetilpiridin-3-il)metanol (31,2 mg), ADDP (62,6 mg) y tri-n-butilfosfina (0,153 mL) a temperatura

ambiente a una mezcla de (6-hidroxi-4-(trifluorometil)-1-benzotiofen-3-il)acetato de metilo (60 mg) y THF (seco) (2 mL). Luego de 16 horas de agitación a temperatura ambiente, se extrajo el material insoluble mediante filtración. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/hexano). Se agregó NaOH 1 N (1 mL) a temperatura ambiente a la mezcla de material en bruto y THF (1 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 13 horas, se neutralizó con HCl 1 N a 0 °C y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó de forma sucesiva con agua y salmuera, se secó en MgSO₄ y se concentró al vacío. Se cristalizó el residuo sólido a partir de hexano-EtOAc para obtener el compuesto del título (71,0 mg).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,43 (3H, s), 2,51 (3H, d, J = 1,1 Hz), 3,90 (2H, s), 5,24 (2H, s), 7,10 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,49 (1H, d, J = 2,6 Hz), 7,67-7,75 (2H, m), 8,09-8,14 (1H, m), 12,34 (1H, brs).

Ejemplo 32

Ácido (6-((1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metoxi)-4-(trifluorometil)-1-benzotiofen-3-il)acético

Se agregaron (1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metanol (37,2 mg), ADDP (62,6 mg) y tri-n-butilfosfina (0,071 mL) a temperatura ambiente a una mezcla de (6-hidroxi-4-(trifluorometil)-1-benzotiofen-3-il)acetato de metilo (60 mg) y THF (seco) (3 mL). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 12 horas, se eliminó el material insoluble mediante filtración y se concentró el filtrado al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/hexano). Se agregó NaOH 1 N (1 mL) a temperatura ambiente durante 12 horas a la mezcla de material en bruto y THF (1 mL). La mezcla se neutralizó con HCl 1 N a 0 °C y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó de forma sucesiva con agua y salmuera, se secó en MgSO₄ y se concentró al vacío. Se cristalizó el sólido a partir de EtOAc-hexano para obtener el compuesto del título (64,0 mg).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3,90 (2H, s), 3,97 (3H, s), 5,39 (2H, s), 6,94 (1H, s), 7,52 (1H, d, J = 2,6 Hz), 7,72 (1H, s), 8,15 (1H, d, J = 2,6 Hz), 12,36 (1H, brs).

Ejemplo 33

(7-fluoro-4-metil-6-((1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metoxi)-1-benzotiofen-3-il)acetato de metilo A) 2-Fluoro-1-metoxi-5-metil-3-(metilsulfanil)benceno

Se agregó litio sec-butilico (1,04 mol/L de solución de ciclohexano, 13,72 mL) gota a gota durante un período de 20 minutos a -78 °C a una mezcla de 1-fluoro-2-metoxi-4-metilbenceno (1,0 g) y THF (seco) (60 mL). Luego de 20 minutos de agitación a -78 °C, se agregó disulfuro dimetilico (1,41 mL) a la misma temperatura a la mezcla. La mezcla se agitó a -78 °C en una atmósfera de argón durante 1 hora, se inactivó con NH₄Cl acuoso saturado a -78 °C y se extrajo con EtOAc. Se lavó la capa orgánica combinada con salmuera, se secó en MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/hexano) para obtener el compuesto del título (1,34 g).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2,30 (3H, s), 2,45 (3H, s), 3,86 (3H, s), 6,61 (1H, dd, J = 7,6, 1,9 Hz), 6,63-6,67 (1H, m).

B) 2-fluoro-1-metoxi-5-metil-3-(metilsulfinil)benceno

Se agregó NaIO₄ (960 mg) a 0 °C a una mezcla de 2-fluoro-1-metoxi-5-metil-3-(metilsulfanil)benceno (557,4 mg), MeOH (20 mL) y agua (4 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante el fin de semana. Se diluyó la mezcla con agua. Se retiró el precipitado mediante filtración y el filtrado se extrajo con EtOAc. Se lavó la capa orgánica con salmuera, se secó en MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/hexano) para obtener el compuesto del título (486 mg).

MS (ESI+): [M+H]⁺ 203,0.

C) 2-fluoro-3-metoxi-5-metilbencenotiol

Se agregó TFAA (1,02 mL) a 0 °C a una mezcla de 2-fluoro-1-metoxi-5-metil-3-(metilsulfinil)benceno (486 mg) y CH₃CN (20 mL). La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 hora y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en una mezcla de MeOH (3,5 mL) y TEA (3,5 mL) a 0 °C. Se agitó la solución a temperatura ambiente durante 1 hora y se concentró al vacío. El residuo se diluyó con NH₄Cl acuoso saturado y la mezcla se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se extrajo con NaOH 1 N. Se acidificó la capa acuosa con HCl 1 N y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó en MgSO₄ y se concentró al vacío para obtener el compuesto del título (214 mg).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2,23-2,29 (3H, m), 3,57 (1H, d, J = 1,1 Hz), 3,85 (3H, s), 6,55 (1H, dd, J = 7,6, 1,9 Hz), 6,65 (1H, s).

D) 4-((2-fluoro-3-metoxi-5-metilfenil)sulfanil)-3-oxobutanoato de metilo

Se agregaron K₂CO₃ (255 mg) y 4-cloro-3-oxobutanoato de metilo (0,217 mL) a 0 °C a una mezcla de 2-fluoro-3-

metoxi-5-metilbencenotiol (289,4 mg) y DMF (seco) (12 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó de forma sucesiva con agua y salmuera, se secó en MgSO_4 y se concentró al vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/hexano) para obtener el compuesto del título (330 mg).

5 MS (ESI⁻): $[\text{M}-\text{H}]^-$ 285,1.

E) (7-fluoro-6-metoxi-4-metil-1-benzotiofen-3-il)acetato de metilo

Se agregó MsOH (3,0 mL) a 4-((2-fluoro-3-metoxi-5-metilfenil)sulfanil)-3-oxobutanoato de metilo (330 mg) a 0 °C. Luego de 10 minutos de agitación a 0 °C, se vertió la mezcla en agua helada a 0 °C y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó de forma sucesiva con NaHCO_3 y salmuera, se secó en MgSO_4 y se concentró al vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/hexano) para obtener el compuesto del título (299 mg).

MS (ESI⁺): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 269,0.

F) Ácido (7-fluoro-6-hidroxi-4-metil-1-benzotiofen-3-il)acético

Se agregó 2-metil-2-propanotiolato (415 mg) a temperatura ambiente a una mezcla de (7-fluoro-6-metoxi-4-metil-1-benzotiofen-3-il)acetato de metilo (248,4 mg) y DMF (seco) (7,5 mL). La mezcla se agitó a 160 °C durante 20 minutos. Luego de que se enfriara, la mezcla se diluyó con agua y HCl 1 N y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó de forma sucesiva con agua y salmuera, se secó en MgSO_4 y se concentró al vacío para obtener el compuesto del título (273 mg).

MS (ESI⁻): $[\text{M}-\text{H}]^-$ 239,0.

G) (7-fluoro-6-hidroxi-4-metil-1-benzotiofen-3-il)acetato de metilo

Se agregó H_2SO_4 concentrado (0,100 mL) a una mezcla de ácido (7-fluoro-6-hidroxi-4-metil-1-benzotiofen-3-il)acético (267 mg) y MeOH (8,0 mL). Se agitó la mezcla a 80 °C durante 1 hora y se concentró la solución. La mezcla se neutralizó con NaHCO_3 acuoso saturado y se extrajo con EtOAc. Se lavó la capa orgánica con salmuera, se secó en MgSO_4 , se filtró y se concentró al vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/hexano) para obtener el compuesto del título (255,5 mg).

MS (ESI⁻): $[\text{M}-\text{H}]^-$ 253,1.

H) (7-fluoro-4-metil-6-((1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metoxi)-1-benzotiofen-3-il)acetato de metilo

Se agregó ADDP (284 mg) a temperatura ambiente a una mezcla de tri-n-butilfosfina (0,338 mL), (7-fluoro-6-hidroxi-4-metil-1-benzotiofen-3-il)acetato de metilo (131,3 mg), (1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metanol (93 mg) y THF (4,0 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche en una atmósfera de nitrógeno. Se concentró la mezcla. Se agregó IPE al residuo y se filtró el precipitado. El filtrado se concentró al vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (NH, EtOAc/hexano) para obtener el compuesto del título (205,9 mg). Se cristalizó el compuesto a partir de EtOAc-hexano.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 2,62 (3H, s), 3,73 (3H, s), 4,01 (2H, d, $J = 0,8$ Hz), 4,04 (3H, s), 5,17 (2H, s), 6,56 (1H, s), 6,82-6,88 (1H, m), 7,21 (1H, s).

Ejemplo 34

Ácido (7-cloro-4-metil-6-((1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metoxi)-1-benzotiofen-3-il)acético

Se agregó NaOH 1 N (1,085 mL) a temperatura ambiente a una mezcla de (7-fluoro-4-metil-6-((1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metoxi)-1-benzotiofen-3-il)acetato de metilo (150,6 mg), THF (seco) (2,0 mL) y MeOH (2,0 mL). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas, se neutralizó con HCl 1 N y se concentró. El precipitado se recogió mediante filtración para obtener un sólido. Se cristalizó el sólido a partir de EtOAc-hexano para obtener el compuesto del título (123,5 mg).

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 2,62 (3H, s), 3,98 (3H, s), 3,99 (2H, s), 5,37 (2H, s), 6,87 (1H, s), 7,23 (1H, d, $J = 7,6$ Hz), 7,46 (1H, s), 12,56 (1H, brs).

Ejemplo 35

(7-fluoro-4-metil-6-((2-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il)metoxi)-1-benzotiofen-3-il)acetato de metilo

Se agregó ADDP (305 mg) a temperatura ambiente a una mezcla de tri-n-butilfosfina (0,362 mL), (7-fluoro-6-hidroxi-4-metil-1-benzotiofen-3-il)acetato de metilo (122,8 mg), (2-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il)metanol (102 mg) y THF (4,5 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche en una atmósfera de nitrógeno. Se concentró la mezcla. Se agregó IPE al residuo y se filtró el precipitado. El filtrado se concentró al vacío. Se purificó el residuo

mediante cromatografía en columna de gel de sílice (NH, EtOAc/hexano) para obtener el compuesto del título (196 mg). Se cristalizó el compuesto a partir de EtOAc-hexano.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 2,62 (3H, d, $J = 1,1$ Hz), 2,68 (3H, s), 3,73 (3H, s), 4,01 (2H, d, $J = 0,8$ Hz), 5,23 (2H, s), 6,86 (1H, dd, $J = 7,6, 0,8$ Hz), 7,19 (1H, s), 7,57 (1H, d, $J = 7,9$ Hz), 7,98 (1H, d, $J = 7,9$ Hz).

5 Ejemplo 36

Ácido (7-fluoro-4-metil-6-((2-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il)metoxi)-1-benzotiofen-3-il)acético

Se agregó NaOH 1 N (1,122 mL) a temperatura ambiente a una mezcla de (7-fluoro-4-metil-6-((2-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il)metoxi)-1-benzotiofen-3-il)acetato de metilo (159,8 mg), THF (seco) (2,0 mL) y MeOH (2,0 mL). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas, se neutralizó con HCl 1 N y se concentró al vacío. El precipitado se recogió mediante filtración para obtener un sólido. Se cristalizó el sólido a partir de EtOAc-hexano para obtener el compuesto del título (134 mg).

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 2,61 (3H, s), 2,63 (3H, s), 3,99 (2H, s), 5,40 (2H, s), 7,24 (1H, d, $J = 7,6$ Hz), 7,45 (1H, s), 7,78 (1H, d, $J = 7,9$ Hz), 8,09 (1H, d, $J = 7,9$ Hz), 12,56 (1H, brs).

Ejemplo 37

15 (4-cloro-7-fluoro-6-((1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metoxi)-1-benzotiofen-3-il)acetato de metilo A) 4-cloro-1-fluoro-2-metoxibenceno

Se agregaron K_2CO_3 (8,83 g) y yodometano (3,99 mL) a temperatura ambiente a una mezcla de 5-cloro-2-fluorofenol (4,68 g) y DMF (seco) (50 mL). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 4,5 horas, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó de forma sucesiva con agua y salmuera, se secó en MgSO_4 y se concentró al vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/hexano) para obtener el compuesto del título (4,60 g).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 3,88 (3H, s), 6,83-6,90 (1H, m), 6,94 (1H, dd, $J = 7,4, 2,5$ Hz), 7,00 (1H, dd, $J = 11,0, 8,7$ Hz).

B) 5-cloro-2-fluoro-1-metoxi-3-(metilsulfanil)benceno

Se agregó litio sec-butilico (1,04 mol/L de solución de ciclohexano, 23,95 mL) gota a gota durante un período de 45 minutos a -78°C a una mezcla de 4-cloro-1-fluoro-2-metoxibenceno (2,0 g) y THF (seco) (100 mL). Luego de 30 minutos de agitación a -78°C , se agregó disulfuro dimetilico (2,468 mL) a la misma temperatura a la mezcla. Se agitó la mezcla a -78°C durante 1,5 horas en una atmósfera de argón. La mezcla se inactivó con NH_4Cl acuoso saturado a -78°C y se extrajo con EtOAc. Se lavó la capa orgánica con salmuera, se secó en MgSO_4 y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/hexano) para obtener un sólido. Se lavó el sólido con hexano para obtener el compuesto del título (1,77 g).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 2,46 (3H, s), 3,87 (3H, s), 6,75-6,81 (2H, m).

C) 5-cloro-2-fluoro-1-metoxi-3-(metilsulfenil)benceno

Se agregó NaIO_4 (894 mg) a 0°C a una mezcla de 5-cloro-2-fluoro-1-metoxi-3-(metilsulfanil)benceno (576,1 mg), MeOH (20 mL) y agua (4,0 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 día. Se concentró la mezcla. Se diluyó el residuo con agua. Se retiró el precipitado mediante filtración y el filtrado se extrajo con EtOAc. Se lavó la capa orgánica con salmuera, se secó en MgSO_4 y se concentró al vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/hexano) para obtener el compuesto del título (501 mg).

MS (ESI+): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 223,0.

40 D) 5-cloro-2-fluoro-3-metoxibencenotiol

Se agregó TFAA (0,953 mL) a 0°C a una mezcla de 5-cloro-2-fluoro-1-metoxi-3-(metilsulfenil)benceno (501 mg) y CH_3CN (20 mL). La mezcla se agitó a 0°C durante 1 hora y luego, a temperatura ambiente durante 1 hora y se concentró. El residuo se disolvió en una mezcla de MeOH (3,5 mL) y TEA (3,5 mL) a 0°C . Se agitó la solución a 0°C durante 10 minutos y se concentró al vacío. La mezcla se diluyó con NH_4Cl acuoso saturado y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se extrajo con NaOH 1 N. Se acidificó la capa acuosa con HCl 1 N y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó en MgSO_4 y se concentró al vacío para obtener el compuesto del título (303 mg).

MS (ESI-): $[\text{M}-\text{H}]^-$ 191,0.

E) 4-((5-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)sulfanil)-3-oxobutanoato de metilo

Se agregaron K_2CO_3 (239 mg) y 4-cloro-3-oxobutanoato de metilo (0,204 mL) a 0°C a una mezcla de 5-cloro-2-

fluoro-3-metoxibencenotiol (303 mg) y DMF (seco) (12 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se lavó de forma sucesiva con agua y salmuera, se secó en MgSO_4 y se concentró al vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/hexano) para obtener el compuesto del título (402 mg).

5 MS (ESI-): $[\text{M-H}]^-$ 305,0.

F) (4-cloro-7-fluoro-6-metoxi-1-benzotiofen-3-il)acetato de metilo

Se agregó MsOH (4,0 mL) a 4-((5-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)sulfanil)-3-oxobutanoato de metilo (400 mg) a 0 °C. Luego de 20 minutos de agitación a 0 °C, se calentó la mezcla a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. La mezcla se vertió en agua helada a 0 °C y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó de forma sucesiva con NaHCO_3 y salmuera, se secó en MgSO_4 y se concentró al vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/hexano) para obtener el compuesto del título (338 mg).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 3,73 (3H, s), 3,95 (3H, s), 4,10 (2H, s), 7,08 (1H, d, $J = 6,8$ Hz), 7,17 (1H, s).

G) (4-cloro-7-fluoro-6-hidroxi-1-benzotiofen-3-il)acetato de metilo

Se agregó 2-metil-2-propantolato de sodio (443 mg) a una mezcla de (4-cloro-7-fluoro-6-metoxi-1-benzotiofen-3-il)acetato de metilo (284,8 mg) y DMF (seco) (8,0 mL). La mezcla se agitó a 160 °C durante 45 minutos. Luego de enfriarse, la mezcla se diluyó con agua y HCl 1N y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó sucesivamente con agua y salmuera, se secó en MgSO_4 , se filtró y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en MeOH (6,0 mL). Se agregó H_2SO_4 conc. (0,100 mL) a la solución. La mezcla se agitó a 70 °C durante 1 hora. La mezcla se concentró. El residuo se neutralizó con NaHCO_3 acuoso saturado y se extrajo la mezcla con EtOAc. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó en MgSO_4 , se filtró y se concentró al vacío. El sólido residual se lavó con tolueno y hexano para obtener el compuesto del título (229,3 mg).

MS (ESI-): $[\text{M-H}]^-$ 272,9.

H) (4-cloro-7-fluoro-6-((1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metoxi)-1-benzotiofen-3-il)acetato de metilo

Se agregó ADDP (202 mg) a una mezcla de tri-n-butilfosfina (0,249 mL), (4-cloro-7-fluoro-6-hidroxi-1-benzotiofen-3-il)acetato de metilo (109,7 mg), (1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metanol (86 mg) y THF (4,0 mL) a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno durante 1 hora. La mezcla se concentró. Se agregó IPE al residuo y se filtró el precipitado. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/hexano) para obtener el compuesto del título (155 mg).

30 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 3,73 (3H, s), 4,04 (3H, s), 4,11 (2H, s), 5,17 (2H, s), 6,58 (1H, s), 7,12 (1H, d, $J = 6,8$ Hz), 7,25 (1H, s).

Ejemplo 38

Ácido (4-cloro-7-fluoro-6-((1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metoxi)-1-benzotiofen-3-il)acético

Se agregó NaOH 1N (0,913 mL) a una mezcla de (4-cloro-7-fluoro-6-((1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metoxi)-1-benzotiofen-3-il)acetato de metilo (133 mg), THF (seco) (2,0 mL) y MeOH (2,0 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y se neutralizó con HCl 1N. El precipitado resultante se recogió mediante filtración para obtener un sólido. El sólido se cristalizó a partir de EtOAc-hexano para proveer el compuesto del título (114 mg).

40 ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 3,98 (3H, s), 4,03 (2H, s), 5,43 (2H, s), 6,88 (1H, s), 7,57-7,65 (2H, m), 12,46 (1H, brs).

Ejemplo 39

(4-cloro-7-fluoro-6-((2-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il)metoxi)-1-benzotiofen-3-il)acetato de metilo

Se agregó ADDP (213 mg) a una mezcla de tri-n-butilfosfina (0,264 mL), (4-cloro-7-fluoro-6-hidroxi-1-benzotiofen-3-il)acetato de metilo (116 mg), (2-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il)metanol (89 mg) y THF (4,0 mL) a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno durante 1 hora. La mezcla se concentró al vacío. Se agregó IPE al residuo y se filtró el precipitado. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (NH, EtOAc/hexano) para obtener el compuesto del título (172 mg).

50 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 2,68 (3H, s), 3,74 (3H, s), 4,11 (2H, s), 5,23 (2H, s), 7,14 (1H, d, $J = 6,8$ Hz), 7,24 (1H, s), 7,58 (1H, d, $J = 7,9$ Hz), 7,97 (1H, d, $J = 7,9$ Hz).

Ejemplo 40**Ácido (4-cloro-7-fluoro-6-((2-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il)metoxi)-1-benzotiofen-3-il)acético**

Se agregó NaOH 1N (1,01 mL) a una mezcla de (4-cloro-7-fluoro-6-((2-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il)metoxi)-1-benzotiofen-3-il)acetato de metilo (150.2 mg), THF (seco) (1,5 mL) y MeOH (1,5 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y se neutralizó con HCl 1N. El precipitado resultante se recogió mediante filtración para obtener un sólido. El sólido se cristalizó a partir de EtOAc-hexano para proveer el compuesto del título (126.6 mg).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,63 (3H, s), 4,03 (2H, s), 5,46 (2H, s), 7,61-7,66 (2H, m), 7,79 (1H, d, J = 7,9 Hz), 8,09 (1H, d, J = 7,9 Hz), 12,47 (1H, brs).

Ejemplo 41**(7-cloro-6-((2,4-diclorobencil)oxi)-1-benzofuran-3-il)acetato de metilo****A) 8-cloro-4-(clorometil)-7-hidroxi-2H-cromen-2-ona**

Se agregó ácido sulfúrico (12,91 mL) a 4-cloro-3-oxobutanoato de etilo (4,91 mL) a 0 °C, luego se agregó 2-clorobencen-1,3-diol (5,0 g) en varias partes a 0 °C. La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó a la misma temperatura durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua en agitación a 0 °C. El precipitado se recolectó mediante filtración y se lavó con hexano para obtener el compuesto del título (2,78 g).

MS (ESI-): [M-H]⁻ 243,1.

B) Ácido (7-cloro-6-hidroxi-1-benzofuran-3-il)acético

Se agitó una mezcla de NaOH 1N (56,7 mL) y 8-cloro-4-(clorometil)-7-hidroxi-2H-cromen-2-ona (2,78 g) a 100 °C durante 1 hora. Luego de enfriarse, la mezcla de reacción se acidificó con HCl 6N (10 mL). El precipitado se recolectó mediante filtración para obtener el compuesto del título (1,65 g).

MS (ESI-): [M-H]⁻ 225,1

C) (7-cloro-6-hidroxi-1-benzofuran-3-il)acetato de metilo

Se agregó H₂SO₄ conc. (0,078 mL) a una mezcla de ácido (7-cloro-6-hidroxi-1-benzofuran-3-il)acético (1,65 g) y MeOH (40 mL). La mezcla se agitó a 60 °C durante 3 horas. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se neutralizó con NaHCO₃ acuoso saturado y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó en MgSO₄ y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en tolueno y hexano. El material insoluble se filtró y se lavó con tolueno y hexano. El filtrado se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/hexano) para obtener el compuesto del título (1,49 g).

MS (ESI-): [M-H]⁻ 239,0.

D) (7-cloro-6-((2,4-diclorobencil)oxi)-1-benzofuran-3-il)acetato de metilo

Se agregaron K₂CO₃ (172 mg) y cloruro de 2,4-diclorobencilo (0,138 mL) a una mezcla de (7-cloro-6-hidroxi-1-benzofuran-3-il)acetato de metilo (200 mg) y DMF (seco) (8,0 mL). La mezcla se agitó a 60 °C durante 1,5 horas y se inactivó con agua. Se recolectó el precipitado mediante filtración y se lavó con agua y hexano para obtener el compuesto del título (272 mg) como un sólido. El sólido se cristalizó a partir de EtOAc-hexano para proveer el compuesto del título.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3,68 (2H, d, J = 0,8 Hz), 3,73 (3H, s), 5,25 (2H, s), 6,98 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,30 (1H, dd, J = 8,3, 1,9 Hz), 7,37 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,43 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,64 (2H, t, J = 4,2 Hz).

Ejemplo 42**Ácido (7-cloro-6-((2,4-diclorobencil)oxi)-1-benzofuran-3-il)acético**

Se agregó NaOH 1N (1,643 mL) a una mezcla de (7-cloro-6-((2,4-diclorobencil)oxi)-1-benzofuran-3-il)acetato de metilo (218,9 mg), MeOH (2,0 mL) y THF (seco) (2,0 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El residuo se concentró. El residuo se neutralizó con HCl 1N y se extrajo la mezcla con EtOAc. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó en MgSO₄ y se concentró al vacío. Se recolectó el precipitado mediante filtración y se cristalizó a partir de EtOH-hexano para obtener el compuesto del título (184 mg).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3,68 (2H, s), 5,30 (2H, s), 7,26 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,49-7,55 (2H, m), 7,67 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,71 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,92 (1H, s).

Ejemplo 43**(6-((2,6-dimetilpiridin-3-il)metoxi)-4,7-dimetil-1-benzofuran-3-il)acetato de metilo****A) (6-hidroxi-4,7-dimetil-1-benzofuran-3-il)acetato de metilo**

Se agregó ácido sulfúrico (8,10 mL) a 4-cloro-3-oxobutanoato de etilo (3,08 mL) a 0 °C, luego se agregó 2,5-dimetilbencen-1,3-diol (3,0 g) en varias partes a 0 °C. La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua en agitación a 0 °C. El precipitado se recolectó mediante filtración y se lavó con hexano para obtener un sólido. Se agregó el sólido a NaOH 1N (40 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 100 °C durante 1 hora. Luego de enfriarse, la mezcla de reacción se acidificó con HCl 6 N (7,0 mL). La mezcla se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó en MgSO₄ y se concentró al vacío para obtener el producto bruto. Se agregó H₂SO₄ (0,057 mL) a una mezcla del producto bruto y MeOH (50 mL). La mezcla se agitó a 60 °C durante 2 horas y se concentró. El residuo se neutralizó con NaHCO₃ acuoso saturado y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó en MgSO₄ y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/hexano) para obtener el compuesto del título (865 mg).

MS (ESI+): [M+H]⁺ 235,0.

B) (6-((2,6-dimetilpiridin-3-il)metoxi)-4,7-dimetil-1-benzofuran-3-il)acetato de metilo

Se agregó ADDP (242 mg) a una mezcla de tri-n-butilfosfina (0,240 mL), (2,6-dimetilpiridin-3-il)metanol (92 mg), (6-hidroxi-4,7-dimetil-1-benzofuran-3-il)acetato de metilo (150 mg) y THF (6,0 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche en atmósfera de nitrógeno. Se concentró la mezcla. Se agregó IPE al residuo y el precipitado se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/hexano) para obtener el compuesto del título (163.9 mg).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2,33 (3H, s), 2,54 (3H, s), 2,55 (3H, s), 2,58 (3H, s), 3,73 (3H, s), 3,80 (2H, d, J = 1,1 Hz), 5,04 (2H, s), 6,68 (1H, s), 7,02 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,51 (1H, s), 7,63 (1H, d, J = 7,9 Hz).

Ejemplo 44**Ácido (6-((2,6-dimetilpiridin-3-il)metoxi)-4,7-dimetil-1-benzofuran-3-il)acético**

Se agregó NaOH 1N (1,21 mL) a una mezcla de (6-((2,6-dimetilpiridin-3-il)metoxi)-4,7-dimetil-1-benzofuran-3-il)acetato de metilo (142,0 mg), MeOH (2,0 mL) y THF (seco) (2,0 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y se neutralizó con HCl 1N. El precipitado se recogió por filtración. El sólido se cristalizó a partir de IPA-EtOAc para proveer el compuesto del título (100 mg). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,23 (3H, s), 2,43 (3H, s), 2,49 (6H, s), 3,74 (2H, s), 5,11 (2H, s), 6,88 (1H, s), 7,09 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,68 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,71 (1H, s), 12,47 (1H, brs).

Ejemplo 45**(6-((2,4-diclorobencil)oxi)-4,7-dimetil-1-benzofuran-3-il)acetato de metilo**

Se agregaron K₂CO₃ (133 mg) y cloruro de 2,4-diclorobencilo (0,107 mL) a una mezcla de (6-hidroxi-4,7-dimetil-1-benzofuran-3-il)acetato de metilo (150 mg) y DMF (seco) (6,4 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se inactivó con agua. Se recolectó el precipitado mediante filtración y se lavó con agua y hexano para obtener el compuesto del título (176.5 mg).

Ejemplo 46**Ácido (6-((2,4-diclorobencil)oxi)-4,7-dimetil-1-benzofuran-3-il)acético**

Se agregó NaOH 1N (1,12 mL) a una mezcla de (6-((2,4-diclorobencil)oxi)-4,7-dimetil-1-benzofuran-3-il)acetato de metilo (147 mg), MeOH (2,0 mL) y THF (seco) (2,0 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y luego se concentró al vacío. El residuo se neutralizó con HCl 1N y se extrajo la mezcla con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó en MgSO₄ y se concentró al vacío. Se recolectó el precipitado mediante filtración y se cristalizó a partir de EtOAc-hexano para obtener el compuesto del título (118 mg).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,26 (3H, s), 2,48 (3H, brs), 3,74 (2H, s), 5,17 (2H, s), 6,84 (1H, s), 7,49 (1H, dd, J = 8,3, 2,3 Hz), 7,65 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,69 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,72 (1H, s), 12,48 (1H, brs).

Ejemplo 47**(6-((2,4-diclorobencil)oxi)-1,1-dióxido-1-benzotiofen-3-il)acetato de etilo**

Se agregó mCPBA (85 %, 15,7 g) a una mezcla de (6-((2,4-diclorobencil)oxi)-1-benzotiofen-3-il)acetato de etilo (10,0 g) en DCM anhidro (400 mL) y la solución resultante se agitó a 25 °C durante 3 días. Se agregó Na₂SO₃ (30,0 g) a la

mezcla de reacción y se agitó a 25 °C durante 0,5 horas. Se lavó la mezcla de reacción de forma sucesiva con NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera, se secó en Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El residuo se lavó con EtOAc para obtener el compuesto del título (8,50 g).

Ejemplo 48

5 **Ácido (6-((2,4-diclorobencil)oxi)-1,1-dióxido-1-benzotiofen-3-il)acético**

Se agregó hidrato de hidróxido de litio (1,58 g) a una mezcla de (6-((2,4-diclorobencil)oxi)-1,1-dióxido-1-benzotiofen-3-il)acetato de etilo (8,00 g), THF (64 mL), MeOH (64 mL) y H₂O (32 mL) y la mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 16 horas. Se removió el solvente a presión reducida. Se suspendió el residuo en agua y la mezcla se acidificó con HCl 6N. Se recolectó el sólido resultante mediante filtración y se secó a presión reducida para obtener el compuesto del título (4,00 g)

Ejemplo 49

(6-((2,4-diclorobencil)oxi)-2,3-dihidro-1-benzotiofen-3-il)acetato de etilo

Se agregaron cloruro de 2,4-diclorobencilo (17,0 g) y K₂CO₃ (15,0 g) a una solución de (6-hidroxi-2,3-dihidro-1-benzotiofen-3-il)acetato de etilo (17,2 g) en DMF (300 mL) y la solución resultante se agitó a 20 °C durante 72 horas. La mezcla se diluyó con EtOAc, se lavó de forma sucesiva con agua y salmuera. La capa orgánica se secó en Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (PE/EtOAc) para obtener el compuesto del título (19.6 g).

Ejemplo 50

Ácido (6-((2,4-diclorobencil)oxi)-2,3-dihidro-1-benzotiofen-3-il)acético

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que el procedimiento en el Ejemplo 2 mediante el uso del éster correspondiente.

Ejemplo 51

(6-((2,4-diclorobencil)oxi)-1,1-dióxido-2,3-dihidro-1-benzotiofen-3-il)acetato de etilo

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que el procedimiento en el Ejemplo 47 mediante el uso de (6-((2,4-diclorobencil)oxi)-2,3-dihidro-1-benzotiofen-3-il)acetato de etilo.

Ejemplo 52

Ácido (6-((2,4-diclorobencil)oxi)-1,1-dióxido-2,3-dihidro-1-benzotiofen-3-il)acético

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que el procedimiento en el Ejemplo 48 mediante el uso del éster correspondiente.

30 **Ejemplo 53**

N-((6-((2,4-diclorobencil)oxi)-1-benzotiofen-3-il)acetil)glicinato de etilo

Se agregaron clorhidrato de 2-aminoacetato de etilo (57,0 mg), HOBt (71,7 mg), EDCI (102 mg) y trietilamina (0,171 mL) a una mezcla de ácido (6-((2,4-diclorobencil)oxi)-1-benzotiofen-3-il)acético (150 mg) en DMF (seco) (3,0 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas y se diluyó con NaHCO₃ acuoso saturado y agua. La mezcla se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se lavó sucesivamente con agua y salmuera, se secó en MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se lavó con hexano para obtener el compuesto del título (158 mg).

Ejemplo 54

N-((6-((2,4-diclorobencil)oxi)-1-benzotiofen-3-il)acetil)serinato de metilo

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que el procedimiento en el Ejemplo 53 mediante el uso de ácido (6-((2,4-diclorobencil)oxi)-1-benzotiofen-3-il)acético y clorhidrato de 2-amino-3-hidroxipropanoato de metilo.

Ejemplo 55

N-((6-((2,4-diclorobencil)oxi)-1-benzotiofen-3-il)acetil)glicina

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que el procedimiento en el Ejemplo 2 mediante el uso del éster correspondiente.

Ejemplo 56**N-((6-((2,4-diclorobencil)oxi)-1-benzotiofen-3-il)acetil)serina**

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que el procedimiento en el Ejemplo 2 mediante el uso del éster correspondiente.

5 Ejemplo 57**2-(6-((2,4-diclorobencil)oxi)-1-benzotiofen-3-il)-N-metilacetamida**

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que el procedimiento en el Ejemplo 53 mediante el uso de ácido (6-((2,4-diclorobencil)oxi)-1-benzotiofen-3-il)acético y clorhidrato de metilamina.

Ejemplo 58**10 2-(6-((2,4-diclorobencil)oxi)-1-benzotiofen-3-il)-1-(morfolin-4-il)etanona**

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que el procedimiento en el Ejemplo 53 mediante el uso de ácido (6-((2,4-diclorobencil)oxi)-1-benzotiofen-3-il)acético y morfolina.

Ejemplo 59**(6-((2,4-dimetil-1,3-tiazol-5-il)metoxi)-1-benzotiofen-3-il)acetato de etilo**

15 El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que el procedimiento en el Ejemplo 3 mediante el uso de (6-hidroxi-1-benzotiofen-3-il)acetato de etilo y (2,4-dimetil-1,3-tiazol-5-il)metanol.

Ejemplo 60**Ácido (6-((2,4-dimetil-1,3-tiazol-5-il)metoxi)-1-benzotiofen-3-il)acético**

20 El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que el procedimiento en el Ejemplo 12 mediante el uso del éster correspondiente.

Ejemplo 61**(6-((2-cloro-4-(trifluorometil)bencil)oxi)-1-benzotiofen-3-il)acetato de etilo**

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que el procedimiento en el Ejemplo 3 mediante el uso de (6-hidroxi-1-benzotiofen-3-il)acetato de etilo y alcohol 2-cloro-4-(trifluorometil)bencílico.

25 Ejemplo 62**Ácido (6-((2-cloro-4-(trifluorometil)bencil)oxi)-1-benzotiofen-3-il)acético**

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que el procedimiento en el Ejemplo 12 mediante el uso del éster correspondiente.

Ejemplo 63**30 6-((2,4-diclorobencil)oxi)-3-(2-etoxi-2-oxoetoxi)-1-benzotiofen-2-carboxilato de etilo****A) 4-((2,4-diclorobencil)oxi)-2-fluorobenzoato de etilo**

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que el procedimiento en el Ejemplo 5 mediante el uso de 2-fluoro-4-hidroxibenzoato de etilo y cloruro de 2,4-diclorobencilo.

MS (ESI⁻): [M-H]⁻ 341,0.

35 B) 6-((2,4-diclorobencil)oxi)-3-hidroxi-1-benzotiofen-2-carboxilato de etilo

Se agregaron monohidrato de hidróxido de litio (0,978 g) y 2-mercaptoacetato de etilo (1,92 mL) a una mezcla de 4-((2,4-diclorobencil)oxi)-2-fluorobenzoato de etilo (2,0 g) en DMF (seco) (40 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. Se diluyó la mezcla con agua y el precipitado se recolectó mediante filtración y se lavó con IPE para obtener el compuesto del título (2,30 g).

40 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,23 (3H, t, J = 7,2 Hz), 4,13 (2H, q, J = 7,2 Hz), 5,19 (2H, s), 6,88 (1H, dd, J = 8,5, 2,1 Hz), 7,26 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,46-7,53 (1H, m), 7,60 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,65 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,71 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,95 (1H, s).

C) 6-((2,4-diclorobencil)oxi)-3-(2-etoxi-2-oxoetoxi)-1-benzotiofen-2-carboxilato de etilo

Se agregaron K_2CO_3 (104 mg) y 2-bromoacetato de etilo (0,084 mL) a una mezcla de 6-((2,4-diclorobencil)oxi)-3-hidroxi-1-benzotiofen-2-carboxilato de etilo (200 mg) en DMF (seco) (5,0 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se lavó sucesivamente con agua y salmuera, se secó en $MgSO_4$ y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/hexano) para obtener el compuesto del título (152.7 mg).

Ejemplo 64**Ácido ((6-((2,4-diclorobencil)oxi)-1-benzotiofen-3-il)oxi)acético**

La mezcla de ácido 3-(carboximetoxi)-6-((2,4-diclorobencil)oxi)-1-benzotiofen-2-carboxílico (92,0 mg), cobre (13,7 mg) y quinolina (1,5 mL) se calentó a 190 °C durante 10 minutos. La mezcla se diluyó con EtOAc. La mezcla se lavó sucesivamente con HCl 1N y salmuera, se secó en $MgSO_4$ y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/hexano) y se lavó con hexano para obtener el compuesto del título (63,9 mg).

Ejemplo 65**15 ((2-carbamoil-6-((2,4-diclorobencil)oxi)-1-benzotiofen-3-il)sulfanil)acetato de etilo****A) 3-(4-((2,4-diclorobencil)oxi)fenil)propanoato de metilo**

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que el procedimiento en el Ejemplo 5 mediante el uso de 3-(4-hidroxifenil)propanoato de metilo y cloruro de 2,4-diclorobencilo.

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 2,55-2,67 (2H, m), 2,83-2,96 (2H, m), 3,67 (3H, s), 5,09 (2H, s), 6,86-6,89 (1H, m), 6,89-6,92 (1H, m), 7,10-7,13 (1H, m), 7,13-7,16 (1H, m), 7,26 (1H, dd, $J = 8,3, 1,9$ Hz), 7,41 (1H, d, $J = 1,9$ Hz), 7,49 (1H, d, $J = 8,3$ Hz).

B) Ácido de 3-(4-((2,4-diclorobencil)oxi)fenil)propanoico

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que el procedimiento en el Ejemplo 2 mediante el uso de 3-(4-((2,4-diclorobencil)oxi)fenil)propanoato de metilo.

25 MS (ESI⁻): $[M-H]^-$ 323,0.

C) 3-cloro-6-((2,4-diclorobencil)oxi)-1-benzotiofen-2-carboxilato de metilo

Se agregaron piridina (0,037 mL) y cloruro de tionilo (0,421 mL) a una mezcla de ácido 3-(4-((2,4-diclorobencil)oxi)fenil)propanoico (1,5 g) en clorobenceno (10 mL) a 150°C. Se agregó gota a gota cloruro de tionilo (1,094 mL) a la mezcla y esta se agitó a 150 °C durante 3,5 horas. Luego de enfriarse, el residuo se diluyó con MeOH (10 mL). La mezcla se agitó a 80 °C durante 2,5 horas. Luego de enfriarse, la mezcla se diluyó con MeOH y el precipitado se recolectó mediante filtración para obtener el compuesto del título (0,620 g).

MS (ESI⁺): $[M+H]^+$ 401,1.

D) Ácido 3-cloro-6-((2,4-diclorobencil)oxi)-1-benzotiofen-2-carboxílico

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que el procedimiento en el Ejemplo 2 mediante el uso de 3-cloro-6-((2,4-diclorobencil)oxi)-1-benzotiofen-2-carboxilato de metilo.

1H NMR (300 MHz, $DMSO-d_6$) δ 5,27 (2H, s), 7,29 (1H, dd, $J = 8,7, 2,3$ Hz), 7,51 (1H, dd, $J = 8,3, 1,9$ Hz), 7,68 (1H, d, $J = 8,3$ Hz), 7,73 (1H, d, $J = 2,3$ Hz), 7,83-7,88 (2H, m).

E) 3-cloro-6-((2,4-diclorobencil)oxi)-1-benzotiofen-2-carboxamida

Se agregaron complejo de amoníaco y HOBt (112 mg), EDCI (141 mg) y trietilamina (0,205 mL) a una solución de ácido 3-cloro-6-((2,4-diclorobencil)oxi)-1-benzotiofen-2-carboxílico (190,4 mg) en DMF (seco) (4,9 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se diluyó con $NaHCO_3$ acuoso saturado y agua. Se recolectó el precipitado mediante filtración y se lavó con agua y hexano para obtener el compuesto del título (195 mg).

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 5,08-5,19 (1H, m), 5,21 (2H, s), 6,93-7,05 (1H, m), 7,19 (1H, dd, $J = 8,7, 2,3$ Hz), 7,28-7,32 (1H, m), 7,34 (1H, d, $J = 2,3$ Hz), 7,46 (1H, d, $J = 2,3$ Hz), 7,51 (1H, d, $J = 8,3$ Hz), 7,80 (1H, d, $J = 8,7$ Hz).

F) 6-((2,4-diclorobencil)oxi)-3-sulfanil-1-benzotiofen-2-carboxamida

Se agregaron DBU (0,225 mL) y tioacetamida (113 mg) a una mezcla de 3-cloro-6-((2,4-diclorobencil)oxi)-1-

benzotiofen-2-carboxamida (193,6 mg) en DMF (seco) (2,5 mL). La mezcla se agitó a 80 °C durante 5,5 horas. Luego de enfriarse, la mezcla se diluyó con HCl 1N y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se lavó sucesivamente con agua y salmuera, se secó en MgSO₄ y se concentró al vacío. El precipitado se lavó con hexano y THF para obtener el compuesto del título (41,6 mg).

5 MS (ESI⁻): [M-H]⁻ 382,1.

G) ((2-carbamoil-6-((2,4-diclorobencil)oxi)-1-benzotiofen-3-il)sulfanil)acetato de etilo

Se agregaron carbonato de hidrógeno de sodio (13,1 mg) y 2-bromoacetato de etilo (0,017 mL) a una mezcla de 6-((2,4-diclorobencil)oxi)-3-sulfanil-1-benzotiofen-2-carboxamida (40 mg) en THF (seco) (4,0 mL). La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se agregó DMF (1,0 mL) a la mezcla y se agitó a temperatura ambiente durante el fin de semana. Se inactivó la mezcla con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se lavó sucesivamente con agua y salmuera, se secó en MgSO₄ y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/hexano) para obtener el compuesto del título (25,2 mg).

Ejemplo 66

Ácido ((2-carbamoil-6-((2,4-diclorobencil)oxi)-1-benzotiofen-3-il)sulfanil)acético

15 El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que el procedimiento en el Ejemplo 2 mediante el uso de ((2-carbamoil-6-((2,4-diclorobencil)oxi)-1-benzotiofen-3-il)sulfanil)acetato de etilo.

Ejemplo 67

3-(2-terc-butoxi-2-oxoetoxi)-6-((2,4-diclorobencil)oxi)-1-benzotiofen-2-carboxilato de etilo

20 Se agitó una mezcla de bromoacetato de t-butilo (0,736 mL), K₂CO₃ (0,626 g), 6-((2,4-diclorobencil)oxi)-3-hidroxi-1-benzotiofen-2-carboxilato de etilo (1,8 g) y DMF (20 mL) a temperatura ambiente durante 20 horas. Se agregó agua a la mezcla y esta se extrajo con EtOAc. El extracto de EtOAc se lavó sucesivamente con agua y salmuera, se secó en MgSO₄ y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/hexano) para obtener el compuesto del título (1.330 g). Los cristales obtenidos se recrystalizaron a partir de acetona y hexano.

25 **Ejemplo 68**

6-((4-metoxi-2-metilpirimidin-5-il)metoxi)-1-benzotiofen-3-il)acetato de etilo

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que el procedimiento en el Ejemplo 3 mediante el uso de (6-hidroxi-1-benzotiofen-3-il)acetato de etilo y (4-metoxi-2-metilpirimidin-5-il)metanol.

Ejemplo 69

30 **Ácido 6-((4-metoxi-2-metilpirimidin-5-il)metoxi)-1-benzotiofen-3-il)acético**

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que el procedimiento en el Ejemplo 2 mediante el uso del éster correspondiente.

Ejemplo 70

Ácido 3-(carboximetoxi)-6-((2,4-diclorobencil)oxi)-1-benzotiofen-2-carboxílico

35 Se agitó una mezcla de 3-(2-terc-butoxi-2-oxoetoxi)-6-((2,4-diclorobencil)oxi)-1-benzotiofen-2-carboxilato de etilo (1,1 g), NaOH 1N (5 mL), EtOH (5 mL) y THF (10 mL) a 50 °C durante 24 horas. Se agregaron agua y HCl 1N (5 mL) a la mezcla y esta se extrajo con THF y EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó en MgSO₄ y se concentró al vacío. El residuo se lavó con hexano para obtener el compuesto del título (0.850 g). Los cristales obtenidos se recrystalizaron a partir de acetona y agua.

40 **Ejemplo 71**

6-((4-cloro-2-metilpirimidin-5-il)metoxi)-1-benzotiofen-3-il)acetato de etilo

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que el procedimiento en el Ejemplo 3 mediante el uso de (6-hidroxi-1-benzotiofen-3-il)acetato de etilo y (4-cloro-2-metilpirimidin-5-il)metanol.

Ejemplos 72 y 73**Ácido (6-((4-cloro-2-metilpirimidin-5-il)metoxi)-1-benzotiofen-3-il)acético (Ejemplo 72) y ácido (6-((4-etoxi-2-metilpirimidin-5-il)metoxi)-1-benzotiofen-3-il)acético (Ejemplo 73)**

Se agregó LiOH 4N (0,186 mL) a una mezcla de (6-((4-cloro-2-metilpirimidin-5-il)metoxi)-1-benzotiofen-3-il)acetato de etilo (70 mg) en THF (3 mL) y EtOH (2 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas y se neutralizó con HCl 1N a temperatura ambiente y se concentró al vacío. Se vertió agua y NH₄Cl acuoso saturado en el residuo y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se secó en Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (C18, agua/CH₃CN (que incluye TFA 0,1 %)). La fracción que incluye el Ejemplo 72 se neutralizó con NaHCO₃ acuoso saturado y se extrajo con EtOAc. Se lavó la capa orgánica con salmuera, se secó en Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El sólido residual se recrystalizó a partir de EtOAc y hexano para obtener ácido (6-((4-cloro-2-metilpirimidin-5-il)metoxi)-1-benzotiofen-3-il)acético (Ejemplo 72, 18 mg). La fracción que incluye el Ejemplo 73 se neutralizó con NaHCO₃ acuoso saturado y se extrajo con EtOAc. Se lavó la capa orgánica con salmuera, se secó en Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El sólido residual se recrystalizó a partir de EtOAc y hexano para obtener ácido (6-((4-etoxi-2-metilpirimidin-5-il)metoxi)-1-benzotiofen-3-il)acético (Ejemplo 73, 12,8 mg).

Ejemplo 74**2-(6-((2,4-diclorobencil)oxi)-1-benzotiofen-3-il)acetamida**

Se agregaron complejo de amoníaco y HOBt (186 mg), EDCI (235 mg) y trietilamina (0,342 mL) a una mezcla de ácido (6-(2,4-diclorobencil)oxi)-1-benzotiofen-3-il)carboxílico (300 mg) en DMF (seco) (4,1 mL). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante el fin de semana. La mezcla se diluyó con NaHCO₃ acuoso saturado y agua. Se recolectó el precipitado mediante filtración y se lavó con agua y hexano para obtener el compuesto del título (280.5 mg).

Ejemplo 75**(6-((2,4-dimetil-1,3-oxazol-5-il)metoxi)-1-benzotiofen-3-il)acetato de etilo**

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que el procedimiento en el Ejemplo 3 mediante el uso de (6-hidroxi-1-benzotiofen-3-il)acetato de etilo y (2,4-dimetil-1,3-oxazol-5-il)metanol.

Ejemplo 76**Ácido (6-((2,4-dimetil-1,3-oxazol-5-il)metoxi)-1-benzotiofen-3-il)acético**

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que el procedimiento en el Ejemplo 12 mediante el uso del éster correspondiente.

Ejemplo 77**(6-((2,5-dimetil-1,3-oxazol-4-il)metoxi)-1-benzotiofen-3-il)acetato de etilo**

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que el procedimiento en el Ejemplo 3 mediante el uso de (6-hidroxi-1-benzotiofen-3-il)acetato de etilo y (2,5-dimetil-1,3-oxazol-4-il)metanol.

Ejemplo 78**Ácido (6-((2,5-dimetil-1,3-oxazol-4-il)metoxi)-1-benzotiofen-3-il)acético**

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que el procedimiento en el Ejemplo 12 mediante el uso del éster correspondiente.

Ejemplo 79**(6-((2,4-diclorobencil)sulfanil)-1-benzotiofen-3-il)acetato de etilo****A) (6-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)-1-benzotiofen-3-il)acetato de etilo**

Se agregó Tf₂O (0,417 mL) a una solución de (6-hidroxi-1-benzotiofen-3-il)acetato de etilo (500 mg) y trietilamina (0,592 mL) en CH₃CN (20 mL). La mezcla se agitó a 0 °C durante 10 minutos y se vertió en agua a temperatura ambiente y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó de forma sucesiva con HCl 1N y salmuera, se secó en Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/hexano) para obtener el compuesto del título (745 mg).

MS(ESI-):[M-H]⁻ 367,1.

B) (6-((2,4-diclorobencil)sulfanil)-1-benzotiofen-3-il)acetato de etilo

Se agregó tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (24,86 mg) a una solución de 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (15,71 mg), DIPEA (0,187 ml), mercaptano de 2,4-diclorobencilo (0,085 mL) y (6-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)-1-benzotiofen-3-il)acetato de etilo (200 mg) en tolueno (6 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se sometió a reflujo durante 1,5 horas. Luego de enfriarse, se vertió agua en la mezcla y esta se extrajo con EtOAc. Se lavó la capa orgánica con salmuera, se secó en Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/hexano) para obtener el compuesto del título (238 mg).

Ejemplo 80**10 Ácido (6-((2,4-diclorobencil)sulfanil)-1-benzotiofen-3-il)acético**

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que el procedimiento en el Ejemplo 12 mediante el uso del éster correspondiente.

Ejemplo 81**(6-((2,4-diclorobencil)sulfonyl)-1-benzotiofen-3-il)acetato de etilo**

Se agregó OXONE®(2KHSO₅·KHSO₄·K₂SO₄) (1793 mg) a una mezcla de (6-((2,4-diclorobencil)sulfanil)-1-benzotiofen-3-il)acetato de etilo (300 mg), MeOH (3 mL), agua (3,00 mL) y CH₃CN (2,00 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se agregó Na₂S₂O₃ acuoso saturado a la mezcla a temperatura ambiente, y la mezcla se extrajo con EtOAc. Se lavó la capa orgánica con salmuera, se secó en Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/hexano) para obtener el compuesto del título (226 mg). El residuo se recrystalizó a partir de EtOAc-hexano para proveer el compuesto del título.

Ejemplo 82**(6-((2,4-diclorobencil)sulfinil)-1-benzotiofen-3-il)acetato de etilo**

Se agregó NaIO₄ (164 mg) a una mezcla de (6-((2,4-diclorobencil)sulfanil)-1-benzotiofen-3-il)acetato de etilo (315 mg), agua (3,00 mL) y CH₃CN (3,00 mL) a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 día. Se agregó NaIO₄ (164 mg) a la mezcla y esta se agitó durante 1 día más. Se agregó Na₂S₂O₃ acuoso saturado a la mezcla a temperatura ambiente, y la mezcla se extrajo con EtOAc. Se lavó la capa orgánica con salmuera, se secó en Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/hexano) para obtener el compuesto del título (204 mg). El residuo se recrystalizó a partir de EtOAc-hexano para proveer el compuesto del título.

Ejemplo 83**Ácido (6-((2,4-diclorobencil)sulfonyl)-1-benzotiofen-3-il)acético**

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que el procedimiento en el Ejemplo 12 mediante el uso del éster correspondiente.

35 Ejemplo 84**Ácido (6-((2,4-diclorobencil)sulfinil)-1-benzotiofen-3-il)acético**

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que el procedimiento en el Ejemplo 12 mediante el uso del éster correspondiente.

Ejemplo 85**40 ((6-((2,4-diclorobencil)oxi)-2-((2-metoxietil)carbamoil)-1-benzotiofen-3-il)oxi)acetato de etilo 6-((2,4-diclorobencil)oxi)-3-(metoximetoxi)-1-benzotiofen-2-carboxilato de etilo**

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que el procedimiento en el Ejemplo 67 mediante el uso de clorometil metil éter en lugar de bromoacetato de t-butilo.

MS(ESI-):[M-H]⁻ 439,1.

45 B) Ácido 6-((2,4-diclorobencil)oxi)-3-(metoximetoxi)-1-benzotiofen-2-carboxílico

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que el procedimiento en el Ejemplo 12 mediante el uso del éster correspondiente. MS(ESI-):[M-H]⁻ 411,1.

C) 6-((2,4-diclorobencil)oxi)-N-(2-metoxietil)-3-(metoximetoxi)-1-benzotiofen-2-carboxamida

- Se agitó una mezcla de 2-metoxietilamina (0,082 mL), EDCI (181 mg), HOBt (128 mg), ácido 6-((2,4-diclorobencil)oxi)-3-(metoximetoxi)-1-benzotiofen-2-carboxílico (260 mg) y DMF (5 mL) a temperatura ambiente durante 18 horas. Se agregó agua a la mezcla y se extrajo la mezcla con EtOAc. El extracto de EtOAc se lavó sucesivamente con HCl 1N, NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera, se secó en MgSO₄ y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/hexano) para obtener el compuesto del título (205 mg). Los cristales obtenidos se recrystalizaron a partir de EtOAc y hexano.

MS (ESI⁺) : [M+H]⁺ 469,9.

D) 6-((2,4-diclorobencil)oxi)-3-hidroxi-N-(2-metoxietil)-1-benzotiofen-2-carboxamida

- Se agitó una mezcla de HCl 6M (3 mL), 6-((2,4-diclorobencil)oxi)-N-(2-metoxietil)-3-(metoximetoxi)-1-benzotiofen-2-carboxamida (170 mg) y THF (10 mL) a temperatura ambiente durante 4 horas. Se agregó NaHCO₃ acuoso saturado a la mezcla y se extrajo la mezcla con EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó en MgSO₄ y se concentró al vacío. Se recolectó el residuo mediante filtración y se lavó con hexano para obtener el compuesto del título (150 mg). Los cristales obtenidos se recrystalizaron a partir de acetona y hexano.
- MS (ESI⁺) : [M+H]⁺ 425,8.

E) ((6-((2,4-diclorobencil)oxi)-2-((2-metoxietil)carbamoil)-1-benzotiofen-3-il)oxi)acetato de etilo

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que el procedimiento en el Ejemplo 67 mediante el uso de bromoacetato de etilo y 6-((2,4-diclorobencil)oxi)-3-hidroxi-N-(2-metoxietil)-1-benzotiofen-2-carboxamida.

Ejemplo 86

- 20 Ácido ((6-((2,4-diclorobencil)oxi)-2-((2-metoxietil)carbamoil)-1-benzotiofen-3-il)oxi)acético**

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que el procedimiento en el Ejemplo 12 mediante el uso del éster correspondiente.

Ejemplo 87**Ácido ((2-carbamoil-6-((2,4-diclorobencil)oxi)-1-benzotiofen-3-il)oxi)acético**

- 25 A) 6-((2,4-diclorobencil)oxi)-3-(metoximetoxi)-1-benzotiofen-2-carboxamida**

- Se agitó una mezcla de complejo de amoníaco y HOBt (387 mg), EDCI (487 mg), ácido 6-((2,4-diclorobencil)oxi)-3-(metoximetoxi)-1-benzotiofen-2-carboxílico (700 mg) y DMF (5 mL) a temperatura ambiente durante 15 horas. Se agregó agua a la mezcla y se extrajo la mezcla con THF y AcOEt. La capa orgánica se lavó sucesivamente con agua y salmuera, se secó en MgSO₄ y se concentró al vacío. El residuo se lavó con IPE y hexano para obtener el compuesto del título (510 mg). MS(ESI⁺):[M+H]⁺ 412,3.

B) 6-((2,4-diclorobencil)oxi)-3-hidroxi-1-benzotiofen-2-carboxamida

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que el procedimiento en la etapa D del Ejemplo 85. El sólido bruto se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

C) ((2-carbamoil-6-((2,4-diclorobencil)oxi)-1-benzotiofen-3-il)oxi)acetato de etilo

- 35** El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que el procedimiento en el Ejemplo 67 mediante el uso de sólido bruto de 6-((2,4-diclorobencil)oxi)-3-hidroxi-1-benzotiofen-2-carboxamida.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 8,1,33 (3H, t, J = 7,19 Hz), 4,32 (2H, q, J = 6,94 Hz), 4,95 (2H, s), 5,18 (2H, brs.), 5,67 (1H, brs.), 7,04 - 7,15 (1H, m), 7,24 - 7,34 (2H, m), 7,42 - 7,54 (2H, m), 7,64 - 7,73 (1H, m), 8,23 (1H, brs.).

D) Ácido ((2-carbamoil-6-((2,4-diclorobencil)oxi)-1-benzotiofen-3-il)oxi)acético

- 40** El compuesto del título se obtuvo como un producto bruto de la misma manera que el procedimiento en el Ejemplo 12. El producto obtenido se purificó mediante una HPLC preparativa (C18, agua/CH₃CN (que incluye NH₄HCO₃ 10 mM)). La solución obtenida se concentró al vacío para remover el solvente orgánico. Se agregó a la mezcla HCl diluido y esta se extrajo con THF y EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó en MgSO₄ y se concentró al vacío para obtener cristales que se lavaron con IPE. Los cristales se recrystalizaron a partir de THF y hexano para obtener el compuesto del título.

Ejemplo 88**(6-((2-cloro-4-yodobencil)oxi)-1-benzotiofen-3-il)acetato de etilo**

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que el procedimiento en el Ejemplo 3 mediante el uso de (2-cloro-4-yodofenil)metanol y (6-hidroxi-1-benzotiofen-3-il)acetato de etilo.

5 Ejemplo 89**Ácido (6-((2-cloro-4-yodobencil)oxi)-1-benzotiofen-3-il)acético**

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que el procedimiento en el Ejemplo 12 mediante el uso del éster correspondiente.

Ejemplo 90**10 (6-((2,4-dimetilbencil)oxi)-1-benzotiofen-3-il)acetato de etilo**

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que el procedimiento en el Ejemplo 3 mediante el uso de (6-hidroxi-1-benzotiofen-3-il)acetato de etilo y alcohol 2,4-dimetilbencílico.

Ejemplo 91**Ácido (6-((2,4-dimetilbencil)oxi)-1-benzotiofen-3-il)acético**

15 El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que el procedimiento en el Ejemplo 12 mediante el uso del éster correspondiente.

Ejemplo 92**(6-((2-etil-6-metilpiridin-3-il)metoxi)-1-benzotiofen-3-il)acetato de etilo****A) 2-etil-6-metilnicotinato de metilo**

20 Se agregó acetato de amonio (3,55 g) a una mezcla de propionilacetato de metilo (1,93 mL), 4-trimetilsilil-3-butin-2-ona (2,65 mL) en MeOH (100 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 60 °C durante la noche. Luego de enfriarse, la mezcla se concentró. El residuo se diluyó con agua y se extrajo la mezcla con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó en MgSO₄ y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en EtOAc y el material no soluble se retiró mediante filtración. El filtrado se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (NH, EtOAc/hexano) para obtener el compuesto del título (1.56 g).

25 MS (ESI+): [M+H]⁺ 180,2.

B) (2-etil-6-metilpiridin-3-il)metanol

30 Se agregó una solución de 2-etil-6-metilnicotinato de metilo (519 mg) a una mezcla de hidruro de litio y aluminio (220 mg) y THF (seco) (15 mL) en THF (seco) (5 mL) a 0 °C. Se agitó la mezcla a 0 °C en atmósfera de nitrógeno durante 20 minutos. Se agregó decahidrato de sulfato de sodio (1,8 g) a la mezcla y esta se agitó durante la noche. Luego de la filtración, el filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/hexano) para obtener el compuesto del título (365 mg).

MS (ESI+): [M+H]⁺ 152,2.

C) (6-((2-etil-6-metilpiridin-3-il)metoxi)-1-benzotiofen-3-il)acetato de etilo

35 El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que el procedimiento en el Ejemplo 3 mediante el uso de (6-hidroxi-1-benzotiofen-3-il)acetato de etilo y (2-etil-6-metilpiridin-3-il)metanol.

Ejemplo 93**Ácido (6-((2-etil-6-metilpiridin-3-il)metoxi)-1-benzotiofen-3-il)acético**

40 El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que el procedimiento en el Ejemplo 12 mediante el uso del éster correspondiente.

Ejemplo 94**(6-((4-amino-2-metilpirimidin-5-il)metoxi)-1-benzotiofen-3-il)acetato de etilo**

Se agitó una mezcla de (6-((4-cloro-2-metilpirimidin-5-il)metoxi)-1-benzotiofen-3-il)acetato de etilo (100 mg) y amoníaco 2M en EtOH (10 mL) a 100 °C durante 5 horas con irradiación de microondas. La mezcla se concentró al

vacío. El sólido residual se recrystalizó a partir de EtOAc-IPE para proveer el compuesto del título (92 mg).

Ejemplo 95

Ácido (6-((4-amino-2-metilpirimidin-5-il)metoxi)-1-benzotiofen-3-il)acético

5 El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que el procedimiento en el Ejemplo 12 mediante el uso del éster correspondiente.

Ejemplo 96

(6-((2,4-dimetilpirimidin-5-il)metoxi)-1-benzotiofen-3-il)acetato de etilo

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que el procedimiento en el Ejemplo 3 mediante el uso de (6-hidroxi-1-benzotiofen-3-il)acetato de etilo y (2,4-dimetilpirimidin-5-il)metanol.

10 Ejemplo 97

Ácido (6-((2,4-dimetilpirimidin-5-il)metoxi)-1-benzotiofen-3-il)acético

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que el procedimiento en el Ejemplo 12 mediante el uso del éster correspondiente.

Ejemplo 98

15 (6-((1,3-dimetil-1H-pirazol-5-il)metoxi)-1-benzotiofen-3-il)acetato de etilo

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que el procedimiento en el Ejemplo 5 mediante el uso de 5-(clorometil)-1,3-dimetil-1H-pirazol y (6-hidroxi-1-benzotiofen-3-il)acetato de etilo. Los cristales obtenidos se recrystalizaron a partir de EtOAc y hexano.

Ejemplo 99

20 Ácido (6-((1,3-dimetil-1H-pirazol-5-il)metoxi)-1-benzotiofen-3-il)acético

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que el procedimiento en el Ejemplo 12 mediante el uso del éster correspondiente. Los cristales obtenidos se recrystalizaron a partir de EtOAc y hexano.

Ejemplo 100

(6-((2-isopropil-4-metil-1,3-tiazol-5-il)metoxi)-1-benzotiofen-3-il)acetato de etilo

25 A) 2-isopropil-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo

Se agregó 2-cloroacetoacetato de etilo (2,409 g) a una solución de 2-metilpropanoamida (1,51 g) en EtOH (40 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se sometió a reflujo durante 2 horas. Luego de enfriarse, la mezcla se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (NH, EtOAc/hexano) para obtener el compuesto del título (2.42 g).

30 MS (ESI⁺) : [M+H]⁺ 214,1

B) (2-isopropil-4-metil-1,3-tiazol-5-il)metanol

35 Se agregó hidruro de litio y aluminio (0,431 g) a una solución de 2-isopropil-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo (2,42 g) en THF (50 mL) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C en atmósfera de argón durante 1 hora. Se agregó decahidrato de sulfato de sodio a la mezcla y esta se agitó durante 10 minutos. El precipitado se filtró a través de celite y el filtrado se concentró al vacío para obtener el compuesto del título (1,9 g).

MS (ESI⁺) : [M+H]⁺ 172, 1

C) (6-((2-isopropil-4-metil-1,3-tiazol-5-il)metoxi)-1-benzotiofen-3-il)acetato de etilo

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que el procedimiento en el Ejemplo 3 mediante el uso de (6-hidroxi-1-benzotiofen-3-il)acetato de etilo y (2-isopropil-4-metil-1,3-tiazol-5-il)metanol.

40 Ejemplo 101

Ácido (6-((2-isopropil-4-metil-1,3-tiazol-5-il)metoxi)-1-benzotiofen-3-il)acético

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que el procedimiento en el Ejemplo 12 mediante el uso del éster correspondiente.

Ejemplo 102**(6-((6-metil-2-(trifluorometil)piridin-3-il)metoxi)-1-benzotiofen-3-il)acetato de etilo****A) (6-metil-2-(trifluorometil)piridin-3-il)metanol**

5 El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que el procedimiento en la etapa B del Ejemplo 92 mediante el uso de 6-metil-2-(trifluorometil)nicotinato de etilo.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 192,1,**B) (6-((6-metil-2-(trifluorometil)piridin-3-il)metoxi)-1-benzotiofen-3-il)acetato de etilo**

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que el procedimiento en el Ejemplo 3 mediante el uso de (6-hidroxi-1-benzotiofen-3-il)acetato de etilo y (6-metil-2-(trifluorometil)piridin-3-il)metanol.

10 **Ejemplo 103****Ácido (6-((6-metil-2-(trifluorometil)piridin-3-il)metoxi)-1-benzotiofen-3-il)acético**

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que el procedimiento en el Ejemplo 12 mediante el uso del éster correspondiente.

Ejemplo 10415 **(6-((6-etil-2-metilpiridin-3-il)metoxi)-1-benzotiofen-3-il)acetato de etilo****A) (6-etil-2-metilpiridin-3-il)metanol**

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que el procedimiento en la etapa B del Ejemplo 92 mediante el uso de 6-etil-2-metilnicotinato de etilo.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 152,2.20 **B) (6-((6-etil-2-metilpiridin-3-il)metoxi)-1-benzotiofen-3-il)acetato de etilo**

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que el procedimiento en el Ejemplo 3 mediante el uso de (6-hidroxi-1-benzotiofen-3-il)acetato de etilo y (6-etil-2-metilpiridin-3-il)metanol..

Ejemplo 105**Ácido (6-((6-etil-2-metilpiridin-3-il)metoxi)-1-benzotiofen-3-il)acético**

25 El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que el procedimiento en el Ejemplo 12 mediante el uso del éster correspondiente.

Ejemplo 106**(6-((6-metoxi-2-metilpiridin-3-il)metoxi)-1-benzotiofen-3-il)acetato de etilo**

30 El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que el procedimiento en el Ejemplo 3 mediante el uso de (6-hidroxi-1-benzotiofen-3-il)acetato de etilo y (6-metoxi-2-metilpiridin-3-il)metanol..

Ejemplo 107**Ácido (6-((6-metoxi-2-metilpiridin-3-il)metoxi)-1-benzotiofen-3-il)acético**

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que el procedimiento en el Ejemplo 12 mediante el uso del éster correspondiente.

35 **Ejemplo 108****(6-((2-etil-4-metil-1,3-tiazol-5-il)metoxi)-1-benzotiofen-3-il)acetato de etilo**

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que el procedimiento en el Ejemplo 3 mediante el uso de (6-hidroxi-1-benzotiofen-3-il)acetato de etilo y (2-etil-4-metil-1,3-tiazol-5-il)metanol.

Ejemplo 10940 **Ácido (6-((2-etil-4-metil-1,3-tiazol-5-il)metoxi)-1-benzotiofen-3-il)acético**

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que el procedimiento en el Ejemplo 12 mediante el uso del

éster correspondiente.

Ejemplo 110

(6-((4-etil-2-metil-1,3-tiazol-5-il)metoxi)-1-benzotiofen-3-il)acetato de etilo

A) (4-etil-2-metil-1,3-tiazol-5-il)metanol

- 5 Se agregó ácido 4-etil-2-metiltiazol-5-carboxílico (400 mg) a una solución de complejo de borano y tetrahidrofurano (1,2 M en THF, 5 mL) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C hasta temperatura ambiente en atmósfera de argón durante la noche. Se agregó HCl 1N acuoso saturado a la mezcla a temperatura ambiente, y la mezcla se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó de forma sucesiva con salmuera y agua, se secó en Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/hexano) para obtener el compuesto del título (125 mg).

MS (ESI⁺) : [M+H]⁺ 158,2,

B) (6-((4-etil-2-metil-1,3-tiazol-5-il)metoxi)-1-benzotiofen-3-il)acetato de etilo

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que el procedimiento en el Ejemplo 3 mediante el uso de (6-hidroxil-1-benzotiofen-3-il)acetato de etilo y (4-etil-2-metil-1,3-tiazol-5-il)metanol.

15 Ejemplo 111

Ácido (6-((4-etil-2-metil-1,3-tiazol-5-il)metoxi)-1-benzotiofen-3-il)acético

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que el procedimiento en el Ejemplo 12 mediante el uso del éster correspondiente.

Ejemplo 112

20 (6-((2,4-diclorobencil)oxi)-7-metil-1-benzotiofen-3-il)acetato de metilo

A) 4-((3-metoxi-2-metilfenil)sulfanil)-3-oxobutanoato de metilo

- Se agregaron 4-cloroacetoacetato de metilo (2,114 mL) y K₂CO₃ (2,60 g) a una mezcla de 3-metoxi-2-metilbencenol (2,52 g) y DMF (seco) (10 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y se vertió en agua a temperatura ambiente y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó sucesivamente con agua y salmuera, se secó en MgSO₄ y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/hexano) para obtener el compuesto del título (3,65 g).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2,31 (3H, s), 3,62 (2H, s), 3,71 (3H, s), 3,76 (2H, s), 3,81 (3H, s), 6,75 (1H, d, J = 8,0 Hz), 6,89 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,06-7,16 (1H, m).

B) (6-metoxi-7-metil-1-benzotiofen-3-il)acetato de metilo

- 30 Se agregó 4-((3-metoxi-2-metilfenil)sulfanil)-3-oxobutanoato de metilo (3,51 g) a MsOH (20 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos y se vertió en agua helada a 0 °C y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó sucesivamente con NaOH 1N y salmuera, se secó en MgSO₄ y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/hexano) para obtener el compuesto del título (3,10 g).

- 35 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2,42 (3H, s), 3,66-3,74 (3H, m), 3,82 (2H, s), 3,90 (3H, s), 7,05 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,18 (1H, s), 7,55 (1H, d, J = 8,7 Hz).

C) (6-hidroxil-7-metil-1-benzotiofen-3-il)acetato de metilo

- 40 Se agregó 1-dodecanol (17,80 mL) a una mezcla de cloruro de aluminio (3,30 g) y tolueno (30 mL) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se agregó (6-metoxi-7-metil-1-benzotiofen-3-il)acetato de metilo (3,1 g) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 13 h. La mezcla se inactivó con agua helada a 0 °C y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó sucesivamente con HCl 1N y salmuera, se secó en MgSO₄ y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/hexano) para obtener el compuesto del título (1,580 g).

- 45 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2,43 (3H, s), 3,70 (3H, s), 3,81 (2H, s), 4,85 (1H, s), 6,90 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,17 (1H, s), 7,46 (1H, d, J = 8,3 Hz).

D) (6-((2,4-diclorobencil)oxi)-7-metil-1-benzotiofen-3-il)acetato de metilo

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que el procedimiento en el Ejemplo 5 mediante el uso de (6-

hidroxi-7-metil-1-benzotiofen-3-il)acetato de metilo y cloruro de 2,4-diclorobencilo.

Ejemplo 113

Ácido (6-((2,4-diclorobencil)oxi)-7-metil-1-benzotiofen-3-il)acético

5 El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que el procedimiento en el Ejemplo 6 mediante el uso del éster correspondiente.

Ejemplo 114

(6-((2,6-dimetilpiridin-3-il)metoxi)-7-metil-1-benzotiofen-3-il)acetato de metilo

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que el procedimiento en el Ejemplo 3 mediante el uso de (6-hidroxi-7-metil-1-benzotiofen-3-il)acetato de metilo y (2,6-dimetilpiridin-3-il)metanol.

10 Ejemplo 115

Ácido (6-((2,6-dimetilpiridin-3-il)metoxi)-7-metil-1-benzotiofen-3-il)acético

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que el procedimiento en el Ejemplo 6 mediante el uso del éster correspondiente.

Ejemplo 116

15 (6-((2,6-dimetilpiridin-3-il)metoxi)-4-metil-1-benzotiofen-3-il)acetato de metilo

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que el procedimiento en el Ejemplo 3 mediante el uso de (6-hidroxi-4-metil-1-benzotiofen-3-il)acetato de metilo y (2,6-dimetilpiridin-3-il)metanol.

Ejemplo 117

Ácido (6-((2,6-dimetilpiridin-3-il)metoxi)-4-metil-1-benzotiofen-3-il)acético

20 El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que el procedimiento en el Ejemplo 6 mediante el uso del éster correspondiente.

Ejemplo 118

(6-((2-metil-4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-5-il)metoxi)-1-benzotiofen-3-il)acetato de etilo

A) (2-metil-4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-5-il)metanol

25 El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que el procedimiento en la etapa B del Ejemplo 92 mediante el uso de ácido (2-metil-4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-5-il)carboxílico.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2,19 (1H, t, J = 6,06 Hz), 2,70 (3H, s), 4,98 (2H, d, J = 4,54 Hz).

B) (6-((2-metil-4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-5-il)metoxi)-1-benzotiofen-3-il)acetato de etilo

30 El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que el procedimiento en el Ejemplo 3 mediante el uso de (6-hidroxi-1-benzotiofen-3-il)acetato de etilo y (2-metil-4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-5-il)metanol.

Ejemplo 119

Ácido (6-((2-metil-4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-5-il)metoxi)-1-benzotiofen-3-il)acético

35 El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que el procedimiento en el Ejemplo 12 mediante el uso del éster correspondiente. El compuesto obtenido se purificó mediante HPLC preparativa (C18, H₂O/CH₃CN (que incluye TFA 0,1 %)). La fracción pura se combinó y se neutralizó con NaHCO₃ acuoso saturado, se extrajo con EtOAc, se secó en Na₂SO₄ y se concentró al vacío para obtener el compuesto del título.

Ejemplo 120

(6-((4-metil-2-(trifluorometil)-1,3-tiazol-5-il)metoxi)-1-benzotiofen-3-il)acetato de etilo

A) 4-metil-2-(trifluorometil)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo

40 Se agregó 2-cloro-3-oxobutanoato de etilo (0,217 mL) a una mezcla de 2,2,2-trifluoroetantioamida (200 mg) y t-BuOH (10 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se sometió a reflujo durante 2 días. Luego de enfriarse, se vertió EtOAc en la mezcla, y esta se lavó de forma sucesiva con agua y salmuera, se secó en Na₂SO₄ y se concentró al

vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (NH, EtOAc/hexano) para obtener el compuesto del título (133 mg).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1,39 (3H, t, $J = 7,16$ Hz), 2,79 (3H, s), 4,38 (2H, q, $J = 6,91$ Hz).

B) (4-metil-2-(trifluorometil)-1,3-tiazol-5-il)metanol

- 5 El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que el procedimiento en la etapa B del Ejemplo 92 mediante el uso de etil(4-metil-2-(trifluorometil)-1,3-tiazol-5-il)carboxilato.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 2,06 (1H, t, $J = 5,67$ Hz), 2,46 (3H, s), 4,87 (2H, d, $J = 5,29$ Hz).

C) (6-((4-metil-2-(trifluorometil)-1,3-tiazol-5-il)metoxi)-1-benzotiofen-3-il)acetato de etilo

- 10 El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que el procedimiento en el Ejemplo 3 mediante el uso de (6-hidroxi-1-benzotiofen-3-il)acetato de etilo y (4-metil-2-(trifluorometil)-1,3-tiazol-5-il)metanol.

Ejemplo 121

Ácido (6-((4-metil-2-(trifluorometil)-1,3-tiazol-5-il)metoxi)-1-benzotiofen-3-il)acético

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que el procedimiento en el Ejemplo 12 mediante el uso del éster correspondiente.

15 **Ejemplo 122**

(6-((2-metoxi-6-metilpiridin-3-il)metoxi)-1-benzotiofen-3-il)acetato de etilo

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que el procedimiento en el Ejemplo 3 mediante el uso de (6-hidroxi-1-benzotiofen-3-il)acetato de etilo y (2-metoxi-6-metilpiridin-3-il)metanol..

Ejemplo 123

20 **Ácido (6-((2-metoxi-6-metilpiridin-3-il)metoxi)-1-benzotiofen-3-il)acético**

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que el procedimiento en el Ejemplo 12 mediante el uso del éster correspondiente.

Ejemplo 124

(6-((3,5-dimetilpirazin-2-il)metoxi)-1-benzotiofen-3-il)acetato de etilo

25 **A) 3,5-dimetil-2-vinilpirazina**

Se agregó viniltrifluoroborato de potasio (2,067 g) y TEA (2,93 mL) a una mezcla de 2-cloro-3,5-dimetilpirazina (2 g) y EtOH (20 mL) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó en atmósfera de nitrógeno. Se agregó $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (1,026 g) a la mezcla y esta se sometió a reflujo durante 2 horas. La mezcla se concentró, el residuo se vertió en agua a temperatura ambiente y la mezcla se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó sucesivamente con agua y salmuera, se secó en MgSO_4 y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/hexano) para obtener el compuesto del título (1.650 g).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 2,51 (3H, s), 2,54-2,62 (3H, m), 5,47-5,62 (1H, m), 6,22-6,47 (1H, m), 6,86-7,03 (1H, m), 8,25 (1H, s).

B) (3,5-dimetilpirazin-2-il)metanol

- 35 Se burbujeó ozono a través de una solución de 3,5-dimetil-2-vinilpirazina (1,60 g) en MeOH (5 mL) durante 15 minutos a -78°C . Luego de que se consumió el material de partida (monitoreado mediante TLC), la mezcla se burbujeó con nitrógeno durante 5 minutos. Se agregó NaBH_4 (2,256 g) a la mezcla a -78°C , y se dejó que gradualmente la mezcla se calentara hasta temperatura ambiente. Se inactivó la mezcla con NaOH 1N a 0°C y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó sucesivamente con NaOH 1N y salmuera, se secó en MgSO_4 y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/hexano) para obtener el compuesto del título (1.240 g).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 2,45 (3H, s), 2,54 (3H, s), 4,07 (1H, t, $J = 4,7$ Hz), 4,65-4,81 (2H, m), 8,24 (1H, s).

C) (6-((3,5-dimetilpirazin-2-il)metoxi)-1-benzotiofen-3-il)acetato de etilo

- 45 El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que el procedimiento en el Ejemplo 3 mediante el uso de (6-hidroxi-1-benzotiofen-3-il)acetato de metilo y (3,5-dimetilpirazin-2-il)metanol.

Ejemplo 125**Ácido (6-((3,5-dimetilpirazin-2-il)metoxi)-1-benzotiofen-3-il)acético**

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que el procedimiento en el Ejemplo 6 mediante el uso del éster correspondiente.

5 Ejemplo 126**(6-((3,5-dimetilpirazin-2-il)metoxi)-7-metil-1-benzotiofen-3-il)acetato de metilo**

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que el procedimiento en el Ejemplo 3 mediante el uso de (6-hidroxi-7-metil-1-benzotiofen-3-il)acetato de etilo y (3,5-dimetilpirazin-2-il)metanol.

Ejemplo 127**10 Ácido (6-((3,5-dimetilpirazin-2-il)metoxi)-7-metil-1-benzotiofen-3-il)acético**

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que el procedimiento en el Ejemplo 6 mediante el uso del éster correspondiente.

Ejemplo 128**2-(6-((2,6-dimetilpiridin-3-il)metoxi)-1-benzotiofen-3-il)acetamida**

- 15 Se agregó cloruro de oxalilo (0,026 mL) a una mezcla de ácido 2-(6-((2,6-dimetilpiridin-3-il)metoxi)-1-benzotiofen-3-il)acético (98 mg) y THF (seco) (5 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se concentró al vacío. Se agregaron NH₃ acuoso al 28 % (18,25 mg) y TEA (0,042 mL) a una mezcla del residuo y THF (seco) (5 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó sucesivamente con agua y salmuera, se secó en MgSO₄ y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (MeOH/EtOAc) para obtener el compuesto del título (25,00 mg), el que se cristalizó a partir de EtOAc y hexano.
- 20

Ejemplo 129**2-(6-((2,4-diclorobencil)oxi)-1-benzotiofen-3-il)-N-(metilsulfonil)acetamida**

- 25 Se agregó bis(trimetilsilil)amida de sodio (0,158 ml, 1,9 M en tolueno) a una mezcla de 2-(6-((2,4-diclorobencil)oxi)-1-benzotiofen-3-il)acetamida (73,3 mg) y THF (seco) (10 mL) a -78°C. La mezcla se agitó a -40 °C en atmósfera de argón durante 30 minutos. Y luego, se agregó a esta cloruro de metansulfonilo (34,4 mg). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de argón durante la noche. La mezcla se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó sucesivamente con agua y salmuera, se secó en MgSO₄ y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/hexano) para obtener el compuesto del título (11,00 mg).
- 30

Ejemplo 130**(6-((2,4-diclorobencil)oxi)-4-metoxi-1-benzotiofen-3-il)acetato de metilo****A) 4-((3,5-dimetoxifenil)sulfanil)-3-oxobutanoato de metilo**

- 35 El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que el procedimiento en la etapa A del Ejemplo 112 mediante el uso de 3,5-dimetoxibencenitol y 4-cloroacetoacetato de metilo.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3,65 (2H, s), 3,72 (3H, s), 3,75-3,79 (6H, m), 3,81 (2H, s), 6,27-6,33 (1H, m), 6,47 (2H, d, J = 2,3 Hz).

B) (4,6-dimetoxi-1-benzotiofen-3-il)acetato de metilo

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que el procedimiento en la etapa B del Ejemplo 112.

- 40 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3,68-3,71 (3H, m), 3,81-3,83 (3H, m), 3,84 (3H, s), 3,95 (2H, s), 6,37 (1H, d, J = 2,3 Hz), 6,87 (1H, d, J = 2,3 Hz), 6,90 (1H, s).

C) (6-hidroxi-4-metoxi-1-benzotiofen-3-il)acetato de metilo

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que el procedimiento en la etapa C del Ejemplo 112.

- 45 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3,72 (3H, s), 3,80 (3H, s), 3,94 (2H, s), 5,22 (1H, s), 6,20-6,28 (1H, m), 6,70 (1H, d, J = 2,3 Hz), 6,87 (1H, s).

D) (6-((2,4-diclorobencil)oxi)-4-metoxi-1-benzotiofen-3-il)acetato de metilo

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que el procedimiento en el Ejemplo 5 mediante el uso de (6-hidroxi-4-metoxi-1-benzotiofen-3-il)acetato de metilo y cloruro de 2,4-diclorobencilo.

5 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 3,66-3,73 (3H, m), 3,80-3,87 (3H, m), 3,95 (2H, s), 5,15 (2H, s), 6,46 (1H, d, $J = 2,3$ Hz), 6,88-6,94 (2H, m), 7,21-7,31 (1H, m), 7,44 (1H, d, $J = 2,3$ Hz), 7,51 (1H, d, $J = 8,3$ Hz).

Ejemplo 131**Ácido (6-((2,4-diclorobencil)oxi)-4-metoxi-1-benzotiofen-3-il)acético**

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que el procedimiento en el Ejemplo 6.

Ejemplo 132**10 (6-((4-cloro-2-metilbencil)oxi)-1-benzotiofen-3-il)acetato de etilo**

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que el procedimiento en el Ejemplo 3 mediante el uso de (6-hidroxi-1-benzotiofen-3-il)acetato de etilo y alcohol 4-cloro-2-metilbencílico.

Ejemplo 133**Ácido (6-((4-cloro-2-metilbencil)oxi)-1-benzotiofen-3-il)acético**

15 El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que el procedimiento en el Ejemplo 12 mediante el uso del éster correspondiente.

Ejemplo 134**(6-((2-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il)metoxi)-1-benzotiofen-3-il)acetato de etilo**

20 El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que el procedimiento en el Ejemplo 3 mediante el uso de (6-hidroxi-1-benzotiofen-3-il)acetato de etilo y (2-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il)metanol.

Ejemplo 135**Ácido (6-((2-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il)metoxi)-1-benzotiofen-3-il)acético**

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que el procedimiento en el Ejemplo 12 mediante el uso del éster correspondiente.

25 Ejemplo 136**(6-((4-metil-2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)metoxi)-1-benzotiofen-3-il)acetato de etilo****A) (4-metil-2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)metanol**

30 Se agregó hidruro de diisobutilaluminio (1,0 mol/L en hexano, 1,150 mL) a una mezcla de 4-metil-2-(trifluorometil)pirimidina-5-carboxilato de etilo (122,4 mg) en tolueno (5,1 mL) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C en atmósfera de nitrógeno durante 2,5 horas, y luego a temperatura ambiente durante 2 horas. Se agregó hidruro de diisobutilaluminio (1,0 mol/L en hexano, 0,58 mL) a la mezcla nuevamente a 0 °C y la mezcla se agitó a 0 °C durante 2 horas. Se agregó decahidrato de sulfato de sodio (556 mg) a la mezcla y esta se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se filtró a través de la almohadilla de Celite®. Se concentró el filtrado al vacío para obtener el compuesto del título (97,6 mg).

35 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 2,00 (1H, brs), 2,63 (3H, s), 4,85 (2H, brs), 8,83 (1H, s).

B) (6-((4-metil-2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)metoxi)-1-benzotiofen-3-il)acetato de etilo

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que el procedimiento en el Ejemplo 3 mediante el uso de (6-hidroxi-1-benzotiofen-3-il)acetato de etilo y (4-metil-2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)metanol.

Ejemplo 137**40 Ácido (6-((4-metil-2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)metoxi)-1-benzotiofen-3-il)acético**

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que el procedimiento en el Ejemplo 12 mediante el uso del éster correspondiente. El compuesto obtenido se purificó mediante HPLC preparativa (C18, $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$ (que incluye AcONH_4 5mM)). Se concentró la fracción. El residuo se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó en MgSO_4 y se concentró al vacío. El sólido se cristalizó a partir de EtOAc-hexano para proveer el

compuesto del título (21.4 mg).

Ejemplo 138

2-(6-((2,4-diclorobencil)oxi)-1-benzotiofen-3-il)-N-(etilsulfonyl)acetamida

5 El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que el procedimiento en el Ejemplo 129 mediante el uso de 2-(6-((2,4-diclorobencil)oxi)-1-benzotiofen-3-il)acetamida y cloruro de etanosulfonilo.

Ejemplo 139

(4-metil-6-((4-metil-2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)metoxi)-1-benzotiofen-3-il)acetato de metilo

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que el procedimiento en el Ejemplo 3 mediante el uso de (6-hidroxi-4-metil-1-benzotiofen-3-il)acetato de metilo y (4-metil-2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)metanol.

10 Ejemplo 140

Ácido (4-metil-6-((4-metil-2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)metoxi)-1-benzotiofen-3-il)acético

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que el procedimiento en el Ejemplo 12 mediante el uso del éster correspondiente.

Ejemplo 141

15 2-(6-((2,6-dimetilpiridin-3-il)metoxi)-1-benzotiofen-3-il)propanoato de etilo

Se agregó hidruro de sodio (60 % en aceite, 160 mg) a una mezcla de acetato (6-((2,6-dimetilpiridin-3-il)metoxi)-1-benzotiofen-3-il)acetato de etilo (710 mg), yodometano (0,373 mL) y THF (10 mL) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C hasta temperatura ambiente en atmósfera de argón durante la noche. Se agregó HCl 1N acuoso saturado a la mezcla a temperatura ambiente, y la mezcla se ajustó hasta pH 6-7 con NaHCO₃ acuoso saturado y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó de forma sucesiva con salmuera y agua, se secó en Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/hexano) para obtener el compuesto del título (230 mg).

Ejemplo 142

Ácido 2-(6-((2,6-dimetilpiridin-3-il)metoxi)-1-benzotiofen-3-il)propanoico

25 El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que el procedimiento en el Ejemplo 12 mediante el uso del éster correspondiente.

Ejemplo 143

(6-((2-metil-4-(trifluorometil)bencil)oxi)-1-benzotiofen-3-il)acetato de etilo

30 El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que el procedimiento en el Ejemplo 3 mediante el uso de (6-hidroxi-1-benzotiofen-3-il)acetato de etilo y alcohol 2-metil-4-(trifluorometil)bencílico.

Ejemplo 144

Ácido (6-((2-metil-4-(trifluorometil)bencil)oxi)-1-benzotiofen-3-il)acético

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que el procedimiento en el Ejemplo 12 mediante el uso del éster correspondiente.

35 Ejemplo 145

(6-((2,6-dimetilpiridin-3-il)metoxi)-4-metoxi-1-benzotiofen-3-il)acetato de metilo

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que el procedimiento en el Ejemplo 3 mediante el uso de (6-hidroxi-4-metoxi-1-benzotiofen-3-il)acetato de metilo y (2,6-dimetilpiridin-3-il)metanol.

Ejemplo 146

40 Ácido (6-((2,6-dimetilpiridin-3-il)metoxi)-4-metoxi-1-benzotiofen-3-il)acético

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que el procedimiento en el Ejemplo 6 mediante el uso del éster correspondiente.

Ejemplo 147**(6-((2,4-diclorobencil)oxi)-4-vinil-1-benzotiofen-3-il)acetato de metilo**

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que el procedimiento en el Ejemplo 5 mediante el uso de (6-hidroxil-4-vinil-1-benzotiofen-3-il)acetato de metilo y cloruro de 2,4-diclorobencilo.

5 Ejemplo 148**Ácido (6-((2,4-diclorobencil)oxi)-4-vinil-1-benzotiofen-3-il)acético**

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que el procedimiento en el Ejemplo 6 mediante el uso del éster correspondiente.

Ejemplo 149**10 (4-ciclopropil-6-((2,6-dimetilpiridin-3-il)metoxi)-1-benzotiofen-3-il)acetato de metilo****A) (4-ciclopropil-6-((triisopropilsilil)oxi)-1-benzotiofen-3-il)acetato de metilo**

Se agregaron ácido ciclopropilborónico (167 mg), fosfato de potasio (1238 mg), Pd(OAc)₂ (21,83 mg) y triciclohexilfosfina (82 mg) a una mezcla de 4-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)-6-((triisopropilsilil)oxi)-1-benzotiofen-3-il)acetato de metilo (512 mg) y DMF (10 mL) a temperatura ambiente, y la mezcla se sometió a reflujo durante 16 horas. Se vertió la mezcla en agua a temperatura ambiente y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó sucesivamente con agua y salmuera, se secó en MgSO₄ y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/hexano) para obtener el compuesto del título (372 mg).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0,75-0,84 (2H, m), 0,93-1,01 (2H, m), 1,07-1,14 (18H, m), 1,20-1,33 (3H, m), 2,23-2,35 (1H, m), 3,71 (3H, s), 4,24 (2H, s), 6,70 (1H, d, J = 2,7 Hz), 7,09 (1H, s), 7,14 (1H, d, J = 2,3 Hz).

20 B) (4-ciclopropil-6-hidroxi-1-benzotiofen-3-il)acetato de metilo

Se agregó TBAF (1M en THF, 1,333 mL) a una mezcla de (4-ciclopropil-6-((triisopropilsilil)oxi)-1-benzotiofen-3-il)acetato de metilo (372 mg) y THF (2 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y se vertió en agua a temperatura ambiente y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó en MgSO₄ y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/hexano) para obtener el compuesto del título (201 mg).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0,78-0,86 (2H, m), 0,93-1,02 (2H, m), 2,21-2,36 (1H, m), 3,72 (3H, s), 4,24 (2H, s), 4,93 (1H, s), 6,66 (1H, d, J = 2,6 Hz), 7,04-7,10 (2H, m).

C) (4-ciclopropil-6-((2,6-dimetilpiridin-3-il)metoxi)-1-benzotiofen-3-il)acetato de metilo

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que el procedimiento en el Ejemplo 3 mediante el uso de (4-ciclopropil-6-hidroxi-1-benzotiofen-3-il)acetato de metilo y (2,6-dimetilpiridin-3-il)metanol.

Ejemplo 150**Ácido (4-ciclopropil-6-((2,6-dimetilpiridin-3-il)metoxi)-1-benzotiofen-3-il)acético**

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que el procedimiento en el Ejemplo 6 mediante el uso del éster correspondiente.

35 Ejemplo 151**(4-ciclopropil-6-((2,4-diclorobencil)oxi)-1-benzotiofen-3-il)acetato de metilo**

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que el procedimiento en el Ejemplo 5 mediante el uso de (4-ciclopropil-6-hidroxi-1-benzotiofen-3-il)acetato de metilo y cloruro de 2,4-diclorobencilo.

Ejemplo 152**40 Ácido (4-ciclopropil-6-((2,4-diclorobencil)oxi)-1-benzotiofen-3-il)acético**

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que el procedimiento en el Ejemplo 6 mediante el uso del éster correspondiente.

Ejemplo 153**(6-((2,6-dimetilpiridin-3-il)metoxi)-4-etil-1-benzotiofen-3-il)acetato de metilo****A) (6-hidroxi-4-etil-1-benzotiofen-3-il)acetato de metilo**

- 5 Se hidrogenó una mezcla de (6-hidroxi-4-etil-1-benzotiofen-3-il)acetato de metilo (230 mg), Pd-C 10% (50 % húmedo, 99 mg) y EtOAc (5 mL) a presión de globo a temperatura ambiente durante la noche. El catalizador se retiró mediante filtración y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/hexano) para obtener el compuesto del título (89 mg).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1,28 (3H, t, J = 7,3 Hz), 2, 97 (2H, q, J = 7,5 Hz), 3,72 (3H, s), 3,99 (2H, s), 4,86 (1H, d, J = 2,3 Hz), 6,72 (1H, d, J = 2,6 Hz), 7,07 (1H, s), 7,09 (1H, d, J = 2,6 Hz).

10 **B) (6-((2,6-dimetilpiridin-3-il)metoxi)-4-etil-1-benzotiofen-3-il)acetato de metilo**

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que el procedimiento en el Ejemplo 3 mediante el uso de (4-etil-6-hidroxi-1-benzotiofen-3-il)acetato de metilo y (2,6-dimetilpiridin-3-il)metanol.

Ejemplo 154**Ácido (6-((2,6-dimetilpiridin-3-il)metoxi)-4-etil-1-benzotiofen-3-il)acético**

- 15 El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que el procedimiento en el Ejemplo 6 mediante el uso del éster correspondiente.

Ejemplo 155**(6-((2,6-dimetilpiridin-3-il)metoxi)-4,7-dimetil-1-benzotiofen-3-il)acetato de metilo**

- 20 El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que el procedimiento en el Ejemplo 3 mediante el uso de (4,7-dimetil-6-hidroxi-1-benzotiofen-3-il)acetato de metilo y (2,6-dimetilpiridin-3-il)metanol.

Ejemplo 156**Ácido (6-((2,6-dimetilpiridin-3-il)metoxi)-4,7-dimetil-1-benzotiofen-3-il)acético**

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que el procedimiento en el Ejemplo 12 mediante el uso del éster correspondiente.

25 **Ejemplo 157**

(6-((2,4-diclorobencil)oxi)-4,7-dimetil-1-benzotiofen-3-il)acetato de metilo

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que el procedimiento en el Ejemplo 5 mediante el uso de (4,7-dimetil-6-hidroxi-1-benzotiofen-3-il)acetato de metilo y cloruro de 2,4-diclorobencilo.

Ejemplo 158

30 **Ácido (6-((2,4-diclorobencil)oxi)-4,7-dimetil-1-benzotiofen-3-il)acético**

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que el procedimiento en el Ejemplo 12 mediante el uso del éster correspondiente.

Ejemplo 159**(6-((2,4-dimetilpirimidin-5-il)metoxi)-4-metil-1-benzotiofen-3-il)acetato de metilo**

- 35 El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que el procedimiento en el Ejemplo 3 mediante el uso de (6-hidroxi-4-metil-1-benzotiofen-3-il)acetato de metilo y (2,4-dimetilpirimidin-5-il)metanol.

Ejemplo 160**Ácido (6-((2,4-dimetilpirimidin-5-il)metoxi)-4-metil-1-benzotiofen-3-il)acético**

- 40 El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que el procedimiento en el Ejemplo 6 mediante el uso del éster correspondiente.

Ejemplo 161**(6-((2,6-dimetilpiridin-3-il)metoxi)-4-(hidroximetil)-1-benzotiofen-3-il)acetato de metilo**

Se agregó NaBH₄ (21,51 mg) a una solución de acetato de 2-(6-((2,6-dimetilpiridin-3-il)metoxi)-4-formil-1-benzotiofen-3-il)acetato de metilo (140 mg, 0,38 mmol) en MeOH (3 mL) a 0 °C. Luego de agitarse a 0 °C durante 1 hora, la mezcla se inactivó con NH₄Cl acuoso saturado a temperatura ambiente y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó sucesivamente con NH₄Cl acuoso saturado y salmuera, se secó en MgSO₄ y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/hexano) para obtener el compuesto del título (17.2 mg).

Ejemplo 162**10 Ácido (6-((2,6-dimetilpiridin-3-il)metoxi)-4-(hidroximetil)-1-benzotiofen-3-il)acético**

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que el procedimiento en el Ejemplo 12 mediante el uso del éster correspondiente.

Ejemplo 163**(6-((4-cloro-2,6-dimetilpiridin-3-il)metoxi)-1-benzotiofen-3-il)acetato de etilo****15 A) 4-cloro-2,6-dimetilnicotinato de etilo**

Se agregó 3-amino-2-butenato de etilo (18,8 g) de forma gradual a oxiclورو de fósforo (V) (27,1 mL) a 100 °C. Se agitó la mezcla a 100 °C durante 30 minutos y luego, se enfrió hasta temperatura ambiente. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se vertió en agua helada. La mezcla se ajustó hasta ser básica (pH=8) con Na₂CO₃ y se extrajo con EA. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó en MgSO₄ y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (NH, EtOAc/hexano) para obtener el compuesto del título (9.50 g).

MS (ESI+) : [M+H]⁺ 214,1,

B) (4-cloro-2,6-dimetilpiridin-3-il)metanol

Se agregó hidruro de diisobutilaluminio (1M en tolueno, 42,0 mL) a una mezcla de 4-cloro-2,6-dimetilnicotinato de etilo (1,5 g) y THF (50 mL) a 0 °C. Luego de su agitación a temperatura ambiente durante 1 hora, se agregaron decahidrato de sulfato de sodio (13,5 g) y THF a la mezcla y esta se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla se hizo pasar a través de Celite®. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/hexano) para obtener el compuesto del título (0.920 g). Los cristales obtenidos se recrystalizaron a partir de EtOAc y hexano.

30 MS (ESI+) : [M+H]⁺ 172.1,

C) (6-((4-cloro-2,6-dimetilpiridin-3-il)metoxi)-1-benzotiofen-3-il)acetato de etilo

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que el procedimiento en el Ejemplo 3 mediante el uso de (6-hidroxi-1-benzotiofen-3-il)acetato de etilo y (4-cloro-2,6-dimetilpiridin-3-il)metanol.

Ejemplo 164**35 Ácido (6-((4-cloro-2,6-dimetilpiridin-3-il)metoxi)-1-benzotiofen-3-il)acético**

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que el procedimiento en el Ejemplo 12 mediante el uso del éster correspondiente. Los cristales obtenidos se recrystalizaron a partir de acetona y hexano.

Ejemplo 165**(6-((4-cloro-2,6-dimetilpiridin-3-il)metoxi)-4-metil-1-benzotiofen-3-il)acetato de metilo**

40 El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que el procedimiento en el Ejemplo 3 mediante el uso de (6-hidroxi-4-metil-1-benzotiofen-3-il)acetato de metilo y (4-cloro-2,6-dimetilpiridin-3-il)metanol.

Ejemplo 166**Ácido (6-((4-cloro-2,6-dimetilpiridin-3-il)metoxi)-1-benzotiofen-3-il)acético**

45 El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que el procedimiento en el Ejemplo 12 mediante el uso del éster correspondiente. Los cristales obtenidos se recrystalizaron a partir de acetona y hexano.

Ejemplo 167**(6-((4,6-dimetilpiridin-3-il)metoxi)-4-metil-1-benzotiofen-3-il)acetato de metilo**

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que el procedimiento en el Ejemplo 3 mediante el uso de (6-hidroxi-4-metil-1-benzotiofen-3-il)acetato de metilo y (4,6-dimetilpiridin-3-il)metanol.

5 Ejemplo 168**Ácido (6-((4,6-dimetilpiridin-3-il)metoxi)-4-metil-1-benzotiofen-3-il)acético**

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que el procedimiento en el Ejemplo 12 mediante el uso del éster correspondiente.

Ejemplo 169**10 (4-(dimetilcarbamoil)-6-((2-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il)metoxi)-1-benzotiofen-3-il)acetato de metilo****A) Pivalato de 3-(2-metoxi-2-oxoetil)-4-vinil-1-benzotiofen-6-ilo**

Se agregaron anhídrido trimetilacético (0,495 mL), TEA (0,619 mL) y DMAP (271 mg) a una mezcla de acetato de 2-(6-hidroxi-4-vinil-1-benzotiofen-3-il)acetato de metilo (551 mg) y THF (seco) (5 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas y se vertió en agua a temperatura ambiente y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó sucesivamente con HCl 1N y salmuera, se secó en MgSO₄ y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/hexano) para obtener el compuesto del título (480 mg).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1,38 (9H, s), 3,70 (3H, s), 4,00 (2H, s), 5,38-5,45 (1H, m), 5,53-5,62 (1H, m), 7,03 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,26 (1H, s), 7,30-7,41 (1H, m), 7,48-7,51 (1H, m).

20 B) Pivalato de 4-formil-3-(2-metoxi-2-oxoetil)-1-benzotiofen-6-ilo

Se agregaron OsO₄ (microcápsula 7 %, 524 mg) y NMO (507 mg) a una mezcla de pivalato de 3-(2-metoxi-2-oxoetil)-4-vinil-1-benzotiofen-6-ilo (480 mg), acetona (500 µL), agua (500 µL) y CH₃CN (500 µL) a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 20 horas. El material insoluble se removió mediante filtración y el filtrado se concentró al vacío. La mezcla se vertió en agua a temperatura ambiente y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó sucesivamente con agua y salmuera, se secó en MgSO₄ y se concentró al vacío. Se agregó NaIO₄ (403 mg, 1,88 mmol) a una mezcla del residuo, THF (3 mL) y agua (3mL) a temperatura ambiente. Luego de agitarse a temperatura ambiente durante 1 hora, la mezcla se vertió en agua a temperatura ambiente y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó sucesivamente con agua y salmuera, se secó en MgSO₄ y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/hexano) para obtener el compuesto del título (152 mg).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1,38-1,43 (9H, m), 3,71 (3H, s), 4,22 (2H, s), 7,47 (1H, s), 7,63 (1H, d, J = 2,6 Hz), 7,84 (1H, d, J = 2,3 Hz), 10,29 (1H, s).

C) Ácido 6-((2,2-dimetilpropanoil)oxi)-3-(2-metoxi-2-oxoetil)-1-benzotiofen-4-carboxílico

Se agregó KMnO₄ (85 mg, 0,54 mmol) a una mezcla de pivalato de 4-formil-3-(2-metoxi-2-oxoetil)-1-benzotiofen-6-ilo (150 mg), acetona (1 mL) y agua (1 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y se vertió en agua a temperatura ambiente y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó sucesivamente con agua y salmuera, se secó en MgSO₄ y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/hexano) para obtener el compuesto del título (145 mg).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1,37-1,41 (9H, m), 3,67 (3H, s), 4,14 (2H, s), 7,41 (1H, s), 7,69 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,80 (1H, d, J = 2,3 Hz).

D) Pivalato de 4-(dimetilcarbamoil)-3-(2-metoxi-2-oxoetil)-1-benzotiofen-6-ilo

Se agregaron clorhidrato de dimetilamina (50,6 mg), TEA (0,115 mL) y HATU (236 mg) a una mezcla de ácido 6-((2,2-dimetilpropanoil)oxi)-3-(2-metoxi-2-oxoetil)-1-benzotiofen-4-carboxílico (145 mg) y DMF (seco) (5 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas y se vertió en agua a temperatura ambiente y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó sucesivamente con agua y salmuera, se secó en MgSO₄ y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/hexano) para obtener el compuesto del título (133 mg).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1,37 (9H, s), 2,86 (3H, s), 3,13 (3H, s), 3,70 (3H, s), 3,81 (1H, m), 3,96-4,08 (1H, m), 6,97 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,35 (1H, s), 7,61 (1H, d, J = 2,3 Hz).

E) (4-(dimetilcarbamoil)-6-hidroxi-1-benzotiofen-3-il)acetato de metilo

Se agregó K₂CO₃ (46,9 mg) a una mezcla de pivalato de 4-(dimetilcarbamoil)-3-(2-metoxi-2-oxoetil)-1-benzotiofen-6-ilo (128 mg) y MeOH (3 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas y se vertió en agua a temperatura ambiente y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó en MgSO₄ y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/hexano) para obtener el compuesto del título (75 mg).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,66-2,73 (3H, m), 2,97 (3H, d, J = 1,9 Hz), 3,60 (3H, s), 3,74-3,80 (2H, m), 6,61-6,73 (1H, m), 7,24-7,39 (2H, m), 9,85 (1H, brs).

F) (4-(dimetilcarbamoil)-6-((2-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il)metoxi)-1-benzotiofen-3-il)acetato de metilo

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que el procedimiento en el Ejemplo 3 mediante el uso de (4-(dimetilcarbamoil)-6-hidroxi-1-benzotiofen-3-il)acetato de metilo y (2-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il)metanol.

Ejemplo 170**Ácido (4-(dimetilcarbamoil)-6-((2-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il)metoxi)-1-benzotiofen-3-il)acético**

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que el procedimiento en el Ejemplo 12 mediante el uso del éster correspondiente.

Ejemplo 171**(4-(dimetilcarbamoil)-6-((2,6-dimetilpiridin-3-il)metoxi)-1-benzotiofen-3-il)acetato de metilo**

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que el procedimiento en el Ejemplo 3 mediante el uso de (4-(dimetilcarbamoil)-6-hidroxi-1-benzotiofen-3-il)acetato de metilo y (2,6-dimetilpiridin-3-il)metanol.

Ejemplo 172**Ácido (4-(dimetilcarbamoil)-6-((2,6-dimetilpiridin-3-il)metoxi)-1-benzotiofen-3-il)acético**

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que el procedimiento en el Ejemplo 12 mediante el uso del éster correspondiente.

Ejemplo 173**(6-((2-cloro-6-(trifluorometil)piridin-3-il)metoxi)-1-benzotiofen-3-il)acetato de etilo**

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que el procedimiento en el Ejemplo 3 mediante el uso de (6-hidroxi-1-benzotiofen-3-il)acetato de etilo y (2-cloro-6-(trifluorometil)piridin-3-il)metanol.

Ejemplo 174**Ácido (6-((2-cloro-6-(trifluorometil)piridin-3-il)metoxi)-1-benzotiofen-3-il)acético**

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que el procedimiento en el Ejemplo 2 mediante el uso del éster correspondiente.

Ejemplo 177**Ácido (4-cloro-6-((9-metil-2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)metoxi)-1-benzotiofen-3-il)acético****A) (4-cloro-6-((4-metil-2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)metoxi)-1-benzotiofen-3-il)acetato de metilo**

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que el procedimiento en el Ejemplo 3 como un producto bruto mediante el uso de (4-cloro-6-hidroxi-1-benzotiofen-3-il)acetato de metilo y (4-metil-2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)metanol. El producto bruto se sometió a la siguiente etapa sin purificación adicional.

MS (ESI-) : [M-H]⁻ 428,9.

B) Ácido (4-cloro-6-((4-metil-2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)metoxi)-1-benzotiofen-3-il)acético

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que el procedimiento en el Ejemplo 12 mediante el uso del producto bruto de (4-cloro-6-((4-metil-2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)metoxi)-1-benzotiofen-3-il)acetato de metilo. El compuesto obtenido se purificó mediante HPLC preparativa (C18, H₂O/CH₃CN (que incluye AcONH₄ 5mM)). Se concentró la fracción. El residuo se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó en MgSO₄ y se concentró al vacío. El sólido se cristalizó a partir de EtOAc-hexano para proveer el compuesto del título.

Ejemplo 178**2-(4-cloro-6-((1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metoxi)-1-benzotiofen-3-il)acetamida**

Se agregaron cloruro de oxalilo (0,095 mL) y DMF (6,98 µl) a una mezcla de ácido (4-cloro-6-((1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metoxi)-1-benzotiofen-3-il)acético (365 mg) y THF (seco) (5 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en THF (5 mL), y la solución se vertió en hidróxido de amonio acuoso (5 mL) al 28 % agitado a temperatura ambiente. Luego de agitarse a temperatura ambiente durante 15 minutos, la mezcla se vertió en agua a temperatura ambiente y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó en MgSO₄ y se concentró al vacío. El sólido se cristalizó a partir de MeOH para proveer el compuesto del título (320 mg).

Ejemplo 181**(6-(2-(2,6-dimetilpiridin-3-il)etil)-1-benzotiofen-3-il)acetato de etilo**

Se hidrogenó una mezcla de (6-((Z)-2-(2,6-dimetilpiridin-3-il)vinil)-1-benzotiofen-3-il)acetato de etilo (110 mg), Pd-C 10 % (50 % húmedo, 50 mg) y THF (5 mL) a presión atmosférica durante 30 minutos. El catalizador se removió mediante filtración. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/hexano) para obtener el compuesto del título (90 mg).

Ejemplo 182**Ácido (6-(2-(2,6-dimetilpiridin-3-il)etil)-1-benzotiofen-3-il)acético**

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que el procedimiento en el Ejemplo 12 mediante el uso del éster correspondiente. Los cristales obtenidos se recrystalizaron a partir de acetona y hexano.

Ejemplo 183**Ácido (6-((E)-2-(2,6-dimetilpiridin-3-il)vinil)-1-benzotiofen-3-il)acético**

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que el procedimiento en el Ejemplo 12 mediante el uso del éster correspondiente. Los cristales obtenidos se recrystalizaron a partir de acetona y hexano.

Ejemplo 184**Ácido (4-(difluorometil)-6-((2,6-dimetilpiridin-3-il)metoxi)-1-benzotiofen-3-il)acético****A) Pivalato de 4-(difluorometil)-3-(2-metoxi-2-oxoetil)-1-benzotiofen-6-ilo**

Se agregó trifluoruro de [bis(2-metoxietil)amino]azufre (0,76 mL) a una mezcla de pivalato de 4-formil-3-(2-metoxi-2-oxoetil)-1-benzotiofen-6-ilo (460 mg) y tolueno (5 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 70 °C durante 5 horas. La mezcla se inactivó con NaHCO₃ acuoso saturado a 0 °C y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó sucesivamente con agua y salmuera, se secó en MgSO₄ y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/hexano) para obtener el compuesto del título (374 mg).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1,36-1,42 (9H, m), 3,72 (3H, s), 4,02 (2H, s), 7,39 (1H, d, J = 2,7 Hz), 7,45 (1H, s), 7,57 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,71-7,74 (1H, m).

B) (4-(difluorometil)-6-hidroxi-1-benzotiofen-3-il)acetato de metilo

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que el procedimiento en la etapa E del Ejemplo 169.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3,62 (3H, s), 4,01 (2H, s), 7,14-7,20 (1H, m), 7,36 (1H, s), 7,44-7,56 (2H, m), 10,00 (1H, brs). C) Ácido (4-(difluorometil)-6-((2,6-dimetilpiridin-3-il)metoxi)-1-benzotiofen-3-il)acético

Se agregó (2,6-dimetilpiridin-3-il)metanol (43,2 mg), tri-n-butilfosfina (0,212 mL) y ADDP (94 mg) a una mezcla de (4-(difluorometil)-6-hidroxi-1-benzotiofen-3-il)acetato de metilo (78 mg) y THF (seco) (2 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se agregaron ADDP (94 mg) y tri-n-butilfosfina (0,212 mL) a la mezcla, y esta se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. El material insoluble se removió mediante filtración y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante almohadilla corta de gel de sílice (EtOAc/hexano). Se agregó NaOH 1N (1 mL) a una mezcla del residuo y THF (2 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas y se neutralizó con HCl 1N a temperatura ambiente y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó sucesivamente con agua y salmuera, se secó en MgSO₄ y se concentró al vacío. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa (C18, H₂O/CH₃CN (que incluye NH₄HCO₃ 10 mM)). La fracción se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó sucesivamente con agua y salmuera, se secó en MgSO₄ y se concentró al vacío. El residuo se cristalizó a partir de EtOAc-hexano para

proveer el compuesto del título (29,1 mg).

Ejemplo 185

Ácido (4-(difluorometil)-6-((1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metoxi)-1-benzotiofen-3-il)acético

5 El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que el procedimiento en la etapa C del Ejemplo 184 mediante el uso de (4-(difluorometil)-6-hidroxi-1-benzotiofen-3-il)acetato de metilo y (1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metanol.

Ejemplo 186

(4-cloro-6-((2-metil-5-(trifluorometil)-3-furil)metoxi)-1-benzotiofen-3-il)acetato de metilo

A) 2-acetil-5,5,5-trifluoro-4-oxopentanoato de etilo

10 Se agregó NaH (1,571 g) a una mezcla de acetoacetato de etilo (3,98 mL) en THF (seco) (50 mL) a 0 °C, y la mezcla se agitó durante 30 minutos a la misma temperatura. Se agregó 3-bromo-1,1,1-trifluoroacetona (5 g) a la mezcla a 0 °C, y la mezcla se agitó durante 3 horas. La mezcla se vertió en salmuera a temperatura ambiente y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó sucesivamente con agua y salmuera, se secó en MgSO₄ y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/hexano) para obtener el
15 compuesto del título (1.570 g).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1,27-1,37 (3H, m), 2,23-2,30 (3H, m), 4,23-4,40 (3H, m), 4,47-4,52 (1H, m), 4,66 (1H, d, J = 11,3 Hz). B) 2-metil-5-(trifluorometil)furan-3-carboxilato de etilo

20 Se agregó monohidrato de TsOH (0,109 g) a una mezcla de 2-acetil-5,5,5-trifluoro-4-oxopentanoato de etilo (1,37 g) y tolueno (5 mL) a temperatura ambiente, y la mezcla se sometió a reflujo con remoción azeotrópica de agua con el aparato Dean-Stark durante 14 horas. La mezcla se vertió en agua a temperatura ambiente y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó sucesivamente con agua y salmuera, se secó en MgSO₄ y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/hexano) para obtener el compuesto del título (0.730 g).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1,32-1,38 (3H, m), 2,60 (3H, s), 4,28-4,36 (2H, m), 7,61 (1H, q, J = 1,1 Hz).

25 C) (2-metil-5-(trifluorometil)-3-furil)metanol

Se agregó hidruro de litio y aluminio (123 mg) a una mezcla de 2-metil-5-(trifluorometil)furan-3-carboxilato de etilo (720 mg) y THF (seco) (10 mL) a 0 °C, y la mezcla se agitó durante 3 horas. Se inactivó la mezcla con EtOAc a 0 °C y se agregó HCl 1N a la mezcla a la misma temperatura. La capa orgánica se separó, se lavó sucesivamente con HCl 1N y salmuera, se secó en MgSO₄ y se concentró al vacío para obtener el compuesto del título.

30 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2,34 (3H, s), 4,55 (2H, s), 7,58-7,62 (1H, m).

D) (4-cloro-6-((2-metil-5-(trifluorometil)-3-furil)metoxi)-1-benzotiofen-3-il)acetato de metilo

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que el procedimiento en el Ejemplo 3 mediante el uso de (4-cloro-6-hidroxi-1-benzotiofen-3-il)acetato de metilo y (2-metil-5-(trifluorometil)-3-furil)metanol.

Ejemplo 187

35 Ácido (4-cloro-6-((2-metil-5-(trifluorometil)-3-furil)metoxi)-1-benzotiofen-3-il)acético

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que el procedimiento en el Ejemplo 6 mediante el uso del éster correspondiente.

Ejemplo 188

(4-cloro-6-((1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)metoxi)-1-benzotiofen-3-il)acetato de metilo

40 El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que el procedimiento en el Ejemplo 3 mediante el uso de (4-cloro-6-hidroxi-1-benzotiofen-3-il)acetato de metilo y (1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)metanol.

Ejemplo 189

Ácido (4-cloro-6-((1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)metoxi)-1-benzotiofen-3-il)acético

45 El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que el procedimiento en el Ejemplo 12 mediante el uso del éster correspondiente.

Ejemplo 190**1-(4-cloro-6-((1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metoxi)-1-benzotiofen-3-il)metil)urea**

Se agregaron DPPA (0,076 mL) y TEA (0,050 mL) a una mezcla de ácido 2-(4-cloro-6-((1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metoxi)-1-benzotiofen-3-il)acético (120 mg) y tolueno (2 mL) a temperatura ambiente, y la mezcla se sometió a reflujo durante 1 hora. Se agregó hidróxido de amonio acuoso al 28 % (0,035 mL) a la mezcla a temperatura ambiente, y esta se agitó durante 30 minutos. Se vertió la mezcla en salmuera a temperatura ambiente y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó en MgSO₄ y se concentró al vacío. El sólido se cristalizó a partir de EtOAc para proveer el compuesto del título (24,00 mg).

Ejemplo 191**6-((2,4-diclorobencil)oxi)-1-benzofuran-3-carboxilato de metilo**

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que el procedimiento en el Ejemplo 5 mediante el uso de (6-hidroxi-1-benzofuran-3-il)acetato de metilo y cloruro de 2,4-diclorobencilo.

Ejemplo 192**Ácido (6-((2,4-diclorobencil)oxi)-1-benzofuran-3-carboxílico**

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que el procedimiento en el Ejemplo 12 mediante el uso del éster correspondiente.

Ejemplo 193**Acetato ((3S)-6-((2,4-diclorobencil)oxi)-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il)acetato de metilo**

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que el procedimiento en el Ejemplo 5 mediante el uso de (3S)-6-hidroxi-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il)acetato de metilo y cloruro de 2,4-diclorobencilo.

Ejemplo 194**(6-((2,4-diclorobencil)oxi)-1-benzofuran-3-il)acetato de metilo**

Se agregó DDQ (272 mg) a una mezcla de ((3S)-6-((2,4-diclorobencil)oxi)-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il)acetato de metilo (367 mg) en tolueno (5,0 mL). Se agitó la mezcla a 80 °C durante 17 horas. Luego de enfriarse, el material insoluble se removió mediante filtración y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/hexano) para obtener el compuesto del título (263.6 mg).

Ejemplo 195**Ácido (6-((2,4-diclorobencil)oxi)-1-benzofuran-3-il)acético**

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que el procedimiento en el Ejemplo 2 mediante el uso del éster correspondiente.

Ejemplo 196**N-(2-(6-((2,4-diclorobencil)oxi)-1-benzofuran-3-il)etil)acetamida**

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que el procedimiento en el Ejemplo 194 mediante el uso de N-(2-((3S)-6-((2,4-diclorobencil)oxi)-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il)etil)acetamida.

Ejemplo 197**N-(2-((3S)-6-((2,4-diclorobencil)oxi)-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il)etil)acetamida****A) 2-((3S)-6-((2,4-diclorobencil)oxi)-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il)etanamina**

Se agregaron cloruro de metansulfonilo (0,310 mL) y TEA (0,836 mL) a una mezcla de 2-((3S)-6-((2,4-diclorobencil)oxi)-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il)etanol (678 mg) y THF (seco) (20 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla se concentró al vacío. Se agregaron DMF (seco) (20,00 mL) y azida de sodio (260 mg) al residuo. La mezcla se agitó a 70 °C durante 3 horas. La mezcla se vertió en NaHCO₃ acuoso saturado y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó sucesivamente con agua y salmuera, se secó en MgSO₄ y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/hexano) para obtener un compuesto (aproximadamente 600 mg) como un sólido blanco. Se hidrogenó una mezcla del compuesto y PtO₂ (50 mg), MeOH (20,00 mL) y THF (seco) (20,00 mL) a presión de globo a temperatura ambiente durante 3 horas. Se removió el catalizador mediante filtración y el filtrado

se concentró al vacío para obtener el compuesto del título (490 mg).

MS (ESI⁺): [M+H]⁺ 338,0.

B) N-(2-((3S)-6-((2,4-diclorobencil)oxi)-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il)etil)acetamida

5 Se agregó cloruro de acetilo (74,3 mg) a una mezcla de 2-((3S)-6-((2,4-diclorobencil)oxi)-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il)etanamina (320 mg) y DMA (10 mL). La mezcla se agitó durante 2 horas. La mezcla se vertió en NaHCO₃ acuoso saturado y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó sucesivamente con agua y salmuera, se secó en MgSO₄ y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/hexano) para obtener el compuesto del título (170 mg).

MS (ESI⁺): [M+H]⁺ 380,0.

10 **Ejemplo 198**

N-(2-((3S)-6-((2,4-diclorobencil)oxi)-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il)etil)propanamida

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que el procedimiento en la etapa B del Ejemplo 197 mediante el uso de 2-((3S)-6-((2,4-diclorobencil)oxi)-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il)etanamina y cloruro de propanoilo.

Ejemplo 199

15 **N-(2-((3S)-6-((2,4-diclorobencil)oxi)-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il)etil)-2-hidroxi-3-metilbutanamida**

Se agregaron ácido 2-hidroxi-3-metilbutanoico (17,72 mg), EDCI (31,0 mg) y HOBt (27,0 mg) a una mezcla de 2-((3S)-6-((2,4-diclorobencil)oxi)-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il)etanamina (33,8 mg) y DMF (seco) (5 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se vertió la mezcla en NaHCO₃ acuoso saturado y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó sucesivamente con agua y salmuera, se secó en MgSO₄ y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/hexano) para obtener el compuesto del título (26,0 mg).

Ejemplo 200

N-(2-((3S)-6-((2,4-diclorobencil)oxi)-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il)etil)-2,2,2-trifluoroacetamida

25 Se agregaron TFAA (21,00 mg) y TEA (0,014 mL) a una mezcla de 2-((3S)-6-((2,4-diclorobencil)oxi)-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il)etanamina (33,8 mg) en THF (seco) (5 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó sucesivamente con agua y salmuera, se secó en MgSO₄ y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/hexano) para obtener el compuesto del título (20,00 mg).

Ejemplo 201

30 **((2-((3S)-6-((2,4-diclorobencil)oxi)-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il)etil)sulfanil)acetato de etilo**

A) 2-((3S)-6-((2,4-diclorobencil)oxi)-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il)etanol

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que el procedimiento en la etapa B del Ejemplo 92 mediante el uso de ((3S)-6-((2,4-diclorobencil)oxi)-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il)acetato de metilo. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,51-1,71 (1H, m), 1,79-1,92 (1H, m), 3,35-3,55 (3H, m), 4,20 (1H, dd, J = 9,0, 6,8 Hz), 4,55 (1H, t, J = 5,1 Hz), 4,62 (1H, t, J = 9,0 Hz), 5,08 (2H, s), 6,43-6,52 (2H, m), 7,10 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,43-7,51 (1H, m), 7,56-7,62 (1H, m), 7,68 (1H, d, J = 2,3 Hz).

B) S-(2-((3S)-6-((2,4-diclorobencil)oxi)-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il)etil)etantioato

40 Se agregaron cloruro de metansulfonilo (0,310 mL) y Et₃N (0,279 mL) a una mezcla de 2-((3S)-6-((2,4-diclorobencil)oxi)-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il)etanol (678 mg) y THF (seco) (20 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Luego, se agregaron DMF (seco) (20,00 mL) y etantioato de potasio (228 mg) a la mezcla. Se removieron los componentes volátiles (THF) mediante evaporación. La mezcla resultante se agitó a 70°C durante 2 h. La mezcla se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó sucesivamente con agua y salmuera, se secó en MgSO₄ y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/hexano) para obtener el compuesto del título (570 mg).

45 MS (ESI⁺): [M+H]⁺ 398,2.

C) 2-((3S)-6-((2,4-diclorobencil)oxi)-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il)etantiool

Se agregó NaOH 1N (1,208 mL) a una mezcla de S-(2-((3S)-6-((2,4-diclorobencil)oxi)-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il)etil) etantioato (160 mg), THF (seco) (2 mL) y MeOH (2 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1

horas y se neutralizó con HCl 1N y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó sucesivamente con agua y salmuera, se secó en MgSO₄ y se concentró al vacío para obtener el compuesto del título (120 mg).

MS (ESI⁻): [M-H]⁻ 353,0.

D) ((2-((3S)-6-((2,4-diclorobencil)oxi)-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il)etil)sulfanil)acetato de etilo

- 5 Se agregó 2-bromoacetato de etilo (21,15 mg) a una mezcla de 2-((3S)-6-((2,4-diclorobencil)oxi)-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il)etantiol (30 mg), DIPEA (0,029 mL) y DMF (seco) (15 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de argón durante la noche. La mezcla se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó sucesivamente con agua y salmuera, se secó en MgSO₄ y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/hexano) para obtener el compuesto del título (25.0 mg).

Ejemplo 202

Ácido ((2-((3S)-6-((2,4-diclorobencil)oxi)-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il)etil)sulfanil)acético

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que el procedimiento en el Ejemplo 12 mediante el uso del éster correspondiente.

15 **Ejemplo 203**

((2-(6-((2,4-diclorobencil)oxi)-1-benzofuran-3-il)etil)sulfanil)acetato de etilo

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que el procedimiento en el Ejemplo 194, seguido de los procedimientos en las etapas C y D del Ejemplo 201 mediante el uso de S-(2-((3S)-6-((2,4-diclorobencil)oxi)-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il)etil)etantioato.

20 **Ejemplo 204**

Ácido 2-(2-(6-(2,4-diclorobenciloxi)-1-benzofuran-3-il)etilsulfanil)acético

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que el procedimiento en el Ejemplo 12 mediante el uso del éster correspondiente.

Ejemplo 205

25 **Acetato de 2-(2-(6-(2,4-diclorobenciloxi)-1-benzofuran-3-il)etilsulfonil)acetato de etilo**

- Se agregó OXONE[®] (2KHSO₅·KHSO₄·K₂SO₄) (224 mg) en agua (5,00 mL) a una mezcla de acetato de 2-(2-(6-(2,4-diclorobenciloxi)-1-benzofuran-3-il)etilsulfanil)acetato de etilo (40 mg) en acetona (5 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó sucesivamente con agua y salmuera, se secó en MgSO₄ y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/hexano) para obtener el compuesto del título (33.0 mg).

Ejemplo 206

Ácido 2-(2-(6-(2,4-diclorobenciloxi)-1-benzofuran-3-il)etilsulfonil)acético

- 35 El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que el procedimiento en el Ejemplo 12 mediante el uso del éster correspondiente.

Ejemplo 207

N-((6-((2,4-diclorobencil)oxi)-1-benzofuran-3-il)acetil)serinato de metilo

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que el procedimiento en el Ejemplo 53 mediante el uso de ácido (6-((2,4-diclorobencil)oxi)-1-benzofuran-3-il)acético y clorhidrato de serinato de metilo.

40 **Ejemplo 208**

N-((6-((2,4-diclorobencil)oxi)-1-benzofuran-3-il)acetil)serina

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que el procedimiento en el Ejemplo 12 mediante el uso del éster correspondiente.

Ejemplo 209**Acetato ((3S)-5-cloro-6-((2,4-diclorobencil)oxi)-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il)acetato de metilo****A) ((3S)-5-cloro-6-hidroxi-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il)acetato de metilo**

5 Se agregó N-clorosuccinimida (6,67 g) a una mezcla de ((3S)-6-hidroxi-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il)acetato de metilo (10,4 g) y THF (20 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó sucesivamente con agua y salmuera, se secó en MgSO₄ y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/hexano) para obtener el compuesto del título (8.8 g).

10 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,53-2,66 (1H, m), 2,82 (1H, dd, J = 16,6, 5,7 Hz), 3,62 (3H, s), 3,65-3,76 (1H, m), 4,19 (1H, dd, J = 9,1, 6,8 Hz), 4,67 (1H, t, J = 9,1 Hz), 6,38 (1H, s), 7,16 (1H, d, J = 0,8 Hz), 10,02 (1H, s).

B) Acetato ((3S)-5-cloro-6-((2,4-diclorobencil)oxi)-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il)acetato de metilo

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que el procedimiento en el Ejemplo 5 mediante el uso de ((3S)-5-cloro-6-hidroxi-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il)acetato de metilo y cloruro de 2,4-diclorobencilo.

Ejemplo 210**15 Ácido ((3S)-5-cloro-6-((2,4-diclorobencil)oxi)-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il)acético**

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que el procedimiento en el Ejemplo 12 mediante el uso del éster correspondiente.

Ejemplo 211**(5-cloro-6-((2,4-diclorobencil)oxi)-1-benzofuran-3-il)acetato de metilo**

20 El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que el procedimiento en el Ejemplo 194 mediante el uso de ((3S)-5-cloro-6-((2,4-diclorobencil)oxi)-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il)acetato de metilo.

Ejemplo 212**Ácido (5-cloro-6-((2,4-diclorobencil)oxi)-1-benzofuran-3-il)acético**

25 El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que el procedimiento en el Ejemplo 12 mediante el uso del éster correspondiente.

Ejemplo 213**Acetato ((3S)-5-bromo-6-((2,4-diclorobencil)oxi)-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il)acetato de metilo****A) ((3S)-5-bromo-6-hidroxi-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il)acetato de metilo**

30 Se agregó N-bromosuccinimida (8,55 g) a una mezcla de ((3S)-6-hidroxi-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il)acetato de metilo (10 g) en THF (seco) (192 mL) a 0 °C. La mezcla se calentó de forma gradual hasta temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 días. La mezcla se inactivó con NaHCO₃ acuoso saturado y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó en MgSO₄ y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/hexano) para obtener el compuesto del título (13.78 g).

35 MS (ESI): [M-H]⁻ 284,8.

B) Acetato ((3S)-5-bromo-6-((2,4-diclorobencil)oxi)-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il)acetato de metilo

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que el procedimiento en el Ejemplo 5 mediante el uso de ((3S)-5-bromo-6-hidroxi-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il)acetato de metilo y cloruro de 2,4-diclorobencilo.

Ejemplo 214**40 (5-bromo-6-((2,4-diclorobencil)oxi)-1-benzofuran-3-il)acetato de metilo**

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que el procedimiento en el Ejemplo 194 mediante el uso de ((3S)-5-bromo-6-((2,4-diclorobencil)oxi)-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il)acetato de metilo.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3,66 (2H, s), 3,75 (3H, s), 5,21 (2H, s), 7,09 (1H, s), 7,29-7,35 (1H, m), 7,43 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,56 (1H, s), 7,69 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,76 (1H, s).

Ejemplo 215**(6-((2,4-diclorobencil)oxi)-5-metil-1-benzofuran-3-il)acetato de metilo**

Se agregó $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ (43,2 mg) a la mezcla de (5-bromo-6-((2,4-diclorobencil)oxi)-1-benzofuran-3-il)acetato de metilo (166 mg), Na_2CO_3 acuoso 2M (0,561 mL) y ácido metilborónico (44,7 mg) en DME (3,7 mL). La mezcla se agitó a 80 °C durante 7 horas. Se agregó nuevamente ácido metilborónico (44,8 mg) a la mezcla. La mezcla se agitó a 80 °C en atmósfera de nitrógeno durante el fin de semana. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó en MgSO_4 y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/hexano) para obtener el compuesto del título (45.0 mg).

Ejemplo 216**10 Ácido (6-((2,4-diclorobencil)oxi)-5-metil-1-benzofuran-3-il)acético**

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que el procedimiento en el Ejemplo 12 mediante el uso del éster correspondiente.

Ejemplo 217**(5-ciclopropil-6-((2,4-diclorobencil)oxi)-1-benzofuran-3-il)acetato de metilo**

15 El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que el procedimiento en el Ejemplo 215 mediante el uso de (5-bromo-6-((2,4-diclorobencil)oxi)-1-benzofuran-3-il)acetato de metilo y ácido ciclopropilborónico.

Ejemplo 218**Ácido (5-ciclopropil-6-((2,4-diclorobencil)oxi)-1-benzofuran-3-il)acético**

20 El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que el procedimiento en el Ejemplo 12 mediante el uso del éster correspondiente.

Ejemplo 219**(5-(4-clorofenil)-6-((2,4-diclorobencil)oxi)-1-benzofuran-3-il)acetato de metilo**

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que el procedimiento en el Ejemplo 215 mediante el uso de (5-bromo-6-((2,4-diclorobencil)oxi)-1-benzofuran-3-il)acetato de metilo y ácido 4-clorofenilborónico.

25 Ejemplo 220**(6-((2,4-diclorobencil)oxi)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-benzofuran-3-il)acetato de metilo**

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que el procedimiento en el Ejemplo 215 mediante el uso de (5-bromo-6-((2,4-diclorobencil)oxi)-1-benzofuran-3-il)acetato de metilo y 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol.

30 Ejemplo 221**Ácido (6-((2,4-diclorobencil)oxi)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-benzofuran-3-il)acético**

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que el procedimiento en el Ejemplo 12 mediante el uso del éster correspondiente.

Ejemplo 222**35 Ácido (5-(4-clorofenil)-6-((2,4-diclorobencil)oxi)-1-benzofuran-3-il)acético**

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que el procedimiento en el Ejemplo 12 mediante el uso del éster correspondiente.

Ejemplo 223**(6-((2,4-diclorobencil)oxi)-5-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-1-benzofuran-3-il)acetato de metilo**

40 El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que el procedimiento en el Ejemplo 215 mediante el uso de (5-bromo-6-((2,4-diclorobencil)oxi)-1-benzofuran-3-il)acetato de metilo y 1,3,5-trimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol.

Ejemplo 224**Ácido (6-((2,4-diclorobencil)oxi)-5-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-1-benzofuran-3-il)acético**

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que el procedimiento en el Ejemplo 12 mediante el uso del éster correspondiente.

5 Ejemplo 225**Acetato ((3S)-7-bromo-5-cloro-6-((2,4-diclorobencil)oxi)-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il)acetato de metilo****A) ((3S)-5-cloro-6-hidroxi-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il)acetato de metilo**

Se agregó N-clorosuccinimida (6,41 g) en partes a una mezcla de ((3S)-6-hidroxi-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il)acetato de metilo (10 g) en THF (seco) (192 mL) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante el fin de semana. Se inactivó la mezcla con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó en MgSO₄ y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/hexano) para obtener el compuesto del título (10.12 g).

MS (ESI): [M-H]⁻ 241,3.

B) ((3S)-7-bromo-5-cloro-6-hidroxi-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il)acetato de metilo

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que el procedimiento en la etapa A del Ejemplo 213 mediante el uso de ((3S)-5-cloro-6-hidroxi-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il)acetato de metilo.

MS (ESI): [M-H]⁻ 319,0.

C) Acetato ((3S)-7-bromo-5-cloro-6-((2,4-diclorobencil)oxi)-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il)acetato de metilo

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que el procedimiento en el Ejemplo 5 mediante el uso de (3S)-7-bromo-5-cloro-6-hidroxi-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il)acetato de metilo y cloruro de 2,4-diclorobencilo.

Ejemplo 226**Ácido ((3S)-7-bromo-5-cloro-6-((2,4-diclorobencil)oxi)-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il)acético**

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que el procedimiento en el Ejemplo 12 mediante el uso del éster correspondiente.

25 Ejemplo 227**(7-bromo-5-cloro-6-((2,4-diclorobencil)oxi)-1-benzofuran-3-il)acetato de metilo**

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que el procedimiento en el Ejemplo 194 mediante el uso de ((3S)-7-bromo-5-cloro-6-((2,4-diclorobencil)oxi)-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il)acetato de metilo.

Ejemplo 228**30 Ácido (7-bromo-5-cloro-6-((2,4-diclorobencil)oxi)-1-benzofuran-3-il)acético**

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que el procedimiento en el Ejemplo 12 mediante el uso del éster correspondiente.

Ejemplo 229**Acetato ((3S)-6-((2,4-diclorofenil)etoxi)-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il)acetato de metilo**

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que el procedimiento en el Ejemplo 3 mediante el uso de (3S)-6-hidroxi-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il)acetato de metilo y 1-(2,4-diclorofenil)etanol.

Ejemplo 230**Ácido ((3S)-6-(1-(2,4-diclorofenil)etoxi)-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il)acético**

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que el procedimiento en el Ejemplo 12 mediante el uso del éster correspondiente.

Ejemplo 231**(6-(1-(2,4-diclorofenil)etoxi)-1-benzofuran-3-il)acetato de metilo**

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que el procedimiento en el Ejemplo 194 mediante el uso de ((3S)-6-(1-(2,4-diclorofenil)etoxi)-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il)acetato de metilo.

5 Ejemplo 232**Ácido (6-(1-(2,4-diclorofenil)etoxi)-1-benzofuran-3-il)acético**

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que el procedimiento en el Ejemplo 12.

Ejemplo 233**(6-((2,4-diclorobencil)oxi)-7-metil-1-benzofuran-3-il)acetato de metilo****10 A) 4-(clorometil)-7-hidroxi-8-metil-2H-cromen-2-ona**

Se agregó H₂SO₄ conc. (15,03 mL) a 4-cloro-3-oxobutanoato de etilo (5,77 mL) a 0 °C. Luego, se agregó 2-metilbencen-1,3-diol (5,0 g) a la mezcla en varias partes a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 minutos y se calentó hasta temperatura ambiente durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua en agitación a 0 °C. Se recolectó el precipitado mediante filtración y se lavó con agua para obtener el compuesto del título (8,58 g).

15 MS (ESI⁻): [M-H]⁻ 223,1.

B) Ácido (6-hidroxi-7-metil-1-benzofuran-3-il)acético

Se agitó una mezcla de NaOH 1M (89 mL) y 4-(clorometil)-7-hidroxi-8-metil-2H-cromen-2-ona (4,0 g) a 100 °C durante 1 hora. Luego de enfriarse, la mezcla de reacción se acidificó con HCl 6N. Se recolectó el precipitado mediante filtración y se lavó con agua y hexano para obtener el compuesto del título (2,62 g). El filtrado se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó en MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío. El sólido se lavó con hexano para obtener el compuesto del título (831,4 mg). Rendimiento total: 3,45 g.

20 con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó en MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío. El sólido se lavó con hexano para obtener el compuesto del título (831,4 mg). Rendimiento total: 3,45 g.

MS (ESI⁺): [M+H]⁺ 207,0.

C) (6-hidroxi-7-metil-1-benzofuran-3-il)acetato de metilo

Se agregó H₂SO₄ conc. (0,135 mL) a una mezcla de ácido (6-hidroxi-7-metil-1-benzofuran-3-il)acético (2,61 g) en MeOH (80 mL). La mezcla se agitó a 60 °C durante 1 hora y se concentró. La mezcla se neutralizó con NaHCO₃ acuoso saturado y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó en MgSO₄ y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/hexano) para obtener el compuesto del título (2,52 g).

25 MS (ESI⁺): [M+H]⁺ 220,9.

MS (ESI⁺): [M+H]⁺ 220,9.

30 D) (6-((2,4-diclorobencil)oxi)-7-metil-1-benzofuran-3-il)acetato de metilo

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que el procedimiento en el Ejemplo 5 mediante el uso de (6-hidroxi-7-metil-1-benzofuran-3-il)acetato de metilo y cloruro de 2,4-diclorobencilo.

Ejemplo 234**Ácido (6-((2,4-diclorobencil)oxi)-7-metil-1-benzofuran-3-il)acético**

35 El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que el procedimiento en el Ejemplo 12 mediante el uso del éster correspondiente.

Ejemplo 235**(6-((2,6-dimetilpiridin-3-il)metoxi)-7-metil-1-benzofuran-3-il)acetato de metilo**

40 El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que el procedimiento en el Ejemplo 3 mediante el uso de (6-hidroxi-7-metil-1-benzofuran-3-il)acetato de metilo y (2,6-dimetilpiridin-3-il)metanol.

Ejemplo 236**Ácido (6-((2,6-dimetilpiridin-3-il)metoxi)-7-metil-1-benzofuran-3-il)acético**

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que el procedimiento en el Ejemplo 12 mediante el uso del éster correspondiente.

Ejemplo 237**(6-((2,6-dimetilpiridin-3-il)metoxi)-1-benzofuran-3-il)acetato de metilo**

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que el procedimiento en el Ejemplo 3 mediante el uso de (6-hidroxil-1-benzofuran-3-il)acetato de metilo y (2,6-dimetilpiridin-3-il)metanol.

5 Ejemplo 238**Ácido (6-((2,6-dimetilpiridin-3-il)metoxi)-1-benzofuran-3-il)acético**

Se agitó una mezcla de (6-((2,6-dimetilpiridin-3-il)metoxi)-1-benzofuran-3-il)acetato de metilo (430 mg), NaOH 1N (5 mL), THF (5 mL) y MeOH (5 mL) a temperatura ambiente durante 1 hora. Se lavó la mezcla con Et₂O. Se agregaron agua y HCl 1N (5 mL) para que la capa de agua tenga un pH=4. Se recolectó el precipitado mediante filtración y se lavó con agua y Et₂O, respectivamente, para obtener los cristales. Los cristales se recrystalizaron a partir de acetona y hexano para obtener el compuesto del título.

Ejemplo 239**(6-((2,6-dimetilpiridin-3-il)metoxi)-7-propil-1-benzofuran-3-il)acetato de metilo****A) 4-(clorometil)-7-hidroxi-8-propil-2H-cromen-2-ona**

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que el procedimiento en la etapa A del Ejemplo 233 mediante el uso de 2-propilbencen-1,3-diol.

MS (ESI⁻): [M-H]⁻ 251,0.

B) Ácido (6-hidroxi-7-propil-1-benzofuran-3-il)acético

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que el procedimiento en la etapa B del Ejemplo 233 mediante el uso de 4-(clorometil)-7-hidroxi-8-propil-2H-cromen-2-ona.

MS (ESI⁺): [M+H]⁺ 235,0.

C) (6-hidroxi-7-propil-1-benzofuran-3-il)acetato de metilo

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que el procedimiento en la etapa C del Ejemplo 233 mediante el uso de ácido (6-hidroxi-7-propil-1-benzofuran-3-il)acético.

MS (ESI⁺): [M+H]⁺ 248,0.

D) (6-((2,6-dimetilpiridin-3-il)metoxi)-7-propil-1-benzofuran-3-il)acetato de metilo

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que el procedimiento en el Ejemplo 3 mediante el uso de (6-hidroxi-7-propil-1-benzofuran-3-il)acetato de metilo y (2,6-dimetilpiridin-3-il)metanol.

Ejemplo 240**30 Ácido (6-((2,6-dimetilpiridin-3-il)metoxi)-7-propil-1-benzofuran-3-il)acético**

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que el procedimiento en el Ejemplo 12 mediante el uso del éster correspondiente.

Ejemplo 241**(6-((2,4-diclorobencil)oxi)-7-propil-1-benzofuran-3-il)acetato de metilo**

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que el procedimiento en el Ejemplo 5 mediante el uso de (6-hidroxi-7-propil-1-benzofuran-3-il)acetato de metilo y cloruro de 2,4-diclorobencilo.

Ejemplo 242**Ácido (6-((2,4-diclorobencil)oxi)-7-propil-1-benzofuran-3-il)acético**

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que el procedimiento en el Ejemplo 12 mediante el uso del éster correspondiente.

Ejemplo 243**(6-((1,3-dimetil-1H-pirazol-5-il)metoxi)-7-metil-1-benzofuran-3-il)acetato de metilo**

5 El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que el procedimiento en el Ejemplo 5 mediante el uso de 5-(clorometil)-1,3-dimetil-1H-pirazol y (6-hidroxi-7-metil-1-benzofuran-3-il)acetato de metilo. Los cristales obtenidos se recrystalizaron a partir de EtOAc y hexano.

Ejemplo 244**Ácido (6-((1,3-dimetil-1H-pirazol-5-il)metoxi)-7-metil-1-benzofuran-3-il)acético**

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que el procedimiento en el Ejemplo 12 mediante el uso del éster correspondiente. Los cristales obtenidos se recrystalizaron a partir de acetona y hexano.

10 Ejemplo 245**(6-((2,4-diclorobencil)oxi)-7-metoxi-1-benzofuran-3-il)acetato de metilo****A) (6-hidroxi-7-metoxi-1-benzofuran-3-il)acetato de metilo**

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que el procedimiento en las etapas A, B y C del Ejemplo 233 mediante el uso de 2-metoxibencen-1,3-diol.

15 MS (ESI+): $[M+H]^+$ 237,1.

B) (6-((2,4-diclorobencil)oxi)-7-metoxi-1-benzofuran-3-il)acetato de metilo

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que el procedimiento en el Ejemplo 5 mediante el uso de (6-hidroxi-7-metoxi-1-benzofuran-3-il)acetato de metilo y cloruro de 2,4-diclorobencilo.

Ejemplo 246**20 Ácido (6-((2,4-diclorobencil)oxi)-7-metoxi-1-benzofuran-3-il)acético**

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que el procedimiento en el Ejemplo 12 mediante el uso del éster correspondiente.

Ejemplo 247**(6-((2,6-dimetilpiridin-3-il)metoxi)-7-metoxi-1-benzofuran-3-il)acetato de metilo**

25 El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que el procedimiento en el Ejemplo 3 mediante el uso de (6-hidroxi-7-metoxi-1-benzofuran-3-il)acetato de metilo y (2,6-dimetilpiridin-3-il)metanol.

Ejemplo 248**Ácido (6-((2,6-dimetilpiridin-3-il)metoxi)-7-metoxi-1-benzofuran-3-il)acético**

30 El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que el procedimiento en el Ejemplo 12 mediante el uso del éster correspondiente.

Ejemplo 249**(6-((3,5-dimetilpirazin-2-il)metoxi)-1-benzofuran-3-il)acetato de metilo**

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que el procedimiento en el Ejemplo 3 mediante el uso de (6-hidroxi-1-benzofuran-3-il)acetato de metilo y (3,5-dimetilpirazin-2-il)metanol.

35 Ejemplo 250**Ácido (6-((3,5-dimetilpirazin-2-il)metoxi)-1-benzofuran-3-il)acético**

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que el procedimiento en el Ejemplo 12 mediante el uso del éster correspondiente.

Ejemplo 251**(7-acetil-6-((2,4-diclorobencil)oxi)-1-benzofuran-3-il)acetato de metilo****A) 8-acetil-4-(clorometil)-7-hidroxi-2H-cromen-2-ona**

5 El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que el procedimiento en la etapa A del Ejemplo 233 mediante el uso de 1-(2,6-dihidroxifenil)etanona.

MS (ESI⁻): [M-H]⁻ 251,0.

B) (7-acetil-6-hidroxi-1-benzofuran-3-il)acetato de metilo

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que el procedimiento en las etapas B y C del Ejemplo 233 mediante el uso de 8-acetil-4-(clorometil)-7-hidroxi-2H-cromen-2-ona.

10 MS (ESI⁺): [M+H]⁺ 249,0.

C) (7-acetil-6-((2,4-diclorobencil)oxi)-1-benzofuran-3-il)acetato de metilo

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que el procedimiento en el Ejemplo 5 mediante el uso de (7-acetil-6-hidroxi-1-benzofuran-3-il)acetato de metilo y cloruro de 2,4-diclorobencilo.

Ejemplo 252**15 Ácido (7-acetil-6-((2,4-diclorobencil)oxi)-1-benzofuran-3-il)acético**

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que el procedimiento en el Ejemplo 12 mediante el uso del éster correspondiente.

Ejemplo 253**(6-((2,4-diclorobencil)oxi)-7-(1-hidroxietil)-1-benzofuran-3-il)acetato de metilo**

20 Se agregó NaBH₄ (10,2 mg) a una mezcla de (7-acetil-6-((2,4-diclorobencil)oxi)-1-benzofuran-3-il)acetato de metilo (100 mg) en MeOH (2,5 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos y se inactivó con agua. Se recolectó el sólido resultante mediante filtración para obtener el compuesto del título (89 mg).

MS (ESI⁻): [M-H]⁻ 407,0.

Ejemplo 254**25 Ácido (6-((2,4-diclorobencil)oxi)-7-(1-hidroxietil)-1-benzofuran-3-il)acético**

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que el procedimiento en el Ejemplo 12 mediante el uso del éster correspondiente.

Ejemplo 255**(7-acetil-6-((2,6-dimetilpiridin-3-il)metoxi)-1-benzofuran-3-il)acetato de metilo**

30 El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que el procedimiento en el Ejemplo 3 mediante el uso de (7-acetil-6-hidroxi-1-benzofuran-3-il)acetato de metilo y (2,6-dimetilpiridin-3-il)metanol.

Ejemplo 256**Ácido (7-acetil-6-((2,6-dimetilpiridin-3-il)metoxi)-1-benzofuran-3-il)acético**

35 El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que el procedimiento en el Ejemplo 12 mediante el uso del éster correspondiente.

Ejemplo 257**(6-((2,6-dimetilpiridin-3-il)metoxi)-7-(1-hidroxietil)-1-benzofuran-3-il)acetato de metilo**

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que el procedimiento en el Ejemplo 253 mediante el uso de (7-acetil-6-((2,6-dimetilpiridin-3-il)metoxi)-1-benzofuran-3-il)acetato de metilo.

40

Ejemplo 258**Ácido (6-((2,6-dimetilpiridin-3-il)metoxi)-7-(1-hidroxietil)-1-benzofuran-3-il)acético**

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que el procedimiento en el Ejemplo 12 mediante el uso del éster correspondiente.

5 **Ejemplo 259****(7-cloro-6-((2,6-dimetilpiridin-3-il)metoxi)-1-benzofuran-3-il)acetato de metilo****A) 8-cloro-4-(clorometil)-7-hidroxi-2H-cromen-2-ona**

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que el procedimiento en la etapa A del Ejemplo 233 mediante el uso de 2-clorobencen-1,3-diol.

10 MS (ESI): [M-H]⁻ 243,1.

B) Ácido (7-cloro-6-hidroxi-1-benzofuran-3-il)acético

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que el procedimiento en la etapa B del Ejemplo 233 mediante el uso de 8-cloro-4-(clorometil)-7-hidroxi-2H-cromen-2-ona.

MS (ESI): [M-H]⁻ 225,1.

15 **C) (7-cloro-6-hidroxi-1-benzofuran-3-il)acetato de metilo**

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que el procedimiento en la etapa C del Ejemplo 233 mediante el uso de ácido (7-cloro-6-hidroxi-1-benzofuran-3-il)acético.

MS (ESI): [M-H]⁻ 239,0.

D) (7-cloro-6-((2,6-dimetilpiridin-3-il)metoxi)-1-benzofuran-3-il)acetato de metilo

20 El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que el procedimiento en el Ejemplo 3 mediante el uso de (7-cloro-6-hidroxi-1-benzofuran-3-il)acetato de metilo y (2,6-dimetilpiridin-3-il)metanol.

Ejemplo 260**Ácido (7-cloro-6-((2,6-dimetilpiridin-3-il)metoxi)-1-benzofuran-3-il)acético**

25 El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que el procedimiento en el Ejemplo 12 mediante el uso del éster correspondiente.

Ejemplo 261**Ácido (6-((2,4-diclorobencil)oxi)-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il)acético**

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que los procedimientos en el Ejemplo 5 y 12 mediante el uso de (6-hidroxi-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il)acetato de metilo.

30 **Ejemplo 262****Ácido ((3S)-6-((2,4-diclorobencil)oxi)-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il)acético**

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que el procedimiento en el Ejemplo 12 mediante el uso del éster correspondiente.

Ejemplo 26335 **Ácido ((3R)-6-((2,4-diclorobencil)oxi)-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il)acético**

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que los procedimientos en el Ejemplo 5 y 12 mediante el uso de ((3R)-6-hidroxi-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il)acetato de metilo.

Ejemplo 264**6-((2,4-diclorobencil)oxi)-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-carboxilato de metilo**40 **A) 6-(benciloxi)-1-benzofuran-3-carboxilato de metilo**

Se agregó Tf₂O (94,23 g) gota a gota a una mezcla de 6-(benciloxi)-1-benzofuran-3(2H)-ona (66,67 g), DIPEA (43,17

g) y DCM anhidro (1,5 L) a -78 °C. Luego de agitarse a -78 °C durante 3 horas, se vertió la mezcla de reacción en agua (1 L). Se separó la capa orgánica y la capa acuosa se extrajo con DCM (500 mL). Los extractos combinados se lavaron sucesivamente con NaHCO₃ acuoso saturado (300 mL) y salmuera (300 mL), se secaron en Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida para obtener el producto bruto (48,22 g). Se agitó una mezcla del compuesto bruto (48,22 g), TEA (32,89 g), acetato de paladio (II) (2,92 g), 1,3-bis(difenilfosfino)propano (5,36 g) en DMF anhidro (400 mL) y MeOH absoluto (800 mL) a 80 °C en atmósfera de monóxido de carbono (50 psi) durante 22 horas. Luego de enfriarse hasta 25 °C, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (PE/EtOAc) para obtener el compuesto del título (31,56 g). MS (ESI⁺): [M+H]⁺ 282,9.

10 **B) 6-hidroxi-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-carboxilato de metilo**

Se agregó Pd-C 10 % (2 g) a una mezcla de 6-(benciloxi)-1-benzofuran-3-carboxilato de metilo (10 g) y MeOH (200 mL). La mezcla se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante la noche. El catalizador se removió mediante filtración. Se concentró el filtrado al vacío para obtener el compuesto del título (7,08 g).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3,67 (3H, s), 4,30 (1H, dd, J = 9,4, 6,0 Hz), 4,61 (1H, t, J = 9,3 Hz), 4,68-4,77 (1H, m), 6,20 (1H, d, J = 1,9 Hz), 6,28 (1H, dd, J = 8,1, 2,1 Hz), 7,05 (1H, dd, J = 8,1, 0,9 Hz), 9,47 (1H, brs).

15 **C) 6-((2,4-diclorobencil)oxi)-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-carboxilato de metilo**

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que el procedimiento en el Ejemplo 5 mediante el uso de 6-hidroxi-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-carboxilato de metilo y cloruro de 2,4-diclorobencilo.

Ejemplo 265

20 **Ácido (6-((2,4-diclorobencil)oxi)-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-carboxílico**

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que el procedimiento en el Ejemplo 12 mediante el uso del éster correspondiente.

Ejemplo 266

(6-((2,4-diclorobencil)oxi)-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il)(pirrolidin-1-il)metanona

25 El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que el procedimiento en el Ejemplo 53 mediante el uso de ácido (6-((2,4-diclorobencil)oxi)-2,3-dihidro-1-benzotiofen-3-il)acético y pirrolidina.

Ejemplo 267

6-((2,4-diclorobencil)oxi)-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-carboxamida

30 El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que el procedimiento en el Ejemplo 74 mediante el uso de ácido (6-((2,4-diclorobencil)oxi)-2,3-dihidro-1-benzotiofen-3-il)acético y complejo de amoníaco y HBOt.

Ejemplo 268

(6-((2,4-diclorobencil)oxi)-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il)(morfolin-4-il)metanona

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que el procedimiento en el Ejemplo 53 mediante el uso de ácido (6-((2,4-diclorobencil)oxi)-2,3-dihidro-1-benzotiofen-3-il)acético y morfolina.

35 **Ejemplo 269**

6-((2,4-diclorobencil)oxi)-N-metil-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-carboxamida

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que el procedimiento en el Ejemplo 53 mediante el uso de ácido (6-((2,4-diclorobencil)oxi)-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il)acético y clorhidrato de metilamina.

Ejemplo 270

40 **6-((2,4-diclorobencil)oxi)-3-hidroxi-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-carboxilato de metilo**

Se agregó hidruro de sodio (15,0 mg) a una mezcla de 6-((2,4-diclorobencil)oxi)-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-carboxilato de metilo (120 mg) en DMF (seco) (3,4 mL) a 0 °C. Luego de agitarse durante 30 minutos, se agregó paraformaldehído (20,4 mg) a la mezcla a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno durante 2 horas. Se inactivó la mezcla con NH₄Cl acuoso saturado a 0 °C y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó sucesivamente con agua y salmuera, se secó en MgSO₄ y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/hexano) para obtener el compuesto del título (12,4 mg).

45

Ejemplo 271**6-((2,4-diclorobencil)oxi)-N-(metilsulfonil)-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-carboxamida**

Se agregaron metanosulfonamida (101 mg), EDCI (203 mg) y DMAP (130 mg) a una mezcla de ácido 6-((2,4-diclorobencil)oxi)-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-carboxílico (120 mg) en DMF (seco) (3,5 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se inactivó con HCl 1N a 0 °C y el sólido se recolectó mediante filtración. El sólido se lavó con EtOAc y hexano para obtener el compuesto del título (111,3 mg).

Ejemplo 272**2-((3S)-6-((2,4-diclorobencil)oxi)-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il)-N-metilacetamida**

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que el procedimiento en el Ejemplo 53 mediante el uso de ácido ((3S)-6-((2,4-diclorobencil)oxi)-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il)acético y clorhidrato de metilamina.

Ejemplo 273**2-((3S)-6-((2,4-diclorobencil)oxi)-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il)-1-(pirrolidin-1-il)etanona**

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que el procedimiento en el Ejemplo 53 mediante el uso de ácido ((3S)-6-((2,4-diclorobencil)oxi)-2,3-dihidro-1-benzotiofen-3-il)acético y pirrolidina.

Ejemplo 274**2-((3S)-6-((2,4-diclorobencil)oxi)-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il)acetamida**

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que el procedimiento en el Ejemplo 74 mediante el uso de ácido ((3S)-6-((2,4-diclorobencil)oxi)-2,3-dihidro-1-benzotiofen-3-il)acético y complejo de amoníaco y HBOt.

Ejemplo 275**6-((2,4-diclorobencil)oxi)-3-metil-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-carboxilato de metilo**

Se agregó hidruro de sodio (18,7 mg) a una mezcla de 6-((2,4-diclorobencil)oxi)-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-carboxilato de metilo (150 mg) en DMF (seco) (3,0 mL) a 0 °C. Luego de 30 minutos, se agregó yodometano (0,034 mL) a la mezcla a 0 °C. Se dejó que la mezcla alcanzara temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se inactivó la mezcla con agua a 0 °C y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se lavó sucesivamente con agua y salmuera, se secó en MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/hexano) para obtener el compuesto del título (103,8 mg).

MS (ESI⁻): [M-H]⁻ 364,9.

Ejemplo 276**Ácido 6-((2,4-diclorobencil)oxi)-3-metil-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-carboxílico**

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que el procedimiento en el Ejemplo 2 mediante el uso del éster correspondiente.

Ejemplo 277**1-(6-((2,4-diclorobencil)oxi)-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il)-3-etilurea****A) 6-((2,4-diclorobencil)oxi)-N-metoxi-1-benzofuran-3(2H)-imina**

Se agregaron acetato de sodio (0,531 g) y clorhidrato de O-metilhidroxilamina (0,540 g) a una mezcla de 6-(2,4-diclorobenciloxi)benzofuran-3(2H)-ona (2,0 g) en MeOH (20 mL). La mezcla se sometió a reflujo durante la noche. Luego de enfriarse, la mezcla se concentró. El residuo se lavó con agua y EtOAc para obtener el compuesto del título (1,24 g).

MS (ESI⁺): [M+H]⁺ 338,0.

B) 6-((2,4-diclorobencil)oxi)-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-amina

Se agregó la mezcla de 6-((2,4-diclorobencil)oxi)-N-metoxi-1-benzofuran-3(2H)-imina (1,23 g) y THF (seco) (36 mL) gota a gota a una solución de solución del complejo de borano y tetrahidrofurano (1,0 mol/L, 7,27 mL) a 0 °C. La mezcla se agitó a 60 °C durante la noche. Luego de enfriarse, la mezcla se inactivó con agua y NaOH 1N (15 mL). La mezcla se agitó a 60 °C durante 5 horas. Luego de enfriarse, la mezcla se extrajo con EtOAc. La capa orgánica

combinada se lavó con salmuera, se secó en MgSO_4 y se concentró al vacío. El sólido se disolvió en EtOAc y se agregó a la solución HCl 4M en EtOAc gota a gota. El precipitado (850 mg) se recolectó mediante filtración. El sólido se disolvió en amoníaco acuoso 28 % y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó en MgSO_4 y se concentró al vacío para obtener el compuesto del título (721,3 mg). ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 2,16 (1H, brs), 4,02-4,07 (1H, m), 4,43-4,51 (1H, m), 4,52-4,63 (1H, m), 5,09 (2H, s), 6,46 (1H, d, $J = 1,9$ Hz), 6,51 (1H, dd, $J = 7,9, 2,3$ Hz), 7,21 (1H, d, $J = 8,3$ Hz), 7,47 (1H, dd, $J = 8,3, 1,9$ Hz), 7,59 (1H, d, $J = 8,3$ Hz), 7,68 (1H, d, $J = 1,9$ Hz).

C) 1-((2,4-diclorobencil)oxi)-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il)-3-etilurea

Se agregó isocianato de etilo (0,048 mL) a una mezcla de 6-((2,4-diclorobencil)oxi)-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-amina (146 mg) y THF (seco) (4,0 mL) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 hora. Se vertió la mezcla en NH_4Cl acuoso saturado a 0 °C y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó en MgSO_4 y se concentró al vacío. El sólido se lavó con EtOH para obtener el compuesto del título (74,0 mg).

Ejemplo 278

6-((2,4-diclorobencil)oxi)-3-(hidroximetil)-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-carboxilato de metilo

Se agregaron paraformaldehído (37,4 mg) y metóxido de sodio (6,8 mg) a una mezcla de 6-((2,4-diclorobencil)oxi)-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-carboxilato de metilo (400 mg) y DMSO (11 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se inactivó con agua y HCl 1N a 0 °C y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó sucesivamente con agua y salmuera, se secó en MgSO_4 y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/hexano) para obtener el compuesto del título (332,6 mg).

Ejemplo 279

Ácido 6-((2,4-diclorobencil)oxi)-3-(hidroximetil)-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-carboxílico

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que el procedimiento en el Ejemplo 2 mediante el uso del éster correspondiente.

Ejemplo 280

6-((2,4-diclorobencil)oxi)-3-(metoximetil)-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-carboxilato de metilo

Se agregaron óxido de plata (I) (135 mg) y yodometano (0,217 mL) a una mezcla de 6-((2,4-diclorobencil)oxi)-3-(hidroximetil)-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-carboxilato de metilo (89 mg) en tolueno (2,0 mL). La mezcla se agitó a 70 °C durante 2 días. Luego de enfriarse, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/hexano) para obtener el compuesto del título (65,8 mg).

Ejemplo 281

Ácido 6-((2,4-diclorobencil)oxi)-3-(metoximetil)-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-carboxílico

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que el procedimiento en el Ejemplo 2 mediante el uso del éster correspondiente.

Ejemplo 282

N-((6-((2,4-diclorobencil)oxi)-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il)carbonil)glicinato de etilo

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que el procedimiento en el Ejemplo 53 mediante el uso de ácido 6-((2,4-diclorobencil)oxi)-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il)acético y clorhidrato de glicinato de etilo.

Ejemplo 283

N-((6-((2,4-diclorobencil)oxi)-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il)carbonil)glicina

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que el procedimiento en el Ejemplo 2 mediante el uso del éster correspondiente.

Ejemplo 284

2-(6-((2,4-diclorobencil)oxi)-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il)-3-hidroxipropanoato de metilo

A) 3-hidroxi-2-(6-((4-metoxibencil)oxi)-1-benzofuran-3-il)propanoato de metilo

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que el procedimiento en el Ejemplo 278 mediante el uso de

(6-((4-metoxibencil)oxi)-1-benzofuran-3-il)acetato de metilo.

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 357,3.

B) 3-hidroxi-2-(6-hidroxi-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il)propanoato de metilo

5 Se agregó paladio en carbono 10 % (15 mg) a una mezcla de 3-hidroxi-2-(6-((4-metoxibencil)oxi)-1-benzofuran-3-il)propanoato de metilo (86,9 mg) y MeOH (2,4 mL). Se hidrogenó la mezcla a presión de globo durante 21 horas. Se removió el catalizador mediante filtración y se concentró para obtener el compuesto del título (56,0 mg).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 238,7.

C) 2-(6-((2,4-diclorobencil)oxi)-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il)-3-hidroxiopropanoato de metilo

10 El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que el procedimiento en el Ejemplo 5 mediante el uso de 3-hidroxi-2-(6-hidroxi-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il)propanoato de metilo y cloruro de 2,4-diclorobencilo.

Ejemplo 285

Ácido 2-(6-((2,4-diclorobencil)oxi)-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il)-3-hidroxiopropanoico

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que el procedimiento en el Ejemplo 2 mediante el uso del éster correspondiente.

15 **Ejemplo 286**

N-(6-((2,4-diclorobencil)oxi)-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il)glicinato de etilo

20 Se agregó TEA (0,172 mL) y 2-bromoacetato de etilo (0,055 mL) a la mezcla de 6-((2,4-diclorobencil)oxi)-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-amina (127,3 mg) y THF (4,0 mL) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Esta se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó en $MgSO_4$ y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/hexano) para obtener el compuesto del título (32,0 mg).

Ejemplo 287

N-(6-((2,4-diclorobencil)oxi)-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il)glicina

25 El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que el procedimiento en el Ejemplo 2 mediante el uso del éster correspondiente.

Ejemplo 288

(6-((2,6-dimetilpiridin-3-il)metoxi)-4,7-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il)acetato de metilo

A) (6-hidroxi-4,7-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il)acetato de metilo

30 El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que el procedimiento en la etapa B del Ejemplo 284 mediante el uso de (6-hidroxi-4,7-dimetil-1-benzofuran-3-il)acetato de metilo. MS (ESI+): $[M+H]^+$ 237,1.

B) (6-((2,6-dimetilpiridin-3-il)metoxi)-4,7-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il)acetato de metilo

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que el procedimiento en el Ejemplo 3 mediante el uso de (6-hidroxi-4,7-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il)acetato de metilo y (2,6-dimetilpiridin-3-il)metanol.

Ejemplo 289

35 **Ácido (6-((2,6-dimetilpiridin-3-il)metoxi)-4,7-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il)acético**

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que el procedimiento en el Ejemplo 12 mediante el uso del éster correspondiente.

Ejemplo 290

(6-((2,4-diclorobencil)oxi)-4,7-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il)acetato de metilo

40 El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que el procedimiento en el Ejemplo 5 mediante el uso de (6-hidroxi-4,7-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il)acetato de metilo y cloruro de 2,4-diclorobencilo.

Ejemplo 291**Ácido (6-((2,4-diclorobencil)oxi)-4,7-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il)acético**

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que el procedimiento en el Ejemplo 12 mediante el uso del éster correspondiente.

5 Ejemplo 292**6-((2,4-diclorobencil)sulfanil)-3-(2-etoxi-2-oxoetoxi)tieno[2,3-b]piridina-2-carboxilato de metilo****A) 3-(2-etoxi-2-oxoetoxi)tieno[2,3-b]piridina-2-carboxilato de 7-óxido metílico**

Se agregó TFAA (0,353 mL) a una mezcla de 3-(2-etoxi-2-oxoetoxi)tieno[2,3-b]piridina-2-carboxilato de metilo (500 mg), peróxido de hidrógeno de urea (239 mg) y CH₃CN (8 mL) a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 4 horas y a 70 °C durante la noche. Se agregaron peróxido de hidrógeno de urea (80 mg) y TFAA (0.118 mL) a la mezcla. La mezcla se agitó a 70°C durante 2 horas. Luego de enfriarse, se agregó NaHCO₃ acuoso saturado a la mezcla. Se recolectó el precipitado resultante mediante filtración para obtener el compuesto del título (246 mg). El filtrado se concentró. El residuo se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó en MgSO₄ y se concentró al vacío para obtener el compuesto del título (85,1mg). Rendimiento total: 331 mg. MS (ESI⁺): [M+H]⁺ 312,2.

B) 6-cloro-3-(2-etoxi-2-oxoetoxi)tieno[2,3-b]piridina-2-carboxilato de metilo

Se agregó cloruro de fosforilo (0,367 mL) a una mezcla de 3-(2-etoxi-2-oxoetoxi)tieno[2,3-b]piridina-2-carboxilato de 7-óxido metílico (245,4 mg) y tolueno (7,9 mL). La mezcla se agitó a 80 °C durante 3 horas. Luego se enfriarse, la mezcla se concentró. El residuo se neutralizó con NaHCO₃ acuoso saturado y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó en MgSO₄ y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/hexano) para obtener el compuesto del título (147 mg).

MS (ESI⁺): [M+H]⁺ 329,9.

C) 6-((2,4-diclorobencil)sulfanil)-3-(2-etoxi-2-oxoetoxi)tieno[2,3-b]piridina-2-carboxilato de metilo

Se agregaron K₂CO₃ (63,6 mg) y mercaptano de 2,4-diclorobencilo (0,065 mL) a una mezcla de 6-cloro-3-(2-etoxi-2-oxoetoxi)tieno[2,3-b]piridina-2-carboxilato de metilo (126,4 mg) y DMSO (3,8 mL). La mezcla se agitó a 80°C durante 3 horas. La mezcla se inactivó con NaHCO₃ acuoso saturado y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se lavó sucesivamente con agua y salmuera, se secó en MgSO₄ y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/hexano) para obtener el compuesto del título (73.9 mg).

Ejemplo 293**30 Ácido 3-(carboximetoxi)-6-((2,4-diclorobencil)sulfanil)tieno[2,3-b]piridina-2-carboxílico**

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que el procedimiento en el Ejemplo 12 mediante el uso de 6-((2,4-diclorobencil)sulfanil)-3-(2-etoxi-2-oxoetoxi)tieno[2,3-b]piridina-2-carboxilato de metilo.

Ejemplo 294**Ácido ((6-((2,4-diclorobencil)sulfanil)tieno[2,3-b]piridin-3-il)oxi)acético**

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que el procedimiento en el Ejemplo 64 mediante el uso de ácido 3-(carboximetoxi)-6-((2,4-diclorobencil)sulfanil)tieno[2,3-b]piridina-2-carboxílico.

Ejemplo 295**6-((2,4-diclorobencil)oxi)-3-(2-etoxi-2-oxoetoxi)tieno[2,3-b]piridina-2-carboxilato de metilo****A) 3-(2-etoxi-2-oxoetoxi)-6-hidroxitieno[2,3-b]piridina-2-carboxilato de metilo**

Se agregó TFAA (2,233 mL) a una mezcla de 3-(2-etoxi-2-oxoetoxi)tieno[2,3-b]piridina-2-carboxilato de 7-óxido metílico (500 mg) y DMF (8 mL) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Luego de la evaporación de TFAA, se agregó el residuo al agua a 0 °C, el precipitado resultante se recolectó mediante filtración y se lavó con hexano para obtener el compuesto del título (418,5 mg).

MS (ESI⁺): [M+H]⁺ 312,1.

45 B) 6-((2,4-diclorobencil)oxi)-3-(2-etoxi-2-oxoetoxi)tieno[2,3-b]piridina-2-carboxilato de metilo

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que el procedimiento en el Ejemplo 5 mediante el uso de 3-(2-

etoxi-2-oxoetoxi)-6-hidroxitieno[2,3-b]piridina-2-carboxilato de metilo y cloruro de 2,4-diclorobencilo.

Ejemplo 296

Ácido 3-(carboximetoxi)-6-((2,4-diclorobencil)oxi)tieno[2,3-b]piridina-2-carboxílico

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que el procedimiento en el Ejemplo 12 mediante el uso de 6-((2,4-diclorobencil)oxi)-3-(2-etoxi-2-oxoetoxi)tieno[2,3-b]piridina-2-carboxilato de metilo.

Ejemplo 297

Ácido ((6-((2,4-diclorobencil)oxi)tieno[2,3-b]piridin-3-il)oxi)acético

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que el procedimiento en el Ejemplo 64 mediante el uso de ácido 3-(carboximetoxi)-6-((2,4-diclorobencil)oxi)tieno[2,3-b]piridina-2-carboxílico.

Ejemplo 298

(4-ciano-6-((2,4-diclorobencil)oxi)-1-benzotiofen-3-il)acetato de metilo

A) (4-ciano-6-((trisisopropilsilil)oxi)-1-benzotiofen-3-il)acetato de metilo

Se agregaron cianuro de cinc (2,095 mL) y Pd(Ph₃P)₄ (1,273 g) a una mezcla de 4-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)-6-((trisisopropilsilil)oxi)-1-benzotiofen-3-il)acetato de metilo (5,8 g) y DMF (seco) (80 mL) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a 100 °C durante 20 horas. Se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente. La mezcla se vertió en agua a temperatura ambiente y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó sucesivamente con agua y salmuera, se secó en MgSO₄ y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/hexano) para obtener el compuesto del título (1,920 g).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1,09-1,13 (18H, m), 1,23-1,32 (3H, m), 3,77 (3H, s), 4,16 (2H, s), 7,29 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,32 (1H, s), 7,53 (1H, d, J = 2,3 Hz).

B) (4-ciano-6-hidroxi-1-benzotiofen-3-il)acetato de metilo

Se agregó dihidrato de fluoruro de potasio (0,448 g) a una mezcla de 4-ciano-6-((trisisopropilsilil)oxi)-1-benzotiofen-3-il)acetato de metilo (1,92 g) y EtOH (30 mL) a temperatura ambiente, y la mezcla se sometió a reflujo durante 30 minutos. Se concentró la mezcla a presión reducida. El residuo se vertió en agua a temperatura ambiente y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó sucesivamente con HCl 0.1N y salmuera, se secó en MgSO₄ y se concentró al vacío. El residuo se cristalizó a partir de EtOAc-hexano para proveer el compuesto del título (0,935 g).

MS (ESI⁻): [M-H]⁻ 245,9.

C) (4-ciano-6-((2,4-diclorobencil)oxi)-1-benzotiofen-3-il)acetato de metilo

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que el procedimiento en el Ejemplo 5 mediante el uso de 4-ciano-6-hidroxi-1-benzotiofen-3-il)acetato de metilo y cloruro de 2,4-diclorobencilo.

Ejemplo 299

Ácido (4-ciano-6-((2,4-diclorobencil)oxi)-1-benzotiofen-3-il)acético

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que el procedimiento en el Ejemplo 12 mediante el uso del éster correspondiente.

Ejemplo 300

(6-((2-cloro-4-fluorobencil)oxi)-4-ciano-1-benzotiofen-3-il)acetato de metilo

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que el procedimiento en el Ejemplo 5 mediante el uso de 4-ciano-6-hidroxi-1-benzotiofen-3-il)acetato de metilo y cloruro de 2-cloro-4-fluorobencilo. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3,65 (3H, s), 4,04-4,20 (2H, m), 5,27 (2H, s), 7,30 (1H, td, J = 8,5, 2,6 Hz), 7,55 (1H, dd, J = 8,9, 2,6 Hz), 7,66-7,76 (3H, m), 8,16 (1H, d, J = 2,5 Hz).

Ejemplo 301

Ácido (6-((2-cloro-4-fluorobencil)oxi)-4-ciano-1-benzotiofen-3-il)acético

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que el procedimiento en el Ejemplo 12 mediante el uso del éster correspondiente.

Ejemplo 302**(4-fluoro-6-((1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metoxi)-1-benzotiofen-3-il)acetato de metilo****A) 1-fluoro-3-metoxi-5-((4-metoxibencil)sulfanil)benceno**

Se agregaron $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,447 g), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (0,564 g) y DIPEA (8,52 mL) a una mezcla de 1-bromo-3-fluoro-5-metoxibenceno (5 g), (4-metoxifenil)metantol (3,76 g) y tolueno (100 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó sucesivamente con agua y salmuera, se secó en MgSO_4 y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/hexano) para obtener el compuesto del título (6,20 g).

MS(ESI⁺):[M-H]⁺ 277,1.

B) 3-fluoro-5-metoxibencentiol

Se sometió a reflujo una mezcla de anisol (12,04 g), 1-fluoro-3-metoxi-5-((4-metoxibencil)sulfanil)benceno (6,2 g) y TFA (20 mL) durante 1 hora, luego se concentró al vacío. Se agregó agua al residuo y la mezcla se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con NaHCO_3 acuoso saturado y se extrajo con NaOH 2N (100 mL x3). La capa de agua se acidificó con HCl 6N y se extrajo con EtOAc. El extracto de EtOAc se lavó sucesivamente con agua y salmuera, se secó en MgSO_4 y se concentró al vacío para obtener el compuesto del título (2,30 g).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 3,51 (1H, s), 3,76 (3H, s), 6,41 (1H, dt, J = 10,58, 2,27 Hz), 6,54 - 6,62 (2H, m).

C) 4-((3-fluoro-5-metoxifenil)sulfanil)-3-oxobutanoato de metilo

Se agitó una mezcla de 4-cloroacetoacetato de metilo (1,871 mL), K_2CO_3 (2,210 g), 3-fluoro-5-metoxibencentiol (2,3 g) y DMF (30 mL) a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó sucesivamente con agua y salmuera, se secó en MgSO_4 y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/hexano) para obtener el compuesto del título (2,87 g).

MS(ESI⁺):[M-H]⁺ 271,1.

D) (4-fluoro-6-metoxi-1-benzotiofen-3-il)acetato de metilo

Se agregó MsOH (13,68 mL) gota a gota a 4-((3-fluoro-5-metoxifenil)sulfanil)-3-oxobutanoato de metilo (2,87 g) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 minutos. Se vertió la mezcla en agua helada y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó sucesivamente con agua, NaHCO_3 acuoso saturado y salmuera, se secó en MgSO_4 y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/hexano) para obtener el compuesto del título (900 mg).

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 3,63 (3H, s), 3,82 (3H, s), 3,95 (2H, s), 6,84 (1H, dd, J = 13,25, 2,27 Hz), 7,38 (1H, s), 7,42 (1H, d, J = 1,89 Hz).

E) (4-fluoro-6-hidroxi-1-benzotiofen-3-il)acetato de metilo

Se agregó dodecano-1-tiol (4,00 mL) a una suspensión de cloruro de aluminio (713 mg) en tolueno (10 mL) a 0 °C. Luego de agitarse a 0 °C durante 30 minutos, se agregó una solución de (4-fluoro-6-metoxi-1-benzotiofen-3-il)acetato de metilo (850 mg) en tolueno (10 mL) gota a gota a la mezcla. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 45 horas. Se agregó nuevamente cloruro de aluminio (713 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla se vertió en agua helada. Se agregó HCl 6N acuoso saturado a la mezcla, y esta se extrajo con EtOAc. El extracto de EtOAc se lavó sucesivamente con HCl 1N y salmuera, se secó en MgSO_4 y se concentró al vacío. Se agitó una mezcla de residuo, H_2SO_4 conc. (0,5 mL) y MeOH (50 mL) a 75 °C durante 4 horas, y luego se concentró al vacío. Se agregó NaHCO_3 acuoso saturado al residuo y se extrajo la mezcla con EtOAc. El extracto de EtOAc se lavó con salmuera, se secó en MgSO_4 y se concentró al vacío. Los cristales residuales se lavaron con tolueno e IPE para obtener el compuesto del título (330 mg). La solución madre se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/hexano) para obtener el compuesto del título (180 mg). Rendimiento total, 510 mg. Los cristales se recrystalizaron a partir de acetona y hexano. MS(ESI⁺):[M-H]⁺ 239,0.

F) (4-fluoro-6-((1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metoxi)-1-benzotiofen-3-il)acetato de metilo

Se agregó ADDP (801 mg) a una mezcla de tri-n-butilfosfina (0,793 mL), (1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metanol (187 mg), (4-fluoro-6-hidroxi-1-benzotiofen-3-il)acetato de metilo (250 mg) y THF (seco) (15 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y luego se concentró al vacío. Se agregó IPE al residuo y los materiales insolubles se removieron mediante filtración. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (NH, EtOAc/hexano) y cromatografía en

columna de gel de sílice (EtOAc/hexano) para obtener el compuesto del título (310 mg). Los cristales se recrystalizaron a partir de acetona y hexano.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 3,73 (3H, s), 3,96 (2H, s), 3,98 (3H, s), 5,08 (2H, s), 6,61 (1H, s), 6,72 (1H, dd, $J = 12,42, 2,12$ Hz), 7,12 (1H, s), 7,17 (1H, d, $J = 2,08$ Hz).

5 Ejemplo 303

Ácido (4-fluoro-6-((1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metoxi)-1-benzotiofen-3-il)acético

Se agitó una mezcla de (4-fluoro-6-((1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metoxi)-1-benzotiofen-3-il)acetato de metilo (220 mg), NaOH 1N (2 mL), THF (2 mL) y MeOH (2 mL) a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Se agregaron HCl 1N (2 mL) y agua a la mezcla. La mezcla se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó en MgSO_4 y se concentró al vacío. El sólido residual se lavó con hexano para obtener el compuesto del título (180 mg). Los cristales se cristalizaron a partir de acetona y hexano.

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 3,86 (2H, s), 3,95 (3H, s), 5,31 (2H, s), 6,90 (1H, s), 6,98 (1H, dd, $J = 12,98, 2,03$ Hz), 7,39 (1H, s), 7,58 (1H, d, $J = 2,08$ Hz), 12,36 (1H, s).

Ejemplo 304

15 **(4-fluoro-6-((2-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il)metoxi)-1-benzotiofen-3-il)acetato de metilo**

Se agregó ADDP (662 mg, 2,62 mmol) a una mezcla de tri-n-butilfosfina (0,655 mL), (2-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il)metanol (167 mg), (4-fluoro-6-hidroxi-1-benzotiofen-3-il)acetato de metilo (210 mg) y THF (seco) (15 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y luego se concentró al vacío. Se agregó IPE al residuo y los materiales insolubles se removieron mediante filtración. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (NH, EtOAc/hexano) y cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/hexano) para obtener el compuesto del título (310 mg). Los cristales se recrystalizaron a partir de acetona y hexano. ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 2,61 (3H, s), 3,63 (3H, s), 3,97 (2H, s), 5,34 (2H, s), 7,03 (1H, dd, $J = 13,03, 2,08$ Hz), 7,42 (1H, s), 7,61 (1H, d, $J = 2,08$ Hz), 7,77 (1H, d, $J = 7,93$ Hz), 8,08 (1H, d, $J = 7,93$ Hz).

25 Ejemplo 305

Ácido (4-fluoro-6-((2-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il)metoxi)-1-benzotiofen-3-il)acético

Se agitó una mezcla de (4-fluoro-6-((2-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il)metoxi)-1-benzotiofen-3-il)acetato de metilo (240 mg), NaOH 1N (2 mL), THF (2 mL) y MeOH (2 mL) a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Se agregaron HCl 1N (2 mL) y agua a la mezcla. La mezcla se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó en MgSO_4 y se concentró al vacío. El sólido residual se lavó con hexano para obtener el compuesto del título (210 mg). Los cristales se cristalizaron a partir de acetona y hexano. ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 2,61 (3H, s), 3,86 (2H, s), 5,34 (2H, s), 7,02 (1H, dd, $J = 13,03, 2,08$ Hz), 7,38 (1H, s), 7,60 (1H, d, $J = 2,08$ Hz), 7,77 (1H, d, $J = 7,93$ Hz), 8,08 (1H, d, $J = 7,93$ Hz), 12,38 (1H, brs).

Ejemplo 306

35 **(4-cloro-2-metil-6-((1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metoxi)-1-benzotiofen-3-il)acetato de metilo A) 4-((3-cloro-5-metoxifenil)sulfanil)-3-oxopentanoato de metilo**

Se agitó una mezcla de 3-cloro-5-metoxibencentiol (1,90 g), 4-bromo-3-oxopentanoato de metilo (2,50 g) y K_2CO_3 (1,80 g) en DMF (seco) (36,3 mL) a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se inactivó con H_2O y se diluyó con EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó sucesivamente con agua y salmuera, se secó en MgSO_4 y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/hexano) para obtener el compuesto del título (2,09 g).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1,45 (3H, d, $J = 7,0$ Hz), 3,71 (2H, d, $J = 1,1$ Hz), 3,73 (3H, s), 3,79 (3H, s), 3,92 (1H, q, $J = 7,1$ Hz), 6,80-6,84 (2H, m), 6,97 (1H, t, $J = 1,7$ Hz).

B) (4-cloro-6-metoxi-2-metil-1-benzotiofen-3-il)acetato de metilo

Se agregó ácido metansulfónico (5,98 mL) a 4-((3-cloro-5-metoxifenil)sulfanil)-3-oxopentanoato de metilo (1,86 g) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C en atmósfera de nitrógeno durante 15 minutos. La mezcla se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó en MgSO_4 y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/hexano) para obtener el compuesto del título (1,01 g).

50 MS (ESI+): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 285,0.

C) (4-cloro-6-hidroxi-2-metil-1-benzotiofen-3-il)acetato de metilo

Se agregó cloruro de aluminio (627 mg) a una solución de 1-dodecantiol (3,38 mL) en tolueno (5,0 mL) a 0 °C. Luego de agitarse a 0 °C durante 50 minutos, se agregó una mezcla de (4-cloro-6-metoxi-2-metil-1-benzotiofen-3-il)acetato de metilo (670 mg) en tolueno (10 mL) a la solución a 0 °C. La mezcla se agitó a 80 °C durante 14 horas. Se agregó nuevamente cloruro de aluminio (627 mg) a la suspensión. La mezcla se agitó a 80 °C durante 5 horas. La mezcla se inactivó con agua y HCl 1N y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó en MgSO₄ y se concentró al vacío. Se disolvió el residuo en MeOH (2,0 mL), y se agregó H₂SO₄ conc. (0.025 mL) a la solución. La mezcla se agitó a 80 °C durante 2 horas. La mezcla se concentró y el residuo se neutralizó con NaHCO₃ acuoso saturado y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó en MgSO₄ y se concentró al vacío. El sólido se lavó con hexano para obtener el compuesto del título (557,8 mg).

MS (ESI+): [M+H]⁺ 271,0.

D) (4-cloro-2-metil-6-((1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metoxi)-1-benzotiofen-3-il)acetato de metilo

Se agregó ADDP (419 mg) a una mezcla de tri-n-butilfosfina (0,415 mL), (4-cloro-6-hidroxi-2-metil-1-benzotiofen-3-il)acetato de metilo (150 mg) y (1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metanol (105 mg) en THF (4,0 mL) a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno durante 1 hora. La mezcla se concentró. Se agregó IPE al residuo y el precipitado se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (NH, EtOAc/hexano) y cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/hexano) para obtener el compuesto del título (218 mg) como un sólido incoloro. El sólido se cristalizó a partir de EtOAc y hexano.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2,46 (3H, s), 3,72 (3H, s), 3,98 (3H, d, J = 0,4 Hz), 4,08 (2H, s), 5,06 (2H, s), 6,59 (1H, s), 7,00 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,21 (1H, d, J = 2,3 Hz).

Ejemplo 307**Ácido (4-cloro-2-metil-6-((1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metoxi)-1-benzotiofen-3-il)acético**

Se agregó NaOH 1N (1,28 mL) a una mezcla de (4-cloro-2-metil-6-((1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metoxi)-1-benzotiofen-3-il)acetato de metilo (184,5 mg), THF (seco) (2,0 mL) y MeOH (2,0 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y a 50 °C durante 1 hora y se neutralizó con HCl 1N. El precipitado generado se recogió mediante filtración para obtener un sólido incoloro. El sólido se cristalizó a partir de EtOAc-hexano para proveer el compuesto del título (161 mg).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,41 (3H, s), 3,94 (3H, s), 3,96 (2H, s), 5,30 (2H, s), 6,89 (1H, s), 7,15 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,67 (1H, d, J = 2,3 Hz).

Ejemplo 308**(4-cloro-2-metil-6-((2-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il)metoxi)-1-benzotiofen-3-il)acetato de metilo**

Se agregó ADDP (423 mg) a una mezcla de tri-n-butilfosfina (0,418 mL), (4-cloro-6-hidroxi-2-metil-1-benzotiofen-3-il)acetato de metilo (151,2 mg) y (2-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il)metanol (112 mg) y THF (5,0 mL) a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno durante 1 hora. La mezcla se concentró. Se agregó IPE al residuo y el precipitado se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/hexano) para obtener el compuesto del título (165 mg). El sólido se cristalizó a partir de EtOAc y hexano.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2,45 (3H, s), 2,66 (3H, s), 3,72 (3H, s), 4,08 (2H, s), 5,12 (2H, s), 7,04 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,21 (1H, d, J = 2,5 Hz), 7,56 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,92 (1H, d, J = 7,6 Hz).

Ejemplo 309**Ácido (4-cloro-2-metil-6-((2-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il)metoxi)-1-benzotiofen-3-il)acético**

Se agregó NaOH 1N (0,893 mL) a una mezcla de (4-cloro-2-metil-6-((2-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il)metoxi)-1-benzotiofen-3-il)acetato de metilo (132,1 mg), THF (seco) (1,5 mL) y MeOH (1,5 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 50 °C durante 2 horas y se neutralizó con HCl 1N. El precipitado resultante se recogió mediante filtración para obtener un sólido incoloro. El sólido se cristalizó a partir de acetona y hexano para proveer el compuesto del título (87 mg). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,41 (3H, s), 2,61 (3H, s), 3,97 (2H, s), 5,33 (2H, s), 7,20 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,68 (1H, d, J = 2,5 Hz), 7,76 (1H, d, J = 7,9 Hz), 8,08 (1H, d, J = 7,7 Hz).

Ejemplo 310**Ácido (6-((2-cloro-4-(3-metoxipropoxi)bencil)oxi)-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il)acético****A) (2-cloro-4-((triisopropilsilil)oxi)fenil)metanol.**

Se agregó trifluorometansulfonato de triisopropilsililo (7,66 mL) a una mezcla de 2-cloro-4-hidroxibenzoato de metilo (4,43 g) y 2,6-lutidina (6,64 mL) en DCM (50 mL) enfriada con un baño helado. Tras agitarse a 0 °C durante 1 hora, se agregó a esta NaHCO_3 acuoso saturado. La mezcla se diluyó con Et_2O y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con Et_2O . La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó en MgSO_4 y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc /hexano). El producto se disolvió en dietiléter (175 mL). Se agregó hidruro de litio y aluminio (1,08 g) a la solución enfriada con un baño de hielo. Tras agitarse a 0 °C durante 30 minutos, a esta se agregó decahidrato de sulfato de sodio. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de celite. El filtrado se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc /hexano) para obtener el compuesto del título (6.87 g).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1,06-1,13 (18H, m), 1,18-1,32 (3H, m), 1,85 (1H, t, $J = 6,2$ Hz), 4,70 (2H, d, $J = 6,4$ Hz), 6,78 (1H, dd, $J = 8,3, 2,7$ Hz), 6,91 (1H, d, $J = 2,3$ Hz), 7,28 (1H, d, $J = 8,3$ Hz).

B) Acetato de 2-(6-((2-cloro-4-((triisopropilsilil)oxi)bencil)oxi)-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il)acetato de metilo.

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que el procedimiento en el Ejemplo 3 mediante el uso de (6-hidrox-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il)acetato de metilo y (2-cloro-4-((triisopropilsilil)oxi)fenil)metanol.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1,05-1,14 (18H, m), 1,18-1,33 (3H, m), 2,56 (1H, dd, $J = 16,7, 9,5$ Hz), 2,76 (1H, dd, $J = 16,7, 5,7$ Hz), 3,72 (3H, s), 3,75-3,87 (1H, m), 4,27 (1H, dd, $J = 9,1, 6,1$ Hz), 4,76 (1H, t, $J = 8,9$ Hz), 5,02 (2H, s), 6,45-6,52 (2H, m), 6,78 (1H, dd, $J = 8,3, 2,7$ Hz), 6,93 (1H, d, $J = 2,7$ Hz), 7,03 (1H, d, $J = 8,0$ Hz), 7,34 (1H, d, $J = 8,3$ Hz). C) Acetato de 2-(6-((2-cloro-4-hidroxibencil)oxi)-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il)acetato de metilo

Se agregó fluoruro de tetrabutilamonio (solución de THF 1,0 M, 14,1 mL) a una mezcla de acetato de 2-(6-((2-cloro-4-((triisopropilsilil)oxi)bencil)oxi)-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il)acetato de metilo (5,70 g) y THF (50 mL) enfriada con un baño helado. Luego de agitarse durante 20 minutos, la mezcla se diluyó con salmuera y EtOAc . Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc . La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó en MgSO_4 y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc /hexano) para obtener el compuesto del título (2.68 g).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 2,56 (1H, dd, $J = 16,4, 9,2$ Hz), 2,76 (1H, dd, $J = 16,6, 5,7$ Hz), 3,72 (3H, s), 3,75-3,87 (1H, m), 4,27 (1H, dd, $J = 9,2, 6,0$ Hz), 4,76 (1H, t, $J = 9,0$ Hz), 4,94 (1H, s), 5,03 (2H, s), 6,44-6,52 (2H, m), 6,74 (1H, dd, $J = 8,4, 2,5$ Hz), 6,91 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 7,03 (1H, d, $J = 8,1$ Hz), 7,37 (1H, d, $J = 8,3$ Hz).

D) Ácido (6-((2-cloro-4-(3-metoxipropoxi)bencil)oxi)-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il)acético

Se agregaron una solución de 3-metoxi-1-propanol (13,5 mg) en tolueno (0,5 mL) y una solución de tributilfosfina (40,5 mg) en tolueno (0,5 mL) a la solución de (6-((2-cloro-4-hidroxibencil)oxi)-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il)acetato de metilo (34,9 mg) en tolueno (0,25 mL) y THF (0,25 mL). Se agregó ADDP (50,5 mg) a la mezcla y esta se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se agregó agua (1,0 mL) a la mezcla, y esta se extrajo con EtOAc (2,0 mL). La capa orgánica se separó y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (C18, eluyente: agua/ CH_3CN (que incluye TFA 0,1 %)). Luego de evaporarse el solvente, se agregó NaOH (0,5 mL) 1,0 N al residuo y la mezcla se agitó a 50 °C durante la noche. Se agregó EtOAc (3,0 mL) a la mezcla y se separó la capa orgánica. La capa acuosa se acidificó con solución de ácido cítrico acuosa 10 % (0,5 mL) y se extrajo con EtOAc (3,0 mL). Se separó la fase orgánica y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (C18, eluyente: agua/ CH_3CN (que incluye TFA 0,1 %)). El solvente se evaporó para obtener el compuesto del título (13.1 mg).

Ejemplo 314**Ácido (6-((2-cloro-4-((2,5-dimetilhexan-3-il)oxi)bencil)oxi)-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il)acético**

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que el procedimiento en la etapa D del Ejemplo 310 mediante el uso de (6-((2-cloro-4-hidroxibencil)oxi)-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il)acetato de metilo y 2,5-dimetil-3-hexanol.

Ejemplo 316**Ácido (6-((4-butoxi-2-clorobencil)oxi)-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il)acético**

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que el procedimiento en la etapa D del Ejemplo 310 mediante el uso de (6-((2-cloro-4-hidroxibencil)oxi)-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il)acetato de metilo y butanol.

Ejemplo 317**Ácido ((3S)-6-[(2,4-difluorobencil)oxi]-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il)acético**

Se agregó cloruro de 2,4-difluorobencilo (24,4 mg) a una mezcla agitada de acetato (3S)-(2,3-dihidro-6-hidroxi-1-benzofuran-3-il)acetato de metilo (20,8 mg) y K_2CO_3 (20,7 mg) en DMF (0,5 mL) a temperatura ambiente. Luego de agitar a 55 °C durante 15 horas, se agregaron agua (2,0 mL) y EtOAc (3,0 mL) a la mezcla con agitación. La capa orgánica se separó con el kit del filtro de separación, y el filtrado se evaporó al disiparse con aire a 60 °C. El residuo resultante se disolvió en MeOH (0,5 mL) y LiOH 1N (0,3 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se agregó HCl 1N (0,2 mL) a la mezcla y la solución se evaporó al disiparse con aire a 60 °C. El residuo resultante se disolvió en DMSO (1,0 mL) y la solución se purificó mediante HPLC preparativa (C18, eluyente: agua/ CH_3CN (que incluye $AcONH_4$ 5 mM)). Se evaporó la fracción eluida al disiparse con aire a 60 °C para obtener el compuesto del título (11,0 mg, 34,4 %).

Ejemplo 318**Ácido ((3S)-6-[(2,4-dicloro-5-fluorobencil)oxi]-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il)acético**

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que el procedimiento en el Ejemplo 317 mediante el uso de (3S)-(2,3-dicloro-6-hidroxi-1-benzofuran-3-il)acetato de metilo y cloruro de 2,4-dicloro-5-fluorobencilo.

Ejemplo 319**(4-ciano-6-((2,6-dimetilpiridin-3-il)metoxi)-1-benzotiofen-3-il)acetato de metilo**

Se agregó ácido hidroxilamina-O-sulfónico (45,9 mg) a una mezcla de (6-((2,6-dimetilpiridin-3-il)metoxi)-4-formil-1-benzotiofen-3-il)acetato de metilo (100 mg), THF (5 mL) y agua (5 mL) a temperatura ambiente, y la mezcla se sometió a reflujo durante 48 horas. La suspensión se diluyó con EtOAc, y se agregó TEA (1 mL) a la mezcla. La mezcla se sometió a reflujo durante 1 hora y se vertió en agua a temperatura ambiente y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó sucesivamente con agua y salmuera, se secó en $MgSO_4$ y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/hexano) para obtener el compuesto del título (96 mg).

Ejemplo 320**Ácido (4-ciano-6-((2,6-dimetilpiridin-3-il)metoxi)-1-benzotiofen-3-il)acético**

Se agregó NaOH 1N (1,179 mL) a una mezcla de (4-ciano-6-((2,6-dimetilpiridin-3-il)metoxi)-1-benzotiofen-3-il)acetato de metilo (96 mg), THF (3 mL) y MeOH (3 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas y se neutralizó con HCl 1N a temperatura ambiente y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó en $MgSO_4$ y se concentró al vacío. Los cristales se cristalizaron a partir de EtOAc para obtener el compuesto del título (80 mg).

Ejemplo 321**Ácido (6-((2,6-dimetilpiridin-3-il)metoxi)-4-fluoro-1-benzotiofen-3-il)acético**

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que los procedimientos en los Ejemplos 3 y 12 mediante el uso de (4-fluoro-6-hidroxi-1-benzotiofen-3-il)acetato de metilo y (2,6-dimetilpiridin-3-il)metanol.

En las siguientes Tablas 1 a 33, se ilustran las estructuras y los datos de 1H NMR y/o MS de los compuestos de los Ejemplos 1 a 321. Los Ejemplos 175, 176, 179, 180, 311, 312, 313 y 315 figuran únicamente como referencia.

Tabla 1

Ej. n.º	Nombre	Estructura	MS		¹ H NMR
			MS (ESI+) : [M+H] ⁺	MS (ESI-) : [M-H] ⁻	
1	(6-((2,4-diclorobencil)oxi)-1-benzotiofen-3-il)acetato de etilo		394,8		
2	Ácido (6-((2,4-diclorobencil)oxi)-1-benzotiofen-3-il)acético			365,2	
3	(6-((2,6-dimetilpiridin-3-il)metoxi)-1-benzotiofen-3-il)acetato de etilo		356,2		
4	Ácido (6-((2,6-dimetilpiridin-3-il)metoxi)-1-benzotiofen-3-il)acético		328,1		
5	(6-((2,4-diclorobencil)oxi)-4-metil-1-benzotiofen-3-il)acetato de metilo			392,9	
6	Ácido (6-((2,4-diclorobencil)oxi)-4-metil-1-benzotiofen-3-il)acético			379,0	
7	(6-((1,3-dimetil-1H-pirazol-5-il)metoxi)-4-metil-1-benzotiofen-3-il)acetato de metilo		345,1		
8	Ácido (6-((1,3-dimetil-1H-pirazol-5-il)metoxi)-4-metil-1-benzotiofen-3-il)acético		331,1		
9	(4-metil-6-((2-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il)metoxi)-1-benzotiofen-3-il)acetato de metilo		410,0		

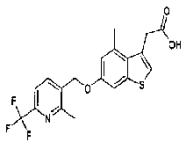
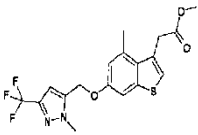
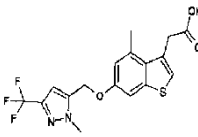
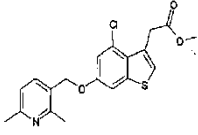
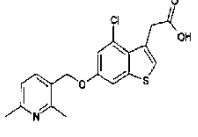
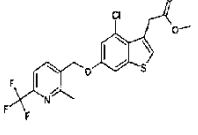
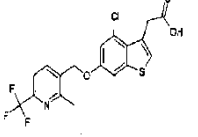
Ej. n.º	Nombre	Estructura	MS		¹ H NMR
			MS (ESI+): [M+H] ⁺	MS (ESI-): [M-H] ⁻	
10	Ácido (4-metil-6-((2-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il)metoxi)-1-benzotiofen-3-il)acético		396,1		

Tabla 2

Ej. n.º	Nombre	Estructura	MS		¹ H NMR
			MS (ESI+): [M+H] ⁺	MS (ESI-): [M-H] ⁻	
11	(4-metil-6-((1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metoxi)-1-benzotiofen-3-il)acetato de metilo			397,0	
12	Ácido (4-metil-6-((1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metoxi)-1-benzotiofen-3-il)acético			383,0	
13	(4-cloro-6-((2,6-dimetilpiridin-3-il)metoxi)-1-benzotiofen-3-il)acetato de metilo		376,1		
14	Ácido (4-cloro-6-((2,6-dimetilpiridin-3-il)metoxi)-1-benzotiofen-3-il)acético		362,0		
15	(4-cloro-6-((2-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il)metoxi)-1-benzotiofen-3-il)acetato de metilo				¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 2,66 (3H, s), 3,73 (3H, s), 4,12 (2H, s), 5,14 (2H, s), 7,09 (1H, d J = 2,3 Hz), 7,16 (1H, s), 7,30 (1H, s), 7,57 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,92 (1H, d, J = 7,9 Hz).
16	Ácido (4-cloro-6-((2-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il)metoxi)-1-benzotiofen-3-il)acético			414,1	

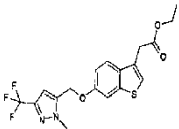
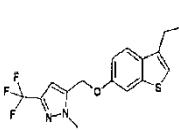
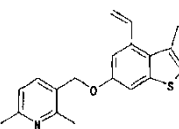
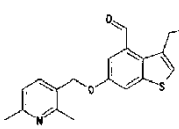
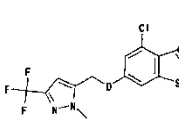
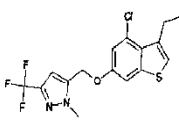
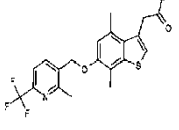
Ej. n.º	Nombre	Estructura	MS		¹ H NMR
			MS (ESI+): [M+H] ⁺	MS (ESI-): [M-H] ⁻	
17	(6-((1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metoxi)-1-benzotiofen-3-il)acetato de etilo			397,1	
18	Ácido (6-((1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metoxi)-1-benzotiofen-3-il)acético			369,1	
19	(6-((2,6-dimetilpiridin-3-il)metoxi)-4-vinil-1-benzotiofen-3-il)acetato de metilo		368,2		
20	(6-((2,6-dimetilpiridin-3-il)metoxi)-4-formil-1-benzotiofen-3-il)acetato de metilo				¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 2,55 (3H, s), 2,57-2,61 (3H, m), 3,66-3,73 (3H, m), 4,18 (2H, s), 5. 13 (2H, s), 7,03 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,31 (1H, s), 7,56-7,64 (3H, m), 10,26 (1H, s).

Tabla 3

Ej. n.º	Nombre	Estructura	MS		¹ H NMR
			MS (ESI+): [M+H] ⁺	MS (ESI-): [M-H] ⁻	
21	(4-cloro-6-((1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metoxi)-1-benzotiofen-3-il)acetato de metilo			416,9	
22	Ácido (4-cloro-6-((1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metoxi)-1-benzotiofen-3-il)acético				¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 3,95 (3H, s), 4,01 (2H, s), 5,32 (2H, s), 6, 90 (1H, s), 7,21 (1H, d, J = 2,27 Hz), 7, 50 (1H, s), 7,76 (1H, d, J = 2,27 Hz), 12,37 (1H, brs).
23	(4,7-dimetil-6-((2-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il)metoxi)-1-benzotiofen-3-il)acetato de metilo		424,1		

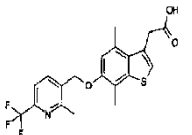
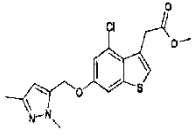
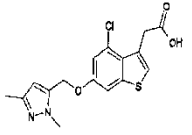
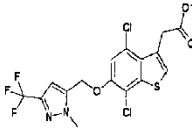
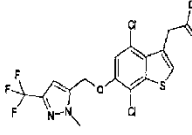
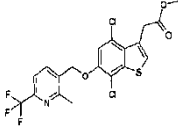
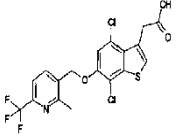
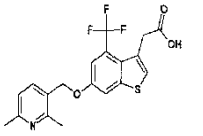
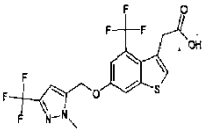
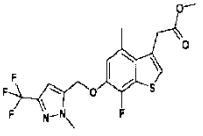
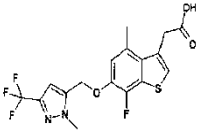
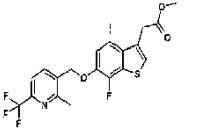
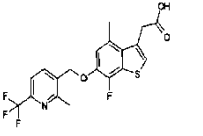
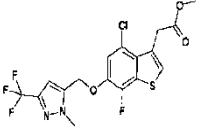
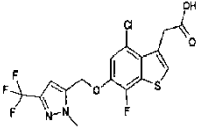
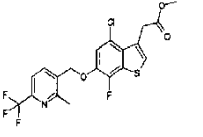
Ej. n.º	Nombre	Estructura	MS		¹ H NMR
			MS (ESI+): [M+H] ⁺	MS (ESI-) : [M-H] ⁻	
24	Ácido (4,7-dimetil-6-((2-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il)metoxi)-1-benzotiofen-3-il)acético		410,0		
25	(4-cloro-6-((1,3-dimetil-1H-pirazol-5-il)metoxi)-1-benzotiofen-3-il)acetato de metilo		365,2		
26	Ácido 4-cloro-6-((1,3-dimetil-1H-pirazol-5-il)metoxi)-1-benzotiofen-3-il)acético		351, 1		
27	(4,7-dicloro-6-((1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metoxi)-1-benzotiofen-3-il)acetato de metilo		453,0		
28	Ácido (4,7-dicloro-6-((1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metoxi)-1-benzotiofen-3-il)acético			436,9	
29	(4,7-dicloro-6-((2-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il)metoxi)-1-benzotiofen-3-il)acetato de metilo			461,9	
30	Ácido (4,7-dicloro-6-((2-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il)metoxi)-1-benzotiofen-3-il)acético		449,9		

Tabla 4

Ej. n.º	Nombre	Estructura	MS		¹ H NMR
			MS (ESI+): [M+H] ⁺	MS (ESI-): [M-H] ⁻	
31	Ácido (6-((2,6-dimetilpiridin-3-il)metoxi)-4-(trifluorometil)-1-benzotiofen-3-il)acético		396,1		
32	Ácido (6-((1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metoxi)-4-(trifluorometil)-1-benzotiofen-3-il)acético			437,0	
33	(7-fluoro-4-metil-6-((1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metoxi)-1-benzotiofen-3-il)acetato de metilo		417,0		
34	Ácido (7-fluoro-4-metil-6-((1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metoxi)-1-benzotiofen-3-il)acético			401,0	
35	(7-fluoro-4-metil-6-((2-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il)metoxi)-1-benzotiofen-3-il)acetato de metilo		428,0		
36	Ácido (7-fluoro-4-metil-6-((2-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il)metoxi)-1-benzotiofen-3-il)acético		413,9		
37	(4-cloro-7-fluoro-6-((1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metoxi)-1-benzotiofen-3-il)acetato de metilo		437,1		
38	Ácido (4-cloro-7-fluoro-6-((1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metoxi)-1-benzotiofen-3-il)acético			421,0	
39	(4-cloro-7-fluoro-6-((2-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il)metoxi)-1-benzotiofen-3-il)acetato de metilo		448,0		

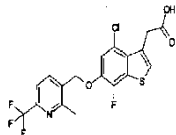
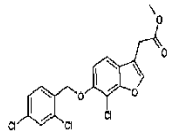
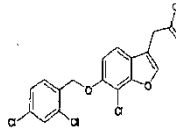
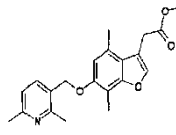
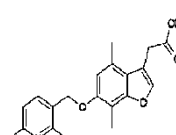
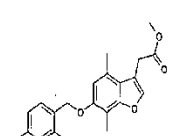
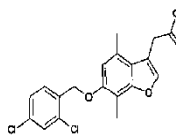
Ej. n.º	Nombre	Estructura	MS		¹ H NMR
			MS (ESI+): [M+H] ⁺	MS (ESI-): [M-H] ⁻	
40	Ácido (4-cloro-7-fluoro-6-((2-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il)metoxi)-1-benzotiofen-3-il)acético		434,0		

Tabla 5

Ej. n.º	Nombre	Estructura	MS		¹ H NMR
			MS (ESI+): [M+H] ⁺	MS (ESI-): [M-H] ⁻	
41	(7-cloro-6-((2,4-diclorobencil)oxi)-1-benzofuran-3-il)acetato de metilo			396,8	
42	Ácido (7-cloro-6-((2,4-diclorobencil)oxi)-1-benzofuran-3-il)acético			383,0	
43	(6-((2,6-dimetilpiridin-3-il)metoxi)-4,7-dimetil-1-benzofuran-3-il)acetato de metilo		354,2		
44	Ácido (6-((2,6-dimetilpiridin-3-il)metoxi)-4,7-dimetil-1-benzofuran-3-il)acético		340,1		
45	(6-((2,4-diclorobencil)oxi)-4,7-dimetil-1-benzofuran-3-il)acetato de metilo				¹ HNMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 2,38 (3H, s), 2,52 (3H, s), 3,73 (3H, s), 3,79 (2H, d, J = 1,1 Hz), 5,14 (2H, s), 6,64 (1H, s), 7,26-7,31 (1H, m), 7,43 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,50-7,53 (1H, m), 7,55 (1H, d, J = 8,3 Hz).
46	Ácido (6-((2,4-diclorobencil)oxi)-4,7-dimetil-1-benzofuran-3-il)acético			376,9	

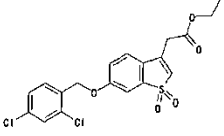
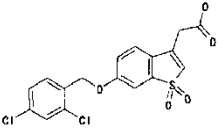
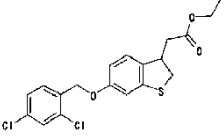
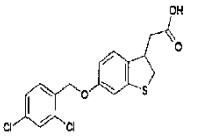
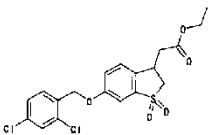
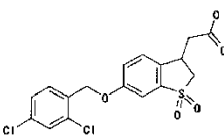
Ej. n.º	Nombre	Estructura	MS		¹ H NMR
			MS (ESI+): [M+H] ⁺	MS (ESI-): [M-H] ⁻	
47	(6-((2,4-diclorobencil)oxi)-1,1-dióxido-1-benzotiofen-3-il)acetato de etilo				¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 1, 26 (3H, t, J = 7,2 Hz), 4,19 (2H, q, J = 7,2 Hz), 4,74 (2H, d, J = 1,8 Hz) 5,33 (2H, s), 6,83 (1H, s), 7,35-7,56 (2H, m), 7,56-7,79 (3H, m), 8,22 (1H, d, J = 9,0 Hz).
48	Ácido (6-((2,4-diclorobencil)oxi)-1,1-dióxido-1-benzotiofen-3-il)acético				¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 4,64 (2H, d, J = 1,8 Hz), 5,27 (2H, s), 6,51 (1H, s), 7,33 (1H, dd, J = 8,7, 2,4 Hz), 7,42-7,55 (2H, m), 7,60-7,75 (2H, m), 7,90 (1H, d, J = 8,7 Hz).
49	(6-((2,4-diclorobencil)oxi)-2,3-dihidro-1-benzotiofen-3-il)acetato de etilo				¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 1,27 (3H, t, J = 7,2 Hz), 2,58-2,72 (2H, m), 3,05-3,18 (1H, m), 3,58-3,68 (1H, m), 3,77-3,88 (1H, m), 4,18 (2H, q, J = 7,2 Hz), 5,07 (2H, s), 6,62 (1H, dd, J = 8,4, 2,4 Hz), 6,83 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,03 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,20-7,30 (1H, m), 7,41 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,46 (1H, d, J = 8,4 Hz).
50	Ácido (6-((2,4-diclorobencil)oxi)-2,3-dihidro-1-benzotiofen-3-il)acético		367,0		

Tabla 6

Ej. n.º	Nombre	Estructura	MS		¹ H NMR
			MS (ESI+): [M+H] ⁺	MS (ESI-): [M-H] ⁻	
51	(6-((2,4-diclorobencil)oxi)-1,1-dióxido-2,3-dihidro-1-benzotiofen-3-il)acetato de etilo				¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 1,19 (3H, t, J = 7,2 Hz), 2,67-2,82 (1H, m), 2,94-3,05 (1H, m), 3,40-3,50 (1H, m), 3,73-3,93 (2H, m), 4,00-4,20 (2H, m), 5,23 (2H, s), 7,33 (1H, dd, J = 8,4, 2,4 Hz), 7,40 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,45-7,56 (2H, m), 7,60-7,72 (2H, m).
52	Ácido (6-((2,4-diclorobencil)oxi)-1,1-dióxido-2,3-dihidro-1-benzotiofen-3-il)acético				¹ NMR (300 MHz, MeOD) δ 2,64-2,82 (1H, m), 2,88-3,05 (1H, m), 3,37-3,48 (1H, m), 3,70-3,85 (1H, m), 3,85-4,02 (1H, m), 5,23 (2H, s), 7,12-7,42 (3H, m), 7,42-7,65 (3H, m).

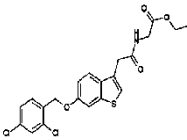
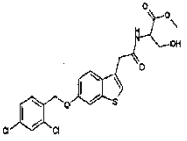
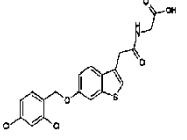
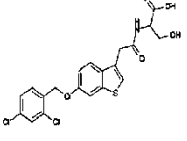
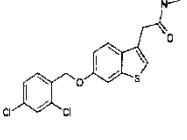
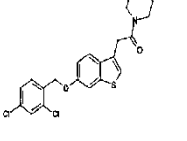
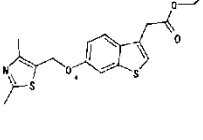
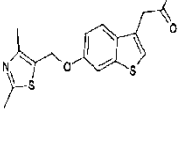
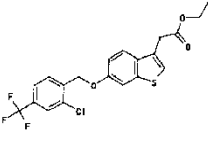
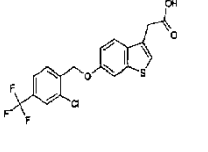
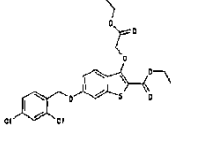
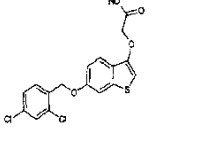
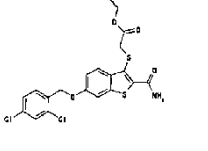
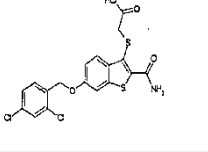
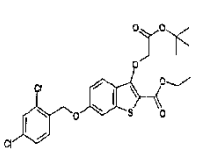
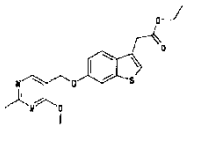
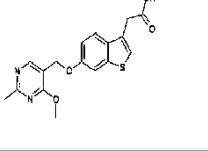
Ej. n.º	Nombre	Estructura	MS		¹ H NMR
			MS (ESI+) : [M+H] ⁺	MS (ESI-) : [M-H] ⁻	
53	N-((6-((2,4-diclorobencil)oxi)-1-benzotiofen-3-il)acetil)glicinato de etilo			449,9	
54	N-((6-((2,4-diclorobencil)oxi)-1-benzotiofen-3-il)acetil)serinato de metilo			466,0	
55	N-((6-((2,4-diclorobencil)oxi)-1-benzotiofen-3-il)acetil)glicina			422,0	
56	N-((6-((2,4-diclorobencil)oxi)-1-benzotiofen-3-il)acetil)serina			452,0	
57	2-(6-((2,4-diclorobencil)oxi)-1-benzotiofen-3-il)-N-metilacetamida		380,2		
58	2-(6-((2,4-diclorobencil)oxi)-1-benzotiofen-3-il)-1-(morfolin-4-il)etanona		436,3		
59	(6-((2,4-dimetil-1,3-tiazol-5-il)metoxi)-1-benzotiofen-3-il)acetato de etilo		362,2		
60	Ácido (6-((2,4-dimetil-1,3-tiazol-5-il)metoxi)-1-benzotiofen-3-il)acético		334,0		

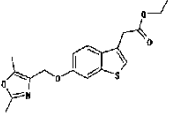
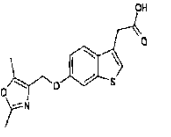
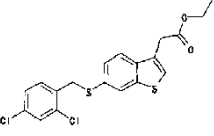
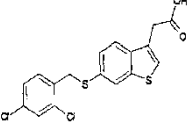
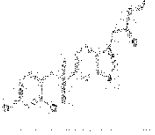
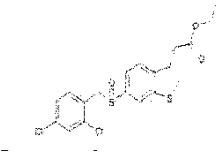
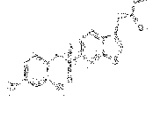
Tabla 7

Ej. n.º	Nombre	Estructura	MS		¹ H NMR
			MS (ESI+): [M+H] ⁺	MS (ESI-) : [M-H] ⁻	
61	6-((2-cloro-4-(trifluorometil)bencil)oxi)-1-benzotiofen-3-il)acetato de etilo			427,1	
62	Ácido 6-((2-cloro-4-(trifluorometil)bencil)oxi)-1-benzotiofen-3-il)acético			399,1	
63	6-((2,4-diclorobencil)oxi)-3-(2-etoxi-2-oxoetoxi)-1-benzotiofen-2-carboxilato de etilo			480,8	
64	Ácido ((6-((2,4-diclorobencil)oxi)-1-benzotiofen-3-il)oxi)acético			380,9	
65	((2-carbamoil-6-((2,4-diclorobencil)oxi)-1-benzotiofen-3-il)sulfanil)acetato de etilo		469,7		
66	Ácido ((2-carbamoil-6-((2,4-diclorobencil)oxi)-1-benzotiofen-3-il)sulfanil)acético			439,9	
67	3-(2-terc-butoxi-2-oxoetoxi)-6-((2,4-diclorobencil)oxi)-1-benzotiofen-2-carboxilato de etilo				¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 1,39 (3H, t, J = 7,19 Hz), 1,46 (9H, s), 4,36 (2H, q, J = 7,19 Hz), 4,90 (2H, s), 5,19 (2H, s), 7,10 (1H, dd, J = 9,09, 2,27 Hz), 7,19 (1H, d, J = 2,27 Hz), 7,25 - 7,32 (1H, m), 7,45 (1H, d, J = 2,27 Hz), 7,50 (1H, d, J = 8,33 Hz), 8,00 (1H, d, J = 8,71 Hz).
68	6-((4-metoxi-2-metilpirimidin-5-il)metoxi)-1-benzotiofen-3-il)acetato de etilo		373,3		
69	Ácido 6-((4-metoxi-2-metilpirimidin-5-il)metoxi)-1-benzotiofen-3-il)acético		345,1		

Ej. n.º	Nombre	Estructura	MS		¹ H NMR
			MS (ESI+): [M+H] ⁺	MS (ESI-) : [M-H] ⁻	
70	Ácido 3-(carboximetoxi)-6-((2,4-diclorobencil)oxi)-1-benzotiofen-2-carboxílico				¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 4,97 (2H, s), 5,24 (2H, s), 7,17 (1H, dd, J = 9,09, 2,27 Hz), 7,50 (1H, dd, J = 8,33, 1,89 Hz), 7,58 - 7,78 (3H, m), 7,89 (1H, d, J = 8,71 Hz), 13,08 (2H, brs.).

Tabla 8

Ej. n.º	Nombre	Estructura	MS		¹ H NMR
			MS (ESI+): [M+H] ⁺	MS (ESI-) : [M-H] ⁻	
71	(6-((4-cloro-2-metilpirimidin-5-il)metoxi)-1-benzotiofen-3-il)acetato de etilo		377,2		
72	Ácido (6-((4-cloro-2-metilpirimidin-5-il)metoxi)-1-benzotiofen-3-il)acético		349,3		
73	Ácido (6-((4-etoxi-2-metilpirimidin-5-il)metoxi)-1-benzotiofen-3-il)acético		359,0		
74	2-(6-((2,4-diclorobencil)oxi)-1-benzotiofen-3-il)acetamida			363,8	
75	(6-((2,4-dimetil-1,3-oxazol-5-il)metoxi)-1-benzotiofen-3-il)acetato de etilo		346,4		
76	Ácido (6-((2,4-dimetil-1,3-oxazol-5-il)metoxi)-1-benzotiofen-3-il)acético		318,2		

Ej. n.º	Nombre	Estructura	MS		¹ H NMR
			MS (ESI+): [M+H] ⁺	MS (ESI-) : [M-H] ⁻	
77	(6-((2,5-dimetil-1,3-oxazol-4-il)metoxi)-1-benzotiofen-3-il)acetato de etilo		346,1		
78	Ácido (6-((2,5-dimetil-1,3-oxazol-4-il)metoxi)-1-benzotiofen-3-il)acético		318,2		
79	(6-((2,4-diclorobencil)sulfanil)-1-benzotiofen-3-il)acetato de etilo				¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 1,25 (3H, t, J = 7,2 Hz), 3,82 (2H, s), 4,10-4,22 (4H, m), 7,06-7,13 (2H, m), 7,32-7,44 (3H, m), 7,66 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,80 (1H, d, J = 1,9 Hz).
80	Ácido (6-((2,4-diclorobencil)sulfanil)-1-benzotiofen-3-il)acético				¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 3,81 (2H, s), 4,33 (2H, s), 7,29-7,34 (1H, m), 7,34-7,41 (2H, m), 7,56 (1H, s), 7,62 (1H, d, J = 1,9 Hz), 7,70 (1H, d, J = 8,3 Hz), 8,01 (1H, d, J = 1,9 Hz).
MS (ESI+) : [M+H] ⁺	MS (ESI) : [M-H] ⁻				
81	(6-((2,4-diclorobencil)sulfonil)-1-benzotiofen-3-il)acetato de etilo				¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 1,18 (3H, t), 4,02 (2H, s), 4,11 (2H, q, J = 7,2 Hz), 4,85 (2H, s), 7,37 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,45 (1H, dd), 7,58 (1H, d, J = 1,9 Hz), 7,68 (1H, dd, J = 8,5, 1,7 Hz), 7,94-8,01 (2H, m), 8,46 (1H, s).
82	(6-((2,4-diclorobencil)sulfinil)-1-benzotiofen-3-il)acetato de etilo				¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 1,19 (3H, t, J = 7,2 Hz), 4,00 (2H, s), 4,11 (2H, q, J = 7,2 Hz), 4,37 (2H, dd), 7,24 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,39 (1H, dd, J = 8,3, 2,3 Hz), 7,55 (1H, dd, J = 8,3, 1,5 Hz), 7,60 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,81 (1H, s), 7,93 (1H, d, J = 8,3 Hz), 8,18 (1H, s).
83	Ácido (6-((2,4-diclorobencil)sulfonil)-1-benzotiofen-3-il)acético				¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 3,92 (2H, s), 4,84 (2H, s), 7,36 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,45 (1H, dd, J = 8,3, 2,3 Hz), 7,60 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,70 (1H, dd, J = 8,5, 1,7 Hz), 7,96 (1H, s), 7,99 (1H, d, J = 8,7 Hz), 8,45 (1H, d, J = 1,5 Hz).

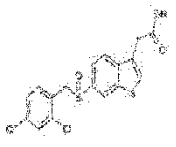
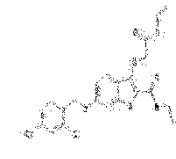
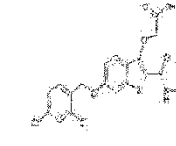
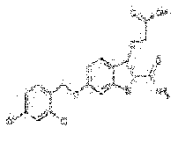
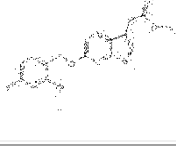
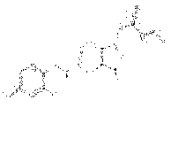
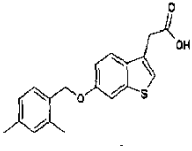
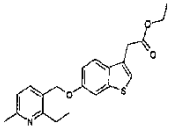
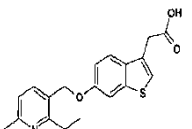
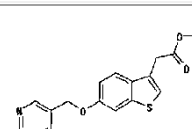
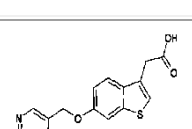
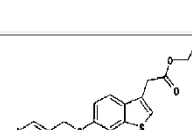
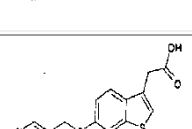
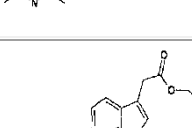
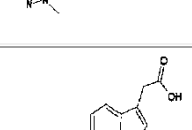
Ej. n.º	Nombre	Estructura	MS		¹ H NMR
			MS (ESI+): [M+H] ⁺	MS (ESI-) : [M-H] ⁻	
84	Ácido (6-((2,4-diclorobencil)sulfinil)-1-benzotiofen-3-il)acético				¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 3,90 (2H, s), 4,37 (2H, dd), 7,25 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,39 (1H, dd, J = 8,3, 1,9 Hz), 7,57 (1H, dd, J = 8,5, 1,7 Hz), 7,61 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,79 (1H, s), 7,94 (1H, d, J = 8,3 Hz), 8,18 (1H, s), 12,53 (1H, brs).
85	((6-((2,4-diclorobencil)oxi)-2-((2-metoxietil)carbamoil)-1-benzotiofen-3-il)oxi)acetato de etilo		512,1		
86	Ácido ((6-((2,4-diclorobencil)oxi)-2-((2-metoxietil)carbamoil)-1-benzotiofen-3-il)oxi)acético		484,1		
87	Ácido ((2-carbamoil-6-((2,4-diclorobencil)oxi)-1-benzotiofen-3-il)oxi)acético		425,9		
88	(6-((2-cloro-4-yodobencil)oxi)-1-benzotiofen-3-il)acetato de etilo			484,7	
89	Ácido (6-((2-cloro-4-yodobencil)oxi)-1-benzotiofen-3-il)acético				¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 3,79 (2H, s), 5,19 (2H, s), 7,05 - 7,16 (1H, m), 7,33 - 7,45 (2H, m), 7,64 - 7,70 (2H, m), 7,76 (1H, dd, J = 8,14, 1,70 Hz), 7,91 (1H, d, J = 1,51 Hz), 12,41 (1H, brs.).
90	(6-((2,4-dimetilbencil)oxi)-1-benzotiofen-3-il)acetato de etilo				¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 1,25 (3H, t, J = 7,19 Hz), 2,33 (3H, s), 2,35 (3H, s), 3,81 (2H, s), 4,17 (2H, q, J = 7,07 Hz), 5,05 (2H, s), 7,00 - 7,12 (3H, s), 7,17 (1H, s), 7,30 (1H, d, J = 7,57 Hz), 7,41 (1H, d, J = 2,27 Hz), 7,65 (1H, d, J = 8,71 Hz).

Tabla 10

Ej. n.º	Nombre	Estructura	MS		¹ H NMR
			MS (ESI+): [M+H] ⁺	MS (ESI-): [M-H] ⁻	
91	Ácido (6-((2,4-dimetilbencil)oxi)-1-benzotiofen-3-il)acético				¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,27 (3H, s), 2,30 (3H, s), 3,79 (2H, s), 5,10 (2H, s), 6,96 - 7,13 (3H, m), 7,31 (1H, d, J = 7,95 Hz), 7,36 (1H, s), 7,61 - 7,71 (2H, m), 12,43 (1H, brs.).
92	(6-((2-etil-6-metilpiridin-3-il)metoxi)-1-benzotiofen-3-il)acetato de etilo		370,1		
93	Ácido (6-((2-etil-6-metilpiridin-3-il)metoxi)-1-benzotiofen-3-il)acético		342,1		
94	(6-((4-amino-2-metilpirimidin-5-il)metoxi)-1-benzotiofen-3-il)acetato de etilo		358,1		
95	Ácido (6-((4-amino-2-metilpirimidin-5-il)metoxi)-1-benzotiofen-3-il)acético				¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,38 (3H, s), 3,79 (2H, s), 5,01 (2H, s), 7,10 (1H, dd, J = 8,69, 2,27 Hz), 7,38 (1H, s), 7,58 (2H, br, s.), 7,63 - 7,70 (2H, m), 8,23 (1H, s), 12,40 (1H, br. s.)
96	(6-((2,4-dimetilpirimidin-5-il)metoxi)-1-benzotiofen-3-il)acetato de etilo		357,1		
97	Ácido (6-((2,4-dimetilpirimidin-5-il)metoxi)-1-benzotiofen-3-il)acético		329,2		
98	(6-((1,3-dimetil-1H-pirazol-5-il)metoxi)-1-benzotiofen-3-il)acetato de etilo		345,1		
99	Ácido (6-((1,3-dimetil-1H-pirazol-5-il)metoxi)-1-benzotiofen-3-il)acético		317,0		

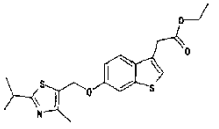
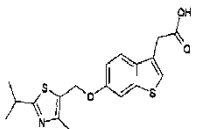
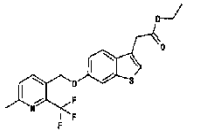
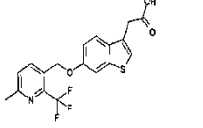
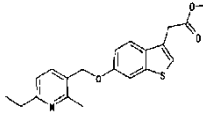
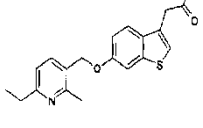
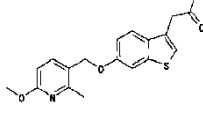
Ej. n.º	Nombre	Estructura	MS		¹ H NMR
			MS (ESI+): [M+H] ⁺	MS (ESI-): [M-H] ⁻	
100	(6-((2-isopropil-4-metil-1,3-tiazol-5-il)metoxi)-1-benzotiofen-3-il)acetato de etilo		390,1		

Tabla 11

Ej. n.º	Nombre	Estructura	MS		¹ H NMR
			MS (ESI+): [M+H] ⁺	MS (ESI-): [M-H] ⁻	
101	Ácido (6-((2-isopropil-4-metil-1,3-tiazol-5-il)metoxi)-1-benzotiofen-3-il)acético		362,0		
102	(6-((6-metil-2-(trifluorometil)piridin-3-il)metoxi)-1-benzotiofen-3-il)acetato de etilo		410,0		
103	Ácido (6-((6-metil-2-(trifluorometil)piridin-3-il)metoxi)-1-benzotiofen-3-il)acético		382,1		
104	(6-((6-etil-2-metilpiridin-3-il)metoxi)-1-benzotiofen-3-il)acetato de etilo		370,1		
105	Ácido (6-((6-etil-2-metilpiridin-3-il)metoxi)-1-benzotiofen-3-il)acético		342,2		
106	(6-((6-metoxi-2-metilpiridin-3-il)metoxi)-1-benzotiofen-3-il)acetato de etilo		372,1		

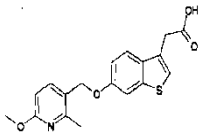
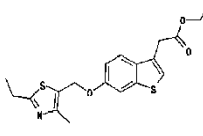
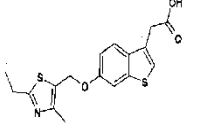
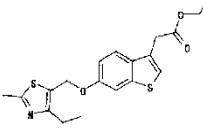
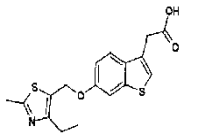
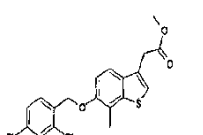
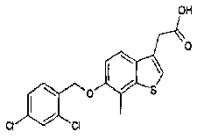
Ej. n.º	Nombre	Estructura	MS		¹ H NMR
			MS (ESI+): [M+H] ⁺	MS (ESI-): [M-H] ⁻	
107	Ácido 6-((6-metoxi-2-metilpiridin-3-il)metoxi)-1-benzotiofen-3-il)acético		344,2		
108	(6-((2-etil-4-metil-1,3-tiazol-5-il)metoxi)-1-benzotiofen-3-il)acetato de etilo		376,1		
109	Ácido 6-((2-etil-4-metil-1,3-tiazol-5-il)metoxi)-1-benzotiofen-3-il)acético		348,1		
110	(6-((4-etil-2-metil-1,3-tiazol-5-il)metoxi)-1-benzotiofen-3-il)acetato de etilo		376,1		

Tabla 12

Ej. n.º	Nombre	Estructura	MS		¹ H NMR
			MS (ESI+): [M+H] ⁺	MS (ESI-): [M-H] ⁻	
111	Ácido 6-((4-etil-2-metil-1,3-tiazol-5-il)metoxi)-1-benzotiofen-3-il)acético		348,1		
112	(6-((2,4-diclorobencil)oxi)-7-metil-1-benzotiofen-3-il)acetato de metilo			392,9	
113	Ácido 6-((2,4-diclorobencil)oxi)-7-metil-1-benzotiofen-3-il)acético			379,0	

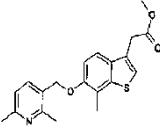
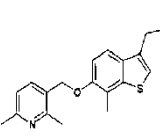
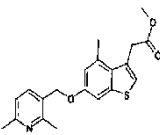
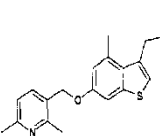
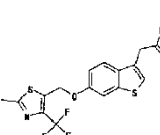
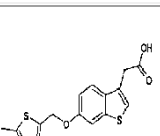
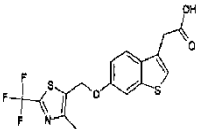
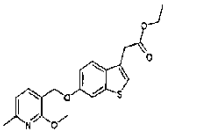
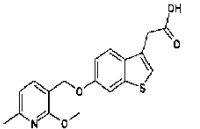
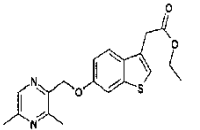
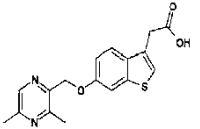
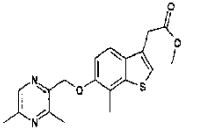
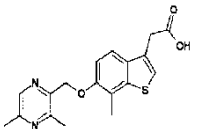
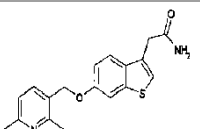
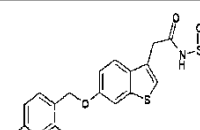
Ej. n.º	Nombre	Estructura	MS		¹ H NMR
			MS (ESI+): [M+H] ⁺	MS (ESI-): [M-H] ⁻	
114	(6-((2,6-dimetilpiridin-3-il)metoxi)-7-metil-1-benzotiofen-3-il)acetato de metilo		356,2		
115	Ácido (6-((2,6-dimetilpiridin-3-il)metoxi)-7-metil-1-benzotiofen-3-il)acético		342,1		
116	(6-((2,6-dimetilpiridin-3-il)metoxi)-4-metil-1-benzotiofen-3-il)acetato de metilo		356,2		
117	Ácido (6-((2,6-dimetilpiridin-3-il)metoxi)-4-metil-1-benzotiofen-3-il)acético		342. 1		
118	(6-((2-metil-4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-5-il)metoxi)-1-benzotiofen-3-il)acetato de etilo				¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 1,25 (3H, t, J = 7,19 Hz), 2,71 (3H, s), 3,81 (2H, d, J = 1,14 Hz), 4,17 (2H, q, J = 7,07 Hz), 5,40 (2H, d, J = 1,51 Hz), 7,06 (1H, dd, J = 8,71, 2,27 Hz), 7,22 (1H, s), 7,38 (1H, d, J = 2,27 Hz), 7,68 (1H, d, J = 8,71 Hz).
119	Ácido (6-((2-metil-4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-5-il)metoxi)-1-benzotiofen-3-il)acético		388,0		
120	(6-((4-metil-2-(trifluorometil)-1,3-tiazol-5-il)metoxi)-1-benzotiofen-3-il)acetato de etilo		416,0		

Tabla 13

Ej. n.º	Nombre	Estructura	MS		¹ H NMR
			MS (ESI+): [M+H] ⁺	MS (ESI-): [M-H] ⁻	
121	Ácido (6-((4-metil-2-(trifluorometil)-1,3-tiazol-5-il)metoxi)-1-benzotiofen-3-il)acético			386,0	
122	(6-((2-metoxi-6-metilpiridin-3-il)metoxi)-1-benzotiofen-3-il)acetato de etilo		372,2		
123	Ácido (6-((2-metoxi-6-metilpiridin-3-il)metoxi)-1-benzotiofen-3-il)acético		344,0		
124	(6-((3,5-dimetilpirazin-2-il)metoxi)-1-benzotiofen-3-il)acetato de etilo		357,1		
125	Ácido (6-((3,5-dimetilpirazin-2-il)metoxi)-1-benzotiofen-3-il)acético		329,0		
126	(6-((3,5-dimetilpirazin-2-il)metoxi)-7-metil-1-benzotiofen-3-il)acetato de metilo		357,1		
127	Ácido (6-((3,5-dimetilpirazin-2-il)metoxi)-7-metil-1-benzotiofen-3-il)acético				¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,31 (3H, s), 2,46 (3H, s), 2,59 (3H, s), 3,78 (2H, s), 5,31 (2H, s), 7,29 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,39 (1H, s), 7,57 (1H, d, J = 8,7 Hz), 8,34 (1H, s), 12,39 (1H, brs).
128	2-(6-((2,6-dimetilpiridin-3-il)metoxi)-1-benzotiofen-3-il)acetamida		327,1		
129	2-(6-((2,4-diclorobencil)oxi)-1-benzotiofen-3-il)-N-(metilsulfonil)acetamida			442,0	

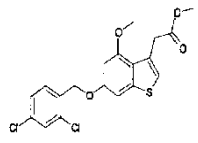
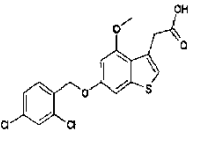
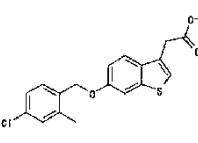
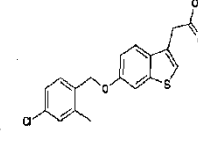
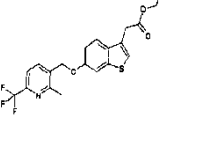
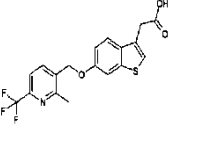
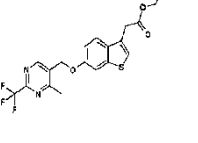
Ej. n.º	Nombre	Estructura	MS		¹ H NMR
			MS (ESI+): [M+H] ⁺	MS (ESI-): [M-H] ⁻	
130	(6-((2,4-diclorobencil)oxi)-4-metoxi-1-benzotiofen-3-il)acetato de metilo				¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 3, 66-3, 73 (3H, m), 3,80-3,87 (3H, m), 3,95 (2H, s), 5,15 (2H, s), 6,46 (1H, d, J = 2,3 Hz), 6,88-6,94 (2H, m), 7,21-7,31 (1H, m), 7,44 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,51 (1H, d, J = 8,3 Hz).

Tabla 14

Ej. n.º	Nombre	Estructura	MS		¹ H NMR
			MS (ESI+): [M+H] ⁺	MS (ESI-): [M-H] ⁻	
131	Ácido (6-((2,4-diclorobencil)oxi)-4-metoxi-1-benzotiofen-3-il)acético			394,9	
132	(6-((4-cloro-2-metilbencil)oxi)-1-benzotiofen-3-il)acetato de etilo				¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 1,25 (3H, t, J = 6,99 Hz), 2,37 (3H, s), 3,81 (2H, d, J = 0,76 Hz), 4,17 (2H, q, J = 7,68 Hz), 5,05 (2H, s), 7,08 (1H, dd, J = 8,69, 2,27 Hz), 7,16 - 7,24 (3H, m), 7,36 (1H, d, J = 8,31 Hz), 7, 39 (1H, d, J = 2,27 Hz), 7,66 (1H, d, J = 8,69 Hz)
133	Ácido (6-((4-cloro-2-metilbencil)oxi)-1-benzotiofen-3-il)acético			345, 1	
134	(6-((2-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il)metoxi)-1-benzotiofen-3-il)acetato de etilo			408,1	
135	Ácido (6-((2-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il)metoxi)-1-benzotiofen-3-il)acético		382,1		
136	(6-((4-metil-2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)metoxi)-1-benzotiofen-3-il)acetato de etilo			409,1	

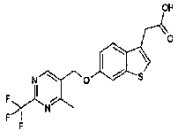
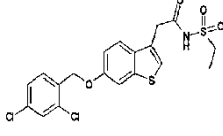
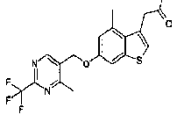
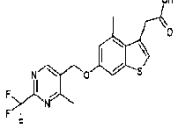
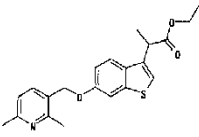
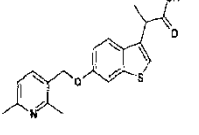
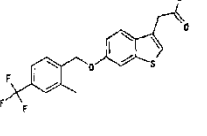
Ej. n.º	Nombre	Estructura	MS		¹ H NMR
			MS (ESI+): [M+H] ⁺	MS (ESI-): [M-H] ⁻	
137	Ácido (6-((4-metil-2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)metoxi)-1-benzotiofen-3-il)acético			380,9	
138	2-(6-((2,4-diclorobencil)oxi)-1-benzotiofen-3-il)-N-(etilsulfonyl)acetamida		457,9		
139	(4-metil-6-((4-metil-2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)metoxi)-1-benzotiofen-3-il)acetato de metilo			408,8	
140	Ácido (4-metil-6-((4-metil-2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)metoxi)-1-benzotiofen-3-il)acético			395,0	

Tabla 15

Ej. n.º	Nombre	Estructura	MS		¹ H NMR
			MS (ESI+): [M+H] ⁺	MS (ESI-): [M-H] ⁻	
141	2-(6-((2,6-dimetilpiridin-3-il)metoxi)-1-benzotiofen-3-il)propanoato de etilo		370,1		
142	Ácido 2-(6-((2,6-dimetilpiridin-3-il)metoxi)-1-benzotiofen-3-il)propanoico		342,1		
143	(6-((2-metil-4-(trifluorometil)bencil)oxi)-1-benzotiofen-3-il)acetato de etilo			407,0	

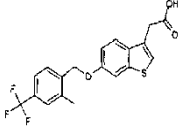
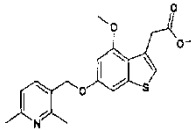
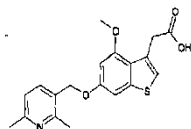
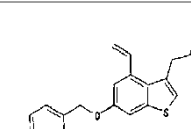
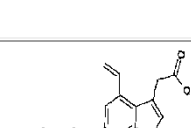
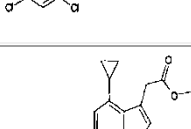
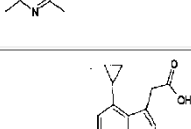
Ej. n.º	Nombre	Estructura	MS		¹ H NMR
			MS (ESI+): [M+H] ⁺	MS (ESI-): [M-H] ⁻	
144	Ácido (6-((2-metil-4-(trifluorometil)bencil)oxi)-1-benzotiofen-3-il)acético			379,0	
145	(6-((2,6-dimetilpiridin-3-il)metoxi)-4-metoxi-1-benzotiofen-3-il)acetato de metilo		372,2		
146	Ácido (6-((2,6-dimetilpiridin-3-il)metoxi)-4-metoxi-1-benzotiofen-3-il)acético		358,1		
147	(6-((2,4-diclorobencil)oxi)-4-vinil-1-benzotiofen-3-il)acetato de metilo				¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 3,68-3,73 (3H, m), 3,98 (2H, s), 5, 37-5, 44 (1H, m), 5,54-5,61 (2H, m), 7,05 (1H, d, J = 2,6 Hz), 7, 13 (1H, s), 7, 27 (1H, s), 7, 28-7,40 (3H, m), 7,44 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,53 (1H, d, J = 8,3 Hz).
148	Ácido (6-((2,4-diclorobencil)oxi)-4-vinil-1-benzotiofen-3-il)acético			391,0	
149	(4-ciclopropil-6-((2,6-dimetilpiridin-3-il)metoxi)-1-benzotiofen-3-il)acetato de metilo		382. 1		
150	Ácido (4-ciclopropil-6-((2,6-dimetilpiridin-3-il)metoxi)-1-benzotiofen-3-il)acético		368,2		

Tabla 16

Ej. n.º	Nombre	Estructura	MS		¹ H NMR
			MS (ESI+): [M+H] ⁺	MS (ESI-): [M-H] ⁻	
151	(4-ciclopropil-6-((2,4-diclorobencil)oxi)-1-benzotiofen-3-il)acetato de metilo			418,9	
152	Ácido (4-ciclopropil-6-((2,4-diclorobencil)oxi)-1-benzotiofen-3-il)acético			404,9	
153	(6-((2,6-dimetilpiridin-3-il)metoxi)-4-etil-1-benzotiofen-3-il)acetato de metilo				¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 1, 29 (3H, t, J = 7,3 Hz), 2,54 (3H, s), 2,58 (3H, s), 3,00 (2H, q, J = 7,3 Hz), 3,72 (3H, s), 4,00 (2H, s), 5,05 (2H, s), 6,88 (1H, d, J = 2,6 Hz), 7,02 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,11 (1H, s), 7,23 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7, 61 (1H, d, J = 7,9 Hz).
154	Ácido (6-((2,6-dimetilpiridin-3-il)metoxi)-4-etil-1-benzotiofen-3-il)acético		356,2		
155	(6-((2,6-dimetilpiridin-3-il)metoxi)-4,7-dimetil-1-benzotiofen-3-il)acetato de metilo		370,3		
156	Ácido (6-((2,6-dimetilpiridin-3-il)metoxi)-4,7-dimetil-1-benzotiofen-3-il)acético		356,2		
157	(6-((2,4-diclorobencil)oxi)-4,7-dimetil-1-benzotiofen-3-il)acetato de metilo			406,9	

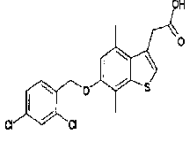
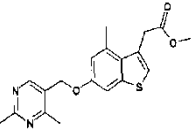
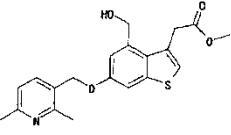
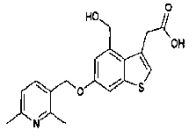
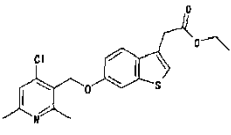
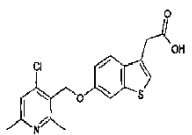
Ej. n.º	Nombre	Estructura	MS		¹ H NMR
			MS (ESI+): [M+H] ⁺	MS (ESI-): [M-H] ⁻	
158	Ácido (6-((2,4-diclorobencil)oxi)-4,7-dimetil-1-benzotiofen-3-il)acético			392,9	
159	(6-((2,4-dimetilpirimidin-5-il)metoxi)-4-metil-1-benzotiofen-3-il)acetato de metilo		357,2		
160	Ácido (6-((2,4-dimetilpirimidin-5-il)metoxi)-4-metil-1-benzotiofen-3-il)acético		343,1		

Tabla 17

Ej. n.º	Nombre	Estructura	MS		¹ H NMR
			MS (ESI+): [M+H] ⁺	MS (ESI-): [M-H] ⁻	
161	(6-((2,6-dimetilpiridin-3-il)metoxi)-4-(hidroximetil)-1-benzotiofen-3-il)acetato de metilo				¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 2,54 (3H, d, J = 1,9 Hz), 2,57 (3H, s), 3,72 (3H, s), 4,13-4,17 (2H, m), 4,96 (2H, s), 5,07 (2H, d, J = 1,9 Hz), 5,48 (1H, brs), 7,02 (1H, dd, J = 7,8, 2,8 Hz), 7,06-7,11 (1H, m), 7,19 (1H, s), 7,32-7,37 (1H, m), 7,57-7,62 (1H, m).
162	Ácido (6-((2,6-dimetilpiridin-3-il)metoxi)-4-(hidroximetil)-1-benzotiofen-3-il)acético		358,1		
163	(6-((4-cloro-2,6-dimetilpiridin-3-il)metoxi)-1-benzotiofen-3-il)acetato de etilo				¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 1,25 (3H, t, J = 6,99 Hz), 2,52 (3H, s), 2,64 (3H, s), 3,81 (2H, s), 4,13 - 4,21 (2H, m), 5,23 (2H, s), 7,04 - 7,13 (2H, m), 7,20 (1H, s), 7,47 (1H, d, J = 2,27 Hz), 7,67 (1H, d, J = 9,06 Hz).
164	Ácido (6-((4-cloro-2,6-dimetilpiridin-3-il)metoxi)-1-benzotiofen-3-il)acético		362,0		

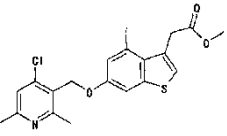
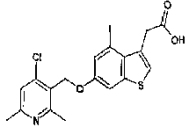
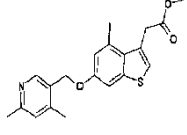
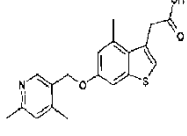
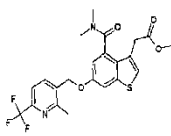
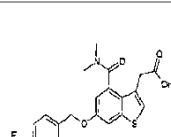
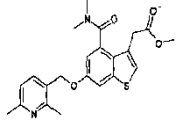
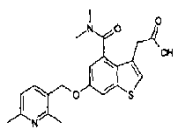
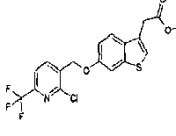
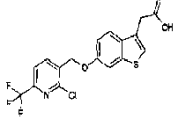
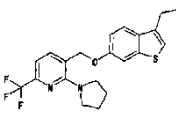
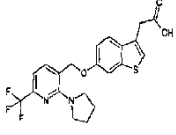
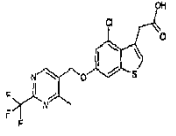
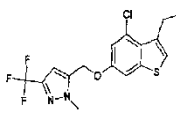
Ej. n.º	Nombre	Estructura	MS		¹ H NMR
			MS (ESI+) : [M+H] ⁺	MS (ESI-) : [M-H] ⁻	
165	(6-((4-cloro-2,6-dimetilpiridin-3-il)metoxi)-4-metil-1-benzotiofen-3-il)acetato de metilo		390,1		
166	Ácido (6-((4-cloro-2,6-dimetilpiridin-3-il)metoxi)-1-benzotiofen-3-il)acético		376,1		
167	(6-((4,6-dimetilpiridin-3-il)metoxi)-4-metil-1-benzotiofen-3-il)acetato de metilo		356,2		
168	Ácido (6-((4,6-dimetilpiridin-3-il)metoxi)-4-metil-1-benzotiofen-3-il)acético		342,1		
169	(4-(dimetilcarbamoil)-6-((2-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il)metoxi)-1-benzotiofen-3-il)acetato de metilo				¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 2,67 (3H, s), 2,83 (3H, s), 3,14 (3H, s), 3,70 (3H, s), 3,72-3,81 (1H, m), 3,93-4,04 (1H, m), 5,16 (2H, s), 6,94 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,24 (1H, s), 7,42 (1H, d, J = 2,5 Hz), 7,56 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,93 (1H, d, J = 7,8 Hz).
170	Ácido (4-(dimetilcarbamoil)-6-((2-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il)metoxi)-1-benzotiofen-3-il)acético		453,1		

Tabla 18

Ej. n.º	Nombre	Estructura	MS		¹ H NMR
			MS (ESI+): [M+H] ⁺	MS (ESI-): [M-H] ⁻	
171	(4-(dimetilcarbamoil)-6-((2,6-dimetilpiridin-3-il)metoxi)-1-benzotiofen-3-il)acetato de metilo		413,2		
172	Ácido (4-(dimetilcarbamoil)-6-((2,6-dimetilpiridin-3-il)metoxi)-1-benzotiofen-3-il)acético		399,1		
173	(6-((2-cloro-6-(trifluorometil)piridin-3-il)metoxi)-1-benzotiofen-3-il)acetato de etilo			428,0	
174	Ácido (6-((2-cloro-6-(trifluorometil)piridin-3-il)metoxi)-1-benzotiofen-3-il)acético			400,0	
175	(6-((2-(pirrolidin-1-il)-6-(trifluorometil)piridin-3-il)metoxi)-1-benzotiofen-3-il)acetato de etilo		465,2		
176	Ácido (6-((2-(pirrolidin-1-il)-6-(trifluorometil)piridin-3-il)metoxi)-1-benzotiofen-3-il)acético		437,0		
177	Ácido (4-cloro-6-((4-metil-2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)metoxi)-1-benzotiofen-3-il)acético			415,0	
178	2-(4-cloro-6-((1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metoxi)-1-benzotiofen-3-il)acetamida		404,2		

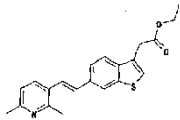
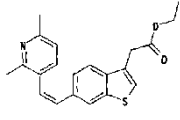
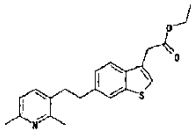
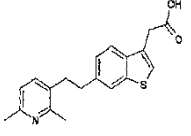
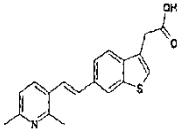
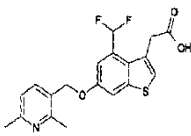
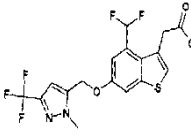
Ej. n.º	Nombre	Estructura	MS		¹ H NMR
			MS (ESI+): [M+H] ⁺	MS (ESI-): [M-H] ⁻	
179	(6-((E)-2-(2,6-dimetilpiridin-3-il)vinil)-1-benzotiofen-3-il)acetato de etilo				¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 1,22 - 1,29 (3H, m), 2,54 (3H, s), 2,66 (3H, s), 3,86 (2H, s), 4,19 (2H, q, J = 7,07 Hz), 7,03 (1H, d, J = 7,95 Hz), 7,05 (1H, d, J = 15,90 Hz), 7,31 (1H, d, J = 16,28 Hz), 7,36 (1H, s), 7,59 (1H, dd, J = 8,33, 1,51 Hz), 7,71 - 7,82 (2H, m), 7,95 (1H, d, J = 0,76 Hz).
180	(6-((Z)-2-(2,6-dimetilpiridin-3-il)vinil)-1-benzotiofen-3-il)acetato de etilo				¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 1,24 (3H, t, J = 7,19 Hz), 2,51 (3H, s), 2,52 (3H, s), 3,79 (2H, d, J = 0,76 Hz), 4,16 (2H, q, J = 7,19 Hz), 6,61 (1H, d, J = 12,12 Hz), 6,77 (1H, d, J = 12,49 Hz), 6,82 (1H, d, J = 7,95 Hz), 7,12 (1H, dd, J = 8,33, 1,51 Hz), 7,27 - 7,33 (2H, m), 7,54 (1H, d, J = 8,33 Hz), 7,61 (1H, s)

Tabla 19

Ej. n.º	Nombre	Estructura	MS		¹ H NMR
			MS (ESI+): [M+H] ⁺	MS (ESI-): [M-H] ⁻	
181	(6-(2-(2,6-dimetilpiridin-3-il)etil)-1-benzotiofen-3-il)acetato de etilo		354,2		
182	Ácido (6-(2-(2,6-dimetilpiridin-3-il)etil)-1-benzotiofen-3-il)acético		326,2		
183	Ácido (6-((E)-2-(2,6-dimetilpiridin-3-il)vinil)-1-benzotiofen-3-il)acético		324,1		
184	Ácido (4-(difluorometil)-6-((2,6-dimetilpiridin-3-il)metoxi)-1-benzotiofen-3-il)acético		378,1		
185	Ácido (4-(difluorometil)-6-((1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metoxi)-1-benzotiofen-3-il)acético			419,0	

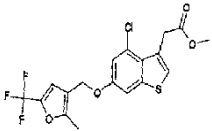
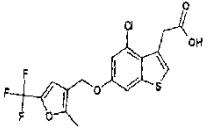
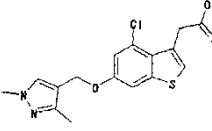
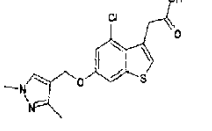
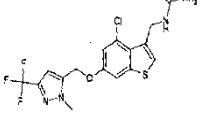
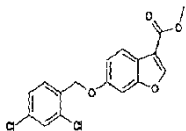
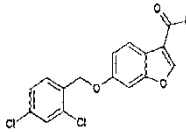
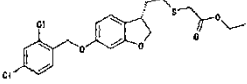
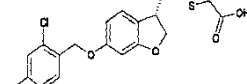
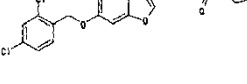
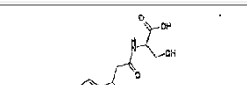
Ej. n.º	Nombre	Estructura	MS		¹ H NMR
			MS (ESI+): [M+H] ⁺	MS (ESI-): [M-H] ⁻	
186	(4-cloro-6-((2-metil-5-(trifluorometil)-3-furil)metoxi)-1-benzotiofen-3-il)acetato de metilo			416,9	
187	Ácido (4-cloro-6-((2-metil-5-(trifluorometil)-3-furil)metoxi)-1-benzotiofen-3-il)acético				¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,38 (3H, s), 4,00 (2H, s), 5,03 (2H, s), 7,07-7,12 (1H, m), 7,48 (1H, s), 7,68 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,26-8,31 (1H, m), 12,36 (1H, brs).
188	(4-cloro-6-((1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)metoxi)-1-benzotiofen-3-il)acetato de metilo		365,0		
189	Ácido (4-cloro-6-((1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)metoxi)-1-benzotiofen-3-il)acético		351,1		
190	1-(4-cloro-6-((1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metoxi)-1-benzotiofen-3-il)metil)urea		419,0		

Tabla 20

Ej. n.º	Nombre	Estructura	MS		¹ H NMR
			MS (ESI+): [M+H] ⁺	MS (ESI-): [M-H] ⁻	
191	6-((2,4-diclorobencil)oxi)-1-benzofuran-3-carboxilato de metilo			349,3	
192	Ácido 6-((2,4-diclorobencil)oxi)-1-benzofuran-3-carboxílico			335,2	

Ej. n.º	Nombre	Estructura	MS		¹ H NMR
			MS (ESI+) : [M+H] ⁺	MS (ESI-) : [M-H] ⁻	
193	Acetato ((3S)-6-((2,4-diclorobencil)oxi)-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il)acetato de metilo				¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,55-2,67 (1H, m), 2,73-2,85 (1H, m), 3,63 (3H, s), 3,66-3,79 (1H, m), 4,22 (1H, dd, J = 9,0, 6,8 Hz), 4,69 (1H, t, J = 9,0 Hz), 5,08 (2H, s), 6,44-6,52 (2H, m), 7,07-7,14 (1H, m), 7,44-7,50 (1H, m), 7,55-7,62 (1H, m), 7,68 (1H, d, J = 2,3 Hz).
194	(6-((2,4-diclorobencil)oxi)-1-benzofuran-3-il)acetato de metilo		365,2		
195	Ácido (6-((2,4-diclorobencil)oxi)-1-benzofuran-3-il)acético			349,0	
196	N-(2-(6-(2,4-diclorobencil)oxi)-1-benzofuran-3-il)etil)acetamida			376,0	
197	N-(2-((3S)-6-(2,4-diclorobencil)oxi)-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il)etil)acetamida		380,0		
198	N-(2-((3S)-6-(2,4-diclorobencil)oxi)-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il)etil)propanamida		394,0		
199	N-(2-((3S)-6-(2,4-diclorobencil)oxi)-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il)etil)-2-hidroxi-3-metilbutanamida		437,9		
200	N-(2-((3S)-6-(2,4-diclorobencil)oxi)-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il)etil)-2,2,2-trifluoroacetamida			432,1	

Tabla 21

Ej. n.º	Nombre	Estructura	MS		¹ H NMR
			MS (ESI-) : [M+H] ⁺	MS (ESI+) : [M-H] ⁻	
201	((2-((3S)-6-((2,4-diclorobencil)oxi)-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il)etil)sulfanil)acetato de etilo		440,9		
202	Ácido ((2-((3S)-6-((2,4-diclorobencil)oxi)-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il)etil)sulfanil)acético			410,9	
203	((2-(6-((2,4-diclorobencil)oxi)-1-benzofuran-3-il)etil)sulfanil)acetato de etilo		439,0		
204	Ácido 2-(2-(6-(2,4-diclorobenciloxi)-1-benzofuran-3-il)etilsulfanil)acético			409,0	
205	Acetato de 2-(2-(6-(2,4-diclorobenciloxi)-1-benzofuran-3-il)etilsulfonil)acetato de etilo		471,1		
206	Ácido 2-(2-(6-(2,4-diclorobenciloxi)-1-benzofuran-3-il)etilsulfonil)acético				¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 3,05-3,14 (2H, m), 3,61-3,70 (2H, m), 4,30 (2H, s), 5,20 (2H, s), 7,00 (1H, dd, J = 8,7, 2,3 Hz), 7,31 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,49 (1H, dd, J = 8,3, 2,3 Hz), 7,59 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,65 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,70 (1H, d, J = 1,9 Hz), 7,80 (1H, s).
207	N-((6-((2,4-diclorobencil)oxi)-1-benzofuran-3-il)acetil)serinato de metilo			450,1	
208	N-((6-((2,4-diclorobencil)oxi)-1-benzofuran-3-il)acetil)serina			436,1	

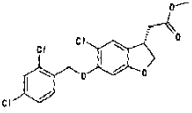
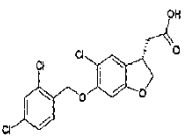
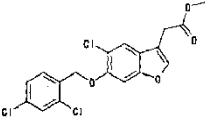
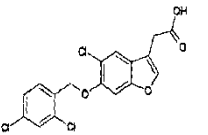
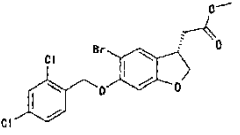
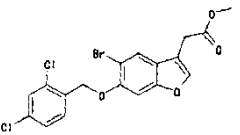
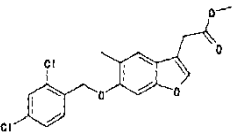
Ej. n.º	Nombre	Estructura	MS		¹ H NMR
			MS (ESI-) : [M+H] ⁺	MS (ESI+) : [M-H] ⁻	
209	Acetato ((3S)-5-cloro-6-((2,4-diclorobencil)oxi)-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il)acetato de metilo				¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,63 (1H, dd, J = 17,0, 9,1 Hz), 2,87 (1H, dd, J = 16, 8, 5,5 Hz), 3,63 (3H, s), 3,69-3,82 (1H, m), 4,26 (1H, dd, J = 9, 1, 6,8 Hz), 4,73 (1H, t, J = 9,1 Hz), 5,17 (2H, s), 6,78 (1H, s), 7,30 (1H, s), 7,48-7,55 (1H, m), 7,60-7,66 (1H, m), 7,70 (1H, d, J = 2,3 Hz).
210	Ácido ((3S)-5-cloro-6-((2,4-diclorobencil)oxi)-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il)acético			385,0	

Tabla 22

Ej. n.º	Nombre	Estructura	MS		¹ H NMR
			MS (ESI+) : [M+H] ⁺	MS (ESI-) : [M-H] ⁻	
211	(5-cloro-6-((2,4-diclorobencil)oxi)-1-benzofuran-3-il)acetato de metilo			397,0	
212	Ácido (5-cloro-6-((2,4-diclorobencil)oxi)-1-benzofuran-3-il)acético			383,0	
213	Acetato ((3S)-5-bromo-6-((2,4-diclorobencil)oxi)-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il)acetato de metilo			442,9	
214	(5-bromo-6-((2,4-diclorobencil)oxi)-1-benzofuran-3-il)acetato de metilo				¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 3,66 (2H, s), 3,75 (3H, s), 5,21 (2H, s), 7,09 (1H, s), 7,29-7,35 (1H, m), 7,43 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,56 (1H, s), 7,69 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,76 (1H, s).
215	(6-((2,4-diclorobencil)oxi)-5-metil-1-benzofuran-3-il)acetato de metilo			377,2	

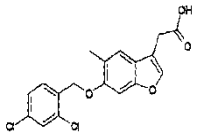
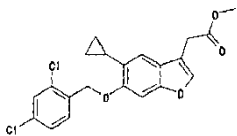
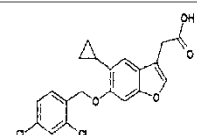
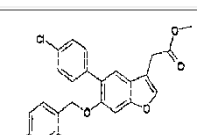
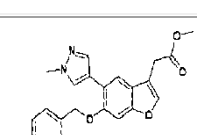
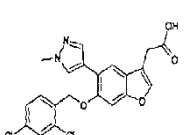
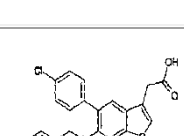
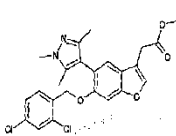
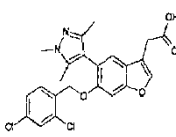
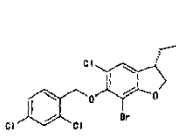
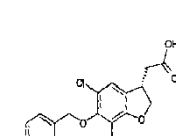
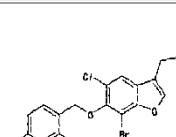
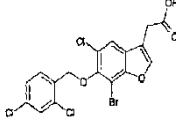
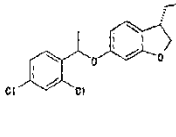
Ej. n.º	Nombre	Estructura	MS		¹ H NMR
			MS (ESI+) : [M+H] ⁺	MS (ESI-) : [M-H] ⁻	
216	Ácido (6-((2,4-diclorobencil)oxi)-5-metil-1-benzofuran-3-il)acético			363,1	
217	(5-ciclopropil-6-((2,4-diclorobencil)oxi)-1-benzofuran-3-il)acetato de metilo			403,1	
218	Ácido (5-ciclopropil-6-((2,4-diclorobencil)oxi)-1-benzofuran-3-il)acético			389,0	
219	(5-(4-clorofenil)-6-((2,4-diclorobencil)oxi)-1-benzofuran-3-il)acetato de metilo			472,9	
220	(6-((2,4-diclorobencil)oxi)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-benzofuran-3-il)acetato de metilo		445,3		

Tabla 23

Ej. n.º	Nombre	Estructura	MS		¹ H NMR
			MS (ESI+): [M+H] ⁺	MS (ESI-): [M-H] ⁻	
221	Ácido (6-((2,4-diclorobencil)oxi)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-benzofuran-3-il)acético		431,0		
222	Ácido (5-(4-clorofenil)-6-((2,4-diclorobencil)oxi)-1-benzofuran-3-il)acético			459,1	

Ej. n.º	Nombre	Estructura	MS		¹ H NMR
			MS (ESI+): [M+H] ⁺	MS (ESI-): [M-H] ⁻	
223	(6-((2,4-diclorobencil)oxi)-5-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-1-benzofuran-3-il)acetato de metilo		473,0		
224	Ácido (6-((2,4-diclorobencil)oxi)-5-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-1-benzofuran-3-il)acético		459,1		
225	Acetato ((3S)-7-bromo-5-cloro-6-((2,4-diclorobencil)oxi)-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il)acetato de metilo				¹ HNMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 2,57-2,71 (1H, m), 2,72-2,85 (1H, m), 3,74 (3H, s), 3,90-4,07 (1H, m), 4,33-4,45 (1H, m), 4,90 (1H, t, J = 9,2 Hz), 5,09 (2H, s), 7, 15 (1H, d, J = 1,1 Hz), 7,32 (1H, dd, J = 8,5, 2,1 Hz), 7,39-7,45 (1H, m), 7,75 (1H, d, J = 8,3 Hz).
226	Ácido ((3S)-7-bromo-5-cloro-6-((2,4-diclorobencil)oxi)-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il)acético				¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,62 (1H, dd, J = 16,6, 9,1 Hz), 2,85 (1H, dd, J = 16,8, 5,1 Hz), 3,82-3,98 (1H, m), 4, 37 (1H, dd, J = 9,3, 7,4 Hz), 4,86 (1H, t, J = 9,3 Hz), 5,05 (2H, s), 7,43 (1H, d, J = 1,1 Hz), 7,52 (1H, dd, J = 8,3, 1,9 Hz), 7,70 (1H, d, J = 1,9 Hz), 7,72 (1H, d, J = 8,3 Hz), 12,54 (1H, s).
227	(7-bromo-5-cloro-6-((2,4-diclorobencil)oxi)-1-benzofuran-3-il)acetato de metilo				¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 3,67 (2H, s), 3,76 (3H, s), 5,15 (2H, s), 7,34 (1H, dd, J = 8,3, 2,3 Hz), 7,43 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,58 (1H, s), 7,72 (1H, s), 7,79 (1H, d, J = 8,3 Hz).
228	Ácido (7-bromo-5-cloro-6-((2,4-diclorobencil)oxi)-1-benzofuran-3-il)acético			460,9	
229	Acetato ((3S)-6-((2,4-diclorofenil)etoxi)-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il)acetato de metilo				¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 1,56 (6H, s), 2,51 (1H, dd, J = 16,47, 9,28 Hz), 2,70 (1H, dd, J = 16,47, 5,49 Hz), 3,70 - 3,81 (1H, m), 4,21 (1H, ddd, J = 9,18, 6,15, 1,70 Hz), 4,71 (1H, td, J = 9,09, 2,27 Hz), 5,56 (1H, q, J = 6,18 Hz), 6,22 - 6,33 (2H, m), 6,94 (1H, d, J = 8,33 Hz), 7,19 (1H, dd, J = 8,52, 2,08 Hz), 7,34 - 7,43 (2H, m).

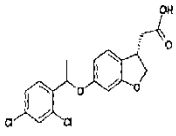
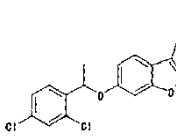
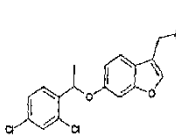
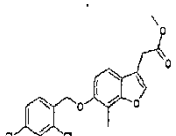
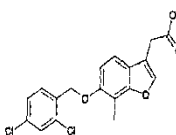
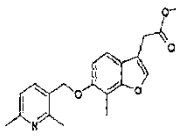
Ej. n.º	Nombre	Estructura	MS		¹ H NMR
			MS (ESI+): [M+H] ⁺	MS (ESI-): [M-H] ⁻	
230	Ácido ((3S)-6-(1-(2,4-diclorofenil)etoxi)-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il)acético			365,0	

Tabla 24

Ej. n.º	Nombre	Estructura	MS		¹ H NMR
			MS (ESI+): [M+H] ⁺	MS (ESI-): [M-H] ⁻	
231	(6-(1-(2,4-diclorofenil)etoxi)-1-benzofuran-3-il)acetato de metilo			377,0	
232	Ácido (6-(1-(2,4-diclorofenil)etoxi)-1-benzofuran-3-il)acético				¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 1,58 (3H, d, J = 6,42 Hz), 3,55 - 3,67 (2H, m), 5,74 (1H, q, J = 6,29 Hz), 6,86 (1H, dd, J = 8,69, 2,27 Hz), 6,95 (1H, d, J = 1,89 Hz), 7,37 - 7,45 (2H, m), 7,52 (1H, d, J = 9,00 Hz), 7,65 (1H, d, J = 1,89 Hz), 7,73 (1H, s), 12,42 (1H, brs.)
233	(6-((2,4-diclorobencil)oxi)-7-metil-1-benzofuran-3-il)acetato de metilo			377,0	
234	Ácido (6-((2,4-diclorobencil)oxi)-7-metil-1-benzofuran-3-il)acético			363,1	
235	(6-((2,6-dimetilpiridin-3-il)metoxi)-7-metil-1-benzofuran-3-il)acetato de metilo		340,1		

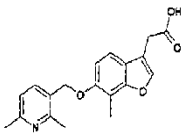
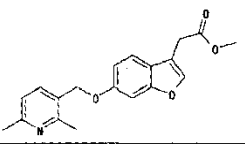
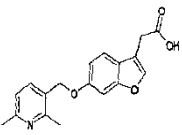
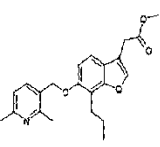
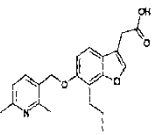
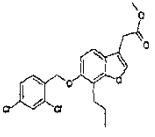
Ej. n.º	Nombre	Estructura	MS		¹ H NMR
			MS (ESI+) : [M+H] ⁺	MS (ESI-) : [M-H] ⁻	
236	Ácido (6-((2,6-dimetilpiridin-3-il)metoxi)-7-metil-1-benzofuran-3-il)acético		326,2		
237	(6-((2,6-dimetilpiridin-3-il)metoxi)-1-benzofuran-3-il)acetato de metilo		326,2		
238	Ácido (6-((2,6-dimetilpiridin-3-il)metoxi)-1-benzofuran-3-il)acético		312,1		
239	(6-((2,6-dimetilpiridin-3-il)metoxi)-7-propil-1-benzofuran-3-il)acetato de metilo		368,2		
240	Ácido (6-((2,6-dimetilpiridin-3-il)metoxi)-7-propil-1-benzofuran-3-il)acético		354,2		

Tabla 25

Ej. n.º	Nombre	Estructura	MS		¹ H NMR
			MS (ESI+) : [M+H] ⁺	MS (ESI-) : [M-H] ⁻	
241	(6-((2,4-diclorobencil)oxi)-7-propil-1-benzofuran-3-il)acetato de metilo			405,1	

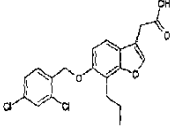
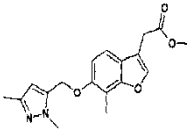
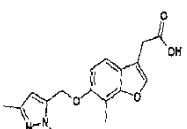
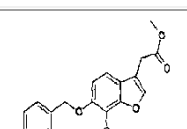
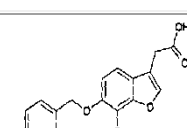
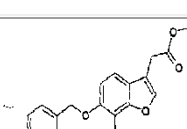
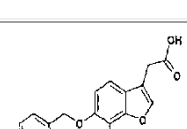
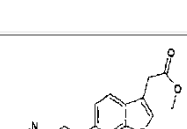
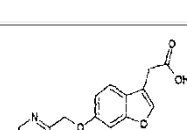
Ej. n.º	Nombre	Estructura	MS		¹ H NMR
			MS (ESI+) : [M+H] ⁺	MS (ESI-) : [M-H] ⁻	
242	Ácido (6-((2,4-diclorobencil)oxi)-7-propil-1-benzofuran-3-il)acético			391,0	
243	(6-((1,3-dimetil-1H-pirazol-5-il)metoxi)-7-metil-1-benzofuran-3-il)acetato de metilo		329,2		
244	Ácido (6-((1,3-dimetil-1H-pirazol-5-il)metoxi)-7-metil-1-benzofuran-3-il)acético		315,1		
245	(6-((2,4-diclorobencil)oxi)-7-metoxi-1-benzofuran-3-il)acetato de metilo			393,1	
246	Ácido (6-((2,4-diclorobencil)oxi)-7-metoxi-1-benzofuran-3-il)acético			379,0	
247	(6-((2,6-dimetilpiridin-3-il)metoxi)-7-metoxi-1-benzofuran-3-il)acetato de metilo		356,2		
248	Ácido (6-((2,6-dimetilpiridin-3-il)metoxi)-7-metoxi-1-benzofuran-3-il)acético		342,1		
249	(6-((3,5-dimetilpirazin-2-il)metoxi)-1-benzofuran-3-il)acetato de metilo				¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 2,54 (3H, s), 2,65 (3H, s), 3,66 (2H, s), 3,72 (3H, s), 5,23 (2H, s), 6,93-7,02 (1H, m), 7,15 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,42 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,53 (1H, s), 8,28 (1H, s).
250	Ácido (6-((3,5-dimetilpirazin-2-il)metoxi)-1-benzofuran-3-il)acético		313,1		

Tabla 26

Ej. n.º	Nombre	Estructura	MS		¹ H NMR
			MS (ESI+) : [M+H] ⁺	MS (ESI-) : [M-H] ⁻	
251	(7-acetil-6-((2,4-diclorobencil)oxi)-1-benzofuran-3-il)acetato de metilo		406,9		
252	Ácido (7-acetil-6-((2,4-diclorobencil)oxi)-1-benzofuran-3-il)acético			391,0	
253	(6-((2,4-diclorobencil)oxi)-7-(1-hidroxietil)-1-benzofuran-3-il)acetato de metilo			407,0	
254	Ácido (6-((2,4-diclorobencil)oxi)-7-(1-hidroxietil)-1-benzofuran-3-il)acético			392,9	
255	(7-acetil-6-((2,6-dimetilpiridin-3-il)metoxi)-1-benzofuran-3-il)acetato de metilo		368,3		
256	Ácido (7-acetil-6-((2,6-dimetilpiridin-3-il)metoxi)-1-benzofuran-3-il)acético		354,2		
257	(6-((2,6-dimetilpiridin-3-il)metoxi)-7-(1-hidroxietil)-1-benzofuran-3-il)acetato de metilo		370,3		
258	Ácido (6-((2,6-dimetilpiridin-3-il)metoxi)-7-(1-hidroxietil)-1-benzofuran-3-il)acético		356,2		
259	(7-cloro-6-((2,6-dimetilpiridin-3-il)metoxi)-1-benzofuran-3-il)acetato de metilo		360,1		

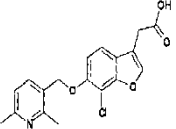
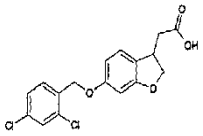
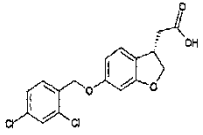
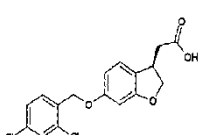
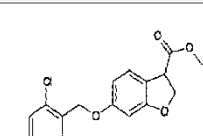
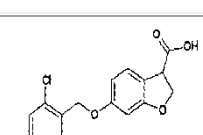
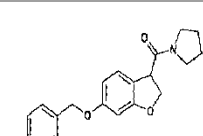
Ej. n.º	Nombre	Estructura	MS		¹ H NMR
			MS (ESI+) : [M+H] ⁺	MS (ESI-) : [M-H] ⁻	
260	Ácido (7-cloro-6-((2,6-dimetilpiridin-3-il)metoxi)-1-benzofuran-3-il)acético		346,0		

Tabla 27

Ej. n.º	Nombre	Estructura	MS		¹ H NMR
			MS (ESI+) : [M+H] ⁺	MS (ESI-) : [M-H] ⁻	
261	Ácido (6-((2,4-diclorobencil)oxi)-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il)acético			351,1	
262	Ácido ((3S)-6-((2,4-diclorobencil)oxi)-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il)acético			351,2	
263	Ácido ((3R)-6-((2,4-diclorobencil)oxi)-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il)acético			351,2	
264	6-((2,4-diclorobencil)oxi)-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-carboxilato de metilo			350,8	
265	Ácido (6-((2,4-diclorobencil)oxi)-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-carboxílico			337,0	
266	(6-((2,4-diclorobencil)oxi)-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il)(pirrolidin-1-il)metanona		392,3		

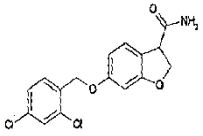
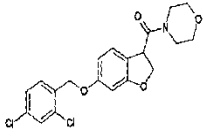
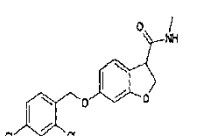
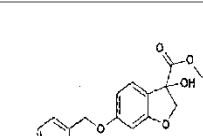
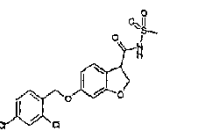
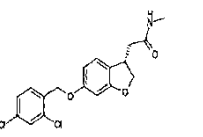
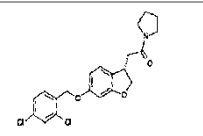
Ej. n.º	Nombre	Estructura	MS		¹ H NMR
			MS (ESI+) : [M+H] ⁺	MS (ESI-) : [M-H] ⁻	
267	6-((2,4-diclorobencil)oxi)-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-carboxamida		338,2		
268	(6-((2,4-diclorobencil)oxi)-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il)(morfolin-4-il)metanona		408,2		
269	6-((2,4-diclorobencil)oxi)-N-metil-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-carboxamida		352,2		
270	6-((2,4-diclorobencil)oxi)-3-hidroxi-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-carboxilato de metilo				¹ HNMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 3,88 (3H, s), 5,11 (2H, s), 5,87 (1H, d, J = 1,5 Hz), 6,38 (1H, d, J = 1,5 Hz), 6,51-6,60 (2H, m), 7,07 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,25-7,31 (1H, m), 7,43 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,49 (1H, d, J = 8,3 Hz), 8,06 (1H, brs).

Tabla 28

Ej. n.º	Nombre	Estructura	MS		¹ H NMR
			MS (ESI+) : [M+H] ⁺	MS (ESI-) : [M-H] ⁻	
271	6-((2,4-diclorobencil)oxi)-N-(metilsulfonil)-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-carboxamida			414,2	
272	2-((3S)-6-((2,4-diclorobencil)oxi)-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il)-N-metilacetamida		366,2		
273	2-((3S)-6-((2,4-diclorobencil)oxi)-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il)-1-(pirrolidin-1-		406,0		

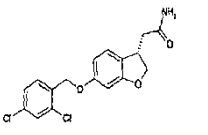
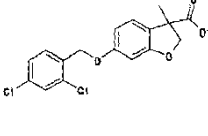
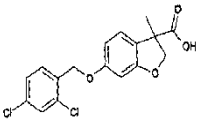
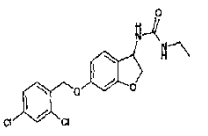
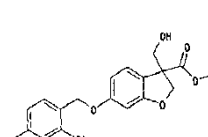
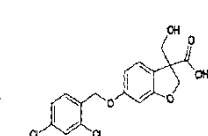
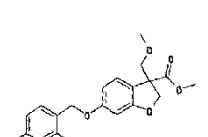
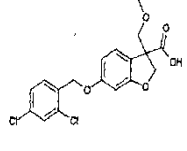
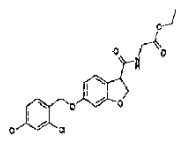
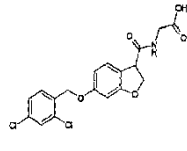
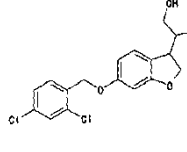
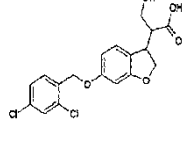
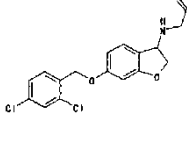
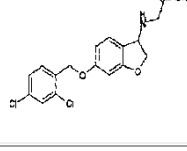
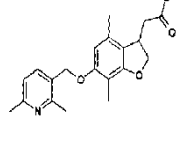
Ej. n.º	Nombre	Estructura	MS		¹ H NMR
			MS (ESI+) : [M+H] ⁺	MS (ESI-) : [M-H] ⁻	
	il)etanona				
274	2-((3S)-6-((2,4-diclorobencil)oxi)-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il)acetamida		352,2		
275	6-((2,4-diclorobencil)oxi)-3-metil-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-carboxilato de metilo			364,9	
276	Ácido 6-((2,4-diclorobencil)oxi)-3-metil-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-carboxílico		353,0		
277	1-(6-((2,4-diclorobencil)oxi)-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il)-3-etilurea				¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 0,98 (3H, t, J = 7,0 Hz), 2,97-3,07 (2H, m), 4,13-4,23 (1H, m), 4,61 (1H, dd, J = 9,8, 7,9 Hz), 5,11 (2H, s), 5,15-5,25 (1H, m), 5,74 (1H, t, J = 5,5 Hz), 6,32 (1H, d, J = 7,2 Hz), 6,52-6,57 (2H, m), 7,17-7,23 (1H, m), 7,48 (1H, dd, J = 8,3, 1,9 Hz), 7,59 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,69 (1H, d, J = 2,3 Hz).
278	6-((2,4-diclorobencil)oxi)-3-(hidroximetil)-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-carboxilato de metilo				¹ HNMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 3,52-3,60 (1H, m), 3,69 (3H, s), 3,94 (1H, dd, J = 10,0, 5,9 Hz), 4,58 (1H, d, J = 9,5 Hz), 4,93 (1H, d, J = 9,5 Hz), 5,09 (2H, s), 5,33 (1H, t, J = 5,3 Hz), 6,48-6,56 (2H, m), 7,17-7,22 (1H, m), 7,48 (1H, dd, J = 8,3, 1,9 Hz), 7,59 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,68 (1H, d, J = 1,9 Hz).
279	Ácido 6-((2,4-diclorobencil)oxi)-3-(hidroximetil)-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-carboxílico			367,3	
280	6-((2,4-diclorobencil)oxi)-3-(metoximetil)-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-carboxilato de metilo				¹ HNMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 3,35 (3H, s), 3,49 (1H, d, J = 9,1 Hz), 3,78 (3H, s), 3,94 (1H, d, J = 8,7 Hz), 4,60 (1H, d, J = 9,4 Hz), 5,07 (2H, s), 5,10 (1H, dd, J = 9,4, 1,1 Hz), 6,45 (1H, d, J = 2,3 Hz), 6,49 (1H, dd, J = 8,3, 2,3 Hz), 7,22 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,27 (1H, dd, J = 8,3, 1,9 Hz), 7,41 (1H, d, J = 1,9 Hz), 7,46 (1H, d, J = 8,3 Hz).

Tabla 29

Ej. n.º	Nombre	Estructura	MS		¹ H NMR
			MS (ESI+) : [M+H] ⁺	MS (ESI-) : [M-H] ⁻	
281	Ácido (6-((2,4-diclorobencil)oxi)-3-(metoximetil)-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-carboxílico			381,1	
282	N-((6-((2,4-diclorobencil)oxi)-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il)carbonil)glicinato de etilo			422,2	
283	N-((6-((2,4-diclorobencil)oxi)-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il)carbonil)glicina			394,0	
284	2-(6-((2,4-diclorobencil)oxi)-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il)-3-hidroxiopropanoato de metilo		397,0		
285	Ácido 2-(6-((2,4-diclorobencil)oxi)-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il)-3-hidroxiopropanoico			381,1	
286	N-(6-((2,4-diclorobencil)oxi)-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il)glicinato de etilo				¹ HNMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 1,27 (3H, t, J = 7,2 Hz), 3,30-3,51 (2H, m), 4,18 (2H, q, J = 7,2 Hz), 4,37-4,58 (3H, m), 5,09 (2H, s), 6,47 (1H, d, J = 2,3 Hz), 6,52 (1H, dd, J = 7,9, 2,3 Hz), 7,22 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,27 (1H, dd, J = 8,3, 2,3 Hz), 7,42 (1H, d, J = 1,9 Hz), 7,47 (1H, d, J = 8,3 Hz).
287	N-(6-((2,4-diclorobencil)oxi)-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il)glicina			366,1	
288	(6-((2,6-dimetilpiridin-3-il)metoxi)-4,7-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il)acetato de metilo		356,2		

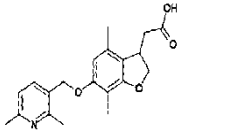
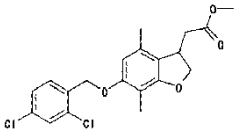
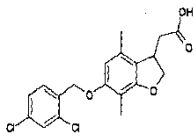
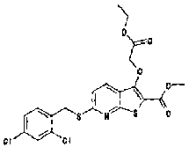
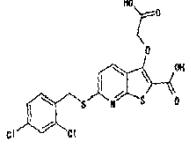
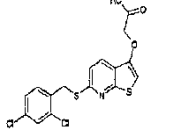
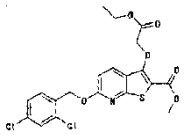
Ej. n.º	Nombre	Estructura	MS		¹ H NMR
			MS (ESI+) : [M+H] ⁺	MS (ESI-) : [M-H] ⁻	
289	Ácido (6-((2,6-dimetilpiridin-3-il)metoxi)-4,7-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il)acético		342,2		
290	(6-((2,4-diclorobencil)oxi)-4,7-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il)acetato de metilo		395,0		

Tabla 30

Ej. n.º	Nombre	Estructura	MS		¹ H NMR
			MS (ESI+) : [M+H] ⁺	MS (ESI-) : [M-H] ⁻	
291	Ácido (6-((2,4-diclorobencil)oxi)-4,7-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il)acético			379,0	
292	6-((2,4-diclorobencil)sulfanil)-3-(2-etoxi-2-oxoetoxi)tieno[2,3-b]piridina-2-carboxilato de metilo		485,9		
293	Ácido 3-(carboximetoxi)-6-((2,4-diclorobencil)sulfanil)tieno[2,3-b]piridina-2-carboxílico		444,1		
294	Ácido ((6-((2,4-diclorobencil)sulfanil)tieno[2,3-b]piridin-3-il)oxi)acético		400,1		
295	6-((2,4-diclorobencil)oxi)-3-(2-etoxi-2-oxoetoxi)tieno[2,3-b]piridina-2-carboxilato de metilo				¹ HNMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 1,27 (3H, t, J = 7,2 Hz), 3,91 (3H, s), 4,22 (2H, q, J = 7,3 Hz), 5,02 (2H, s), 5,53 (2H, s), 6,88 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,24-7,29 (1H, m), 7,44 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,50 (1H, d, J = 8,3 Hz), 8,24 (1H, d, J =

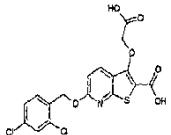
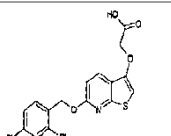
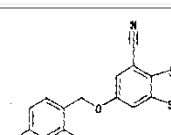
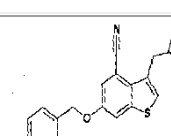
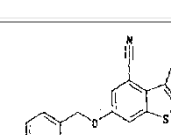
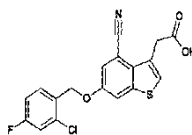
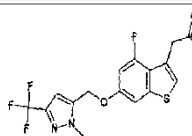
Ej. n.º	Nombre	Estructura	MS		¹ H NMR
			MS (ESI+) : [M+H] ⁺	MS (ESI-) : [M-H] ⁻	
					8,7 Hz).
296	Ácido 3-(carboximetoxi)-6-((2,4-diclorobencil)oxi)tieno[2,3-b]piridina-2-carboxílico		428,0		
297	Ácido ((6-((2,4-diclorobencil)oxi)tieno[2,3-b]piridin-3-il)oxi)acético		383,9		
298	(4-ciano-6-((2,4-diclorobencil)oxi)-1-benzotiofen-3-il)acetato de metilo				¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 3,65 (3H, s), 4,05-4,20 (2H, m), 5,29 (2H, s), 7,50 (1H, dd, J = 8,3, 2,2 Hz), 7,63-7,75 (4H, m), 8, 15 (1H, d, J = 2,5 Hz).
299	Ácido (4-ciano-6-((2,4-diclorobencil)oxi)-1-benzotiofen-3-il)acético			390,1	
300	(6-((2-cloro-4-fluorobencil)oxi)-4-ciano-1-benzotiofen-3-il)acetato de metilo				¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 3,65 (3H, s), 4,04-4,20 (2H, m), 5,27 (2H, s), 7,30 (1H, td, J = 8,5, 2,6 Hz), 7,55 (1H, dd, J = 8,9, 2,6 Hz), 7,66-7,76 (3H, m), 8,16 (1H, d, J = 2,5 Hz).

Tabla 31

Ej. n.º	Nombre	Estructura	MS		¹ H NMR
			MS (ESI+) : [M+H] ⁺	MS (ESI-) : [M-H] ⁻	
301	Ácido (6-((2-cloro-4-fluorobencil)oxi)-4-ciano-1-benzotiofen-3-il)acético				¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 3,98-4,11 (2H, m), 5,27 (2H, s), 7,29 (1H, td, J = 8,5, 2,6 Hz), 7,54 (1H, dd, J = 8,8, 2,6 Hz), 7,63-7,77 (3H, m), 8,14 (1H, d, J = 2,5 Hz), 11,80-13,23 (1H, m).
302	(4-fluoro-6-((1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metoxi)-1-benzotiofen-3-il)acetato de metilo		403,0		

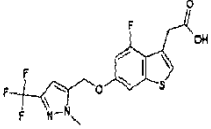
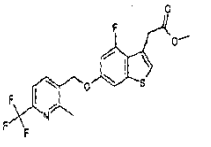
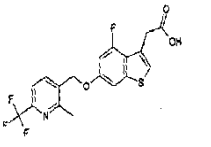
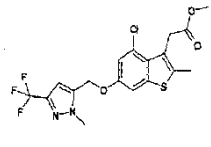
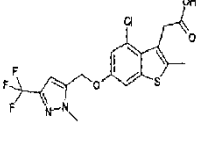
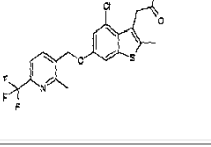
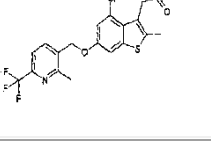
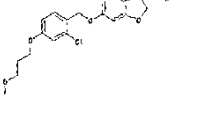
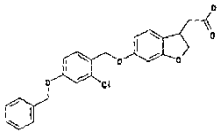
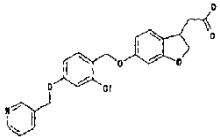
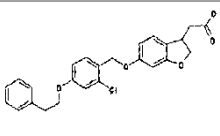
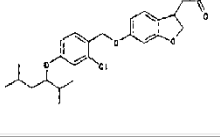
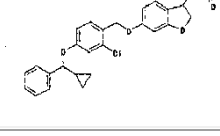
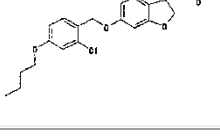
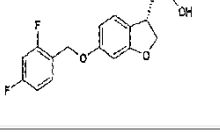
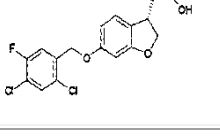
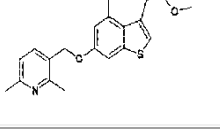
Ej. n.º	Nombre	Estructura	MS		¹ H NMR
			MS (ESI+) : [M+H] ⁺	MS (ESI-) : [M-H] ⁻	
303	Ácido (4-fluoro-6-((1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metoxi)-1-benzotiofen-3-il)acético		389,2		
304	(4-fluoro-6-((2-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il)metoxi)-1-benzotiofen-3-il)acetato de metilo		414,2		
305	Ácido (4-fluoro-6-((2-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il)metoxi)-1-benzotiofen-3-il)acético		400,2		
306	(4-cloro-2-metil-6-((1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metoxi)-1-benzotiofen-3-il)acetato de metilo		433,1		
307	Ácido (4-cloro-2-metil-6-((1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metoxi)-1-benzotiofen-3-il)acético		419,0		
308	(4-cloro-2-metil-6-((2-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il)metoxi)-1-benzotiofen-3-il)acetato de metilo		444,0		
309	Ácido (4-cloro-2-metil-6-((2-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il)metoxi)-1-benzotiofen-3-il)acético		430,1		
310	Ácido (6-((2-cloro-4-(3-metoxipropoxi)bencil)oxi)-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il)acético			405,1	

Tabla 32

Ej. n.º	Nombre	Estructura	MS		¹ H NMR
			MS (ESI+) : [M+H] ⁺	MS (ESI-) : [M-H] ⁻	
311	Ácido (6-((4-(benciloxi)-2-clorobencil)oxi)-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il)acético			423,1	1
312	Ácido (6-((2-cloro-4-(piridin-3-ilmetoxi)bencil)oxi)-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il)acético			424,1	
313	Ácido (6-((2-cloro-4-(2-feniletoksi)bencil)oxi)-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il)acético			437,1	
314	Ácido (6-((2-cloro-4-((2,5-dimetilhexan-3-il)oxi)bencil)oxi)-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il)acético			445,2	
315	Ácido (6-((2-cloro-4-(ciclopropil(fenil)metoxi)bencil)oxi)-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il)acético			463,1	
316	Ácido (6-((4-butoxi-2-clorobencil)oxi)-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il)acético			389,1	
317	Ácido ((3S)-6-((2,4-difluorobencil)oxi)-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il)acético		321,0		
318	Ácido ((3S)-6-[(2,4-dicloro-5-fluorobencil)oxi]-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il)acético		369,1		
319	(4-ciano-6-((2,6-dimetilpiridin-3-il)metoxi)-1-benzotiofen-3-il)acetato de metilo		367,1		

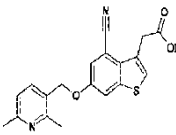
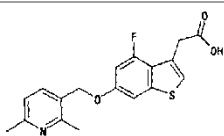
Ej. n.º	Nombre	Estructura	MS		¹ H NMR
			MS (ESI+) : [M+H] ⁺	MS (ESI-) : [M-H] ⁻	
320	Ácido (4-ciano-6-((2,6-dimetilpiridin-3-il)metoxi)-1-benzotiofen-3-il)acético		353,2		

Tabla 33

Ej. n.º	Nombre	Estructura	MS		¹ H NMR
			MS (ESI+) : [M+H] ⁺	MS (ESI-) : [M-H] ⁻	
321	Ácido (6-((2,6-dimetilpiridin-3-il)metoxi)-4-fluoro-1-benzotiofen-3-il)acético		346,2		

Ejemplo experimental 1

5 Construcción de plásmido que expresa GOAT

Se amplificó el ADNc de GOAT humano (n.º de acceso: EU518495) mediante PCR, lo que incluye la reacción de (1) 98 °C, 1 minuto, (2) 35 repeticiones de 98 °C, 10 segundos-65 °C, 15 segundos-72 °C, 80 segundos y (3) 72 °C, 5 minutos, con la biblioteca de ADNc de estómago humano (Takara Bio) como plantilla y ADN polimerasa Pyrobest (Takara Bio). El fragmento amplificado se trató con enzimas de restricción, se insertó en sitios Stu I/Not I de pFastBac1 (Invitrogen) mediante el uso de Ligation High (TOYOBO) y se transfectó en ECOS JM109 (Nippon Gene) para producir pFB/hGOAT.

Producción de baculovirus y preparación de fracción microsómica de células de insectos

Se utilizó el sistema de expresión de baculovirus BacToBac (Invitrogen) para la preparación de baculovirus de pFB/hGOAT. El título del virus se midió mediante PCR en tiempo real con SYBR Green (Takara Bio). Se infectaron las células Sf9 con el baculovirus obtenido a una multiplicidad de infección (MOI) = 0,2, y se cultivaron durante 70 horas. Se recuperaron las células Sf9, se suspendieron en un amortiguador de suspensión (TBS (NaCl 0,3 M), DTT 1 mM, EDTA 1 mM, Complete (Roche) (1 comprimido/50 mL)), y las células se alteraron dos veces en hielo a 20 000 rpm durante 30 segundos mediante un homogeneizador Polytron. La solución de alteración celular se centrifugó a 1000 rpm durante 10 minutos a 4 °C, el sobrenadante se ultracentrifugó adicionalmente a 40 000 rpm durante 30 minutos a 4 °C y se recuperó el precipitado. Se suspendió el precipitado obtenido en el amortiguador de suspensión utilizado anteriormente para obtener una fracción microsómica que exprese GOAT humano. El nivel de proteínas se midió mediante el reactivo de ensayo de proteínas BCA (PIERCE).

Medición de actividad enzimática mediante el método HTRF

Se incubaron una solución del compuesto (2 µL) diluida con un amortiguador de ensayo que contiene Tris-HCl 50 mM (pH 7,5), TWEEN20 0,5 % y Complete hasta 15 % DMSO y 90 µg/mL de fracción microsómica que expresa GOAT humano (2 µL) a temperatura ambiente durante 20 minutos, luego, se agregaron una solución mixta del sustrato (2 µL) que contiene octanoil-CoA (CHEM-IMPLEX) 30 µM y grelina-biotina 3 µM (Gly- Ser-Ser- Phe- Leu-Ser- Pro- Glu- His- Gln- Arg- Val- Gln- Gln-Arg-Lys- Glu- Ser- Lys- Lys- Pro- Pro- Ala- Lys- Leu- Gln- Pro-Arg-ácido aminocaproico épsilon-biotina (síntesis a medida de Greiner)) a una placa blanca de 384 pocillos de poco volumen (Greiner). Luego de la reacción, durante 20 minutos, se agregaron 2 µL de amortiguador de citrato (pH3) (solución mixta de ácido cítrico 0,1 M (39,8 mL) y Na₂HPO₄ 0,2 M (10,2 mL)), 2 µL de anticuerpo anti- grelina activa (producida en ratones) 25 nM, 5 µL de Eu(K)-IgG antirratón Pab (Cis Bio) diluidos 100 veces con amortiguador de detección HTRF (Cis Bio) y 5 µL de estreptavidina-Xlent (Cis Bio) diluido 66,6 veces con amortiguador de detección HTRF (Cis Bio).

Bio). Luego de la incubación a temperatura ambiente durante 1 hora o más, se midieron los valores de fluorescencia a 620 nm y 665 nm mediante Envision (PerkinElmer). Se calcularon los datos [(señal de 665 nm/señal de 620 nm) $\times 10^4$], y se demostró la actividad inhibitoria contra GOAT humano a partir de los datos, donde 0 % de control corresponde al caso sin compuesto y 100 % de control al caso sin enzima. Los resultados se muestran en la Tabla 34.

5

Tabla 34

Ej. n.º	Inhibición de GOAT (%) a 10 μ M
1	69
2	99,2
3	92,8
4	99
5	84,4
6	103
7	94,7
8	95,6
9	93,8
10	99,2
11	95,2
12	104
13	96,5
14	107
15	91,6
16	101
17	88,9
18	98,2
21	100
22	105
23	62,8
24	105
25	97,4

ES 2 640 258 T3

Ej. n.º	Inhibición de GOAT (%) a 10 µM
26	105
27	92,7
28	105
29	88,1
30	106
31	103
32	103
33	96,1
34	104
35	94
36	106
37	98,9
38	107
39	88,6
40	106
42	100
43	92,7
44	102
45	68,7
46	103
50	99
52	79
53	56
54	86
55	95
56	97

ES 2 640 258 T3

Ej. n.º	Inhibición de GOAT (%) a 10 µM
80	99,3
83	83
84	67
135	93,1
137	97,3
138	83,2
140	100
182	97,3
183	83,1
196	73
197	69
198	59
262	93
263	86
279	81
281	85
289	94,8
291	96,2
302	99,9
303	104
304	94,9
305	102
306	99,5
307	106
308	51,5
309	103

Formulación del Ejemplo 1 (producción de cápsulas)

1) compuesto del Ejemplo 1	30 mg
2) celulosa en polvo finamente dividido	10 mg
3) lactosa	19 mg
4) estearato de magnesio	1 mg
	total 60 mg

Se mezclaron 1), 2), 3) y 4) y con ellos se llenó una cápsula de gelatina.

Formulación del Ejemplo 2 (producción de comprimidos)

1) compuesto del Ejemplo 1	30 g
2) lactosa	50 g
3) almidón de maíz	15 g
4) carboximetilcelulosa de calcio	44 g
5) estearato de magnesio	1 g
1000 comprimidos	total 140 g

5

La cantidad total de 1), 2) y 3) y 4) (30 g) se amasa con agua, se seca al vacío y se tamiza. El polvo tamizado se mezcla con 4) (14 g) y 5) (1 g), y la mezcla se perfora con una máquina para elaborar comprimidos, de manera que se obtienen 1000 comprimidos que contienen 30 mg del compuesto del Ejemplo 1 por comprimido.

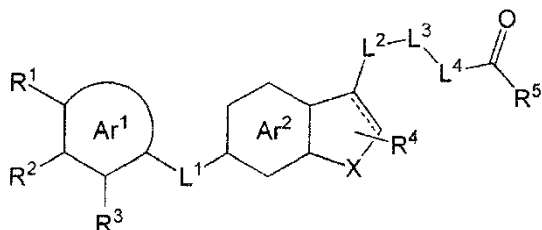
Aplicabilidad industrial

- 10 El compuesto de la presente invención tiene una actividad inhibitoria de GOAT superior, lo que es útil para la profilaxis o el tratamiento de la obesidad, diabetes, hiperlipidemia, síndrome metabólico, esteatosis hepática no alcohólica, esteatohepatitis, sarcopenia, control del apetito, dependencia al alcohol o drogodependencia, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, demencia cerebrovascular, ictus, infarto cerebral, cardiopatía, algunos tipos de tumores (por ejemplo, cáncer de próstata, cáncer de mama, etc.).

15

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado por la fórmula (I):



5 en donde

el anillo Ar^1 es benceno o un heterociclo aromático de 5 o 6 miembros, cada uno de los cuales se encuentra opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados de

- (1) un átomo halógeno y
- (2) un grupo alquilo C_{1-6} ;

10 el anillo Ar^2 es benceno o un heterociclo aromático de 6 miembros, cada uno de los cuales se encuentra opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados de

- (1) un átomo de halógeno,
- (2) un grupo ciano,

15 (3) un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un átomo halógeno y un grupo hidroxilo,

- (4) un grupo alcoxi C_{1-6} ;
- (5) un grupo alqueno C_{2-6} ,
- (6) un grupo cicloalquilo C_{3-10} ,
- (7) un grupo formilo,

20 (8) un grupo alquilo C_{1-6} -carbonilo,

(9) un grupo carbamoilo opcionalmente monosustituido o disustituido con grupos alquilo C_{1-6} ,

(10) un grupo arilo C_{6-10} opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos halógenos y

(11) un grupo heterocíclico aromático opcionalmente sustituido para 1 a 3 alquilo C_{1-6} ;

25 es un enlace simple o un enlace doble;

L^1 es un grupo representado por la fórmula: $-L^{1A}-L^{1B}-$ (en donde L^{1A} es CH_2 opcionalmente sustituido con grupos alquilo C_{1-3} y L^{1B} es O, S, SO, SO_2 o CH_2).

cada uno de L^2 y L^4 es independientemente un enlace o un grupo alqueno C_{1-3} opcionalmente sustituido con grupos hidroxilo;

30 L^3 es un enlace, O, S o NR^6 , en donde R^6 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C^{1-6} opcionalmente sustituido;

X es O, S o SO_2 ;

R^1 es

(1) un átomo de halógeno,

35 (2) un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos halógenos o

- (3) un grupo alcoxi C₁₋₁₀ opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un grupo alcoxi C₁₋₆;
 R^2 es un átomo de hidrógeno o se encuentra ausente;
 R^3 es
 (1) un átomo de halógeno,
- 5 (2) un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos halógenos;
 (3) un grupo alcoxi C₁₋₁₀ o
 (4) un grupo amino,
 R^4 es
 (1) un átomo de hidrógeno,
- 10 (2) un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de
 (i) un grupo hidroxilo y
 (ii) un grupo alcoxi C₁₋₆;
 (3) un grupo hidroxilo o
 (4) $-\text{CO}-R^7$ en donde
- 15 R^7 es
 (1) un grupo hidroxilo o
 (2) un grupo alcoxi C₁₋₆ o
 (3) un grupo amino opcionalmente monosustituido o disustituido con grupos alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituidos con 1 a 3 grupos alcoxi C₁₋₆ y
- 20 R^5 es
 (1) $-\text{OR}^{8A}$, en donde R^{8A} es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₆, o
 (2) $-\text{NR}^{8B}\text{R}^{8C}$
 en donde
 R^{8B} es
- 25 (1) un átomo de hidrógeno,
 (2) un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un grupo carboxilo, un grupo hidroxilo y un grupo alcoxi C₁₋₆-carbonilo, o
 (3) $-\text{SO}_2-\text{R}^9$, en donde R^9 es un grupo alquilo C₁₋₆ y
 R^{8C} es
- 30 (1) un átomo de hidrógeno o
 (2) un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un grupo carboxilo, un grupo hidroxilo y un grupo alcoxi C₁₋₆-carbonilo, o R^{8B} y R^{8C} combinados forman, junto con el átomo de nitrógeno adyacente, un heterociclo que contiene nitrógeno de 5 o 6 miembros,
 o una sal de este.
- 35 **2.** El compuesto de la reivindicación 1, el que es ácido (4-cloro-6-((1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metoxi)-1-benzotiofen-3-il)acético o una sal de este.
- 3.** El compuesto de la reivindicación 1, el que es ácido (4,7-dicloro-6-((2-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il)metoxi)-1-benzotiofen-3-il)acético o una sal de este.
- 4.** Un medicamento que comprende el compuesto o la sal de la reivindicación 1.

5. El medicamento de la reivindicación 4, el que es un inhibidor de grelina O-aciltransferasa.
6. El medicamento de la reivindicación 4, el que es un agente de reducción del peso corporal.
7. El medicamento de la reivindicación 4, el que es un agente para la profilaxis o el tratamiento de la obesidad.
8. El compuesto o sal de la reivindicación 1, para el uso en la profilaxis o el tratamiento de la obesidad.